



DẬY THÌ SỚM (phần 2)

BS. Nguyễn An Nghĩa

Bộ môn Nhi – Đại học Y Dược TP HCM

TIẾP CẬN

Nguyên tắc cơ bản

Khi bắt tay vào đánh giá một trường hợp dậy thì sớm, cần lưu ý những câu hỏi sau:

- Đối tượng nào cần được đánh giá? Cần đánh giá cẩn thận trẻ có dấu hiệu phát triển giới tính thứ phát trước 8 tuổi ở nữ và 9 tuổi ở nam. Mức độ đánh giá càng tăng cao khi tuổi biểu hiện dậy thì càng sớm
- Nguyên nhân của dậy thì sớm là trung ương hay ngoại biên?
- Tình huống dậy thì sớm này có liên quan với mức androgen hay estrogen trong máu tăng quá cao hay không?

Đánh giá ban đầu

Đánh giá một bệnh nhân nghi ngờ dậy thì sớm luôn được bắt đầu bằng việc khai thác bệnh sử, tiền căn và khám lâm sàng cẩn thận, sau đó đo độ trưởng thành xương để xác định các trường hợp gia tăng ngưỡng phát triển đơn thuần.

- Bệnh sử: tập trung vào thời điểm đầu tiên ghi nhận biểu hiện dậy thì ở trẻ, đồng thời ở cả bố, mẹ và anh chị em ruột. Thêm vào đó, khai thác các bằng chứng cho thấy có tăng tốc độ tăng trưởng, bệnh lý hệ thần kinh trung ương hay chấn thương trước đó, tiền căn tiếp xúc estrogen hay androgen ngoại sinh, biểu hiện nhúcc đầu, đau bụng, co giật
- Khám lâm sàng: chiều cao, cân nặng, tốc độ tăng chiều cao (cm/năm). Cần lưu ý thêm một số điểm khác khi khám như soi đáy mắt (TALNS), đo thị trường

(u nã), khám da tìm đốm sắc tố màu cà phê sữa

- Phân độ dậy thì
- Đánh giá tuổi xương

Đánh giá nâng cao

Một khi chẩn đoán dậy thì sớm đã được xác định, cần tiếp tục thực hiện các đánh giá nâng cao cần thiết để tìm nguyên nhân và hướng điều trị. Xét nghiệm đo LH cơ bản và mức LH sau GnRH giúp phân biệt GDPP với GIPP.

Đo mức LH sau kích thích GnRH

- Đối với GIPP, LH và FSH thấp ở mức cơ bản và không tăng sau kích thích GnRH
- Đối với GDPP, mức LH và FSH thường đạt ngưỡng dậy thì và sẽ gia tăng thêm sau kích thích GnRH. Đỉnh LH > 5-8 UI/L gợi ý GDPP.

Các xét nghiệm hình ảnh học và xét nghiệm khác
Với bệnh nhân GDPP, MRI não cần thiết để phát hiện sang thương vùng hạ đồi. Chức năng tuyến giáp cần được kiểm tra nếu có biểu hiện của nhược giáp. Bệnh nhân đã xạ trị hệ thần kinh trung ương cần được đo mức GH. Chẩn đoán GDPP vô căn là chẩn đoán loại trừ.

Với bệnh nhân GIPP, cần thực hiện các xét nghiệm đo testosterone, estradiol, cortisol, DHEAS, 17-hydroxyprogesterone trong máu, siêu âm bụng.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị GDPP

Quyết định điều trị: quyết định điều trị GDPP phụ thuộc vào nguyên nhân tiềm ẩn và tốc độ trưởng thành giới tính. Nếu nguyên nhân được xác định do một sang thương hệ thần kinh trung ương, việc điều trị sẽ tập trung vào nguyên nhân gây bệnh. Nếu không xác định được nguyên nhân hay một điều trị cụ thể, việc quyết định khi nào điều trị sẽ phụ thuộc vào mức độ trưởng thành giới tính cũng như ước lượng chiều cao so với người lớn.



Một trong ba triệu chứng của hội chứng McCune Albright

Trẻ có biểu hiện dậy thì từ lứa tuổi nhỏ với tốc độ tiến triển nhanh sẽ cốt hóa xương ở lứa tuổi sớm hơn bình thường, do đó, trẻ sẽ đạt chiều cao khá thấp khi trưởng thành. Vì thế, ở các bệnh nhi này, việc điều trị kịp thời sẽ giúp trẻ có được chiều cao bình thường.

Trẻ có biểu hiện dậy thì trễ hơn và đã trải qua giai đoạn phát triển chiều cao đỉnh sẽ tăng trưởng chậm trong thời gian kế tiếp, lúc này việc trị liệu nhằm mục đích làm chậm việc tăng trưởng nhiều hơn nữa. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng việc điều trị cũng sẽ làm trì hoãn cốt hóa xương.

Trẻ GDPP khi gần đến tuổi dậy thì bình thường hoặc có tốc độ dậy thì tiến triển chậm có thể không cần điều trị.

Nếu chiều cao tiên đoán (dựa trên việc đo lường tốc độ tăng chiều cao) >150cm ở trẻ nữ và trên 160cm ở trẻ nam đồng thời các vấn đề xã hội có thể tiên liệu trước chỉ ở mức rất nhỏ, bệnh nhi nên được theo dõi trong vài tháng, thậm chí nhiều hơn nữa, trước khi quyết định điều trị thay thế GnRH nhiều năm.

Các thuốc đồng vận với GnRH (GnRHa) [1, 2]

Với GDPP, trị liệu với các thuốc đồng vận GnRH là một trị liệu an toàn và hiệu quả. GnRH làm chậm diễn tiến dậy thì và cải thiện chiều cao so với chiều cao ước tính trước điều trị.

Hiệu quả của các thuốc đồng vận với GnRH có thể theo dõi dễ dàng nhờ đo sự giảm nồng độ LH 30 phút sau khi tiêm LHRH. Độ dày xương có thể giảm trong quá trình điều trị kéo dài và nên được theo dõi.

Điều trị với GnRH dường như không có ảnh hưởng kéo dài nào trên trục tuyến yên-tuyến sinh dục.

Một số loại GnRH đang được sử dụng bao gồm Leuprorelin, Tryptorelin, Goserelin, được điều chế dưới dạng phóng thích chậm 1 tháng hoặc 3 tháng. Dạng cấy dưới da tác dụng kéo dài 12 tháng (Histrelin) chỉ mới được sử dụng tại Hoa Kỳ^[2]. Các loại thuốc tác dụng ngắn dạng xịt mũi, 1-3 lần/ngày, có hiệu quả ức chế tiết gonadotropin không cao.

Cơ sở lý luận của việc điều trị GnRH dựa vào tính đáp ứng của tuyến yên đối với GnRH, đáp ứng này phụ thuộc kiểu tiếp xúc liên tục hơn là ngắt quãng. Khi điều trị GnRH, sau thời gian đầu đáp ứng tăng tiết LH và FSH, các thụ thể gonadotropin của tuyến yên trở nên mất nhạy cảm với GnRH dẫn đến hậu quả giảm tiết LH và FSH^[2].

Điều trị GIPP

Việc điều trị các trường hợp này tập trung vào bệnh lý nền tiềm ẩn

- Trẻ với u tinh hoàn, tuyến thượng thận, buồng trứng cần được phẫu thuật. Trẻ với u chế tiết hCG cần phối hợp phẫu thuật, xạ trị, hóa trị tùy thuộc vào vị trí và đặc tính mô học^[3].
- Trẻ có khiếm khuyết rõ ràng trong quá trình tổng hợp steroid thượng thận nên được điều trị với liệu pháp glucocorticoid^[3].
- Trẻ mắc MAS hay dậy thì sớm thể không phụ thuộc gonadotropin có tính chất gia đình nên được điều trị với các thuốc ức chế tổng hợp steroid tuyến sinh dục hoặc ức chế hoạt động của steroid tuyến sinh dục hơn là phẫu thuật nhằm bảo tồn khả năng sinh sản^[3].
- **Hội chứng McCune-Albright**^[4]: ở trẻ nữ mắc MAS, testolactone, chất có khả năng ức chế quá trình thơm hóa chuyển androgen thành estrogen, ít nhiều có hiệu quả trong việc làm giảm tái phát nang buồng

trứng, do đó làm chậm tiến trình dậy thì. Tuy nhiên, một báo cáo gần đây cho thấy có sự giảm đáng kể hiệu quả điều trị theo thời gian.

Các hướng điều trị khác dành cho trẻ nữ MAS nhằm tìm cách ngăn chặn hiệu quả của estrogen trên cơ quan đích. Điều trị với thuốc kháng estrogen tamoxifen có hiệu quả làm giảm xuất huyết âm đạo, nhưng các nghiên cứu về hiệu quả lâu dài như trên tăng trưởng xương vẫn còn thiếu. Loạn sản sụn của xương, gây ra đau xương và tăng nguy cơ gãy xương, dường như cải thiện với điều trị biphosphonate pamidronate. To đầu chi trong MAS có cải thiện với điều trị pegvisomant.

Rất hiếm gặp, trẻ nam cũng có thể mắc MAS, trong các trường hợp này thường có tình trạng sản xuất quá mức testosterone. Vài nghiên cứu ghi nhận việc phối hợp điều trị một thuốc kháng androgen với một chất ức chế quá trình thơm hóa có thể mang lại hiệu quả tích cực. Tuy nhiên, do đặc tính hiếm hoi của bệnh, các thông tin về hiệu quả điều trị còn rất hạn chế.

Dậy thì sớm ở trẻ nam có tính chất gia đình^[5]:

được điều trị bằng cách phối hợp spironolactone (ức chế hoạt động androgen) và testolactone (chặn quá trình chuyển androgen thành estrogen).

Ketoconazole, một chất ức chế tổng hợp androgen, cũng có hiệu quả điều trị. Lưu ý rằng thuốc này có thể làm giảm nồng độ cortisol trong máu và có liên quan với độc gan^[6].

Cả hai điều trị trên (ketoconazole hay spironolactone/testolactone) kết hợp với đồng vận GnRH, đều có thể



bình thường hóa tốc độ tăng trưởng trong thời gian dài, tuy nhiên hiệu quả trên chiều cao trưởng thành vẫn chưa có những con số cụ thể. GDPP thứ phát có thể xuất hiện trong quá trình điều trị và đòi hỏi liệu pháp đồng vận GnRH [6].

Dậy thì sớm thể không hoàn toàn - bệnh nhân ở thể này không cần điều trị, nhưng cần được theo dõi đều đặn do có một số trường hợp sẽ diễn tiến đến GDPP.

Thuật ngữ Việt- Anh

- Hormone kích thích phóng thích gonadotropin (gonadotropin releasing hormone - GnRH)
- Hormone hoàng thể hóa (luteinizing hormone - LH)
- Hormone kích thích nang noãn (follicle stimulating hormone - FSH)
- Dậy thì sớm phụ thuộc gonadotropin (Gonadotropin-dependent precocious puberty - GDPP)
- Dậy thì sớm không phụ thuộc gonadotropin (Gonadotropin-independent precocious puberty - GIPP)

- Hamartome vùng củ xám (tuber cinerium hamartoma)
- Động kinh thể cười (gelastic seizures)
- Hội chứng McCune-Albright (McCune-Albright Syndrome - MAS)
- Các thuốc đồng vận với GnRH (GnGH agonists - GnRHa)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rosenfield, R., Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs. J Pediatr, 1994. 124: p.989.
2. D Mul, I A Hughes, The use of GnRH agonists in precocious puberty. European Journal of Endocrinology, 2008. 159: p. S3-S8.
3. Paul Saenger, M., Overview of precocious puberty. UptoDate 17.1, 2009.
4. Marshall, WA, Tanner, JM, Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child, 1969(44): p. 291 .
5. Marshall, WA, Tanner, JM, Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child, 1970(45): p. 13.
6. Soriano-Guillen, L, Lahlou, N, Chauvet, G, et al, Adult height after ketoconazole treatment in patients with familial male-limited precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90: p. 147.

