

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LÊ NGỌC DUY

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,  
CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
DẬY THÌ SỚM TRUNG ƯƠNG**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2018**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

LÊ NGỌC DUY

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,  
CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
DẠY THÌ SỚM TRUNG ƯƠNG**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Lê Thanh Hải

**HÀ NỘI - 2018**

## LỜI CẢM ƠN

*Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đối với Phó Giáo sư, Tiến sĩ Lê Thanh Hải, người thầy đã tận tụy dạy dỗ, hướng dẫn, động viên tôi trong thời gian học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận án.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới Tiến sĩ, bác sĩ Vũ Chí Dũng, trưởng khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền, người thầy, người anh luôn tận tình chỉ bảo, hướng dẫn, động viên và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận án.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đối với Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, các Thầy, Cô Bộ môn Nhi, các Thầy, Cô và các cán bộ nhân viên Phòng quản lý Đào tạo Sau Đại học Trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ tôi tận tình và dành cho tôi sự động viên quý báu trong quá trình làm luận án.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đối với Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương, các Thầy, Cô, các đồng nghiệp và toàn thể nhân viên Khoa Cấp cứu - chống độc, Khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền, Khoa Sinh hóa, Phòng Kế hoạch Tổng hợp và các đồng nghiệp của Bệnh viện Nhi Trung ương đã giúp đỡ, tạo điều kiện và cổ vũ tôi hoàn thành luận án.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới các Giáo sư, Phó Giáo sư, Tiến sĩ, các Thầy, Cô là thành viên của Hội đồng bảo vệ luận án cấp Bộ môn, cấp Trường, các nhà khoa học tham gia phản biện độc lập vì những ý kiến góp ý và chỉ bảo quý báu để tôi hoàn thiện luận án.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn các bệnh nhi và các gia đình bệnh nhi, những người đã góp phần lớn nhất cho sự thành công của luận án.*

*Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới gia đình gồm bố mẹ, anh chị em và vợ con tôi vì những hy sinh và luôn động viên tôi trong quá trình làm việc, học tập và nghiên cứu.*

*Hà Nội, ngày 10 tháng 03 năm 2018*

**Lê Ngọc Duy**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Lê Ngọc Duy, nghiên cứu sinh khoá 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Lê Thanh Hải.

2. Nghiên cứu này không trùng lặp với bất kì nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin nghiên cứu hoàn toàn chính xác, trung thực, khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 10 tháng 03 năm 2018*

**Lê Ngọc Duy**

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DHEAS	Dehydroepiandrosterone sulfate
DTS	Dậy thì sớm
DTSTU	Dậy thì sớm trung ương
FSH	Follicle stimulating hormone (Hormon kích thích nang trứng)
GH	Growth hormone (Hormon tăng trưởng)
GnRH	Gonadotropin releasing hormone (Hormon giải phóng hormon hướng sinh dục)
GnRH <sub>a</sub>	Gonadotropin releasing hormone agonist (Chất đồng vận giải phóng hormon hướng sinh dục)
hCG	Human chorionic gonadotropin
LH	Luteinizing hormone (Hormon kích thích hoàng thể)
MAS	McCune - Albright Syndrome (Hội chứng McCune - Albright)
MRI	Magnetic resonance imaging (Chụp cộng hưởng từ)
TSTTBS	Tăng sản thượng thận bẩm sinh

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN</b> .....	<b>3</b>
1.1. Lịch sử nghiên cứu dậy thì sớm trên thế giới và Việt Nam.....	3
1.2. Định nghĩa và phân loại dậy thì sớm .....	5
1.2.1. Định nghĩa .....	5
1.2.2. Phân loại .....	5
1.3. Dịch tễ học dậy thì sớm trung ương .....	8
1.3.1. Tần suất .....	8
1.3.2. Chứng tộc .....	9
1.3.3. Giới tính .....	9
1.3.4. Tuổi .....	9
1.4. Sinh lý học quá trình dậy thì.....	10
1.4.1. Cơ chế dậy thì.....	10
1.4.2. Những biến đổi của cơ thể trong quá trình dậy thì .....	11
1.4.3. Thay đổi tâm sinh lý trong quá trình dậy thì.....	13
1.5. Nguyên nhân của dậy thì sớm trung ương .....	15
1.5.1. Dậy thì sớm trung ương vô căn .....	15
1.5.2. Tổn thương hệ thần kinh trung ương.....	15
1.5.3. Nguyên nhân do di truyền.....	16
1.5.4. Phơi nhiễm steroid sinh dục quá mức.....	17
1.6. Đặc điểm lâm sàng các giai đoạn dậy thì.....	17
1.6.1. DTS ở trẻ gái .....	17
1.6.2. DTS ở trẻ trai .....	18
1.7. Những thay đổi nồng độ hormon trong quá trình dậy thì. ....	19
1.7.1. Hormon hướng sinh dục.....	19

1.7.2. Hormon sinh dục.....	21
1.7.3. Các hormon giáp trạng.....	21
1.7.4. Các tiền chất steroid thượng thận.....	21
1.7.5. Human chorionic gonadotropin (hCG).....	22
1.8. Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.....	22
1.8.1. Chụp X-quang tuổi xương.....	22
1.8.2. Chụp cộng hưởng từ sọ não.....	23
1.8.3. Siêu âm tử cung - buồng trứng.....	23
1.9. Điều trị dậy thì sớm trung ương.....	24
1.9.1. Điều trị ngoại khoa và tia xạ.....	24
1.9.2. Điều trị nội khoa.....	25
1.10. Tiên lượng của dậy thì sớm trung ương.....	37
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>39</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	39
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	40
2.2.1. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 1.....	40
2.2.2. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 2.....	41
2.3. Các biến số nghiên cứu.....	41
2.3.1. Đặc điểm chung.....	41
2.3.2. Các biến số nghiên cứu cho mục tiêu 1.....	42
2.3.3. Các biến số nghiên cứu cho mục tiêu 2.....	44
2.4. Kỹ thuật tiến hành xác định các biến số nghiên cứu.....	44
2.4.1. Kỹ thuật thu thập số liệu cho mục tiêu 1.....	44
2.4.2. Kỹ thuật thu thập số liệu cho mục tiêu 2.....	54
2.5. Xử lý số liệu.....	57

2.6. Đạo đức nghiên cứu .....	58
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>59</b>
3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu .....	59
3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới .....	59
3.1.2. Thời gian chẩn đoán.....	62
3.1.3. Lý do đến khám .....	63
3.1.4. Tiền sử.....	64
3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nguyên nhân .....	65
3.2.1. Đặc điểm lâm sàng ở trẻ trai. ....	65
3.2.2. Đặc điểm lâm sàng ở trẻ gái.....	67
3.2.3. Kết quả xét nghiệm.....	69
3.2.4. Nguyên nhân của dậy thì sớm trung ương.....	71
3.3. Kết quả điều trị trẻ gái dậy thì sớm trung ương vô căn.....	78
3.3.1. Hiệu quả điều trị trên các đặc tính sinh dục phụ.....	78
3.3.2. Ảnh hưởng của điều trị trên chỉ số khối cơ thể.....	80
3.3.3. Hiệu quả điều trị trên sự biến đổi nồng độ hormon .....	80
3.3.4. Hiệu quả điều trị lên kích thước tử cung .....	82
3.3.5. Hiệu quả điều trị tới tốc độ phát triển chiều cao .....	82
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>85</b>
4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu .....	85
4.1.1. Tuổi và giới .....	85
4.1.2. Thời gian và lý do đến khám bệnh .....	88
4.1.3. Tiền sử của bệnh nhân .....	89
4.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của dậy thì sớm trung ương.....	90
4.2.1. Ở trẻ trai .....	90
4.2.2. Ở trẻ gái.....	94
4.3. Nguyên nhân của dậy thì sớm trung ương .....	100



4.3.1. Ở trẻ trai .....	100
4.3.2. Ở trẻ gái.....	103
4.3.3. Đặc điểm lâm sàng theo nguyên nhân ở 2 giới.....	104
4.4. Kết quả điều trị dậy thì sớm vô căn ở trẻ gái .....	107
4.4.1. Hiệu quả điều trị trên các đặc tính sinh dục phụ.....	109
4.4.2. Thay đổi nồng độ hormon hướng sinh dục trước và sau điều trị.	110
4.4.3. Hiệu quả trên kích thước tử cung .....	111
4.4.4. Giảm tốc độ tăng trưởng chiều cao .....	111
4.4.5. Ảnh hưởng đến chỉ số khối cơ thể.....	112
4.4.6. Tỷ lệ tuổi xương/tuổi thực .....	113
4.4.7. Hiệu quả làm tăng chiều cao trưởng thành dự đoán.....	114
<b>NHỮNG HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>119</b>
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>120</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>	<b>122</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG</b>	
<b>BỐ CỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Đặc điểm tâm sinh lý theo nhóm tuổi .....	14
Bảng 1.2.	Chế phẩm thuốc GnRH đồng vận .....	28
Bảng 1.3.	Khảo sát chiều cao cuối cùng của trẻ trai DTSTU' sau khi điều trị bằng các chất GnRH đồng vận hoặc không điều trị .....	34
Bảng 1.4.	Khảo sát chiều cao cuối cùng của trẻ gái DTSTU' sau khi điều trị bằng các chất GnRH đồng vận hoặc không điều trị .....	35
Bảng 3.1.	Phân bố theo tuổi và giới của nhóm nghiên cứu.....	59
Bảng 3.2.	Phân bố theo nhóm tuổi chẩn đoán dậy thì sớm trung ương....	60
Bảng 3.3.	Phân bố số bệnh nhân đến khám theo địa dư: .....	61
Bảng 3.4.	Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đến khi được chẩn đoán...	62
Bảng 3.5.	Tiền sử của trẻ dậy thì sớm trung ương.....	64
Bảng 3.6.	Đặc điểm lâm sàng của trẻ trai dậy thì sớm trung ương .....	65
Bảng 3.7.	Chỉ số khối cơ thể ở trẻ trai DTSTU'.....	66
Bảng 3.8.	Kết quả xét nghiệm nhóm trẻ trai.....	66
Bảng 3.9.	Đặc điểm lâm sàng của nhóm trẻ gái .....	67
Bảng 3.10.	Đặc điểm lâm sàng của trẻ gái theo nhóm tuổi.....	68
Bảng 3.11.	Chỉ số khối cơ thể của nhóm trẻ gái.....	69
Bảng 3.12.	Kết quả xét nghiệm hormon cơ bản ở trẻ gái .....	69
Bảng 3.13.	Kết quả xét nghiệm nghiệm pháp kích thích GnRH.....	70
Bảng 3.14.	Kết quả chẩn đoán hình ảnh ở nhóm trẻ gái .....	70
Bảng 3.15.	Nguyên nhân DTSTU' ở trẻ trai .....	71
Bảng 3.16.	Dấu hiệu lâm sàng thần kinh liên quan đến u não ở trẻ trai .....	71
Bảng 3.17.	Nguyên nhân DTSTU' ở trẻ gái .....	72
Bảng 3.18.	Dấu hiệu lâm sàng thần kinh liên quan đến u não ở trẻ gái .....	72
Bảng 3.19.	Nguyên nhân dậy thì sớm trung ương theo nhóm tuổi .....	73

Bảng 3.20.	Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm theo nguyên nhân ở trẻ trai ...	73
Bảng 3.21.	Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm theo nguyên nhân ở trẻ gái....	74
Bảng 3.22.	Phân bố bệnh nhân điều trị DTSTU theo nhóm tuổi .....	78
Bảng 3.23.	Tác dụng kìm hãm các đặc điểm lâm sàng.....	78
Bảng 3.24.	Sự thay đổi chỉ số khối cơ thể trước và sau điều trị.....	80
Bảng 3.25.	Thay đổi nồng độ hormon trước và sau khi điều trị.....	80
Bảng 3.26.	Hiệu quả trên kích thước tử cung.....	82
Bảng 3.27.	Tỷ lệ tuổi xương/tuổi thực. ....	83
Bảng 3.28.	Hiệu quả lên chiều cao trưởng thành.....	83
Bảng 4.1.	So sánh hiệu quả tăng chiều cao sau điều trị với tác giả khác .	115

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố theo nhóm tuổi chẩn đoán dậy thì sớm trung ương	60
Biểu đồ 3.2.	Phân bố lý do đến khám ở trẻ trai .....	63
Biểu đồ 3.3.	Phân bố lý do đến khám ở trẻ gái.....	63
Biểu đồ 3.4.	Hiệu quả kìm hãm sự phát triển tuyến vú.....	79
Biểu đồ 3.5.	Hiệu quả ức chế sự phát triển lông mu.....	79
Biểu đồ 3.6.	Giảm sự phóng thích gonadotropin trong quá trình điều trị.	81
Biểu đồ 3.7.	Nồng độ estradiol cơ bản sau điều trị.....	81
Biểu đồ 3.8.	Hiệu quả trên tốc độ phát triển chiều cao .....	82
Biểu đồ 3.9.	Hiệu quả tăng chiều cao trưởng thành theo nhóm tuổi .....	83
Biểu đồ 3.10.	Hiệu quả tăng chiều cao trưởng thành dự đoán ở nhóm trẻ có kinh nguyệt và chưa có kinh nguyệt.....	84

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Minh họa tóm tắt cơ chế dậy thì.....	11
Hình 1.2.	Các giai đoạn phát triển lông mu ở trẻ trai. ....	12
Hình 1.3.	Các giai đoạn phát triển tuyến vú và lông mu ở trẻ gái .....	13
Hình 1.4.	Công thức hóa học của GnRH đồng vận .....	26

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Dậy thì sớm (DTS) là sự phát triển các đặc tính sinh dục phụ trước 9 tuổi ở trẻ trai và trước 8 tuổi hoặc kinh nguyệt xảy ra trước 9,5 tuổi ở trẻ gái. Quá trình dậy thì có sự tham gia của GnRH vào hoạt động sớm của trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục được gọi là dậy thì sớm trung ương (DTSTU). Dậy thì sớm ngoại biên không có sự tham gia của GnRH mà do các bất thường của buồng trứng, tinh hoàn hoặc tuyến thượng thận gây tăng nồng độ các hormon sinh dục như estrogen hoặc testosterone [1], [2].

Hiện nay, dậy thì sớm là một vấn đề đang được nhân viên y tế, các bậc cha mẹ và xã hội hết sức quan tâm. Số lượng trẻ bị dậy thì sớm ngày càng tăng cao. Tại Hoa Kỳ, có 48% trẻ gái da đen và 15% trẻ gái da trắng đã phát triển vú và/hoặc lông mu lúc 8 tuổi, trong khi ở thời điểm 7 tuổi thì tỷ lệ này lần lượt là 27% và 7% [3]. Tỷ lệ DTS chung của cả hai loại trung ương và ngoại biên vào khoảng 1/10.000 - 1/5.000 trẻ, trong đó số trẻ DTSTU nhiều gấp 5 lần DTS ngoại biên [4]. Điều tra cộng đồng ở Đan Mạch trong thời gian từ 1993 đến 2000 cho thấy tỷ lệ mắc dậy thì sớm là 20/10.000 trẻ gái và 5/10.000 trẻ trai [5]. Nghiên cứu hồi cứu trên 104 trẻ DTS của tác giả Kaplowitz tại Washington trong giai đoạn 1996 - 2002, tỷ lệ trẻ gái mắc bệnh lên tới 87% [6]. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về tần suất mắc dậy thì sớm ở cộng đồng.

Có nhiều nguyên nhân dẫn đến dậy thì sớm ở trẻ em như do yếu tố di truyền, nội tiết, môi trường sống, chế độ ăn uống, điều kiện sống trong gia đình... và bệnh lý của cơ thể [1], [4]. DTS được coi là dạng bệnh lý nguy hiểm nếu nguyên nhân là u não, u ác tính tuyến sinh dục... có thể dẫn đến tử vong nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời. DTSTU làm cốt hoá xương sớm khiến trẻ bị lùn khi trưởng thành. Trong trường hợp DTSTU, do chức năng sinh sản có thể hoàn thiện nên trẻ có thể đối mặt với nguy cơ bị xâm hại tình dục, quan hệ tình dục sớm dẫn đến mang thai ngoài ý muốn và phá thai khi còn nhỏ tuổi. Ngoài ra những thay đổi nhanh chóng của cơ thể làm cho trẻ hoang mang, lo lắng và có thể ảnh hưởng đến quá trình phát triển tâm lý [1], [7].

Phương pháp điều trị dậy thì sớm bao gồm phẫu thuật, tia xạ và điều trị nội khoa để ức chế các đặc tính sinh dục phụ của quá trình phát triển dậy thì, cân bằng tâm sinh lý và đặc biệt là bảo đảm được chiều cao trưởng thành trong giới hạn bình thường [1], [8]. Nếu không điều trị, khi trưởng thành sẽ có chiều cao thấp hơn trẻ phát triển bình thường tới 20 cm đối với trẻ trai và 12 cm đối với trẻ gái [9].

Ở Việt Nam đã có một vài công trình nghiên cứu về DTS nhưng chỉ dừng lại ở mức độ mô tả các dấu hiệu lâm sàng và một số căn nguyên thường gặp với cỡ mẫu nhỏ [10], [11], [12]. Tại những thời điểm nghiên cứu này, kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh như chụp cộng hưởng từ chưa phát triển và chưa được chỉ định rộng rãi như ngày nay nên việc phát hiện nguyên nhân do bất thường hệ thần kinh trung ương còn hạn chế. Bên cạnh đó nghiệm pháp kích thích GnRH cũng chưa thực hiện nhiều làm cho việc chẩn đoán DTSTU đôi khi không chính xác. Việc điều trị DTSTU phải theo dõi công phu và kéo dài nhiều năm, do đó tính tới thời điểm này, chưa có công trình nào nghiên cứu về việc điều trị DTSTU bằng chất đồng vận GnRH và đánh giá kết quả điều trị tới khi kết thúc liệu trình điều trị. Vì vậy nghiên cứu này được thực hiện với các mục tiêu sau:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và căn nguyên gây dậy thì sớm trung ương.*
2. *Đánh giá kết quả điều trị dậy thì sớm trung ương vô căn ở trẻ gái bằng triptorelin tại Bệnh viện Nhi Trung ương.*

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN**

#### **1.1. Lịch sử nghiên cứu dậy thì sớm trên thế giới và Việt Nam**

Phát triển giới tính sớm lần đầu tiên được biết đến từ thời Hy Lạp cổ đại [13]. Những năm 300 - 200 trước công nguyên, Craterus (theo Phlegon, 1822) đã mô tả về một trẻ gái có biểu hiện như “thanh niên” và “người già”. Trẻ gái này đã sinh ra một đứa con và chết khi mới được 7 tuổi. Seneca (theo một ấn bản tiếng Pháp, 1942) đã đề cập đến một số trẻ có sự tăng trưởng và phát triển nhanh trước thời điểm bình thường. Năm 1658, Mandeslo (trích dẫn bởi Lanz, 1913) đã thực hiện báo cáo y khoa đầu tiên mô tả về một trẻ gái có kinh nguyệt khi mới 3 tuổi và sau đó đã sinh ra một bé trai khi mới tròn 6 tuổi. Albrecht von Haller (1766) (trích dẫn bởi Ahlfelt, 1898) báo cáo về những bệnh nhân đầu tiên phát triển giới tính sớm gồm 13 trẻ trai và 5 trẻ gái [13]. Đây là lần đầu tiên những đứa trẻ này được phân tích một cách khoa học hơn và không bị xem là những con quái vật hay những điều kỳ lạ như những mô tả trước đó. Trong vài thập kỷ tiếp theo, các báo cáo y học không đề cập về nguyên nhân tại sao lại có hiện tượng phát triển giới tính sớm. Năm 1961, Thamdrup là người đầu tiên báo cáo về các nguyên nhân của DTS [14] và sau đó là các tác giả Neurath (1902, 1928), Weibeger & Grant (1941) và Seckel (1946) đã đưa ra cách phân loại nguyên nhân của DTS. Họ đã chia DTS làm hai nhóm là DTS thật và DTS giả. Những nguyên nhân gây DTS cũng được xác định là do tổn thương não hoặc tự phát không tìm thấy nguyên nhân. Cho đến nay sự phân loại này vẫn còn được các tác giả trên thế giới sử dụng. Tiếp theo, Jolly (1955) đã nghiên cứu 69 bệnh nhân [15] và Thamdrup (1961) phân tích trên 101 bệnh nhân DTS [14], trong những báo cáo này, các tác giả đã mô tả về nguyên nhân, sự phát triển các đặc tính sinh dục phụ và hậu quả của DTS là giảm chiều cao cuối cùng. Đến năm 1969, Helge và cộng sự công bố kết quả



điều trị dậy thì sớm bằng cyproteron acetate [16], ở thời điểm này phương pháp điều trị DTS bằng GnRH đồng vận vẫn chưa được nghiên cứu.

Năm 1971, Schally là người đầu tiên phát hiện, phân lập và định danh được chất GnRH tự nhiên [17]. Đến năm 1973, chất GnRH đồng vận đầu tiên được tổng hợp là triptorelin và sau đó là một loạt những GnRH đồng vận khác ra đời đã mở ra một thời kỳ mới cho việc ứng dụng GnRH đồng vận trong điều trị các bệnh lý liên quan đến sự tăng bất thường hormon sinh dục ở cả nam và nữ. Schally đã giành được giải thưởng Nobel Y học năm 1977 nhờ những thành tựu này. Đầu những năm 1980, bệnh nhân DTSTU vẫn được điều trị bằng các thuốc progesta tổng hợp như medroxyprogesterone acetate và cyproterone acetate, các thuốc này đã ức chế sự phát triển của các đặc tính sinh dục phụ nhưng không cải thiện được chiều cao cuối cùng. Từ năm 1981, Crowley và cộng sự đã sử dụng các chất GnRH đồng vận điều trị DTSTU. Phương pháp này mang đến một bước tiến lớn trong vấn đề điều trị DTS vì nó không chỉ làm ngừng phát triển các đặc tính sinh dục phụ mà còn cải thiện được chiều cao trưởng thành của trẻ. Cũng trong năm đó, Crowley đã báo cáo kết quả điều trị DTSTU bằng chất GnRH đồng vận mang lại hiệu quả tốt và được xem là phương pháp điều trị mới [18]. Từ đó đến nay có nhiều công trình nghiên cứu về việc điều trị DTS bằng các GnRH đồng vận ở các nước khác nhau đã đem lại hiệu quả nhất định [8], [19]. Điều trị bằng dẫn xuất GnRH kết hợp với hormon tăng trưởng GH cũng được nghiên cứu nhằm cải thiện hơn nữa chiều cao trưởng thành. Năm 2009 Hiệp hội Nội tiết Nhi khoa Châu Âu (ESPE) và Hiệp hội Nội tiết Nhi Lawson Wilkins (LWPES) của Hoa Kỳ đã tổ chức thành công Hội nghị thống nhất về sử dụng GnRH đồng vận trên cả trẻ em và người lớn [9].

Tại Việt Nam, những công trình nghiên cứu về DTS chưa có nhiều. Năm 1997 hai tác giả Cao Quốc Việt và Nguyễn Phú Đạt đã báo cáo kết quả nghiên cứu trên 34 bệnh nhân DTS thật trong 5 năm (1991 - 1995) tại viện

Bảo vệ sức khỏe trẻ em, báo cáo này cho thấy DTS ở trẻ gái gặp nhiều hơn trẻ trai với tỷ lệ 4/1, nhưng triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm trẻ trai lại điển hình hơn. Nguyên nhân DTS ở trẻ trai chủ yếu là u não còn ở trẻ gái đa số là không rõ nguyên nhân [10]. Năm 2002, nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Nhung về u buồng trứng ở trẻ em cũng đề cập đến biểu hiện DTS ở 2/51 bệnh nhân chiếm 3,9% [12]. Năm 2005, Nguyễn Thu Hương và cộng sự nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và nguyên nhân của 71 trẻ DTS bao gồm cả nhóm trung ương và ngoại biên, kết quả cho thấy DTS trung ương có nguyên nhân ở trẻ trai là 65% và trẻ gái vô căn chiếm 81% [11]. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu này, tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân dựa trên các tiêu chuẩn lâm sàng, hóa sinh nhưng ở điều kiện cơ bản (không sử dụng nghiệm pháp kích thích bằng GnRH); các bệnh nhân được cho là dậy thì sớm vô căn không được chụp CT hoặc cộng hưởng từ sọ não thường quy nên khả năng phát hiện nguyên nhân còn hạn chế. Đặc biệt, chưa có nghiên cứu nào trong nước về điều trị DTSTU bằng chất GnRH đồng vận cũng như đánh giá kết quả ở các bệnh nhân đã được điều trị bằng GnRH đồng vận đến khi kết thúc liệu trình điều trị.

## **1.2. Định nghĩa và phân loại dậy thì sớm**

### **1.2.1. Định nghĩa**

Dậy thì sớm là sự phát triển các đặc tính sinh dục phụ trước 9 tuổi ở trẻ trai và trước 8 tuổi hoặc có kinh nguyệt trước 9,5 tuổi ở trẻ gái [1], [2], [9]. Định nghĩa này mang tính khái quát nên không phân biệt dậy thì sớm trung ương, dậy thì sớm ngoại biên và dậy thì sớm không hoàn toàn.

### **1.2.2. Phân loại**

#### **1.2.2.1. Dậy thì sớm trung ương**

Dậy thì sớm trung ương hay còn được gọi là DTS thật hoặc DTS phụ thuộc gonadotropin. Đây là DTS có sự hoạt động của trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục. DTSTU có đặc trưng là phát triển các đặc tính sinh dục

phụ theo tuần tự như vú, lông mu ở trẻ gái và tinh hoàn, dương vật, lông mu ở trẻ trai. Ở những bệnh nhân này, các đặc điểm phát triển giới tính phù hợp với giới tính của đứa trẻ. DTSTU thường do nguyên nhân tổn thương thần kinh trung ương dẫn đến tăng tiết các hormon hướng sinh dục (gonadotropin) làm cho các cơ quan sinh dục trưởng thành. Nguyên nhân bệnh lý chiếm 40% đến 75% các trường hợp ở các trẻ trai, trong khi đó ở trẻ gái chỉ có 5% đến 20% là tìm được nguyên nhân [20], [21].

#### 1.2.2.2. Dậy thì sớm ngoại biên

Dậy thì sớm ngoại biên còn được gọi là DTS giả hoặc DTS không phụ thuộc gonadotropin, quá trình này không có vai trò hoạt động của trục vùng dưới đồi - tuyến yên, không tăng tiết gonadotropin nên không có sự “chín” của cơ quan sinh dục. Chỉ có một phần đặc tính sinh dục phát triển do bệnh lý của tuyến sinh dục, tuyến thượng thận, làm cho nồng độ các hormon sinh dục tăng cao, hoặc do có sự bài tiết quá mức của hormon giới tính (estrogen hoặc androgen) từ tuyến sinh dục hoặc tuyến thượng thận hoặc từ các nguồn hormon sinh dục ngoại sinh khác. DTS ngoại biên cũng có thể do các khối u tế bào mầm ở vị trí ngoài cơ quan sinh dục gây sản xuất quá mức hormon sinh dục. DTS ngoại biên có thể tương đồng với giới tính của đứa trẻ (đồng giới tính) hoặc không phù hợp với biểu hiện nam hóa của trẻ gái và nữ hóa ở trẻ trai (khác giới tính) [1], [4], [7].

\* *Dậy thì sớm ngoại biên đồng giới*: là sự phát triển các đặc tính sinh dục phụ theo chiều hướng phù hợp với giới tính của bệnh nhân.

- Ở trẻ gái do tăng tiết estrogen làm quầng vú phát triển và sẫm màu. Ngoài vú to có thể xuất hiện kinh nguyệt. Nguyên nhân do u buồng trứng: u lớp hạt (granuloma), u lớp vỏ (luteoma), teratoma.

- Ở trẻ trai biểu hiện dương vật to, lông mu phát triển, tinh hoàn nhỏ hoặc không đều, tăng tầm vóc, tăng tuổi xương. Nguyên nhân do u tinh hoàn

(một tinh hoàn to - u tế bào Leydig, lành tính hoặc ác tính); u vỏ thượng thận (adrenome, carcinome); tăng sản thượng thận bẩm sinh...

*\* Dậy thì sớm ngoại biên khác giới:*

- Ở trẻ gái do tăng tiết androgen làm phát triển lông mu, âm vật to, cơ bắp phát triển. Nguyên nhân là tăng sản thượng thận bẩm sinh, u vỏ thượng thận, u buồng trứng nam hoá thường hiếm gặp, tuyến thượng thận lạc chỗ.

- Ở trẻ trai do tăng tiết estrogen gây vú to, nguyên nhân là u tuyến thượng thận nhưng ít gặp.

### *1.2.2.3. Dậy thì sớm không hoàn toàn*

DTS không hoàn toàn là những trường hợp chỉ có một trong số những đặc tính sinh dục phụ xuất hiện như sau:

- Phát triển vú sớm đơn độc ở trẻ gái (premature thelarche): thường xuất hiện ở trẻ gái từ 1 - 3 tuổi. Chỉ thấy có vú to ra, không thấy phát triển lông mu, không thấy kinh nguyệt. Xét nghiệm các hormon hướng sinh dục (FSH, LH) và estradiol đều bình thường. Nguyên nhân là do tăng nhạy cảm của tế bào tuyến vú với estrogen. Không cần điều trị có thể tự thoái triển.

- Phát triển lông mu sớm đơn độc (premature adrenarche): hay gặp ở trẻ trai từ 7 - 9 tuổi, trẻ gái từ 5 - 7 tuổi. Lông mu và lông nách phát triển hoặc đơn độc chỉ có lông mu hoặc lông nách, có thể có trứng cá. Tầm vóc của trẻ có thể phát triển nhanh và tăng tuổi xương. Xét nghiệm cho thấy DHA, dehydro-testosteron tăng nhưng 17 - OHP bình thường. Test ức chế dexamethason không đáp ứng. Nguyên nhân là do “chín” sớm việc bài tiết androgen hoặc thụ thể tăng cảm nhận với androgen. Diễn biến thường lành tính.

- Kinh nguyệt sớm đơn độc: hiếm gặp, do đó cần phải phân biệt với DTSTU hoàn toàn hoặc do nguyên nhân tại chỗ: u âm đạo, viêm, dị vật...

Tuy nhiên, DTS không hoàn toàn vẫn cần phải theo dõi định kỳ vì những triệu chứng đơn độc này cũng có thể là dấu hiệu ban đầu của DTSTU hoặc DTS ngoại biên [1], [9].

### **1.3. Dịch tễ học dậy thì sớm trung ương**

#### **1.3.1. Tần suất**

Tỉ lệ DTS ước tính chung cho cả hai loại DTSTU và ngoại biên khoảng từ 1/10.000 - 1/5.000 trẻ, trong đó DTSTU nhiều gấp 5 lần DTS ngoại biên [4], [22]. Năm 1997, Herman - Giddens và cộng sự đã báo cáo về tỷ lệ phát triển vú và lông mu theo chủng tộc trên 17.000 trẻ gái Hoa Kỳ độ tuổi từ 3 đến 12 tuổi. Các tác giả này đã sử dụng tiêu chuẩn DTS là sự phát triển vú ở trẻ gái xảy ra trước 8 tuổi, theo đó có khoảng 8% trẻ gái da trắng và 25% trẻ gái da đen ở Hoa Kỳ có các biểu hiện DTS [3]. Năm 1999, theo kết quả điều tra cộng đồng của Herman - Giddens, Kaplowitz và Oberfield đã đề xuất mốc xác định tuổi dậy thì được xem là sớm chỉ khi vú và lông mu xuất hiện trước 7 tuổi đối với trẻ gái da trắng và 6 tuổi ở trẻ gái da đen [23]. Tuy nhiên, hầu hết các bác sĩ lâm sàng vẫn tiếp tục áp dụng định nghĩa lấy mốc 8 tuổi để đánh giá DTS ở trẻ gái. Năm 2010, nghiên cứu của Biro và cộng sự đối với nhóm 1239 trẻ gái ở độ tuổi từ 7 - 7,99 tuổi ở 3 trung tâm cho thấy tỷ lệ trẻ phát triển vú giai đoạn 2 của Tanner là 10,4% ở trẻ gái da trắng, 23,4% ở trẻ gái da đen và 14,9% ở trẻ gái người Tây Ban Nha [24]. Những ước tính tần suất tuổi dậy thì sớm ở trẻ trai ít được công bố hơn ở trẻ gái, các tác giả dựa vào nghiên cứu quần thể tại một thời điểm để đưa ra khái niệm dậy thì sớm hay muộn. Nghiên cứu ở Đan Mạch trong giai đoạn 1991 - 1993 cho thấy độ tuổi trung bình phát triển tinh hoàn ở trẻ trai giảm từ 11,92 tuổi xuống còn 11,66 tuổi. Trong giai đoạn 2006 - 2008, nhiều trẻ trai bắt đầu dậy thì trước 9 tuổi và các tác giả lấy mốc 9 tuổi để xác định dậy thì sớm ở trẻ trai [25].

Một báo cáo khác của Đan Mạch cũng ghi nhận trong khoảng thời gian từ 1993 - 2008, độ tuổi trung bình phát triển tuyến vú ở trẻ gái giảm từ 10,88 xuống còn 9,86 tuổi, cùng với sự giảm nhẹ độ tuổi trung bình ở lứa tuổi thành niên (13,42 tuổi so với 13,13 tuổi) [26]. Nghiên cứu trên 20.000 trẻ gái sống ở thành phố tại Trung Quốc được thực hiện từ năm 2003 - 2005 cho thấy độ

tuổi trung bình đối với phát triển tuyến vú là 9,2 tuổi, tuổi trung bình ở thời kỳ kinh nguyệt giảm xuống còn 12,27 tuổi. Khoảng 20% trẻ gái phát triển vú trước 8 tuổi [27]. Một nghiên cứu khác cũng cho thấy tuổi trung bình trong giai đoạn phát triển tuyến vú ở trẻ gái đến từ các quốc gia khác được nhận làm con nuôi tại Đan Mạch thấp hơn đáng kể so với ở những trẻ gái sinh ra và lớn lên ở Đan Mạch, chứng tỏ sự thay đổi đột ngột từ môi trường thân thuộc để sống trong môi trường nuôi dưỡng xa lạ cùng với các yếu tố stress cũng ảnh hưởng đến tuổi phát triển dậy thì [28].

### **1.3.2. Chủng tộc**

Ở Hoa Kỳ, trẻ gái da đen đã bắt đầu phát triển tuyến vú và lông mu sớm hơn khoảng một năm so với trẻ gái da trắng. Do đó, việc đánh giá tuổi DTS ở trẻ gái da trắng và da đen trên cùng độ tuổi sẽ khiến tỉ lệ DTS ở trẻ gái da đen cao hơn, tuy nhiên sau khi điều chỉnh lại mốc DTS theo tuổi như trên các tác giả thấy rằng tỉ lệ mắc là như nhau ở cả 2 chủng tộc da đen và da trắng [2], [29]. Một nghiên cứu đã ghi nhận trẻ gái người Mỹ gốc Mexico bắt đầu phát triển vú ở lứa tuổi tương đương với trẻ gái da trắng trong khi lông mu xuất hiện muộn hơn [29].

### **1.3.3. Giới tính**

Dậy thì sớm hay gặp ở trẻ gái hơn trẻ trai và tỷ lệ trai/gái của DTSTU dao động từ 1/3 đến 1/23 theo từng nghiên cứu [5], [6], [7]. Kết quả nghiên cứu 256 bệnh nhân DTSTU của Chemaitilly và cộng sự tại Pháp, tỉ lệ DTS theo giới tính trai/gái là 1/9 [30]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thu Hương ghi nhận tỷ lệ trẻ gái DTS cao gấp 2 lần trẻ trai [11].

### **1.3.4. Tuổi**

Cho đến nay, mốc tuổi để đánh giá DTS ở trẻ gái được thống nhất là trước 8 tuổi và ở trẻ trai là trước 9 tuổi [1], [2]. Tuổi khởi phát DTS cũng khác nhau tùy theo nguyên nhân gây bệnh, chẳng hạn hội chứng McCune - Albright gây DTS trung bình bắt đầu lúc 3 tuổi, bệnh testotoxicosis có thể biểu hiện ngay trong 2 - 3 năm đầu đời [31].

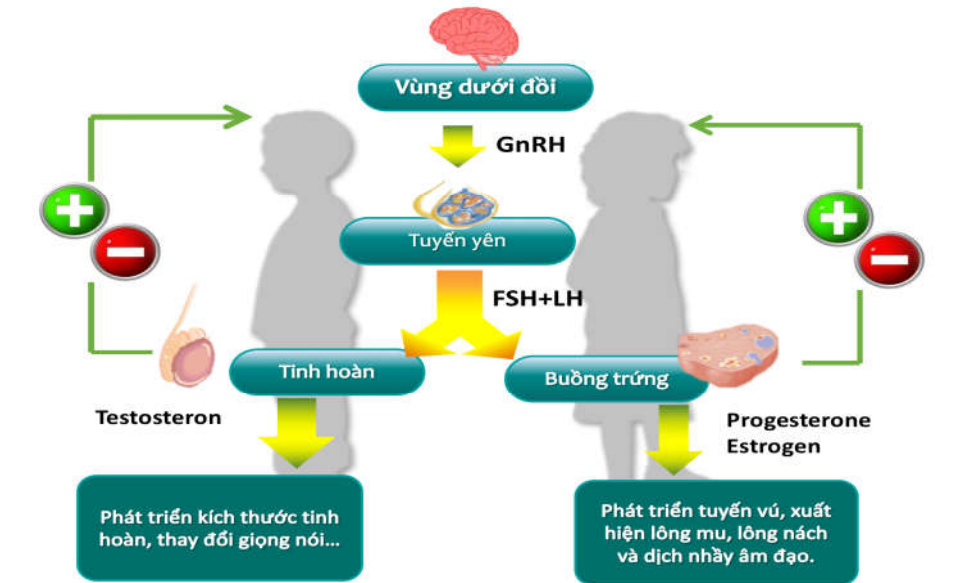
## **1.4. Sinh lý học quá trình dậy thì**

### ***1.4.1. Cơ chế dậy thì***

Dậy thì là quá trình trưởng thành hay quá trình “chín” của vùng limbic (hệ viền). Khi vùng limbic trưởng thành, những tín hiệu xuất phát từ vùng limbic sẽ đủ mạnh để kích thích vùng dưới đồi bắt đầu bài tiết GnRH, khởi phát hoạt động của trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục. Tiếp theo là một loạt những thay đổi nội tiết phức tạp đi kèm với những trao đổi thông tin theo cơ chế điều hoà ngược âm tính, dương tính đồng thời kết hợp với sự phát triển mạnh mẽ các đặc điểm giới tính và khả năng sinh sản. Thời kỳ bào thai, trong ba tháng đầu, các chất hướng sinh dục đã xuất hiện ở tuyến yên và huyết thanh. Các chất này tăng lên và ổn định ở giữa thời kỳ thai nghén. Nồng độ FSH và LH trong huyết thanh của thai nhi cũng tăng và đạt mức cao ở giữa thai kỳ, sau đó giảm dần cho đến khi kết thúc thời kỳ thai nghén. Đến hết 2 tuổi, tất cả những hormon này trở về giá trị như giai đoạn chưa dậy thì. Đây là thời điểm kết thúc hoạt động lần thứ hai của trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục. Sau đó đến thời kỳ tiềm tàng ở trẻ em, các tuyến sinh dục bài tiết hormon với số lượng ít nhưng đủ để ức chế bài tiết các hormon hướng sinh dục của tuyến yên. Trong giai đoạn từ 2 tuổi cho đến trước dậy thì, sự bài tiết của các chất hướng sinh dục cơ bản là thấp và giữ nhịp độ bài tiết ít cho tới tận thời kỳ tiền dậy thì [32].

Thời kỳ dậy thì, trong khoảng 2 năm trước khi xuất hiện các đặc tính sinh dục phụ đầu tiên, dưới sự ảnh hưởng của GnRH của vùng dưới đồi, thùy trước tuyến yên bắt đầu tăng tiết FSH và LH vào máu. Sau đó từ lúc khoảng 10 tuổi ở trẻ gái và 12 tuổi ở trẻ trai thì FSH và LH tăng dần trong suốt thời kỳ dậy thì, trong đó FSH tăng trước LH. Kết quả là vùng dưới đồi bắt đầu bài tiết GnRH với tần số và biên độ ngày càng tăng làm khởi động quá trình dậy thì. Đáp ứng với việc tăng nồng độ GnRH, hormon hướng sinh dục của tuyến yên (LH, FSH) cũng tăng lên. Nhịp độ bài tiết LH lúc đầu xuất hiện vào thời gian ngủ, sau đó tăng cả ở ban ngày. Ở trẻ gái, nồng độ FSH tăng dần khi trẻ

từ 10 đến 11 tuổi và thường tăng khoảng 1 năm trước LH. Ở trẻ trai, nồng độ LH và FSH cùng tăng đáng kể khi bắt đầu dậy thì và có liên quan mật thiết đến gia tăng kích thước của tinh hoàn. Các hormon hướng sinh dục của tuyến yên sẽ tác động đến tuyến sinh dục để hoàn thiện cả về cấu trúc và chức năng: dưới tác dụng kích thích của gonadotropin, nồng độ hormon sinh dục tăng lên, ở trẻ trai là testosterone và ở trẻ gái là estrogen. Chính những hormon sinh dục này đã làm xuất hiện và duy trì các đặc tính sinh dục phụ [31], [33]. Trong những đặc tính sinh dục phụ thì quá trình mọc lông là do androgen tuyến thượng thận đảm nhận còn các dấu hiệu khác là do tác dụng của hormon tuyến sinh dục. Chính nồng độ của những hormon này gián tiếp đẩy nhanh quá trình dậy thì. Nồng độ cao của FSH đã làm tăng thể tích của các tuyến sinh dục ở cả hai giới, thậm chí còn có thể gây ra sự rụng trứng ở trẻ gái và xuất tinh ở trẻ trai [34], [35]. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy các yếu tố dinh dưỡng, môi trường, chủng tộc và di truyền có vai trò quan trọng trong quá trình dậy thì. Trên thực tế, yếu tố kích hoạt dậy thì không bắt nguồn từ một yếu tố riêng lẻ mà do quá trình tương tác của nhiều yếu tố và sự trưởng thành của vùng dưới đồi.



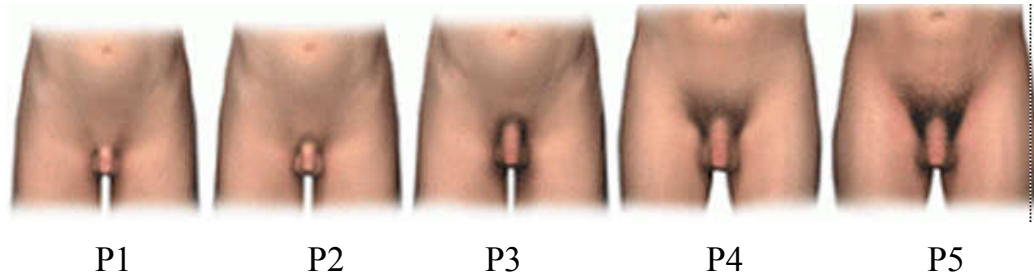
**Hình 1.1. Minh họa tóm tắt cơ chế dậy thì**



### **1.4.2. Những biến đổi của cơ thể trong quá trình dậy thì**

#### **1.4.2.1. Đối với trẻ trai**

Tăng thể tích tinh hoàn là dấu hiệu đầu tiên của dậy thì. Dương vật phát triển, bộ phận sinh dục ngoài dần thâm màu và lông mu bắt đầu phát triển. Trên lâm sàng thường sử dụng 5 giai đoạn phát triển lông mu theo Tanner (hình 1.2) bao gồm: P1: tiền dậy thì; P2: lông thưa dài, hơi sẫm màu; P3: lông đen, bắt đầu xoắn, dài và dày hơn; P4: lông đen, xoắn nhiều và hơi lan rộng; P5: lông kiểu người lớn, nhiều, mọc lan ra cả mặt trong đùi.



**Hình 1.2. Các giai đoạn phát triển lông mu ở trẻ trai.**

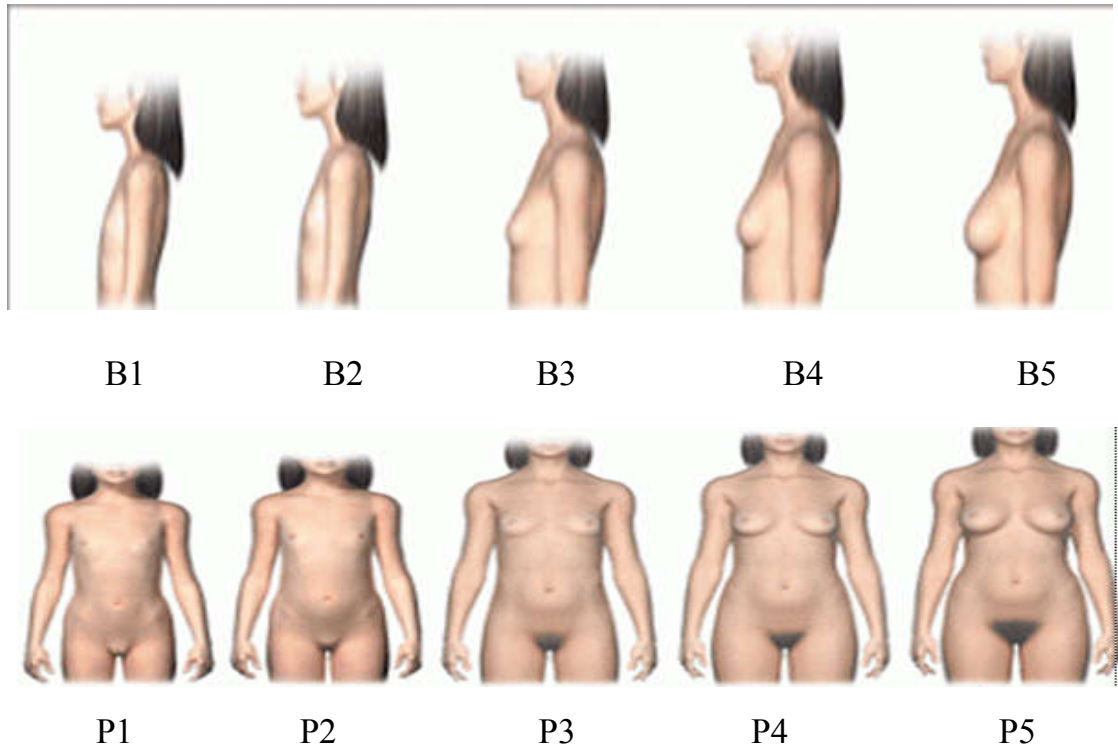
Những đặc tính sinh dục phụ khác như giọng trầm, trứng cá, mọc lông nách, lông ở thân và chi, phát triển tuyến tiền liệt cũng dần xuất hiện. Xuất tinh là dấu hiệu quan trọng, đánh dấu sự dậy thì đã hoàn thiện. Tốc độ tăng trưởng nhanh. Khối cơ phát triển, bả vai rộng.

#### **1.4.2.2. Đối với trẻ gái**

Phát triển tuyến vú là dấu hiệu đầu tiên, phản ánh hoạt tính estrogen của buồng trứng. Năm giai đoạn phát triển của tuyến vú theo Tanner (hình 1.3) bao gồm: B1 tức tiền dậy thì; B2: vú và núm vú nhô lên, quầng vú rộng; B3: quầng vú và vú to thêm, có tổ chức tuyến vú; B4: quầng vú và vú to thêm, lồi lên, tất cả nằm trên mặt phẳng của vú; B5: vú người nữ trưởng thành, quầng núm vú cùng trên một mặt phẳng.

Năm giai đoạn phát triển lông mu theo Tanner bao gồm: P1 tức không có lông mu; P2: lông thưa, thẳng, hơi sẫm màu; P3: lông đen hơn, bắt đầu xoắn,

to, thưa; P4: lông thô, xoăn, nhiều và hơi lan rộng; P5: lông kiểu người lớn, nhiều, hình tam giác, mọc lan ra cả mặt trong đùi.



**Hình 1.3. Các giai đoạn phát triển tuyến vú và lông mu ở trẻ gái**

Tăng thay đổi âm hộ về hình thái và niêm mạc, tăng thể tích tử cung. Một số đặc tính sinh dục phụ khác như trứng cá, mọc lông nách cũng dần xuất hiện. Hiện tượng kinh nguyệt là mốc đánh dấu dậy thì hoàn toàn. Tốc độ tăng trưởng tăng nhanh. Các khối cơ cũng phát triển mạnh.

#### **1.4.3. Thay đổi tâm sinh lý trong quá trình dậy thì**

Cùng với sự phát triển về thể chất, sự thay đổi về tâm sinh lý cũng được biểu hiện rõ rệt trong giai đoạn dậy thì. Sự phát triển tâm lý, nhận thức được chia làm 3 giai đoạn theo nhóm tuổi của trẻ (bảng 1.1) [36], [37].

**Bảng 1.1. Đặc điểm tâm sinh lý theo nhóm tuổi**

Đặc điểm	10 - 13 tuổi	14 - 16 tuổi	17 - 21 tuổi
Tính độc lập	Bắt đầu có xu hướng tách khỏi bố mẹ. Ít tham gia các hoạt động cùng bố mẹ. Miễn cưỡng chấp nhận lời khuyên của bố mẹ.	Mâu thuẫn với cha mẹ ngày càng gay gắt và lên đến đỉnh điểm do ngày càng ít quan tâm đến gia đình, dành nhiều thời gian cho bạn bè hơn.	Ý thức trở lại giá trị những lời khuyên của bố mẹ. Tôn trọng hiểu biết và kinh nghiệm của bố mẹ.
Hình ảnh cơ thể	Bắt đầu quan tâm đến bản thân và những thay đổi trong quá trình dậy thì. Hay so sánh mình với những bạn cùng tuổi khác.	Quen và chấp nhận với hình thức cơ thể. Dành nhiều thời gian để làm cho mình đẹp hơn và hấp dẫn hơn.	Không còn quá để ý đến hình thức trừ khi có những bất thường xảy ra.
Quan hệ bạn bè	Chủ yếu chơi với các bạn cùng giới.	Quan hệ bạn bè trở nên quan trọng. Chơi theo nhóm chịu ảnh hưởng nhiều từ nhóm bạn cùng chơi. Bắt đầu có quan hệ lãng mạn, hẹn hò và thử nghiệm tình dục.	Không chơi tràn lan theo diện rộng nữa, chơi chọn lọc với một số người trên cơ sở cùng chung hiểu biết, quan điểm và sở thích.
Nhận thức	Bắt đầu có sự phân tích, đánh giá về mọi việc diễn ra trong cuộc sống. Hay mơ mộng, lý tưởng hoá, đặt ra những mục tiêu không thực tế. Chưa có khả năng kiểm soát bản thân.	Phát triển khả năng nhận biết được cảm xúc của bản thân và những người khác. Chỉ số thông minh và sáng tạo tăng nhanh trong thời kỳ này. Đề cao giá trị bản thân nên dễ dẫn đến hành vi nguy cơ như tự tử, trầm cảm...	Mục tiêu, định hướng trong cuộc sống thực tế hơn, có tính hiện thực hơn. Có khả năng thuyết phục, thoả thuận. Đặt ra những giới hạn cần thiết cho bản thân. Biết chọn lọc những giá trị về đạo đức, tình dục.

## **1.5. Nguyên nhân của dậy thì sớm trung ương**

### ***1.5.1. Dậy thì sớm trung ương vô căn***

DTSTU vô căn là kết quả của quá trình sản xuất sớm LH, FSH và các hormon này tăng cao trong huyết thanh mà không phát hiện thấy bất kỳ tổn thương thực thể nào. Loại này thường gặp ở trẻ gái hoàn toàn khỏe mạnh với biểu hiện thường bắt đầu dậy thì từ 6 - 8 tuổi. DTSTU được coi là vô căn nếu phim chụp cắt lớp vi tính hay chụp MRI sọ não không phát hiện được hình ảnh bất thường và không tìm được nguyên nhân nào khác nữa. Theo các tác giả Hoa Kỳ và châu Âu, hầu hết DTS vô căn gặp ở trẻ gái và có tỷ lệ tới 95% ở các trẻ gái dậy thì sớm, trong khi DTS tìm thấy nguyên nhân chiếm tới 60% ở trẻ trai [1], [8].

### ***1.5.2. Tổn thương hệ thần kinh trung ương***

Tổn thương thần kinh trung ương là một nguyên nhân chính gây DTSTU. Do đó chụp MRI sọ não được khuyến cáo ngay cả trong trường hợp không xuất hiện bất thường về thần kinh rõ rệt qua khám lâm sàng. Tổn thương thần kinh trung ương ở trẻ gái dậy thì sau 6 tuổi thường chiếm tỉ lệ thấp, vì thế nhiều tác giả đã đặt ra vấn đề có cần thiết của chụp MRI sọ não đối với tất cả trẻ gái sau 6 tuổi hay không. Tuy nhiên, đối với các trẻ gái DTSTU trước 6 tuổi thì được khuyến cáo nên chụp MRI sọ não thường quy [9]. Những loại hình tổn thương nội sọ có thể gây ra DTS, bao gồm:

\* U mô thừa (*hamartoma*): trong các khối u thần kinh trung ương gây DTSTU, u vùng dưới đồi thị (*hypothalamic hamartoma*) là nguyên nhân hay gặp nhất. Hamartoma gây dậy thì sớm, suy giảm nhận thức, động kinh khó điều trị và rối loạn hành vi. Đây là dị tật bẩm sinh lành tính, bất thường gần củ xám thần kinh do các mô thần kinh tăng sản lạc vị trí, nơi mà các tế bào neuron thần kinh tiết ra hormon giải phóng gonadotropin và kích hoạt trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục [35]. DTSTU ở bệnh nhân

hamartoma có thể bắt đầu ở độ tuổi rất nhỏ nếu không điều trị sẽ ảnh hưởng tới sự phát triển chiều cao và tâm lý của trẻ. Trong quá trình điều trị không khuyến khích tiến hành phẫu thuật khối u, mà ưu tiên sử dụng chất GnRH đồng vận để ngăn chặn quá trình tiến triển của DTS [38].

\* Các khối u hệ thần kinh trung ương khác hay gặp ở trẻ trai, bao gồm: u tế bào hình sao (astrocytome), u tế bào màng (ependyome), u tế bào thần kinh đệm (gliome), u tuyến tùng (pineal tumours), u tuyến yên (pituitary adenomas), u xơ thần kinh đệm (neurofibromatosis) [39].

\* Chiều xạ: DTS do xạ trị hệ thần kinh trung ương thường có kèm theo thiếu hụt hormon tăng trưởng (GH) vì vậy cần phải đánh giá GH. Nếu xét nghiệm cho thấy thiếu hụt GH, những bệnh nhân này cần được điều trị bằng GH kết hợp với liệu pháp dùng GnRH đồng vận [40].

\* Các tổn thương hệ thần kinh trung ương khác: DTS có liên quan đến tràn dịch não, u nang, chấn thương, nhiễm trùng thần kinh trung ương và các khuyết tật bẩm sinh khác như giảm sản thần kinh thị giác.

### ***1.5.3. Nguyên nhân do di truyền***

DTSTU có thể là do tổn thương vùng dưới đồi, nhưng hầu hết các trường hợp không tìm được nguyên nhân ở trẻ gái, đặc biệt ở nhóm trẻ từ 6 đến 8 tuổi. Người ta đã phát hiện DTSTU liên quan đến bất thường về nhiễm sắc thể như trong hội chứng Williams Beuren là do đột biến nhiễm sắc thể mất đoạn nhỏ 7q11.23. DTSTU có liên quan đến yếu tố gia đình chiếm khoảng 30% bệnh nhân. Đột biến được nghiên cứu nhiều nhất là ở gen Kisspeptin 1 (KISS1) và KISS1R (trước đây gọi là GPR54) đã được chứng minh tham gia vào cơ chế sinh bệnh học của một số trường hợp DTSTU [41]. DTSTU cũng có thể liên quan đến đột biến gen MKRN3 (protein makorin 3), có trong hội chứng Prader - Willi, khi MKRN3 đột biến sẽ không hoạt động

là nguyên nhân DTSTU tự phát [42]. Những nghiên cứu gần đây về các đột biến gen di truyền của một số trường hợp DTSTU tự phát đã làm sáng tỏ hơn về cơ chế thần kinh - nội tiết. Các gen khác liên quan đến dậy thì sớm sẽ được nghiên cứu trong một tương lai gần và giúp chúng ta hiểu sâu sắc hơn về cơ chế dậy thì.

#### **1.5.4. Phơi nhiễm steroid sinh dục quá mức**

Những trẻ bị phơi nhiễm với nồng độ cao và kéo dài của steroid sinh dục trong máu, ví dụ những bệnh nhân mắc TSTTBS mà không được kiểm soát tốt và hội chứng McCune - Albright có thể tiến triển thành DTSTU [43].

### **1.6. Đặc điểm lâm sàng các giai đoạn dậy thì**

Phát triển các đặc tính sinh dục phụ được đánh giá để xác định nhịp độ chín muồi giới tính (đánh giá theo các giai đoạn phát triển Tanner) của phát triển dậy thì. Đó là các giai đoạn phát triển vú ở trẻ gái, phát triển bộ phận sinh dục ở trẻ trai và phát triển lông mu ở cả hai giới.

#### **1.6.1. DTS ở trẻ gái**

Dấu hiệu đầu tiên và hay gặp nhất là phát triển tuyến vú, thường ở 1 bên, đôi khi xuất hiện ở cả 2 bên. Sau đó là lông mu, lông nách xuất hiện, một số ít trường hợp lông mu, lông nách có thể xuất hiện đồng thời hay sớm hơn so với phát triển tuyến vú.

Khi tuyến vú phát triển được khoảng 2 đến 3 năm, kinh nguyệt có thể xuất hiện. Tốc độ tăng trưởng nhanh và thường biểu hiện từ thời kỳ đầu dậy thì. Khi tuyến vú phát triển, hiện tượng đầu tiên là núm vú nổi lên ở 1 hoặc 2 bên, sau đó núm vú to lên rõ, quầng vú rộng và thâm màu dần.

Thăm khám bộ phận sinh dục có thể phát hiện thấy lông mu hoặc không nhưng sự phát triển của âm vật là một bằng chứng quan trọng chứng tỏ sự tăng nồng độ androgen huyết thanh. Niêm mạc âm hộ trở nên hồng và ẩm hơn, có thể có ít khí hư. Trứng cá có thể xuất hiện với số lượng ít hoặc trung

binh, nếu có rất nhiều cộng với phì đại âm vật thì rất có thể có rối loạn bài tiết androgen.

Phát hiện các biểu hiện bất thường của các chức năng sống bao gồm: chậm nhịp tim, hạ thân nhiệt có thể gợi ý một tình trạng suy giáp trạng nặng, tăng huyết áp có thể do nguyên nhân u thượng thận hoặc TSTTBS thể thiếu 11 $\beta$  - hydroxylase. Trẻ gái bị DTSTU có thể đi kèm với chậm phát triển tinh thần.

### ***1.6.2. DTS ở trẻ trai***

Dấu hiệu sớm nhất là tăng thể tích của tinh hoàn, thường không được bệnh nhân và bố mẹ phát hiện ra. Dương vật và bìu phát triển, xuất hiện lông mu, các hiện tượng này thường đến sau sự phát triển tinh hoàn ít nhất một năm. Tốc độ lớn nhanh của cơ thể ở trẻ trai dậy thì sớm thường xuất hiện muộn hơn so với trẻ gái cùng nhóm và cũng ít được chú ý đến. Nguyễn Phú Đạt và cộng sự nhận thấy hầu hết bệnh nhân nam được đưa đến viện khám muộn, chỉ khi đã có các triệu chứng rõ rệt và bỏ qua các dấu hiệu phát triển dậy thì đầu tiên [44].

Sự phát triển của tinh hoàn dưới tác dụng của FSH là dấu hiệu sớm nhất. Chiều dài tinh hoàn trên 2,5 cm; thể tích tăng trên 4 ml. Nếu có hiện tượng tăng bài tiết androgen ở trẻ trai thì có sự phát triển kích thước dương vật mà không có sự phát triển tăng thể tích của tinh hoàn. Lúc đó có khả năng là dậy thì sớm ngoại biên do các nguyên nhân như tăng sản thượng thận bẩm sinh, DTS ở trẻ trai có tính chất gia đình (testotoxicosis), u tế bào Leydig (thường sờ thấy u ở tinh hoàn), u tế bào mầm tăng chế tiết hCG. Thăm khám tinh hoàn có thể phát hiện được u tinh hoàn.

Các dấu hiệu khác của dậy thì như bìu và dương vật phát triển, mọc lông mu (chứng tỏ hoạt tính của testosterone), thường diễn ra trong vòng 1 - 2 năm sau sự phát triển của tinh hoàn.

Ở trẻ trai, cần phải đo thể tích tinh hoàn, chu vi và chiều dài dương vật. Chiều dài dương vật ít được sử dụng để theo dõi tiến độ của tuổi dậy thì, vì sự phát triển của dương vật không phải là dấu hiệu ban đầu của dậy thì sớm nên việc đo lường chính xác là rất khó và có thể gây cho các trẻ trai vị thành niên xấu hổ [45]. Hiện tượng mọc lông mu có thể diễn ra đơn thuần không có mặt của sự tăng thể tích tinh hoàn, cũng như các dấu hiệu dậy thì khác. Điều này chứng tỏ có sự tăng sản xuất androgen do nguồn gốc thượng thận (dậy thì thượng thận), tuy nhiên rất hiếm gặp. Biểu hiện muộn hơn của dậy thì bao gồm cơ thể lớn nhanh, xuất hiện trứng cá, giọng trầm, mọc râu. Biểu hiện cường estrogen như vú to ở trẻ trai và các biểu hiện tăng tốc độ phát triển thể chất như lớn nhanh, cơ bắp phát triển.

## **1.7. Những thay đổi nồng độ hormon trong quá trình dậy thì.**

### ***1.7.1. Hormon hướng sinh dục***

LH và FSH là các hormon hướng sinh dục có bản chất là glycoprotein được cấu tạo bởi các đơn vị alpha và beta, cùng được bài tiết từ các tế bào giống nhau. LH và FSH gắn với receptor của tế bào trứng và các tế bào tinh hoàn để điều hoà chức năng sinh dục thông qua khởi động việc tổng hợp và bài tiết hormon sinh dục. Ở trẻ trai, LH kích thích sản xuất testosterone từ các tế bào Leydig, FSH kích thích ống sinh tinh và tế bào Sertoli phát triển để tham gia vào sản sinh tinh trùng. Ở trẻ gái, LH kích thích sản xuất estrogen và progesteron từ buồng trứng, FSH kích thích nang noãn phát triển. Để nang noãn phát triển tiến tới chín và phóng noãn thì cần phải có sự phối hợp điều hoà giữa LH và FSH. Định lượng các hormon này là xét nghiệm thường quy giúp chẩn đoán xác định tình trạng DTS [46].

***LH huyết thanh:*** đo nồng độ LH cơ bản là xét nghiệm có giá trị đánh giá ban đầu ở bệnh nhân DTSTU (tốt nhất là vào buổi sáng), sử dụng các xét nghiệm



miễn dịch hoá phát quang (immunochemiluminescence - ICMC). Kết quả được đánh giá như sau:

Nồng độ LH trong khoảng trước tuổi dậy thì tức là  $< 0,2$  IU/L phù hợp với phát triển sớm ngoại biên hoặc một biến thể của bình thường (phát triển sớm tuyến vú đơn thuần lành tính).

Nồng độ LH cao hơn, trong khoảng từ  $0,2 - 0,3$  IU/L có thể xác định là trẻ có thể DTSTU tiến triển với độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

Nồng độ LH  $> 0,3$  UI/l có thể đánh giá trẻ đã ở giai đoạn dậy thì. Tuy nhiên, điều quan trọng nhất là phải dựa vào các đặc điểm lâm sàng, tỷ lệ LH/FSH và nghiệm pháp kích thích GnRH để có thể giúp phân biệt những trẻ này bị DTSTU tiến triển hay không. Cần thận trọng trong việc giải thích ý nghĩa mức độ LH cơ bản ở trẻ gái dưới 2 tuổi [47], [48], [49].

**FSH huyết thanh:** nồng độ FSH cơ bản ít có giá trị chẩn đoán trẻ mắc DTSTU. Nồng độ FSH thường cao hơn ở trẻ em bị DTSTU so với các biến thể dậy thì lành tính [47]. Giống như LH, nồng độ FSH thường tăng không quá cao ở trẻ em dậy thì sớm ngoại biên.

### ***Nghiệm pháp kích thích GnRH***

Để chẩn đoán DTSTU, nghiệm pháp kích thích GnRH được coi là tiêu chuẩn vàng giúp phát hiện sự hoạt động sớm của trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục ở các bệnh nhân DTSTU [50]. Tuy nhiên, xét nghiệm này cần phải lấy máu nhiều lần để định lượng nồng độ hormon LH và FSH. Test này dùng để đánh giá đáp ứng của trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục trong rối loạn dậy thì để chẩn đoán phân biệt DTSTU và DTS ngoại biên.

### **1.7.2. Hormon sinh dục**

#### ***Estradiol huyết thanh***

Nồng độ estradiol không có giá trị trong việc đánh giá giai đoạn dậy thì ở trẻ gái vì lượng hormon này dao động trong huyết thanh theo các giai đoạn dậy thì và chu kỳ kinh nguyệt. Khi lượng estradiol huyết thanh tăng trên 60 pmol/L thì được coi là mức dậy thì, tuy nhiên một số trẻ gái có biểu hiện dậy thì rõ trên lâm sàng vẫn có nồng độ estradiol dưới mức 60 pmol/L. Những trẻ gái có u buồng trứng hoặc nang buồng trứng thường có lượng estradiol tăng rất cao, có thể trên 300 pmol/ml. Nồng độ rất cao của estradiol, có liên quan với việc ức chế các kích dục tố, là biểu hiện của DTS ngoại biên, như từ một khối u buồng trứng [51].

#### ***Testosteron huyết thanh***

Nồng độ testosteron cao là biểu hiện của sản xuất testosteron tinh hoàn ở trẻ trai hoặc sản xuất testosteron thượng thận ở cả hai giới. Định lượng steroid thượng thận khác trong huyết thanh (ví dụ DHEAS) có thể cần thiết để giúp phân biệt giữa các nguồn kích thích tố nam ở thượng thận và tinh hoàn. Định lượng testosteron huyết thanh sau đó so sánh kết quả với các giai đoạn dậy thì. Chú ý rằng nồng độ testosteron và LH tăng trong giấc ngủ ở trẻ DTS, testosteron buổi sáng sớm cao hơn buổi chiều [46].

### **1.7.3. Các hormon giáp trạng**

Định lượng hormon giáp trạng không phải là xét nghiệm thường quy, chỉ cần chỉ định khi có nghi ngờ mặc dù rất hiếm gặp các trường hợp suy giáp trạng (TSH tăng cao, T4 giảm) có biểu hiện DTS.

### **1.7.4. Các tiền chất steroid thượng thận**

Sự thiếu hụt các enzym trong quá trình tổng hợp cortisol dẫn đến ứ đọng các tiền chất. Xác định các enzym bị thiếu hụt dựa vào sự tăng các tiền chất định lượng được.

Androstenedion là tiền chất của testosterone thường ổn định hơn, sự tăng hormon này thì chứng tỏ có sự thiếu hụt enzym 21- hydroxylase, có giá trị hơn là tăng 17 $\alpha$  - hydroxyprogesterone. Tuy nhiên tăng androstecedione lại không phân biệt được nguyên nhân DTS giả một cách chính xác vì nó tăng cả trong u thượng thận và trong tăng sản thượng thận bẩm sinh. Androgen thượng thận (dehydroepiandosteron - DHEA; dehydroepiandosteron sulfate - DHEAS) tăng mức độ nhẹ ở một số trẻ trai và trẻ gái có hiện tượng mọc lông sinh dục sớm. Lượng hormon thượng thận không có giá trị nhiều trong chẩn đoán, trừ trường hợp u thượng thận có nồng độ DHEA và DHEAS tăng rất cao. Có thể định lượng 17 - ketosteroid trong nước tiểu 24 giờ để gián tiếp đánh giá tình trạng tăng các androgen trong máu vì chất này là sản phẩm chuyển hóa của DHEA và DHEAS cùng các chất chuyển hóa khác như androstenedion. Nồng độ 17 - ketosteroid cũng tăng rất cao trong u thượng thận.

Định lượng 17 - OH progesteron (17 - OHP) huyết thanh là một xét nghiệm bắt buộc khi có nghi ngờ tăng sản thượng thận bẩm sinh. Chính xác nhất là định lượng nồng độ 17 - OHP sau nghiệm pháp kích thích bằng adrenocorticotropic hormon (ACTH) trong các trường hợp nghi ngờ TSTTBS thể không cổ điển, lượng hormon này sẽ tăng cao sau 30 - 60 phút tiêm ACTH.

### ***1.7.5. Human chorionic gonadotropin (hCG)***

Tăng trong trường hợp u tế bào bài tiết hCG

## **1.8. Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh**

### ***1.8.1. Chụp X-quang tuổi xương***

Chụp X-quang xương cổ tay và bàn tay trái để xác định tuổi xương, được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng DTS. Hầu hết các bệnh nhân DTS đều có tuổi xương tăng hơn so với tuổi thực. Đây là kỹ thuật nhanh và hầu như chính xác trong việc xác định, theo dõi tiến triển và quyết định điều trị của DTS, nhất là các trường hợp DTSTU vô căn ở trẻ gái. Khi

tuổi xương tăng cao hơn so với tuổi thực trên 1 tuổi là một tiêu chuẩn chẩn đoán quan trọng để chẩn đoán dậy thì sớm. Nếu tuổi xương tăng mạnh cùng với các dấu hiệu dậy thì tiến triển nhanh, chiều cao dự đoán thấp so với chuẩn có thể phải chỉ định điều trị dậy thì sớm [8]. Ở những bệnh nhân có sự phát triển sớm các đặc tính sinh dục phụ được chẩn đoán bằng khám thực thể và đánh giá sự trưởng thành xương bằng chụp X-quang tuổi xương. X-quang tuổi xương có thể giúp chẩn đoán phân biệt và đánh giá xem liệu có thể có tác động đến chiều cao cuối cùng không. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có các đặc điểm điển hình của tuyến vú phát triển sớm hoặc tăng hoạt động vỏ thượng thận sớm, thì có thể không cần chụp tuổi xương vì quan sát lâm sàng ban đầu là đủ. Tăng tuổi xương lớn hơn khoảng 2 độ lệch chuẩn có nhiều khả năng là dấu hiệu của DTSTU hoặc DTS ngoại biên [46], [52].

### ***1.8.2. Chụp cộng hưởng từ sọ não***

Kỹ thuật này có giá trị cao trong việc phát hiện các tổn thương thần kinh trung ương. Chỉ định chụp MRI sọ não đối với các trẻ gái có dấu hiệu dậy thì bắt đầu trước 6 tuổi, nghi ngờ hoặc tìm thấy bằng chứng bệnh lý thần kinh. Ở trẻ trai DTS, thường tìm thấy hình ảnh tổn thương thần kinh trung ương với tỷ lệ cao hơn, vì thế cũng cần chụp MRI sọ não cho tất cả trẻ trai bị DTSTU [53].

### ***1.8.3. Siêu âm tử cung - buồng trứng***

Siêu âm có thể phát hiện các u của tuyến thượng thận, buồng trứng, tinh hoàn. Từ đó, cho phép chẩn đoán nguyên nhân, nhất là nhóm DTS ngoại biên. Siêu âm là một kỹ thuật không đắt tiền và không gây nguy hại nên được chỉ định ở tất cả các trẻ có biểu hiện DTS. Ở trẻ gái có tăng kích thước buồng trứng 2 bên, thường có vài nang trứng nhỏ, tăng kích thước tử cung và hiện tượng dày nội mạc tử cung. Có thể phát hiện được u buồng trứng, u nang buồng trứng. Ở trẻ trai siêu âm phát hiện u tinh hoàn. Các chỉ số được khuyến

cáo có giá trị trong chẩn đoán DTSTU bao gồm chiều cao tử cung > 34 mm, hình dáng tử cung hình quả lê, sự hiện diện của nội mạc tử cung (độ đặc hiệu 100%, độ nhạy 42 - 87%), thể tích buồng trứng > 1-3 ml (dài x rộng x cao x 0,523). Một nghiên cứu khác cũng ghi nhận khi đường kính ngang của tử cung > 1,5 cm và thể tích buồng trứng > 2 ml có giá trị chẩn đoán DTS ở trẻ em [54].

### **1.9. Điều trị dậy thì sớm trung ương**

Khi trẻ phát triển dậy thì sớm, quá trình trưởng thành xương cũng diễn ra nhanh hơn, các đầu xương đóng sớm hơn dẫn đến hậu quả là trẻ sẽ có chiều cao trưởng thành thấp hơn so với trẻ cùng lứa tuổi. Đây cũng là hậu quả lâu dài và đáng chú ý nhất của bệnh DTS. Việc điều trị sẽ làm ngừng sự tiến triển của các đặc tính sinh dục phụ đồng thời cải thiện được chiều cao trưởng thành của trẻ sau này. Các phương pháp điều trị DTS bao gồm phẫu thuật, tia xạ và điều trị nội khoa.

#### **1.9.1. Điều trị ngoại khoa và tia xạ**

Chỉ định phẫu thuật cắt bỏ khối u của hệ thần kinh trung ương nếu ở vị trí cho phép phẫu thuật hoặc các u ngoại biên (u buồng trứng, tinh hoàn, thượng thận). U loại hamartoma vùng dưới đồi thường không có chỉ định mổ, thậm chí cũng không nhạy cảm với điều trị tia xạ. Tuy nhiên u loại hamartoma thường lành tính, ít khi xâm lấn.

Điều trị tia xạ được chỉ định phối hợp với phẫu thuật trong các trường hợp u thần kinh trung ương. Các khối u tiết hCG cũng có thể cần xạ trị và hóa trị liệu và tùy thuộc vào vị trí và loại mô bệnh học.

### **1.9.2. Điều trị nội khoa**

Mục đích của điều trị là làm ngừng sản xuất hormon hướng sinh dục, ức chế tác dụng của các hormon sinh dục lên tuyến sinh dục, kết quả là ngăn chặn được quá trình tiến triển của các đặc tính sinh dục thứ phát. Có 3 loại thuốc điều trị dậy thì sớm trung ương vô căn là: medroxyprogesterone acetate, cyproterone acetate và chất GnRH đồng vận. Trong nghiên cứu này tập trung chủ yếu về vấn đề điều trị bằng chất GnRH đồng vận.

#### *1.9.2.1. Medroxyprogesterone Acetate và Cyproterone Acetate*

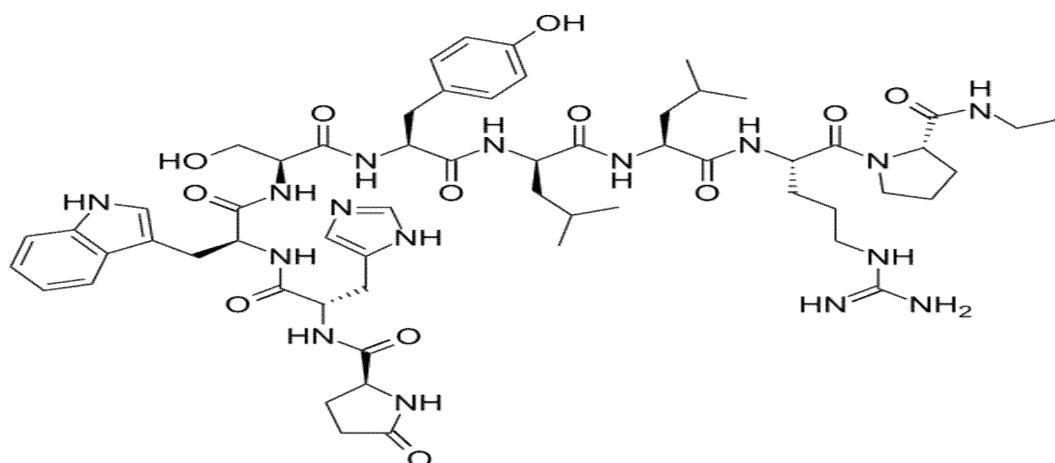
Medroxyprogesterone acetate ức chế việc tiết gonadotropin do ức chế GnRH vùng dưới đồi dẫn đến LH, FSH giảm kéo theo estrogen, testosterone giảm có ảnh hưởng trực tiếp đến việc ức chế sự hình thành các đặc tính sinh dục phụ thông qua  $3\beta$  - HSD2. Medroxyprogesterone acetate có hoạt tính glucocorticoid và có thể ức chế sự tiết ACTH và cortisol, gây thèm ăn và dẫn tới tăng cân đáng kể, làm tăng huyết áp và có thể có biểu hiện diện mạo của hội chứng Cushing [55], [56].

Cyproterone acetate đã được sử dụng ở Hoa Kỳ để điều trị DTSTU với những thuận lợi và bất lợi tương tự như của medroxyprogesterone acetate [14], [57]. Cyproterone acetate có tính chất chống đông máu, antagonidotropic và progestational. Cyproterone acetate ức chế quá trình tiết ACTH và nồng độ cortisol trong huyết tương. Trề mệt mỏi là một phản ứng phụ thường gặp, có thể là do suy hoạt động vỏ thượng thận thứ phát. Tác nhân này không có hoạt tính gluconeogenic nên không tạo ra các tác dụng phụ như hội chứng Cushing. Tuy nhiên, chúng có thể được sử dụng trong một số trường hợp khi bệnh nhân có những tác dụng không mong muốn trong quá trình sử dụng liệu pháp GnRH đồng vận. Tác động lâu dài của các chất này đối với khả năng sinh sản vẫn chưa

được biết đến. Đối với việc điều trị DTSTU, medroxyprogesterone acetate và cyproterone acetate hiện nay đã được thay thế bằng liệu pháp GnRH vì những lý do đã nêu trên [58], [59], [60].

#### 1.9.2.2. Chất GnRH đồng vận

Các chất GnRH đồng vận là những chất tương tự tổng hợp của dãy axit amin trong decapeptide GnRH tự nhiên được sự lựa chọn điều trị cho DTSTU thuộc bất kỳ nguyên nhân nào.



**Hình 1.4. Công thức hóa học của GnRH đồng vận**

Cơ chế tác dụng của GnRH đồng vận: sau khi kích thích ban đầu, các tác nhân dược lý này ức chế sự sản sinh nhịp tiết LH, FSH do đó ức chế sản xuất hormon sinh dục và sự hình thành giao tử, ngăn chặn sự bài tiết gonadotropin sau khi kích thích sản xuất gonadotropin ban đầu. Ban đầu, tác nhân đồng vận liên kết với thụ thể GnRH trên gonadotropin, sau đó cạnh tranh với ái tính của gonadotropin trên GnRH, điều chỉnh làm giảm hoặc mất thụ thể. Chế độ này hoạt động như là một cặp dược phẩm lựa chọn có đặc hiệu cao đối với sự bài tiết của gonadotropin mà không can thiệp trực tiếp vào việc giải phóng các hormon tuyến yên khác, về bản chất quá trình

tác dụng thuốc này đã tạo ra một sự gắn kết cạnh tranh giữa GnRH tự nhiên và GnRH tổng hợp.

Các chất GnRH đồng vận đều có đặc điểm chung là thay thế glycine ở vị trí số 6 trong cấu trúc của GnRH tự nhiên bằng một D amino - acide (D - a.a) và glycine thứ 10 được biến đổi hay thay thế bằng một nhóm etylamide [61], [62]. Giảm tính nhạy cảm của các thụ thể GnRH: sử dụng GnRH đồng vận có làm suy yếu hay gây ức chế tiết GnRH của các neurone vùng dưới đồi hay không? Các nghiên cứu đã xác định sử dụng thuốc GnRH đồng vận không làm thay đổi biên độ cũng như tần suất bài tiết theo nhịp của GnRH. Ngược lại, có sự phục hồi một đáp ứng bình thường của GnRH nội sinh sau khi ngừng điều trị chất GnRH đồng vận, đây là một điều kiện cần thiết rất quan trọng ở trẻ em. Điều này đã được chứng minh bởi các nghiên cứu liên quan đến sự phục hồi chức năng tuyến yên và tuyến sinh dục sau khi ngừng điều trị bởi chất GnRH đồng vận. Các chất đồng vận tổng hợp GnRH có hiệu lực gấp 15 đến 200 lần hiệu lực của GnRH tự nhiên nên hoạt động kéo dài và độc tính thấp do nó thay thế một số axit amin D ở vị trí 6 trong cấu trúc hoá học của GnRH [61], [63]. Các chế phẩm có tác dụng kéo dài của một số GnRH đồng vận đã được phát minh và đang được sử dụng tiêm bắp hàng tháng, ba tháng một lần hoặc cấy dưới da có tác dụng kéo dài 1 năm một lần [62], [64]. Sự lựa chọn mỗi chế phẩm GnRH đồng vận phụ thuộc vào từng bệnh nhân cụ thể, sự lựa chọn của bác sĩ và theo phác đồ điều trị của mỗi quốc gia trên thế giới. Tất cả các chế phẩm GnRH đồng vận hiện đang sử dụng đều mang lại hiệu quả điều trị mặc dù có sự khác biệt cách sử dụng thuốc, liều lượng, thời gian tác dụng và động dược học [9].



**Bảng 1.2. Chế phẩm thuốc GnRH đồng vận**

<i>Thuốc</i>	<i>Tên thương mại và thị trường phân phối</i>	<i>Liều lượng, thời gian và cách dùng thuốc</i>
Histrelin acetate cấy dưới da	Supprelin LA (Mỹ)	Cấy dưới da. Trẻ > 2 tuổi: phẫu thuật cấy ghép 50mg/12 tháng. Giải phóng mỗi ngày 65mcg trong 12 tháng.
Leuprolide (leuprorelin acetate)	Lupron Depot-Ped (1 tháng) (Mỹ) Lupron Depot CPP (Canada) Eilgard, Lucrin (Châu Âu, Úc, Nam Mỹ, một số nơi khác)	Tiêm bắp mỗi 28 ngày. Liều ban đầu theo trọng lượng cơ thể: + Cân nặng ≤25 kg: 7,5 mg + Cân nặng 25-37,5 kg: 11,25 mg + Cân nặng >37,5 kg: 15 mg Liều lượng tăng lên khoảng 3,75 mg mỗi 4 tuần (tăng khoảng 10 mcg / kg / ngày) nếu cần để đáp ứng lâm sàng. Các liều khởi đầu ở Châu Âu thường thấp hơn (ví dụ: 3,75 mg / liều).
	Lupron Depot-Ped (3 tháng)	Tiêm bắp mỗi 12 tuần: 11,25 hoặc 30 mg Tiêu chí lựa chọn liều 11,25 mg còn 30 mg vẫn chưa thực hiện.
Goserelin	Zoladex (Mỹ, Canada, Anh, Châu Âu, Nam Mỹ, một số nơi khác)	Tiêm cấy dưới da thành trước bụng Liều 3,6 mg một lần cho 28 ngày Liều 10,8 mg cho mỗi 12 tuần Có thể tiêm nhắc lại thêm nếu cần.
Triptoreline	Gonapeptyl (Anh, Châu Âu, Nam Mỹ, một số nước khác)	Tiêm bắp. Liều khởi đầu theo trọng lượng cơ thể: Bệnh nhân nặng < 20 kg: 1,875 mg Bệnh nhân nặng từ 20-30 kg: 2,5 mg Bệnh nhân nặng > 30 kg: 3,75 mg Ba mũi liều ban đầu ở khoảng 14 ngày với liều tiếp theo mỗi 4 tuần. Có thể cần phải tiêm thường xuyên hơn ở một số người. Tiêm bắp 11,25 mg mỗi 12 tuần ở một số nước.

Khi so sánh giữa liều lượng của leuprolide acetate 7,5 mg mỗi tháng, 11,25 mg và 22,5 mg sau mỗi ba tháng [63] cho thấy tỷ lệ đối tượng nghiên cứu bị ức chế dậy thì chưa đủ khi dùng liều 7,5 mg (LH đỉnh > 4 IU/L sau test kích thích) trong năm đầu tiên điều trị cao hơn ở nhóm được điều trị với liều lượng 11,25 mg leuprolide acetate sau mỗi ba tháng (7/21 bệnh nhân, 30%), và nhóm 22,5 mg leuprolide acetate sau mỗi ba tháng (1/13 bệnh nhân, 7,7%). Tuy nhiên, ức chế không đủ là rất hiếm gặp trong năm điều trị thứ hai. Không có sự khác biệt trong phát triển tuổi xương hoặc thay đổi chiều cao dự đoán ở giai đoạn trưởng thành giữa ba nhóm điều trị trên.

Việc bào chế leuprolide acetate tác dụng kéo dài hơn 3 tháng được tiếp tục đánh giá trong một nghiên cứu về liều lượng sử dụng, trong đó bệnh nhân được điều trị với liều lượng 11,25 mg hoặc 30 mg trong 36 tháng [65]. So với nhóm liều lượng là 11,25 mg, nhóm liều lượng là 30 mg có nồng độ LH đỉnh trung bình sau nghiệm pháp kích thích thấp hơn. Tuy nhiên, cả hai loại liều lượng này đều duy trì nồng độ steroid sinh dục ở các mức độ trước tuổi dậy thì, không có tiến triển lâm sàng của tuổi dậy thì và thuốc được dung nạp tốt. Triptorelin được dùng với liều lượng 11,25 mg mỗi ba tháng trong thời gian 12 tháng trong một nghiên cứu nhãn mở, không làm mù (open label) cho thấy liệu pháp điều trị này có hiệu quả ức chế được trục tuyến yên - tuyến sinh dục, điều này được chứng minh bởi giá trị LH đỉnh sau khi làm nghiệm pháp kích thích GnRH chỉ còn dưới 3 IU/L ở trên 95% số trẻ sau 6 và 12 tháng điều trị [66]. Tuy nhiên, những tác động về ức chế estradiol và testosterone là không thật rõ ràng như những gì đã đạt được với việc dùng triptorelin hàng tháng.

Một loại thuốc có thời gian tác dụng kéo dài hơn là histrelin đã được sử dụng cũng tạo được sự ức chế gonadotropin ở trẻ mắc DTSTU. Thuốc này

được cấy dưới da, có tác dụng trong thời gian 12 tháng và được phép sử dụng tại Mỹ. Trong một nghiên cứu đa trung tâm khi sử dụng thuốc này ở các trẻ trai và trẻ gái bị DTSTU, LH đỉnh và estradiol hoặc testosterone bị ức chế một cách hiệu quả và không có tác dụng phụ đáng kể nào được ghi nhận [67]. Các dữ liệu nghiên cứu về thuốc này cũng đã báo cáo về sự an toàn lâu dài có tính tích cực và hiệu quả [68]. Loại thuốc có thời gian tác dụng kéo dài 12 tháng có nhiều ưu điểm như giúp bệnh nhân DTSTU không phải tiêm nhiều lần gây đau đớn và bất tiện hàng tháng, nhưng đòi hỏi phải thực hiện một thủ thuật nhỏ để cấy thuốc dưới da khi điều trị và lấy ra sau 1 năm. Một số nghiên cứu cho thấy rằng hoạt động ức chế của một que thuốc cấy ghép histalin có thể kéo dài trong hai năm [69], [70].

Ở Việt Nam thường dùng triptorelin tiêm mỗi tháng một lần (diphereline 3,75 mg của hãng Ipsen -Pháp) là một decapeptide tổng hợp tương tự GnRH tự nhiên đã được nghiên cứu là có hiệu quả như đã trình bày ở trên. Thuốc được sự chấp thuận của Bộ Y tế và được bảo hiểm y tế chi trả.

Khi điều trị với chất GnRH đồng vận, cần theo dõi giám sát để đảm bảo rằng các mục tiêu của việc điều trị bằng GnRH đồng vận đều đạt được như: ức chế được trục tuyến yên - tuyến sinh dục, làm chậm sự phát triển của các đặc tính sinh dục phụ, phát triển tuổi xương và quan trọng là cải thiện chiều cao ở giai đoạn trưởng thành. Nếu điều trị có hiệu quả, sự tiến triển của vú, sự phát triển của tinh hoàn dừng lại hoặc giảm đi, kinh nguyệt chấm dứt và tốc độ phát triển chiều cao cũng như tốc độ tiến triển tuổi xương giảm đi. Vì vậy, việc theo dõi thường xuyên được thực hiện, bao gồm:

\* Đánh giá phát triển và tăng trưởng dậy thì sau mỗi 3 - 6 tháng. Liệu pháp GnRH đồng vận hiệu quả sẽ phải làm giảm được tốc độ tăng trưởng, chấm dứt kinh nguyệt, ngăn cản quá trình tiến triển nhanh của dậy thì.

\* Chụp X-quang cổ tay và bàn tay trái để đánh giá tuổi xương định kỳ hàng năm, nhằm giám sát sự tiến triển tuổi xương [9]. Nếu trường hợp lâm sàng tiến triển theo xu hướng thuận lợi và bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ, việc chụp tuổi xương có thể được thực hiện 2 năm/lần.

\* Trên thực tế, chúng ta không thường xuyên theo dõi nồng độ huyết thanh LH và steroid sinh dục trong khi điều trị với chất GnRH đồng vận. Tuy nhiên, đây là một vấn đề còn đang tranh cãi và các bác sĩ lâm sàng thường phải làm xét nghiệm để tìm bằng chứng của ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục và điều chỉnh liệu pháp điều trị cho phù hợp. Các xét nghiệm bao gồm đo nồng độ LH cơ bản và steroid sinh dục (estradiol ở trẻ gái, testosterone ở trẻ trai) hoặc mức LH và steroid sinh dục sau khi làm nghiệm pháp kích thích GnRH.

Khi điều trị, việc đánh giá lâm sàng cẩn thận, liên tục là quan trọng nhất, điều này quan trọng hơn cả việc đánh giá bằng xét nghiệm sinh hoá định kỳ. Nếu có bằng chứng về sự dậy thì còn liên tục tiến triển trong khi đang tiến hành liệu pháp điều trị, thì các xét nghiệm sinh hóa có thể được sử dụng để đánh giá xem liệu có ức chế trục tuyến yên - tuyến sinh dục hoàn toàn hay không bằng nghiệm pháp kích thích GnRH [71]. Nếu nghiệm pháp kích thích GnRH cho thấy không hoàn toàn ức chế được trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục, liều dùng GnRH đồng vận có thể được tăng lên hoặc giảm khoảng cách dùng thuốc giữa các liều xuống.

Trong những tuần đầu tiên sau dùng liệu GnRH đồng vận ban đầu, có thể xảy ra chảy máu âm đạo do giảm estradiol do sự kích thích sản sinh estradiol trước khi ức chế trục tuyến yên - tuyến sinh dục. Giai đoạn này lông mu có thể tăng mặc dù điều trị bằng GnRH đồng vận có hiệu quả vì các thuốc này không có tác dụng lên việc sản sinh androgen thượng thận [72].

Thời gian điều trị kéo dài đến khoảng 11 tuổi ở các trẻ gái và khoảng 12 tuổi ở các trẻ trai. Quyết định khi nào ngừng điều trị bằng GnRH đồng vận phụ thuộc vào từng cá nhân cụ thể; các yếu tố tác động khác để quyết định ngừng thuốc bao gồm tuổi của trẻ, tuổi xương, chiều cao dự đoán và mong muốn có một sự tiến triển dậy thì giống như các bạn cùng trang lứa.

Thời gian dùng liệu pháp điều trị GnRH đồng vận cần đủ dài để tối ưu hóa chiều cao ở giai đoạn trưởng thành, nhưng vẫn cho phép tiến triển các đặc điểm dậy thì ở độ tuổi phù hợp với bạn bè cùng trang lứa của cá thể. Khi liệu pháp điều trị dùng GnRH đồng vận bằng các chế phẩm kéo dài hoạt động và sau khi dùng thuốc, các giai đoạn dậy thì bình thường sẽ trở lại, trung bình trong vòng một năm. Trong một nghiên cứu, hiện tượng kinh nguyệt xảy ra khoảng  $17,5 \pm 11,2$  tháng sau mũi tiêm GnRH cuối cùng [73]. Ở trẻ trai, khoảng cách giữa mũi tiêm GnRH cuối cùng và đạt các mức độ testosterone ở giai đoạn trưởng thành là  $11 \pm 10,9$  tháng. Nếu các que cấy histrelin được sử dụng điều trị DTSTU, các báo cáo cho thấy thời gian trung bình từ khi lấy que cấy ra cho đến khi có chu kỳ kinh nguyệt là khoảng 12 tháng [69], [70].

*Hiệu quả điều trị:* Hội nghị đồng thuận quốc tế gồm hội Nội tiết Nhi khoa Lawson Wilkins và hội Nội tiết Nhi khoa Châu Âu đã xem xét lại tất cả các tài liệu trên thế giới với dữ liệu y học bằng chứng về sử dụng GnRH

để xác định việc sử dụng thích hợp thuốc điều trị cho các lứa tuổi DTS và đưa ra các kết luận chính như sau [9]:

- \* Sử dụng chất GnRH đồng vận có lợi ích trong việc tăng chiều cao trưởng thành dự đoán ở những trẻ có sự khởi phát DTSTU sớm (trẻ gái dưới 6 tuổi) và thường không được khuyến cáo sau độ tuổi này.
- \* Các thay đổi tâm lý và thể chất của trẻ bị DTSTU khi điều trị bằng chất GnRH đồng vận cần được nghiên cứu thêm.
- \* Việc sử dụng các chất GnRH đồng vận không làm tăng cân hoặc suy giảm của mật độ khoáng xương kéo dài.
- \* Việc sử dụng các chất GnRH đồng vận cho các trường hợp khác kết hợp với DTSTU như mục đích tăng chiều cao trưởng thành ở trẻ em thấp lùn vô căn hoặc kết hợp với điều trị GH ở trẻ em không được khuyến khích.
- \* Các yếu tố tâm lý xã hội và sự lo lắng của cha mẹ có thể ảnh hưởng xấu đến sức khỏe của trẻ nên cần phải được đánh giá để quyết định điều trị GnRH đồng vận.

Nghiên cứu dọc trong thời gian 15 năm của tác giả Partsch và cộng sự tiến hành tại Đức ở 52 trẻ gái DTS được điều trị bằng dẫn xuất GnRH (biệt dược: Decapeptyl Depo) với liều 75 mcg/kg tiêm bắp hàng tháng đã cho thấy kết quả cải thiện chiều cao là có ý nghĩa. Các bệnh nhân này có chiều cao dự đoán ban đầu là  $145,9 \pm 9,6$  cm nhưng sau khi điều trị đã có chiều cao thực tế lúc trưởng thành là  $160,6 \pm 8,0$  cm [73]. Các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh tính hiệu quả của liệu pháp hormon khi điều trị DTSTU ở cả trẻ trai và trẻ gái (bảng 1.3 và bảng 1.4).

**Bảng 1.3. Khảo sát chiều cao cuối cùng của trẻ trai DTSTU sau khi điều trị bằng các chất GnRH đồng vận hoặc không điều trị**

Tác giả	n	Chiều cao dự đoán	Chiều cao trưởng thành	Chiều cao di truyền	Điều trị
Thamdrup, 1961 [13]	8	--	155,4	-	Không
Paul et al, 1995 [74]	23	--	155,6	-	Không
Oerter et al, 1991 [75]	6	161,3	168,0	180	Deslorelin
Paul et al, 1995 [74]	6	172,8	166,3	-	Deslorelin
Oostdijk et al, 1996 [76]	5	177,4	171,5	178	Triplorelin
Galluzzi et al, 1998 [77]	11	168,3	175,5	174,5	Triplorelin
Carel et al, 1999 [78]	8	174,2	172,8	171,8	Triplorelin
Mul et al, 2000 [79]	9	171,5	170,8	179	Triplorelin
Rizzo et al, 2000 [80]	12	169,9	176,1	174,2	Triplorelin
Lazar et al, 2001 [81]	11	174	172,3	170,6	Triplorelin
Mul et al, 2002 [55]	26	166	172,9	176	Triplorelin
Ma et al, 2013 [82]	20	169,8	169,8	167,8	Triptorelin

**Bảng 1.4. Khảo sát chiều cao cuối cùng của trẻ gái DTSTU sau khi điều trị bằng các chất GnRH đồng vận hoặc không điều trị**

Tác giả	n	Chiều cao dự đoán	Chiều cao cuối cùng	Chiều cao di truyền	Điều trị
Kauli et al, 1997 [83]	28	161,4	155,5	159,3	không (có đôi chứng)
Lazar et al 2002 [19]	63	152,7	166,6	157,9	không
Lee 1981 [84]	13	153,2	155,6	164	Medroxyprogesteron
Kauli et al 1997 [83]	27	156,8	157,6	155,8	Cyproteron acetate
Kauli et al 1997 [83]	48	156,6	159,6	157,7	Triptorelin
Carel et al 1999 [77]	58	156,4	161,1	160,1	Triptorelin
Lazar et al 2002 [19]	63	152,9	157,2	157,7	Triptorelin
Lanes et al 2004 [85]	8	153,6	162,7	157,4	Triptorelin
Poomthavorn 2011 [86]	47	155,8	158,6		Triptorelin
Baek et al 2014 [87]	71	158,7	163,8		Triptorelin

Pucarelli (Italia) và cộng sự cho rằng khi điều trị bằng dẫn xuất GnRH để làm giảm tốc tăng trưởng, giảm sự chín xương gây đóng sớm đầu xương, một số bệnh nhân đã có tốc độ tăng trưởng giảm mạnh đến mức ảnh hưởng đến chiều cao dự đoán trưởng thành của trẻ. Vì vậy, điều trị phối hợp GnRH đồng vận với GH đã được tác giả đề xuất [88]. Một nghiên cứu khác cho thấy có sự cải thiện đáng kể chiều cao cuối cùng ở nhóm trẻ được dùng phối hợp GnRH với GH. Chiều cao dự đoán của nhóm điều trị được điều trị phối hợp là  $160,6 \pm 1,3$  cm; so với nhóm dùng GnRH đơn thuần là  $155,5 \pm 1,7$  cm. Trong nhóm điều trị phối hợp GnRH và GH tạo ra sự khác biệt có ý nghĩa giữa chiều cao dự đoán trước điều trị ( $153,5 \pm 1,7$  cm) với chiều cao thực tế lúc trưởng



thành ( $163,2 \pm 1,7$  cm) [73]. Từ đó các tác giả đưa ra khuyến cáo nên điều trị phối hợp GnRH với GH, nhất là ở các bệnh nhân DTS có chiều cao dự đoán rất thấp. Tuy nhiên, những nghiên cứu về vấn đề này chưa nhiều, bằng chứng chưa đủ mạnh để thuyết phục nên hội nghị đồng thuận sử dụng GnRH điều trị dậy thì sớm vẫn đề xuất nên cân nhắc chứ không khuyến cáo sử dụng rộng rãi.

Kết quả của liệu pháp điều trị bằng GnRH đồng vận không có tác dụng ức chế lâu dài lên trục tuyến yên - tuyến sinh dục nên sau khi dừng thuốc một thời gian, trẻ lại có sự tiến triển dậy thì bình thường. Khi theo dõi lâu dài trẻ gái đã được điều trị, tỷ lệ chu kỳ kinh nguyệt đều đặn và khả năng sinh sản là không khác biệt so với những trẻ gái không điều trị. Đối với trẻ trai, các nghiên cứu cho thấy chức năng tuyến sinh dục bình thường sau khi kết thúc việc điều trị bằng GnRH đồng vận [89], [90].

*Tác dụng không mong muốn:* Các tác dụng không mong muốn của các thuốc tiêm hàng tháng hoặc cách mỗi ba tháng là gây đau và phản ứng tại chỗ tiêm, rất hiếm gặp tình trạng áp xe vô khuẩn [91]. Đối với các que cấy histrelin, sau mỗi năm phải làm một thủ thuật để lấy ra nên có thể phức tạp hơn và có thể gặp tình trạng que cấy bị vỡ chiếm tỷ lệ từ 15% đến 39% số trường hợp, khả năng vỡ cao hơn nếu thời gian cấy kéo dài trên hai năm [92].

Mặc dù DTS có liên quan đến béo phì, việc điều trị lâu dài bằng GnRH đồng vận dường như không gây ra hoặc làm trầm trọng thêm bệnh béo phì ở giai đoạn tuổi vị thành niên hay trưởng thành [9].

Mật độ khoáng xương có thể giảm trong khi dùng GnRH đồng vận, những thay đổi này không kéo dài và mật độ khối xương sẽ đạt đến tối đa sau khi ngừng điều trị [92].

Không có bằng chứng rõ ràng rằng việc điều trị bằng GnRH đồng vận làm tăng nguy cơ hội chứng buồng trứng đa nang. Tỷ lệ mắc hội chứng buồng

trứng đa nang ở các trẻ gái DTSTU thay đổi tùy theo từng nghiên cứu, có một số báo cáo tỷ lệ này lên đến 32% [93], trong khi một số khác báo cáo tỷ lệ đó dao động 0 - 12% [9].

Phản ứng hiếm gặp đối với thuốc GnRH đồng vận là phản ứng dị ứng bao gồm cả hen khi sử dụng loại thuốc dùng đường mũi. Tỷ lệ xuất hiện áp xe vô trùng tại vị trí tiêm bắp có thể xảy ra với thuốc tác dụng kéo dài như leuprorelin và triptorelin. Các phản ứng không mong muốn không thể dự đoán trước, không liên tục và trong hầu hết các trường hợp có liên quan đến thành phần polylactic và polymer polyglycolic trong GnRH đồng vận [94]. Một sự gia tăng nhỏ trong prolactin huyết thanh ở trên giới hạn bình thường được mô tả ở các trẻ gái sau khi điều trị bằng GnRH đồng vận. Mật độ khoáng trở về bình thường sau khi ngừng điều trị GnRH. Canxi và vitamin D nên bổ sung trong quá trình điều trị để đảm bảo đạt được mật độ khoáng xương tối ưu nhất. Tuy nhiên, việc ăn nhiều trái cây và rau quả là mong muốn trong tất cả trẻ em và có thể có lợi đối với trẻ DTS vì đây là một yếu tố tăng mật độ xương, có thể do giảm bài tiết lượng canxi trong nước tiểu [94], [95].

### **1.10. Tiên lượng của dậy thì sớm trung ương**

Dậy thì sớm do u não thường có tiên lượng xấu.

Ở trẻ gái DTSTU vô căn vẫn có chiều cao trưởng thành trong giới hạn bình thường nếu được chỉ định điều trị đúng thời điểm. Những trẻ có chỉ định điều trị, các kết quả nghiên cứu ở nước ngoài cho thấy chiều cao trưởng thành đã cải thiện một cách có ý nghĩa so với chiều cao dự đoán.

Chiều cao trưởng thành vẫn đạt được trong giới hạn bình thường ở hầu hết các bệnh nhân DTS được điều trị trước khi có sự trưởng thành xương diễn ra mạnh và ức chế được hoạt động của trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục một vài năm sau điều trị.

Như vậy, DTSTU là một vấn đề đang được quan tâm nghiên cứu trên thế giới cũng như ở Việt Nam, tuy nhiên việc nghiên cứu DTSTU ở nước ta còn nhiều hạn chế: chưa có thống kê tần suất mắc ngoài cộng đồng, các nghiên cứu mới dừng lại ở triệu chứng lâm sàng, căn nguyên với cỡ mẫu nhỏ, chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị và đặc biệt là ở nhóm bệnh nhân đã ngừng điều trị. Vì vậy đề tài này được tiến hành nhằm tháo gỡ một phần những tồn tại về nghiên cứu DTSTU ở nước ta.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 475 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán DTSTU được khám và điều trị tại Khoa Nội tiết - Chuyển hoá - Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương từ 8/2013 đến 8/2017. Trong số các bệnh nhân này bao gồm cả những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trước đó nhưng vẫn đang được theo dõi và điều trị tại thời điểm nghiên cứu được tiến hành.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Tiêu chuẩn chẩn đoán dậy thì sớm trung ương dựa theo tiêu chuẩn của Carel và cộng sự [35].

##### *Tiêu chuẩn chẩn đoán dậy thì sớm trung ương ở trẻ gái*

Xuất hiện các biểu hiện dậy thì trước 8 tuổi hoặc kinh nguyệt trước 9,5 tuổi;

Tăng kích thước tuyến vú từ phân độ của Tanner giai đoạn 2 trở lên;

Tăng chiều cao trên + 2SD so với tuổi;

Tuổi xương lớn hơn tuổi thực > 1 tuổi;

Estradiol huyết thanh > 60 pmol/L;

Giá trị LH huyết thanh cơ bản > 0,3 IU/L; hoặc nghiệm pháp kích thích GnRH dương tính với LH > 5 IU/L.

##### *Tiêu chuẩn chẩn đoán dậy thì sớm trung ương ở trẻ trai*

Xuất hiện các biểu hiện dậy thì trước 9 tuổi;

Tăng kích thước tinh hoàn 2 bên > 4 ml;

Tăng chiều cao trên + 2SD so với tuổi;

Tuổi xương lớn hơn tuổi thực > 1 tuổi;

Testosteron huyết thanh > 1 nmol/L; hoặc nghiệm pháp kích thích

GnRH dương tính với LH > 5 IU/L.

### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

Dậy thì sớm ngoại biên;

Tuyến vú phát triển sớm đơn thuần;

Các trường hợp lông mu phát triển sớm đơn độc;

U nang buồng trứng;

Các trường hợp ra máu âm đạo đơn độc liên quan đến nguyên nhân tại chỗ như: u, viêm, dị vật âm đạo.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 1**

#### **2.2.1.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

#### **2.2.1.2. Cỡ mẫu cho mục tiêu 1**

Cỡ mẫu tính theo công thức ước lượng cỡ mẫu cho một tỷ lệ như sau:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó n là cỡ mẫu tối thiểu.

$Z_{1-\alpha/2}^2$  là độ tin cậy ở ngưỡng 95% với  $\alpha = 0,05$ ;  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

p: tỉ lệ ước tính trẻ dậy thì sớm trung ương cộng đồng châu Á, p = 0,06 [96].

d: độ sai lệch ước tính = 0,03.

n = 241 bệnh nhân.

Như vậy cỡ mẫu cho mục tiêu 1 cần ít nhất 241 bệnh nhân.

## **2.2.2. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 2.**

### **2.2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu can thiệp, so sánh trước - sau không có nhóm đối chứng.

### **2.2.2.2. Cỡ mẫu cho mục tiêu 2**

Công thức tính: theo kết quả nghiên cứu trước đây [97] cho thấy chiều cao dự đoán tăng trước và sau khi điều trị tăng là:  $\mu \pm \sigma = 9,5 \pm 4,6$  cm, với  $\sigma$ : độ lệch chuẩn,  $\alpha = 0,05$  và  $Z_{\alpha/2} = 1,96$

$\varepsilon$ : sai số tương đối mong muốn.

Sai số mong muốn là 15%, tức là  $\varepsilon = 0,15$

Thay vào công thức ta có:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \cdot \sigma^2}{\varepsilon^2 \cdot \mu^2} = \frac{1,96^2 \cdot 4,6^2}{0,15^2 \cdot 9,5^2} = 40$$

Như vậy cỡ mẫu nghiên cứu cho mục tiêu 2 cần ít nhất 40 bệnh nhân.

## **2.3. Các biến số nghiên cứu**

### **2.3.1. Đặc điểm chung**

- Tuổi: tuổi bệnh nhân tính bằng năm và được làm tròn theo quy định của tổ chức y tế thế giới.

- Giới: chia làm 2 nhóm trẻ trai và trẻ gái.

- Nhóm tuổi: chia ba nhóm tuổi là  $\leq 6$  tuổi, 6 - 8 tuổi và  $\geq 8 - 9,5$  tuổi.

### 2.3.2. Các biến số nghiên cứu cho mục tiêu 1

Tất cả bệnh nhân được khám lâm sàng tỉ mỉ, làm xét nghiệm để chẩn đoán xác định. Các biến số được ghi nhận cho mục tiêu 1 bao gồm:

- Tuổi (năm):

+ Tuổi khởi phát dậy thì sớm là tuổi xuất hiện triệu chứng đầu tiên trước khi đến khám, tính bằng tuổi thực khi khám - thời gian xuất hiện triệu chứng (năm).

+ Tuổi dậy thì sớm (tuổi thực) = ngày khám bệnh - ngày sinh (năm).

- Trọng lượng cơ thể: tính theo kilogram (kg).

- Chiều cao: tính bằng centimet (cm).

- Chỉ số khối cơ thể (BMI):

+  $BMI = \frac{P}{h^2}$  (percentiles).

+ Trong đó P là trọng lượng cơ thể (kg), h là chiều cao (m).

+ So sánh với percentiles theo CDC (2000):

- Percentiles < 5: thiếu cân
- $5 \leq$  Percentiles < 85: bình thường
- $85 \leq$  Percentiles < 95: thừa cân
- Percentile  $\geq$  95: béo phì

- Các dấu hiệu đánh giá ở trẻ trai:

+ Thể tích tinh hoàn (ml)

+ Chu vi dương vật (cm)

+ Chiều dài dương vật (cm)

- + Lông mu (theo 5 giai đoạn của Tanner)
- + Lông nách
- + Trứng cá
- + Tuổi xuất tinh lần đầu (năm) nếu có
- Các dấu hiệu đánh giá ở trẻ gái:
  - + Phát triển của vú (5 giai đoạn theo Tanner)
  - + Lông mu (5 giai đoạn của Tanner)
  - + Lông nách
  - + Kinh nguyệt
  - Chụp X-quang tuổi xương.
  - Siêu âm ổ bụng: đo kích thước tử cung với chiều cao và chiều rộng (mm).
  - Chụp MRI sọ não để phát hiện tổn thương thực thể ở não.
  - Định lượng nồng độ FSH, LH cơ bản (IU/L).
  - Định lượng nồng độ estradiol cơ bản (pmol/L).
  - Định lượng nồng độ testosterone cơ bản (nmol/L).
- Nguyên nhân ở trẻ trai:
  - + Các loại u não liên quan đến DTS
  - + Các nguyên nhân ngoài hệ thần kinh trung ương
- Nguyên nhân trẻ gái:
  - + Các loại u não liên quan đến DTS
  - + Các nguyên nhân ngoài hệ thần kinh trung ương
- Dấu hiệu lâm sàng liên quan đến nguyên nhân.



### **2.3.3. Các biến số nghiên cứu cho mục tiêu 2**

- Cân nặng (kg).
- Chiều cao (cm).
- Chỉ số khối cơ thể (BMI).
- Tuyến vú: 5 giai đoạn của Tanner.
- Lông mu: 5 giai đoạn của Tanner.
- Tuổi xương (năm).
- Nồng độ LH, FSH, Estradiol cơ bản.
- Siêu âm kích thước tử cung.

### **2.4. Kỹ thuật tiến hành xác định các biến số nghiên cứu**

Các thông tin được thu thập theo một mẫu bệnh án chi tiết, trẻ trai và trẻ gái đều có mẫu bệnh án nghiên cứu riêng.

#### **2.4.1. Kỹ thuật thu thập số liệu cho mục tiêu 1**

##### **2.4.1.1. Lâm sàng:**

- Khám và hỏi tiền sử bệnh sử liên quan đến dậy thì sớm:
  - + Tiền sử sản khoa, phát triển tinh thần vận động, bệnh lý thần kinh do bẩm sinh hoặc mắc phải sau chấn thương, điều trị tia xạ và phẫu thuật.
  - + Lý do đến khám bệnh.
  - + Bệnh sử: sự xuất hiện các đặc tính sinh dục phụ, tuổi xuất hiện, thứ tự xuất hiện.
  - + Thời gian mắc bệnh: biểu hiện từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên cho đến khi khám bệnh.

- Đo trọng lượng cơ thể (tính bằng kg) được cân bằng cân đứng khi trẻ chỉ mặc một bộ quần áo mỏng.

- Đo chiều cao được thực hiện như sau:

+ Nếu trẻ trên 2 tuổi đo chiều cao đứng: dùng thước chia đến milimét, bệnh nhân đứng ở tư thế tự nhiên, nhìn thẳng và bao gồm các điểm chạm là: chẩm, lưng, mông, gót chân.

+ Trẻ dưới 2 tuổi đo chiều cao nằm: đặt trẻ nằm ngửa, đầu chạm sát cạnh trên thước đo chia đến milimét. Giữ đầu trẻ và đầu gối thẳng, 2 bàn chân vuông góc và đưa cạnh dưới áp sát gót bàn chân.

+ Đọc kết quả là cm và ghi trị số đến 0,1cm. Việc đo được thực hiện bởi nhân viên y tế của khoa Nội tiết - Chuyển hoá - Di truyền. Kết quả được so sánh với giá trị chiều cao của người Việt Nam bình thường thế kỷ 20.

- Khám tinh hoàn:

+ Khám phát hiện các u tinh hoàn nếu có, đánh giá sự phát triển và màu sắc của bìu.

+ Đo thể tích tinh hoàn bằng thước đo tinh hoàn Prader: bệnh nhân đứng hoặc nằm ngửa, người khám sờ nắn tinh hoàn cả 2 bên và so sánh với các đơn vị thể tích có sẵn trên thước Prader để tính ra thể tích. Đơn vị đo thể tích tinh hoàn được tính bằng mililit (ml). Việc đo này do bác sĩ chuyên khoa hoặc nghiên cứu viên khám và ghi nhận xét vào hồ sơ bệnh án.

- Chu vi dương vật: dùng thước mềm đo đoạn giữa dương vật ở tư thế nghỉ tính bằng centimét (cm), do bác sĩ chuyên khoa hoặc nghiên cứu viên khám và ghi nhận xét vào hồ sơ bệnh án.

- Chiều dài dương vật: chiều dài dương vật đo bằng thước cứng từ gốc dương vật (vùng tiếp giáp giữa dương vật và xương mu) đến đầu ngoài dương vật (không gồm phần da của bao quy đầu) tính bằng centimet (cm), do bác sĩ chuyên khoa nội tiết hoặc nghiên cứu viên khám và ghi nhận xét vào hồ sơ bệnh án.

- Khám cơ quan sinh dục ngoài để phát hiện màu sắc âm đạo biến đổi, xem âm vật có phì đại không?

- Khám bụng để phát hiện khối u, u thượng thận nếu có.

- lông sinh dục và phát triển tuyến vú ở trẻ gái theo 5 giai đoạn của Tanner, do bác sĩ chuyên khoa hoặc nghiên cứu viên khám, đánh giá và nhận xét vào hồ sơ bệnh án. Bao gồm các giai đoạn sau:

<b>Giai đoạn</b>	<b>Phát triển tuyến vú</b>	<b>Phát triển lông mu</b>
1	B1: Tiền dậy thì	P1: Không có
2	B2: Núm vú và quầng vú rộng	P2: Một vài lông dài sẫm màu
3	B3: Vú và quầng vú to hơn, có tổ chức tuyến vú	P3: Lông đen, xoắn, thưa
4	B4: Vú và quầng vú to thêm, ở trên mặt phẳng của vú	P4: Lông kiểu người lớn, nhiều nhưng hẹp
5	B5: Vú người lớn, vú và quầng vú trên cùng một mặt phẳng	P5: Lông kiểu người lớn nhiều, lan ra mặt trong đùi

- Đánh giá các giai đoạn phát triển tinh hoàn và lông mu của trẻ trai theo 5 giai đoạn phát triển của Tanner:

<b>Giai đoạn</b>	<b>Phát triển tinh hoàn</b>	<b>Phát triển lông mu</b>
P1	Tiền dậy thì Chiều dài tinh hoàn < 2,5 cm Thể tích tinh hoàn < 3 ml	Không có
P2	Chiều dài tinh hoàn 2,5 - 3,2 cm Thể tích tinh hoàn 4 - 6 ml Sắc tố ở bìu	Một vài lông dài sẫm màu
P3	Chiều dài tinh hoàn 3,3 - 4 cm Thể tích tinh hoàn 6 - 12 ml Dương vật dài ra	Lông đen, xoắn, thưa
P4	Chiều dài tinh hoàn 4,1 - 4,5 cm Thể tích tinh hoàn 12 - 16 ml Dương vật dài thêm	Lông kiểu người lớn, nhiều nhưng hẹp
P5	Chiều dài tinh hoàn > 4,5 cm Thể tích tinh hoàn > 16 ml Dương vật và bìu như người lớn	Lông kiểu người lớn nhiều, lan ra mặt trong đùi

#### 2.4.1.2. Cận lâm sàng

##### **\*Xét nghiệm hormon hướng sinh dục và hormon sinh dục**

- Định lượng nồng độ FSH, LH cơ bản, estradiol ở trẻ gái, testosterone ở trẻ trai. Thực hiện tại khoa Sinh hoá, Bệnh viện Nhi Trung ương.

+ *Mẫu bệnh phẩm:*

- ✓ Huyết thanh.
  - ✓ Lấy máu tĩnh mạch, để tạo cục đông trước khi ly tâm.
  - ✓ Luôn giữ ống máu cố định và đứng thẳng.
  - ✓ Không sử dụng bệnh phẩm bảo quản ở nhiệt độ phòng trên 8 giờ.
  - ✓ Bảo quản bệnh phẩm ở 2 - 8°C nếu không hoàn thành XN trong 8 giờ.
  - ✓ Bảo quản bệnh phẩm ở -20°C hoặc thấp hơn nếu không hoàn thành XN trong vòng 48 giờ.
  - ✓ Không sử dụng bệnh phẩm có bọt, có fibrin hoặc các chất dạng hạt.
  - ✓ Chỉ rã đông bệnh phẩm một lần và trộn kỹ bệnh phẩm sau khi rã đông.
- + *Phương pháp sử dụng:* miễn dịch hoá phát quang trực tiếp (ICMI) trên máy Advia Centaur (Siemens).

+ *Đánh giá kết quả:*

✓ Giá trị tham chiếu của LH cơ bản:

Nồng độ LH  $\leq 0,2$  IU/L: trước dậy thì.

Nồng độ LH khoảng 0,2 - 0,3 IU/L: giai đoạn tiến triển dậy thì.

Nồng độ LH  $\geq 0,3$  IU/L: trẻ đã ở giai đoạn dậy thì.

✓ Giá trị tham chiếu FSH cơ bản.

5 ngày < 0,2 - 4,6 IU/L

2 tháng - 3 tuổi 1,4 - 9,2 IU/L

4 - 6 tuổi 0,4 - 6,6 IU/L

7 - 9 tuổi 0,4 - 5,0 IU/L

10 - 11 tuổi 0,4 - 6,6 IU/L

12 - 18 tuổi 1,4 - 9,2 IU/L

✓ Giá trị testosterone trẻ em < 0,7 nmol/L, nếu testosterone > 1 nmol/L có giá trị chẩn đoán DTS.

✓ Giá trị tham chiếu nồng độ estradiol cơ bản trẻ gái:

Trẻ gái (trước dậy thì): < 55 pmol/L

Trẻ gái (dậy thì): 110 - 1030 pmol/L

- Định lượng 17  $\alpha$  - OH progesteron, androstendion nếu là TSTTBS.

- Đánh giá chức năng tuyến giáp: T3, T4, TSH nếu cần loại trừ suy giáp trạng bẩm sinh.

**\* *Nghiệm pháp kích thích GnRH:***

Nghiệm pháp kích thích bằng GnRH là tiêu chuẩn vàng giúp phát hiện sự hoạt động sớm của trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục ở các bệnh nhân DTSTU.

*Nguyên lý:* bình thường GnRH được kiểm soát và bài tiết theo nhịp ở thùy trước tuyến yên, điều hoà quá trình tiết hormon hướng sinh dục LH, FSH ổn định nồng độ theo từng thời kỳ của trẻ. Khi đưa một nồng độ cao, đột ngột

không theo nhịp làm cho GnRH kích thích liên tục dẫn đến tăng tiết hormon hướng sinh dục và có thể đo được các giá trị này trong máu.

*Mục đích:* đánh giá đáp ứng của trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục trong rối loạn về dậy thì để chẩn đoán phân biệt DTS trung ương và DTS ngoại biên.

*Chỉ định:* Khi nghi ngờ dậy thì sớm trung ương hoặc để chẩn đoán phân biệt giữa dậy thì sớm trung ương và ngoại biên, khi các xét nghiệm khác chưa xác định được nguyên nhân.

*Cách thực hiện:* Có thể tiến hành vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày. Thuốc sử dụng là Diphereline (Triptorelin) (hãng IPSEN: Pháp), loại 100 mcg tiêm dưới da.

- Liều lượng: 2,5 mcg / kg, tối đa 0,1 mg
- Tiến hành lấy máu tĩnh mạch, làm xét nghiệm định lượng nồng độ FSH, LH đỉnh sau khi tiêm thuốc ở thời điểm 60 phút, 120 phút, 180 phút.
- Giá trị FSH, LH đỉnh được đo bằng phương pháp miễn dịch hoá phát quang (ICMI) trên máy Advia Centaur (Siemens).
- Nghiệm pháp kích thích GnRH dương tính khi LH đỉnh đáp ứng tăng trên 5 IU/L [50].

**\* Chụp X-quang xương cổ và bàn tay trái**

*Nguyên lý:* Sự cốt hoá các xương của con người đều bắt đầu xuất hiện từ các trung tâm cốt hoá. Sau đó các khu vực cốt hoá của trung tâm cốt hoá không ngừng mở rộng thông qua hàng loạt sự biến đổi hình thái mang tính quy luật và đạt được hình thái xương của người trưởng thành. Vì vậy, có thể

căn cứ vào đặc trưng của các hình chụp trên phim X-quang khác nhau. Phân định mức độ trưởng thành của xương để xác định tuổi xương dựa vào:

- Thứ nhất là số lượng và độ lớn nhỏ của các trung tâm cốt hoá xuất hiện.
- Thứ hai là sự biến đổi hình dáng của khu vực cốt hoá đầu xương của trung tâm cốt hoá.
- Thứ ba là sự liền nhau của đầu xương và thân xương.

Trong quá trình kiểm tra đánh giá tuổi xương thì những vị trí thường được chụp X-quang gồm vai, khuỷu tay, cổ chân, cổ tay và xương chày.v.v. Tuy nhiên, chụp X-quang cổ tay là lý tưởng nhất vì ở đây tập trung rất nhiều xương dài cũng như xương ngắn, có thể phản ánh tập trung tình trạng trưởng thành xương của toàn thân. Đồng thời dễ chụp chiếu và tổn hại sức khoẻ ít nhất.

*Kỹ thuật chụp:* Chụp X-quang xương cổ - bàn tay có 3 yêu cầu sau:

Cần ghi rõ ngày, tháng, năm sinh và chiều cao cận nặng ngay trong ngày chụp phim.

Chụp phim chính diện toàn bộ xương cổ tay bao gồm cả xương quay.

Đầu ống kính của máy chụp X-quang cách tay 90 cm, mu bàn tay quay lên trên lòng bàn tay úp sát vào hộp phim. Ngón giữa và cẳng tay thẳng với nhau ngón tay hơi xoè ra. Ngón cái và ngón trỏ tạo thành góc  $30^{\circ}$ . Ống kính của máy chụp X-quang chiếu thẳng vào đầu xương thứ 3 của ngón tay.

*Tiêu chuẩn tia:*  $U = 50 - 55 \text{ KV}$ ,  $I = 100 \text{ mA}$ ,  $t = 0,01 \text{ s}$ . Tia trung tâm khu trú vào điểm giữa nếp gấp khuỷu 1cm tia chiếu qua khe khớp và tia ra vào giữa phim.



*Đánh giá kết quả:* Kết quả chụp được đánh giá theo Atlas tuổi xương của Greulich và Pyle. Thực hiện đọc kết quả bởi bác sỹ chẩn đoán hình ảnh hoặc bác sỹ chuyên khoa Nội tiết - Chuyển hoá - Di truyền. Ghi nhận kết quả và đánh giá tuổi xương tăng khi tuổi xương lớn hơn so với tuổi thực ít nhất 1 tuổi.

**\* Siêu âm**

Siêu âm do bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh thực hiện trên máy Toshiba - Nhật Bản bằng đầu dò PVM-375AT/3.75MHz.

Siêu âm đo kích thước tử cung - buồng trứng, tuyến thượng thận và tinh hoàn để đánh giá có khối u bất thường hay không.

Chỉ số giá trị trong chẩn đoán DTSTU là chiều cao tử cung trên 34 mm.

**\* Chụp MRI sọ não thường quy cho tất cả bệnh nhân DTSTU**

+ *Máy chụp MRI:* Magnetom C 0,35 Tesla của hãng Siemens đặt tại phòng cộng hưởng từ khoa CDHA bệnh viện Nhi trung ương.

+ *Kỹ thuật chụp*

Chuẩn bị bệnh nhân: bệnh nhân nhịn ăn (nếu cần), đặt đường truyền tĩnh mạch ngoại biên.

Tư thế bệnh nhi nằm ngửa trên bàn máy.

Sử dụng ăng - ten ở đầu đồng thời phát và thu tín hiệu.

Gây mê cho trẻ thực hiện bởi Bác sỹ chuyên khoa gây mê (nếu cần).

Gắn monitor theo dõi nhịp tim và nhịp thở trong khi chụp.

+ *Chụp cộng hưởng từ thường quy:*

Các chuỗi xung cơ bản: T1 trước và sau tiêm thuốc đối quang từ, T2, T2\* và FLAIR.

Tên chuỗi xung và thông số:

Hình T1W: TR: 500, TE: 11, độ dày lát cắt 5mm, khoảng cách 1,5mm, trường khảo sát (FOV) 173x230, ma trận ảnh 144x322.

Hình T2W: TR: 3550, TE: 97, độ dày lát cắt: 5mm, khoảng cách 1,5mm, trường khảo sát (FOV): 230x230mm, ma trận ảnh: 256x256.

Hình FLAIR: TR:2500, TE: 98, TR: 8500, độ dày lát cắt: 5mm, khoảng cách 1,5mm, trường khảo sát (FOV) 173x230mm, ma trận ảnh: 268x512.

Hướng của các lớp cắt thường được sử dụng là: Cắt ngang (axial), cắt đứng ngang (coronal) và đứng dọc (sagittal). Mặt phẳng axial là mặt phẳng CA-CP (commissure anterieure - posterieure) đi qua mép trắng trước và sau. Mặt phẳng này gần giống mặt phẳng OM (orbito - méatal) đi qua lỗ tai và đuôi mắt.

+ *Thuốc đối quang từ*: Dotarem với liều lượng 0,1mmol/kg.

Vị trí tiêm: Tiêm qua đường tĩnh mạch khuỷu tay.

+ Nhận định kết quả do bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh đọc.

Toàn bộ thời gian thực hiện khoảng 20 phút. Các kỹ thuật thăm dò hình ảnh được thực hiện tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Nhi trung ương.

***Tìm căn nguyên:***

\* *Chẩn đoán hình ảnh để tìm nguyên nhân thực thể:*

- Chụp MRI sọ não để phát hiện tổn thương thực thể ở não
- Siêu âm vùng tiểu khung (trẻ gái), bẹn bìu (trẻ trai).
- Chụp xương dài và cột sống: nếu nghi ngờ hội chứng McCune - Albright.

\* *Xét nghiệm tìm nguyên nhân khác (nếu có)*

- Định lượng 17 - OH Progesteron, androstendion nếu là TSTTBS.

- Đánh giá chức năng tuyến giáp: T3, T4, TSH nếu cần loại trừ suy giáp trạng bẩm sinh.

- Nghi ngờ khối u hoặc bất thường hệ thần kinh trung ương: prolactin, anpha - fetoprotein, Beta - hCG (nếu nghi ngờ testotoxicosis), MRI sọ não.

#### ***2.4.2. Kỹ thuật thu thập số liệu cho mục tiêu 2.***

Bệnh nhân dậy thì sớm trung ương vô căn có chỉ định theo dõi điều trị được khám lâm sàng và dùng thuốc định kỳ mỗi tháng một lần. Ghi nhận, so sánh các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng tại các thời điểm trước, trong và sau điều trị.

##### ***2.4.2.1. Chỉ định điều trị***

- Dậy thì sớm trung ương vô căn ở trẻ gái.
- Điều trị theo mục tiêu:
  - + Làm ngừng sự phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát.
  - + Ức chế và làm giảm ổn định nồng độ gonadotropin, hormon sinh dục ở mức trước dậy thì.
  - + Làm ngừng sự có kinh nguyệt.
  - + Cải thiện chiều cao trưởng thành dự đoán.

##### ***2.4.2.2. Thuốc điều trị***

- Tên thuốc: triptorelin 3,75mg (biệt dược: Diphereline 3,75 mg).
- Liều lượng: ½ lọ nếu trẻ < 20 (kg), 1 lọ nếu trẻ ≥ 20 (kg).
- Cách dùng: tiêm bắp mỗi 4 tuần/một lần. Ngay sau khi lĩnh thuốc, bệnh nhân được tiêm tại phòng tiêm của Bệnh viện Nhi Trung ương.

### 2.4.2.3. Các chỉ số đánh giá trong quá trình điều trị

\* Sự thay đổi các đặc tính sinh dục thứ phát:

- Cân nặng (kg).
- Chiều cao (cm).
- Chỉ số khối cơ thể (BMI).
- Tuyến vú: 5 giai đoạn của Tanner.
- Lông mu: 5 giai đoạn của Tanner.

\* Sự thay đổi các chỉ số xét nghiệm trước và sau điều trị:

- Tuổi xương (năm).
- Nồng độ LH, FSH, Estradiol cơ bản.
- Tác dụng không mong muốn của thuốc: phản vệ, nổi ban, nhức đầu, nôn...

\* Các thời điểm đánh giá:

- + Thời điểm trước điều trị
- + Sau 6 tháng điều trị
- + Sau mỗi năm tiếp theo và kết thúc điều trị

- Đánh giá hiệu quả bằng cách so sánh sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng, giá trị xét nghiệm trước và sau điều trị tại mỗi thời điểm, chiều cao tăng lên so với chiều cao dự đoán. Các biến cần theo dõi sự tiến triển đến khi có chỉ định ngừng thuốc gồm:

- + Tốc độ tăng trưởng chiều cao: số cm/năm
- + Chiều cao dự đoán ban đầu(cm): dựa vào bảng ước tính chiều cao (phụ lục 3).
- + Chiều cao di truyền =  $\{(chiều\ cao\ của\ bố + chiều\ cao\ của\ mẹ)/2 - 6,5\}$  (cm)

+ Chiều cao dự đoán trưởng thành: chiều cao dự đoán trưởng thành được tính như sau: lấy số chiều cao hiện có chia cho hệ số trong bảng của Pineau và Baley tra được từ tuổi xương tại thời điểm kết thúc điều trị (phụ lục 3).

+ Hiệu quả tăng chiều cao là chiều cao dự đoán trưởng thành trưởng sau khi kết thúc điều trị - chiều cao dự đoán ban đầu (cm).

+ Trường hợp đặc biệt như trẻ gái có kinh nguyệt có bảng tính riêng (phụ lục 4).

\* Thất bại trong điều trị:

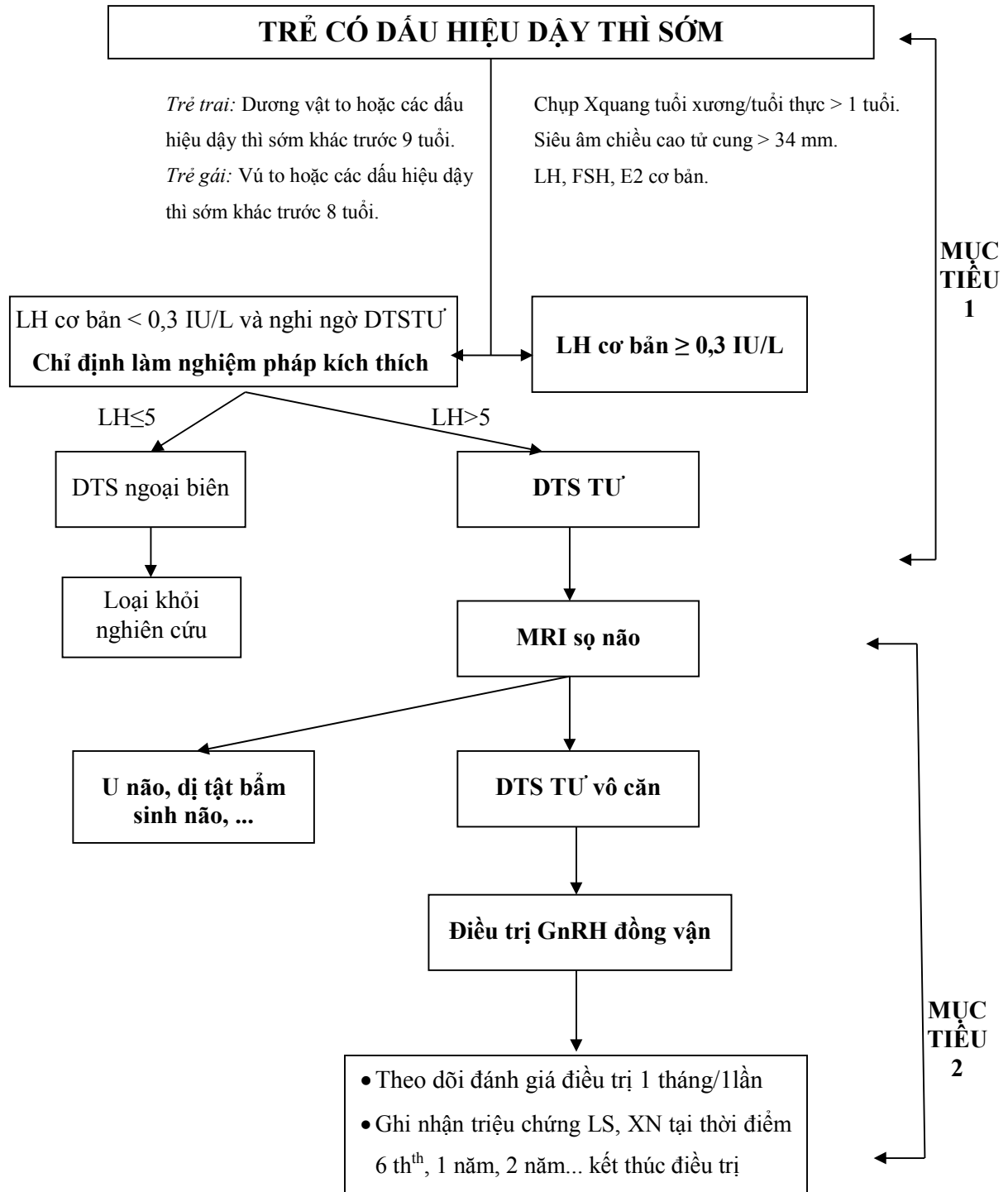
Điều trị thất bại được xem là không có hiệu quả ức chế trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục. Thất bại thực sự có nghĩa là tuân thủ điều trị nghiêm ngặt nhưng hiệu quả vẫn không ức chế được các đặc tính sinh dục thứ phát. Thất bại giả là do sai lịch tiêm thuốc hay do chuyển hoá bất thường.

#### *2.4.2.4. Ngừng điều trị*

Quyết định dừng điều trị tùy thuộc vào từng trường hợp bệnh nhân cụ thể, tuy nhiên có thể dựa vào kết luận của hội nghị đồng thuận sử dụng GnRH đồng vận trong điều trị DTS năm 2009 [9]:

- Tuổi thực khoảng 11 tuổi.
- Tuổi xương khoảng 12 tuổi.
- Đạt được mục đích điều trị.

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



## 2.5. Xử lý số liệu

- Số liệu được làm sạch, mã hóa, nhập và xử lý số liệu thống kê theo phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS 20.0.

- Thống kê mô tả:

+ Biến rời rạc: tính tỷ lệ phần trăm, trung vị

+ Biến liên tục: tính trung bình và độ lệch chuẩn

- So sánh các biến số định lượng tại các thời điểm trước điều trị và sau điều trị thuốc sử dụng thuật toán t - test.

- Thống kê phân tích với các thuật toán  $\chi^2$  hoặc test Fisher - exact để phân tích sự phối hợp giữa các biến số độc lập và biến số phụ thuộc.

- Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## 2.6. Đạo đức nghiên cứu

- Các biện pháp điều trị nhằm mục đích chữa bệnh và tuân thủ chặt chẽ theo hướng dẫn điều trị của Bệnh viện Nhi Trung ương, của Bộ y tế Việt Nam nên không làm tổn hại đến đối tượng nghiên cứu.

- Giá trị với công tác đào tạo và thực hành lâm sàng: kết quả nghiên cứu giúp các bác sỹ lâm sàng có cơ sở chẩn đoán và điều trị sớm chính xác giúp tăng chiều cao một cách tối ưu nhất.

- Sự chấp thuận: đề tài được sự chấp thuận của hội đồng y đức của Bệnh viện Nhi Trung ương theo quyết định số 2083/BVNTW-VNCSKTE ngày 31/12/2014.

- Tính bảo mật thông tin: thông tin của các đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật, chỉ được phép sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, có 475 bệnh nhân của 472 gia đình (03 gia đình có hai anh chị em ruột) đủ tiêu chuẩn chẩn đoán được đưa vào nghiên cứu trong khoảng thời gian từ tháng 8 năm 2013 đến tháng 8 năm 2017. Bao gồm 24 trẻ trai và 451 trẻ gái, tỉ lệ trai/gái là 1/18,8 với các đặc điểm sau:

##### 3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Đặc điểm về tuổi và phân bố theo giới của bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.1.

**Bảng 3.1. Phân bố theo tuổi và giới của nhóm nghiên cứu**

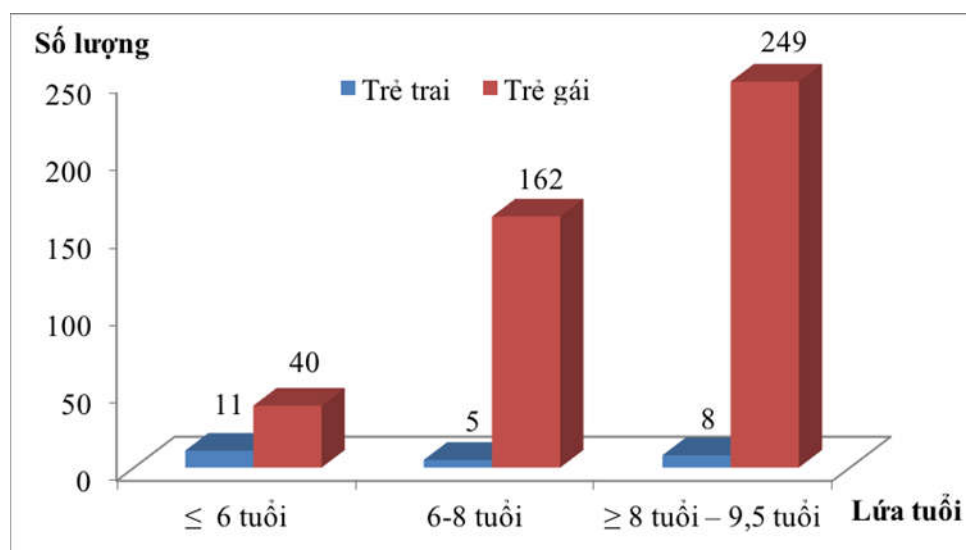
Đặc điểm	Trẻ trai n = 24 (5%)	Trẻ gái n = 451 (95%)
Tuổi bắt đầu dậy thì ( $\bar{X} \pm SD$ ) (tuổi)	5,69 ± 0,55	6,94 ± 1,26
Tuổi dậy thì nhỏ nhất - lớn nhất (tuổi)	1,0 - 9,0	1,0 - 9,0
Tuổi chẩn đoán ( $\bar{X} \pm SD$ ) (tuổi)	6,22 ± 0,52	7,81 ± 1,37
Tuổi chẩn đoán nhỏ nhất - lớn nhất (tuổi)	1,0 - 9,0	1,0 - 9,5

**Nhận xét:** Dậy thì sớm trung ương xuất hiện ở mọi lứa tuổi từ 1 đến 9,5 tuổi với tuổi chẩn đoán trung bình ở trẻ trai khoảng 6 tuổi, trẻ gái khoảng 7,8 tuổi. Tỉ lệ DTSTU ở trẻ gái gặp nhiều hơn trẻ trai.



**Bảng 3.2. Phân bố theo nhóm tuổi chẩn đoán dậy thì sớm trung ương**

Nhóm tuổi	≤ 6 tuổi (n, tỷ lệ %)	6 - 8 tuổi (n, tỷ lệ %)	≥ 8 - 9,5 tuổi (n, tỷ lệ %)	Tổng
Trẻ trai	11 (45,8%)	5 (20,8%)	8 (33,3%)	24 (100%)
Trẻ gái	40 (8,9%)	162(35,9%)	249 (55,2%)	451 (100%)

**Biểu đồ 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi chẩn đoán dậy thì sớm trung ương**

**Nhận xét:** Bảng 3.2 và biểu đồ 3.1 cho thấy: phần lớn trẻ trai được chẩn đoán trước 6 tuổi, ngược lại ở trẻ gái tuổi chẩn đoán muộn hơn, chủ yếu nằm ở nhóm trẻ từ 8 - 9,5 tuổi.

**Bảng 3.3. Phân bố số bệnh nhân đến khám theo địa dư:**

<b>STT</b>	<b>Tỉnh/ Thành Phố</b>	<b>Số bệnh nhân DTSTU'</b>	<b>STT</b>	<b>Tỉnh/ Thành Phố</b>	<b>Số bệnh nhân DTSTU'</b>
1	Bắc Cạn	1	15	Hoà Bình	5
2	Bắc Giang	6	16	Hưng Yên	15
3	Bắc Ninh	16	17	Khánh Hoà	1
4	Cao Bằng	1	18	Lai Châu	2
5	Điện Biên	2	19	Lạng Sơn	6
6	Hà Nội	291	20	Sơn La	1
7	Hà Giang	5	21	Phú Thọ	5
8	Hà Nam	2	22	Quảng Ninh	10
9	Nam Định	6	23	Thái Bình	9
10	Ninh Bình	3	24	Thái Nguyên	9
11	Nghệ An	11	25	Thanh Hoá	9
12	Hà Tĩnh	2	26	Tuyên Quang	2
13	Hải Dương	17	27	Vĩnh Phúc	4
14	Hải Phòng	29	28	Yên Bái	5

**Nhận xét:** Bệnh nhân DTSTU' đến khám và điều trị chủ yếu ở Hà Nội và rải rác từ 28 tỉnh xung quanh địa bàn Hà Nội.

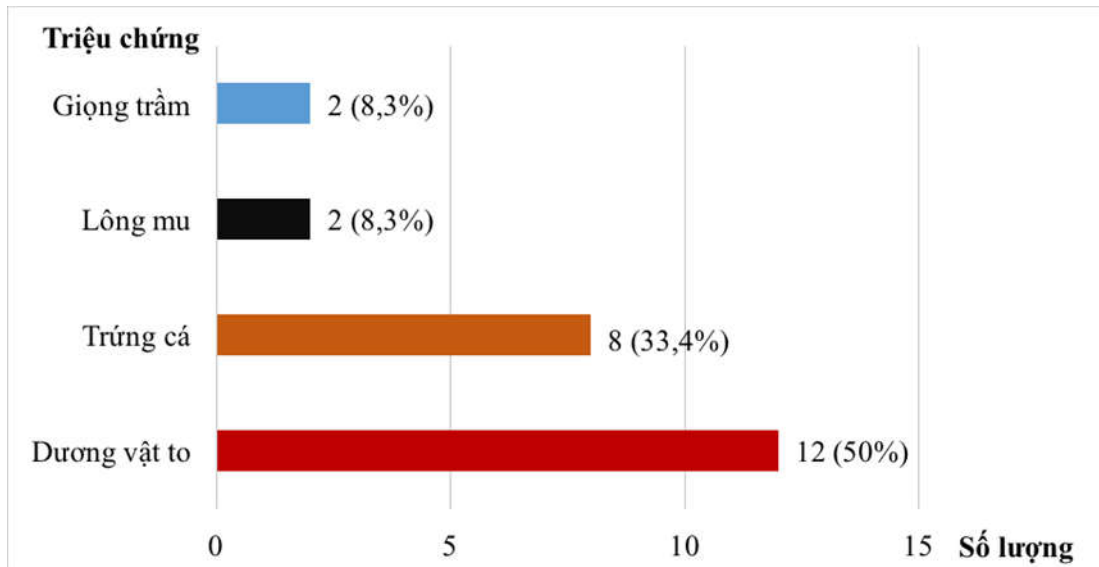
### 3.1.2. Thời gian chẩn đoán

**Bảng 3.4. Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đến khi được chẩn đoán**

<b>Thời gian chẩn đoán</b>	<b>Trẻ trai n = 24</b>	<b>Trẻ gái n = 451</b>
Trung bình	8,9 ± 1,5 tháng	9,6 ± 1,3 tháng
Ngắn nhất - dài nhất	2 - 28 tháng	1 - 48 tháng
≤ 6 tháng	15 (62,5%)	198 (43,9%)
6 - 12 tháng	4 (16,77%)	164 (36,4%)
≥ 12 tháng	5 (20,8%)	89 (19,7%)

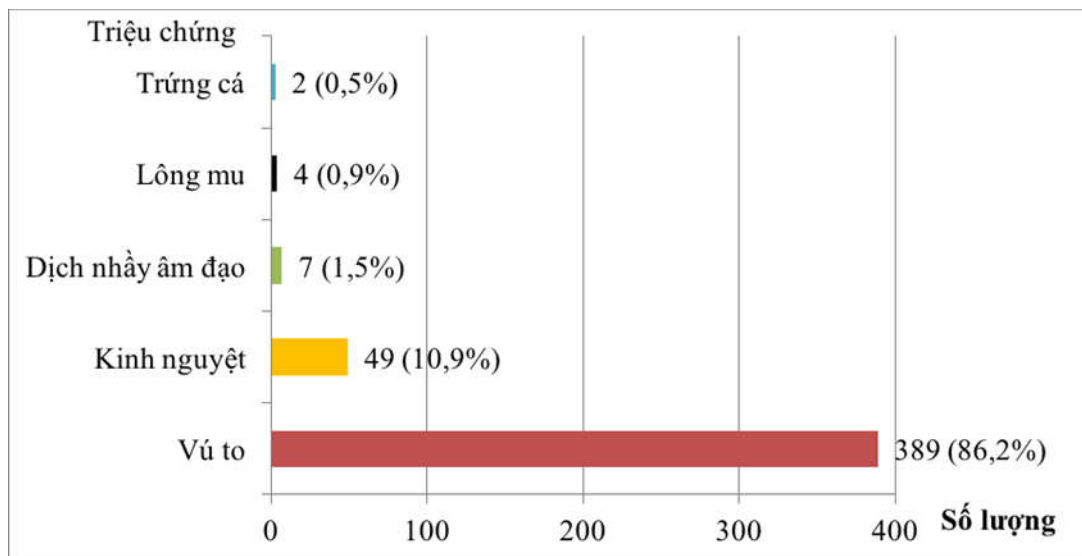
**Nhận xét:** Thời gian trung bình từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên của dậy thì sớm đến khi được chẩn đoán ở trẻ trai sớm hơn trẻ gái khoảng 1 tháng. Số trẻ trai đến khám trước 6 tháng chiếm 62%, trong khi đó nhóm trẻ gái đến khám trước 6 tháng chỉ chiếm 43%. Khoảng thời gian đến khám sau 12 tháng dao động khoảng 20% ở cả hai giới.

### 3.1.3. Lý do đến khám



**Biểu đồ 3.2. Phân bố lý do đến khám ở trẻ trai**

**Nhận xét:** Dương vật to là lý do đến khám sớm và nhiều nhất (50%), tiếp theo là biểu hiện trứng cá (33,4%), lý do khám ít gặp hơn là hiện tượng lông mu và giọng nói trầm (8,3%).



**Biểu đồ 3.3. Phân bố lý do đến khám ở trẻ gái**

**Nhận xét:** Triệu chứng khám sớm nhất ở trẻ gái là xuất hiện kinh nguyệt, vú to là lý do để số trẻ gái đến khám nhiều nhất, sau đó là lý do có dịch nhầy âm đạo và trứng cá.

### 3.1.4. Tiền sử

**Bảng 3.5. Tiền sử của trẻ dậy thì sớm trung ương**

Tiền sử	Trẻ gái		Trẻ trai	
	Bình thường	Bất thường	Bình thường	Bất thường
Sản khoa	449	02 (đẻ non)	24	0
Tinh thần-vận động	448	03 (chậm phát triển)	24	0
Bệnh tật	446	05 (01 TSTTBS, 02 Động kinh, 02 XHN sơ sinh)	21	03 (TSTTBS)
Gia đình	447	02 cặp sinh đôi	24	0

**Nhận xét:** Trong nhóm trẻ nghiên cứu, tiền sử sản khoa, tiền sử về phát triển tinh thần vận động, bệnh tật và tiền sử gia đình có yếu tố bất thường chiếm tỉ lệ nhỏ. Đặc biệt có 02 cặp trẻ gái sinh đôi đều bị dậy thì sớm và 03 trẻ trai có tiền sử tăng sản thượng thận bẩm sinh.

### 3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nguyên nhân

#### 3.2.1. Đặc điểm lâm sàng ở trẻ trai.

*Bảng 3.6. Đặc điểm lâm sàng của trẻ trai dậy thì sớm trung ương*

Dấu hiệu	Bệnh nhân (n, %)
Trứng cá	11 (45,8%)
Giọng trầm	6 (25%)
Lông mu	P1:13 (54,2%)
	P2: 7 (29,2%)
	P3: 4 (16,7%)
	P4: 0 (0%)
	P5: 0 (0%)
Chiều dài dương vật (cm)	6,72 ± 0,34
Chu vi dương vật (cm)	7,15 ± 0,35
Thể tích tinh hoàn (ml)	7,16 ± 0,35
Tăng chiều cao (+SD)	3,88 ± 0,38

**Nhận xét:** Thể tích tinh hoàn trung bình đều phát triển to ở mức độ dậy thì, tiếp theo đó là tăng kích thước chiều dài dương vật, sự phát triển lông mu và tăng chiều cao trên +2SD so với tuổi.

**Bảng 3.7. Chỉ số khối cơ thể ở trẻ trai DTSTU**

Chỉ số	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Cân nặng thấp	1	4,2
Bình thường	12	50
Thừa cân	4	16,6
Béo phì	7	29,2
Tổng	24	100

**Nhận xét:** Phần lớn số trẻ trai có chỉ số khối cơ thể trong giới hạn bình thường, có khoảng 1/3 số trẻ béo phì, trẻ có cân nặng thấp chiếm tỉ lệ rất nhỏ (4,2%).

**Bảng 3.8. Kết quả xét nghiệm nhóm trẻ trai**

Xét nghiệm	Chỉ số
Tuổi xương hơn tuổi thực (tuổi)	3,10 ± 1,82
Testosteron cơ bản (nmol/L)	11,07 ± 1,79
LH (IU/L)	3,98 ± 2,31
FSH (IU/L)	2,67 ± 1,32

**Nhận xét:** Tuổi xương hơn tuổi thực của bệnh nhân trung bình trên 3 tuổi. Nồng độ testosteron cơ bản tại thời điểm chẩn đoán đều tăng cao ở mức tuổi dậy thì.

### 3.2.2. Đặc điểm lâm sàng ở trẻ gái

**Bảng 3.9. Đặc điểm lâm sàng của nhóm trẻ gái**

Dấu hiệu	Bệnh nhân (n, %)
Trứng cá	14 (3,1%)
Lông nách	4 (0,9%)
Kinh nguyệt	49 (10,9%)
Lông mu	P1: 349 (77,4%)
	P2: 90 (20%)
	P3: 11 (2,4%)
	P4: 1 (0,2%)
	P5: 0 (0%)
Vú	B1: 0 (0%)
	B2: 153 (33,9%)
	B3: 234 (51,9%)
	B4: 61 (13,5%)
	B5: 3 (0,7%)
Tăng chiều cao (+ SD)	3,32 ± 1,43

**Nhận xét:** 100% số trẻ gái phát triển tuyến vú và tăng trưởng chiều cao tại thời điểm chẩn đoán ít nhất là +2SD, ngược lại sự phát triển lông mu chỉ gặp ở 1/5 số trẻ nghiên cứu.



**Bảng 3.10. Đặc điểm lâm sàng của trẻ gái theo nhóm tuổi**

Triệu chứng		≤ 6 tuổi	6 - 8 tuổi	≥ 8 tuổi	p
Trúng cá	Có	1 (2,5%)	7 (4,3%)	6 (2,4%)	> 0,05
	Không	39 (97,5%)	155 (95,7%)	243 (97,6%)	
Lông nách	Có	0 (0%)	2 (1,2%)	2 (0,8%)	> 0,05
	Không	40 (100%)	160 (98,8%)	247 (99,2%)	
Lông mu	P1	32 (80%)	142 (87,7%)	175 (70,2%)	> 0,05
	P2	8 (20%)	19 (11,7%)	63 (25,4%)	
	P3	0 (0%)	1 (0,6%)	10 (4,0%)	
	P4	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%)	
	P5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Vú	B1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	> 0,05
	B2	17 (42,5%)	83 (51,2%)	53 (21,4%)	
	B3	18 (45%)	69 (42,6%)	146 (58,8%)	
	B4	5 (12,5%)	8 (4,9%)	48 (19,4%)	
	B5	0 (0%)	2 (1,2%)	1 (0,4%)	
Kinh nguyệt	Có	7 (17,5%)	10 (6,2%)	32 (12,9%)	> 0,05
	Không	33 (82,5%)	152 (93,8%)	217 (87,1%)	
Tăng chiều cao		+ 3,5SD	+ 3,3 SD	+3,2 SD	> 0,05
Tổng		40	162	249	

**Nhận xét:** Đặc điểm lâm sàng của trẻ gái theo từng nhóm tuổi không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.11. Chỉ số khối cơ thể của nhóm trẻ gái**

Chỉ số	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Cân nặng thấp	19	4,2
Bình thường	300	66,5
Thừa cân	100	22,2
Béo phì	32	7,1
Tổng	451	100

**Nhận xét:** Tỷ lệ trẻ béo phì trong nhóm trẻ gái nghiên cứu chiếm tỷ lệ nhỏ khoảng 7% trong khi đó phần lớn chỉ số khối cơ thể là bình thường.

### 3.2.3. Kết quả xét nghiệm

**Bảng 3.12. Kết quả xét nghiệm hormon cơ bản ở trẻ gái**

Xét nghiệm	Nhóm làm test GnRH n = 118	Nhóm không làm test GnRH n = 333
FSH cơ bản (IU/L)	2,67 ± 2,88	5,32 ± 3,60
LH cơ bản (IU/L)	0,14 ± 0,08	2,80 ± 2,11
Estradiol cơ bản (pmol/L)	58,71 ± 55,80	115,03 ± 102,22

#### **Nhận xét:**

Có 118 bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm nghiệm pháp kích thích GnRH và 333 bệnh nhân chỉ cần xét nghiệm LH, FSH cơ bản. Nhóm bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm kích thích bằng GnRH: nồng độ FSH và LH cơ bản ở mức thấp trước dậy thì. Nhóm không làm test GnRH có giá trị LH cao, 100% số trẻ có giá trị LH > 0,3 IU/L.

**Bảng 3.13. Kết quả xét nghiệm nghiệm pháp kích thích GnRH**

Xét nghiệm	Trước khi test	Sau test 1 giờ	Sau test 2 giờ	Sau test 3 giờ
FSH (IU/L)	2,67 ± 2,88	14,99 ± 7,92	17,85 ± 8,46	20,83 ± 8,68
LH (IU/L)	0,14 ± 0,08	14,49 ± 12,37	12,85 ± 8,18	13,10 ± 7,56
LH/FSH	0,11 ± 0,03	0,97 ± 0,57	0,84 ± 0,21	0,79 ± 0,23

**Nhận xét:** Giá trị đỉnh của cả LH và FSH sau kích thích giờ đầu, giờ thứ hai và giờ thứ ba đều tăng cao trên 5 IU/L. Tỷ lệ LH/FSH đỉnh khi kích thích GnRH cũng tăng cao trên 0,66.

**Bảng 3.14. Kết quả chẩn đoán hình ảnh ở nhóm trẻ gái**

Xét nghiệm	n = 451
Tuổi xương hơn tuổi thực (tuổi)	2,30 ± 0,91
Siêu âm kích thước tử cung - chiều cao (mm)	38,42 ± 9,51
Siêu âm kích thước tử cung - chiều rộng (mm)	14,13 ± 6,46
Chiều cao tử cung ≥ 34mm	339 (75,2%)
Chiều cao tử cung < 34 mm	112 (24,8%)

**Nhận xét:** Kết quả tuổi xương tại thời điểm chẩn đoán lớn hơn tuổi thực ít nhất một tuổi. Số trẻ có chiều cao tử cung tăng trên 34 mm chiếm 75,2% và nhỏ hơn 34 mm chiếm 24,8%.

### 3.2.4. Nguyên nhân của dậy thì sớm trung ương

#### 3.2.4.1. Nguyên nhân dậy thì sớm theo giới

**Bảng 3.15. Nguyên nhân DTSTU ở trẻ trai**

Nguyên nhân	Trẻ trai (n = 24)	
Vô căn	9 (37,5%)	
U não	Hamartoma	8 (33,3%)
	U tuyến yên	2 (8,3%)
	U tuyến tùng	1 (4,2%)
TSTTB	4 (16,7%)	
Tổng (n)	24 (100%)	

**Nhận xét:** Có 62,5% trẻ trai DTSTU tìm thấy nguyên nhân trong đó 45,8% là u não, 16,7% là tăng sản thượng thận bẩm sinh. Trong nhóm u não, hamartoma là nguyên nhân chủ yếu chiếm 33,3%, tiếp theo là u tuyến yên (8,3%) và u tuyến tùng (4,2%).

**Bảng 3.16. Dấu hiệu lâm sàng thần kinh liên quan đến u não ở trẻ trai**

Dấu hiệu thần kinh	Số lượng
Nôn, đau đầu	1
Dấu hiệu thần kinh khu trú	1
Chậm phát triển tinh thần vận động	2
<b>MRI sọ não</b>	
U tuyến yên	2
U tuyến tùng	1
Hamartoma	1

**Nhận xét:** Có 4/24 trẻ trai có dấu hiệu thần kinh trên lâm sàng. Khi chụp MRI sọ não đều thấy hình ảnh bất thường là u não.

**Bảng 3.17. Nguyên nhân DTSTU ở trẻ gái**

Nguyên nhân	Trẻ gái (n, tỷ lệ %)	
Vô căn	429 (95,1%)	
Tổn thương não	Hamartoma	5 (1,1%)
	U tuyến yên	5 (1,1%)
	U tuyến tùng	2 (0,4%)
	U sao bào	1 (0,2%)
	Nang dịch tiểu não	2 (0,4%)
	Thiếu sản não	2 (0,6%)
	Não úng thủy	2 (0,4%)
	Nang dịch màng nhện	2 (0,4%)
TSTTBS	1 (0,2%)	
Tổng	451	

**Nhận xét:** Trẻ gái: 95,1 % là vô căn, còn lại 4,7% nguyên nhân là tổn thương ở não, 0,2% do tăng sản thượng thận bẩm sinh.

**Bảng 3.18. Dấu hiệu lâm sàng thần kinh liên quan đến u não ở trẻ gái**

Dấu hiệu thần kinh	Số lượng
Nôn, đau đầu	2
Dấu hiệu thần kinh khu trú	2
Chậm phát triển tinh thần vận động	3
<b>MRI sọ não</b>	
U tuyến yên	2
U tuyến tùng	2
Não úng thủy	2

**Nhận xét:** Có 7/429 trẻ gái dưới 6 tuổi có dấu hiệu lâm sàng thần kinh, trong đó 6 trường hợp có bất thường não khi chụp MRI sọ não, 1 trường hợp có dấu hiệu nôn, đau đầu khi đến khám, tuy nhiên MRI sọ não không phát hiện khối bất thường.

### 3.2.4.2. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm theo nguyên nhân

**Bảng 3.19. Nguyên nhân dậy thì sớm trung ương theo nhóm tuổi**

Giới	≤ 6 tuổi	6 - 8 tuổi	≥ 8 - 9,5 tuổi	Tổng
Trẻ gái n = 451	13 (2,9%)	9 (2,0 %)	0 (0%)	22/451 (4,9%)
Trẻ trai n = 24	11 (45,8%)	5 (20,8%)	2 (8,3%)	18/24 (75%)

**Nhận xét:** Nguyên nhân gây DTSTU ở trẻ trai gặp ở mọi nhóm tuổi trong đó nhóm dưới 6 tuổi chiếm 45,8%, nhóm 6 - 8 tuổi là 20,8% và nhóm trên 8 tuổi là 8,3%. Chưa phát hiện được nguyên nhân ở nhóm trẻ gái trên 8 tuổi, còn lại 2,9% và 2% trẻ gái dậy thì sớm có nguyên nhân nằm trong nhóm dưới 6 tuổi và 6 - 8 tuổi.

**Bảng 3.20. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm theo nguyên nhân ở trẻ trai**

Đặc điểm	Nhóm không có nguyên nhân (n = 9)	Nhóm có nguyên nhân (n = 15)	p
Tuổi dậy thì (tuổi)	7,37 ± 0,73	4,69 ± 0,64	p<0,05
Tăng chiều cao (+SD)	4,04 ± 0,54	3,78 ± 0,53	p>005
Trứng cá	33,3 %	53,3 %	
Lông mu	44,4% (P2-P3)	46,7 % (P2-P3)	
Dài dương vật (cm)	6,27 ± 0,57	7,00 ± 0,42	
Thể tích tinh hoàn (ml)	9,88 ± 1,64	9,33 ± 1,43	
Tuổi xương hơn tuổi thực (tuổi)	2,63 ± 0,54	3,39 ± 0,49	
Testosteron cơ bản (nmol/L)	8,01 ± 1,97	12,9 ± 2,54	

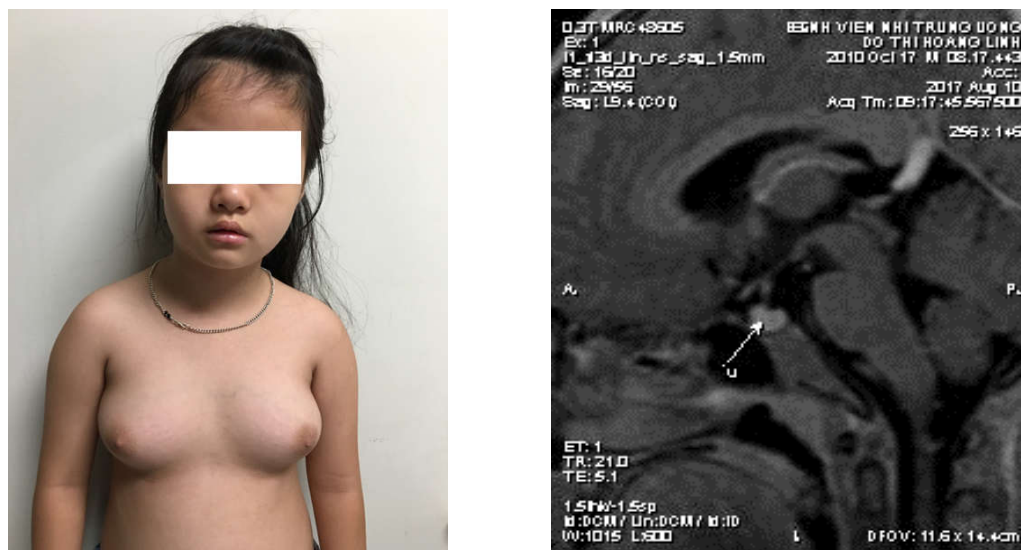
**Nhận xét:** Tuổi dậy thì sớm ở nhóm trẻ trai có nguyên xuất hiện sớm hơn nhóm chưa tìm thấy nguyên nhân, 4,69 ± 0,64 tuổi so với 7,37 ± 0,73 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Tuổi xương, giá trị xét nghiệm testosteron tăng cao hơn ở nhóm trẻ trai có nguyên nhân còn các triệu chứng khác như lông mu, trứng cá, chiều dài dương vật và thể tích tinh hoàn cũng tăng nhẹ, tuy nhiên các dấu hiệu này không có sự khác biệt giữa 2 nhóm (p > 0,05).

**Bảng 3.21. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm theo nguyên nhân ở trẻ gái**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Không có nguyên nhân (n = 429)</b>	<b>Có nguyên nhân (n = 22)</b>	<b>p</b>
Tuổi dậy thì (tuổi)	7,91 ± 0,06	5,39 ± 2,03	p < 0,05
Tăng chiều cao (SD)	3,32 ± 0,56	3,15 ± 1,06	p > 0,05
Lông mu	P1=76,9% P3=20,3% P2= 2,6% P4= 0,2% P5= 0%	P1=86,4% P2=13,6% P3= 0% P4= 0% P5= 0%	
Vú to	B1= 0% B2= 33,8% B3= 51,7% B4= 14,3% B5= 0,2%	B1= 0% B2= 36,4% B3= 54,5% B4= 0% B5= 9,1%	
Kinh nguyệt	10,5%	18,2%	
Tuổi xương tăng (tuổi)	2,29 ± 0,91	2,47 ± 0,99	
Chiều cao tử cung (mm)	38,84 ± 9,51	38,86 ± 9,60	
Chiều rộng (mm)	14,04 ± 5,8	16,10 ± 4,65	
LH cơ bản	2,06 ± 2,00	3,93 ± 3,53	
FSH cơ bản	4,53 ± 3,40	6,98 ± 4,56	
Estradiol	99,61 ± 69,13	121,78 ± 66,54	

**Nhận xét:** Sự phát triển vú, lông mu, tốc độ phát triển chiều cao, mức độ tăng tuổi xương và các giá trị xét nghiệm ở cả hai nhóm trẻ gái đều ở mức dậy thì. Tuy nhiên không thấy sự khác nhau về triệu chứng lâm sàng cũng như giá trị xét nghiệm giữa 2 nhóm trẻ gái dậy thì sớm có nguyên nhân và nhóm chưa tìm thấy căn nguyên (p > 0,05). Tuy nhiên lứa tuổi xuất hiện các triệu chứng DTS của nhóm chưa tìm thấy nguyên nhân muộn hơn nhóm có nguyên nhân là 7,91 ± 0,06 tuổi so với 5,39 ± 2,03 tuổi (p < 0,05).

## HÌNH ẢNH MINH HỌA LÂM SÀNG VÀ CĂN NGUYÊN DTSTU'



**Ảnh 1.** Bệnh nhi Đỗ T.H.L. 6,8 tuổi, vú to hơn 1 năm, khám vì ra máu âm đạo, vú to mức độ B5. MRI sọ não có khối u 4x5 mm vùng trước tuyến yên.

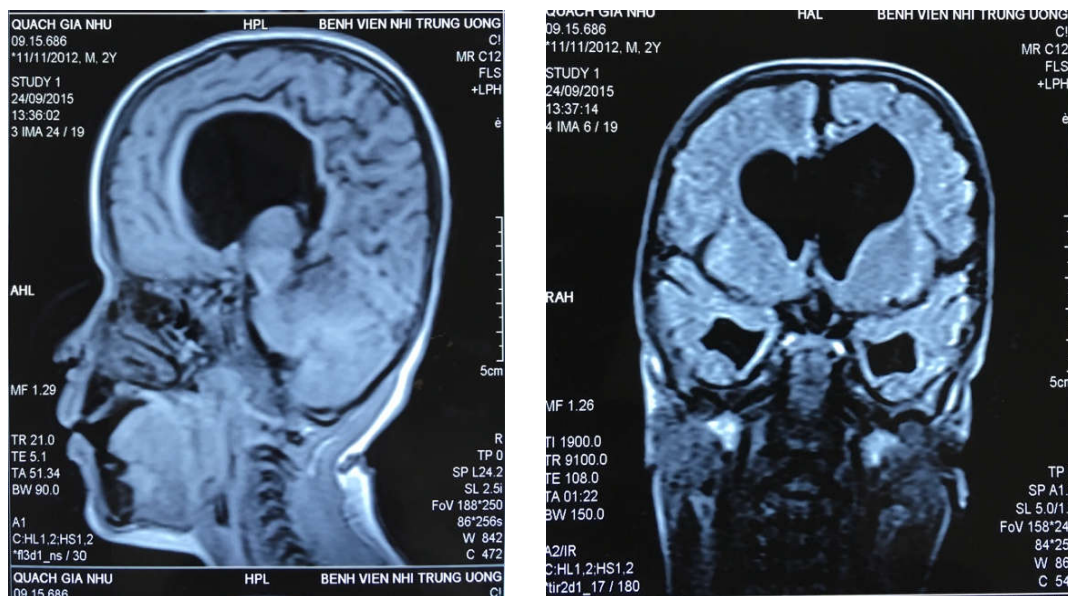


**Ảnh 2.** Trẻ trai 2 tuổi, thể tích tinh hoàn 4ml, dương vật 8 cm



**Ảnh 3.** Trẻ gái 2,5 tuổi, vú mức độ B3 âm vật phát triển





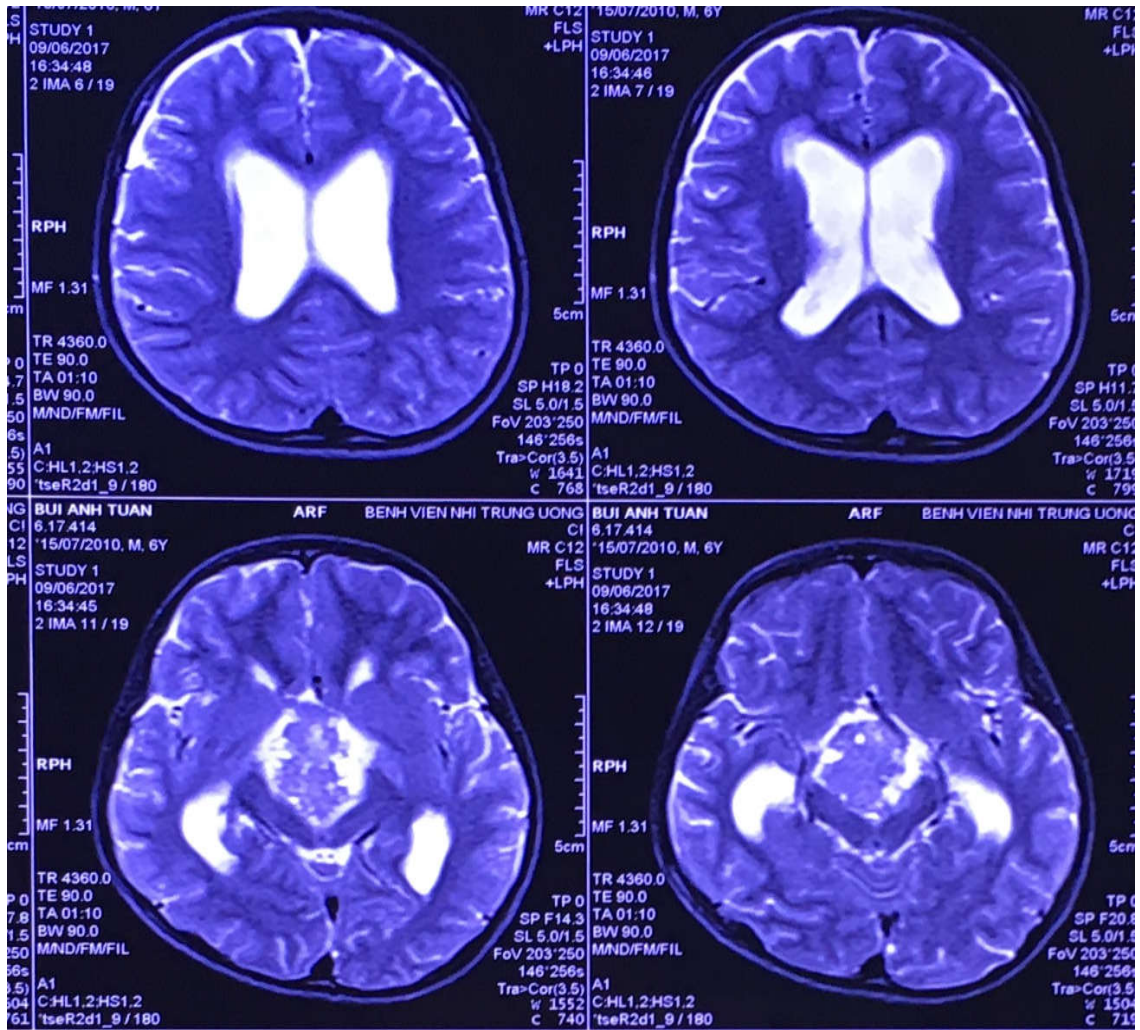
**Ảnh 5.** Trẻ gái 4,6 tuổi, dậy thì sớm trung ương do não úng thủy



**Ảnh 6.** Hình ảnh hamartoma vùng dưới đồi



**Ảnh 7.** Tuổi xương 5 tuổi ở trẻ gái có tuổi thực là 2,5 tuổi



**Ảnh 8.** Bệnh nhân Bùi A.T. 6 tuổi.

Dậy thì sớm trung ương do u tuyến yên có chèn ép gây giãn não thất.

### 3.3. Kết quả điều trị trẻ gái dậy thì sớm trung ương vô căn

Có 57 trẻ gái đã kết thúc liệu trình điều trị được đưa vào phân tích.

- Thời gian điều trị từ 1 đến 5,8 năm, trung bình là  $2,5 \pm 1,1$  năm.
- Tuổi bắt đầu điều trị trung bình là  $8,01 \pm 1,07$  tuổi và tuổi xương khi bắt đầu điều trị là  $10,3 \pm 1,1$  tuổi.
- Tuổi kết thúc điều trị là  $10,6 \pm 0,5$  tuổi.
- Tuổi xương khi kết thúc điều trị là  $11,82 \pm 0,84$  tuổi

**Bảng 3.22. Phân bố bệnh nhân điều trị DTSTU theo nhóm tuổi**

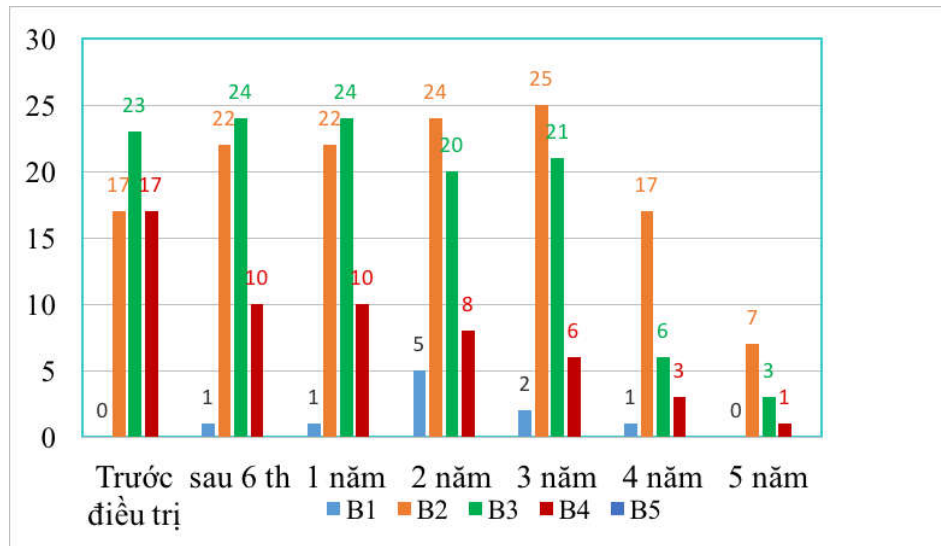
Nhóm tuổi	≤ 6 tuổi	6 - 8 tuổi	≥ 8 - 9,5 tuổi	Tổng
Trẻ gái (n)	4 (7%)	16 (28,1%)	37 (64,9%)	57 (100%)

**Nhận xét:** 57 trẻ kết thúc điều trị được chia làm ba nhóm tuổi khi bắt đầu điều trị bao gồm 4 trẻ ≤ 6 tuổi, 16 trẻ từ 6 - 8 tuổi và 37 trẻ ≥ 8 - 9,5 tuổi.

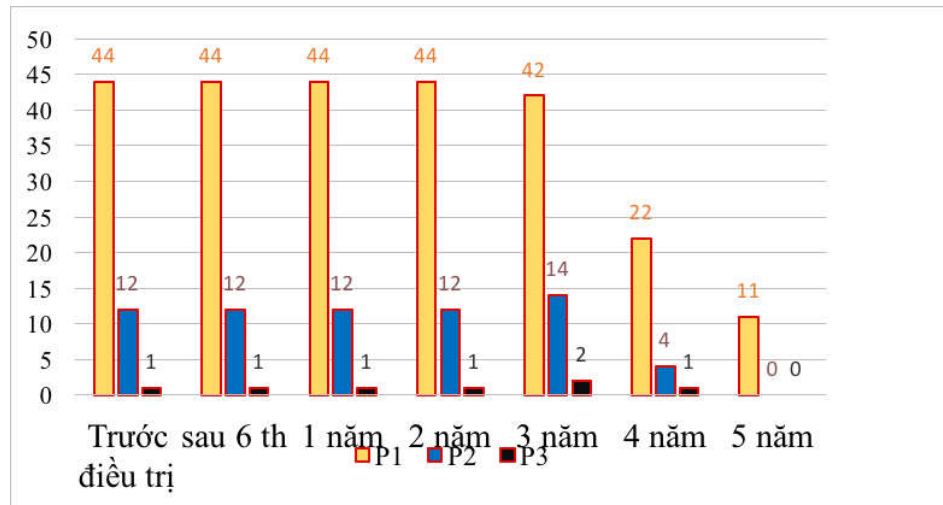
#### 3.3.1. Hiệu quả điều trị trên các đặc tính sinh dục thứ phát

**Bảng 3.23. Tác dụng kìm hãm các đặc điểm lâm sàng**

Triệu chứng	Bắt đầu điều trị	Sau 6 tháng	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm	p
	n=57	n=57	n=57	n=57	n=54	n=27	n=11	
Mức độ vú to	B1=0	B1=1	B1=1	B1=5	B1=2	B1=1	B1=0	> 0,05
	B2=17	B2=22	B2=22	B2=24	B2=25	B2=17	B2=7	
	B3=23	B3=24	B3=24	B3=20	B3=21	B3=6	B3=3	
	B4=17	B4=10	B4=10	B4=8	B4=6	B4=3	B4=1	
Lông mu	P1=44	P1=44	P1=44	P1=44	P1=42	P1=22	P1=11	> 0,05
	P2=12	P2=12	P2=12	P2=12	P2=10	P2=4	P2=0	
	P3=1	P3=1	P3=1	P3=1	P3=2	P3=1	P3=0	
Kinh nguyệt	6	0	0	0	0	0	0	



**Biểu đồ 3.4. Hiệu quả tìm hãm sự phát triển tuyến vú**



**Biểu đồ 3.5. Hiệu quả ức chế sự phát triển lông mu**

**Nhận xét:** Tác dụng ức chế các đặc tính sinh dục phụ thứ phát được thể hiện rõ trên bảng 3.23, biểu đồ 3.4 và 3.5. Sự phát triển tuyến vú ngừng lại và không làm phát triển lông mu thêm nữa. Kinh nguyệt ngừng ngay sau mũi tiêm đầu tiên ở 6 trẻ gái ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.2. Ảnh hưởng của điều trị trên chỉ số khối cơ thể

**Bảng 3.24. Sự thay đổi chỉ số khối cơ thể trước và sau điều trị**

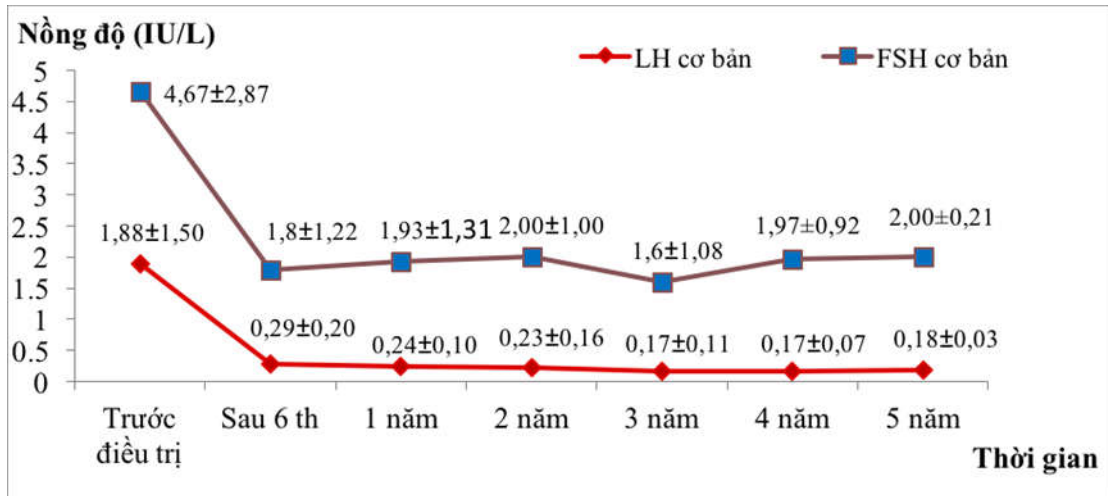
Chỉ số	Trước điều trị n=57	Sau điều trị 6 tháng n=57	1 năm n=54	2 năm n=27	3 năm n= 24	4 năm n= 11	5 năm n=4	p
Thấp cân	3 (5,2%)	3 (5,2%)	2 (3,7%)	1 (3,7%)	1 (4,2%)	1 (9,1%)	1 (25%)	>0,05
Bình thường	37 (65%)	37 (65%)	38 (70,4%)	20 (74,1%)	18 (75%)	9 (81,8%)	3 (75%)	
Thừa cân	13 (22,8%)	13 (22,8%)	12 (22,2%)	5 (18,5)	4 (16,6%)	1 (9,1%)	0	
Béo phì	4 (7%)	4 (7%)	2 (3,7%)	1 (3,7%)	1 (4,2%)	0	0	

**Nhận xét:** Có 29,8% bệnh nhân béo phì, thừa cân, tuy nhiên trong quá trình điều trị không có sự khác biệt về chỉ số khối cơ thể (BMI) trước và sau khi điều trị ( $p > 0,05$ ).

### 3.3.3. Hiệu quả điều trị trên sự biến đổi nồng độ hormon

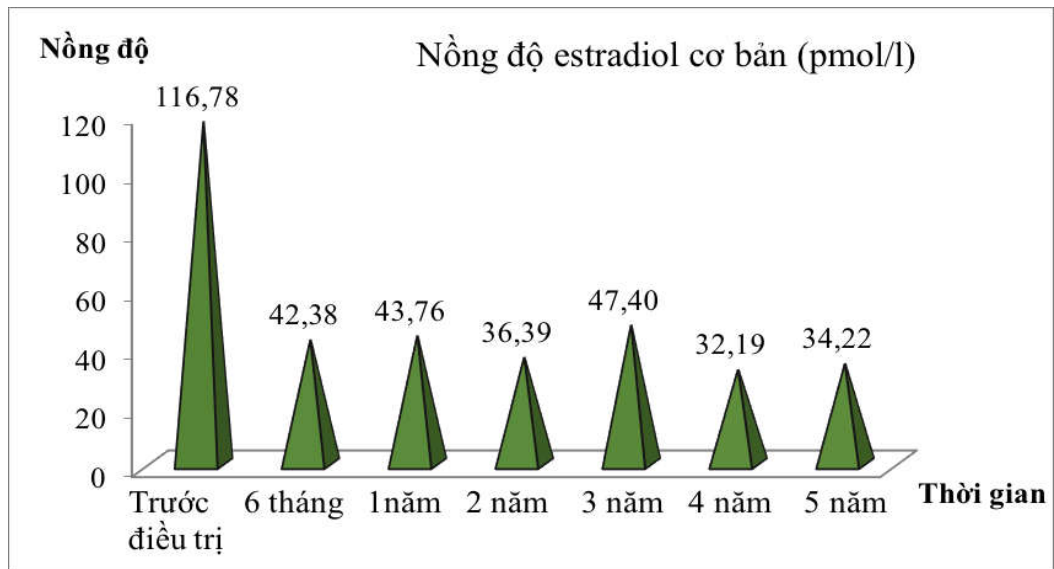
**Bảng 3.25. Thay đổi nồng độ hormon trước và sau khi điều trị**

	Trước điều trị	Sau 6 <sup>th</sup>	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm	p
LH cơ bản (IU/L)	1,88±1,50	0,29±0,20	0,24±0,10	0,23±0,16	0,17±0,11	0,17±0,07	0,10±0,03	< 0,05
FSH cơ bản (IU/L)	4,67±2,87	1,8±1,22	1,93±1,31	2,00±1,00	1,60±1,08	1,97±0,92	2,00±0,21	
E2 cơ bản (pmol/L)	116,70±76,12	42,83±41,38	43,76±39,71	36,96±30,66	47,40±40,06	32,19±28,42	34,22±25,13	



**Biểu đồ 3.6. Giảm sự phóng thích gonadotropin trong quá trình điều trị**

**Nhận xét:** Bảng 3.25 và biểu đồ 3.6 cho thấy khi điều trị bằng triptorelin, thuốc làm giảm nồng độ LH, FSH cơ bản một cách có ý nghĩa từ mức dậy thì là  $1,88 \pm 1,50$  IU/L và  $4,67 \pm 2,87$  IU/L xuống dưới mức dậy thì sau 6 tháng điều trị với  $LH < 0,3$  IU/L và tiếp tục duy trì hằng định trong suốt thời gian điều trị tiếp theo.



**Biểu đồ 3.7. Nồng độ estradiol cơ bản sau điều trị**

**Nhận xét:** Nồng độ estradiol giảm có ý nghĩa sau 6 tháng dùng thuốc và tiếp tục duy trì hiệu quả này trong suốt liệu trình điều trị.

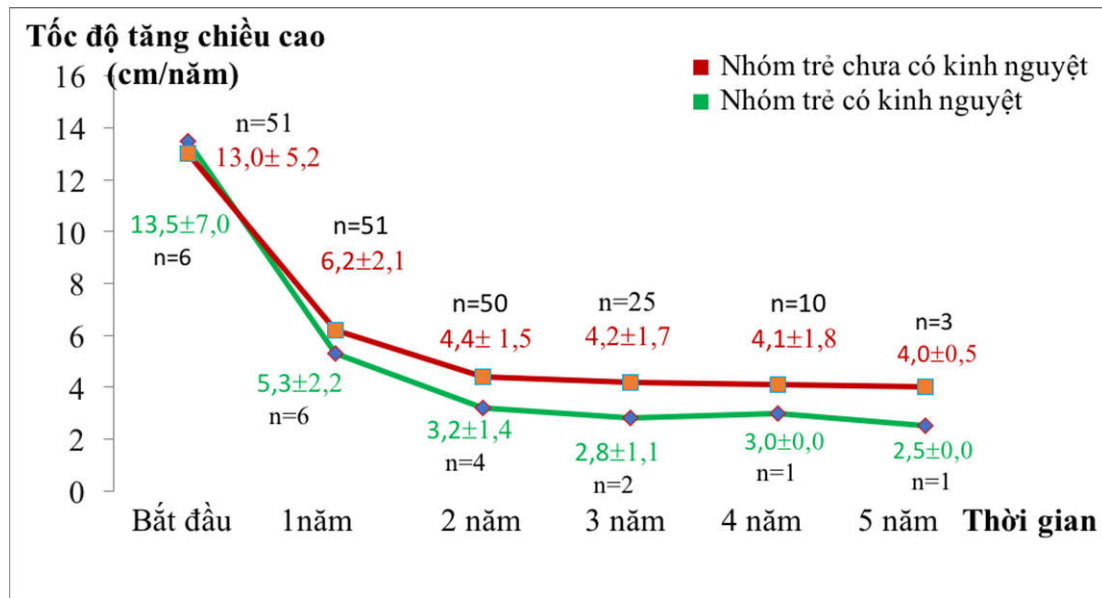
### 3.3.4. Hiệu quả điều trị lên kích thước tử cung

**Bảng 3.26. Hiệu quả trên kích thước tử cung**

Kích thước	Trước điều trị n=57	Sau 6 th n=57	1 năm n=57	2 năm n=54	3 năm n=27	4 năm n=11	5 năm n=4	p
Chiều cao (mm)	39,9±8,4	34,6±7,9	34,0±8,6	33,2±5,6	34,1±3,5	34,4±4,9	33,1±0,1	< 0,05
Chiều rộng (mm)	14,1±4,3	11,5±3,7	10,0±3,4	11,0±3,9	10,5±2,1	11,4±3,9	10,7±3,8	< 0,05

**Nhận xét:** Giảm kích thước chiều cao và chiều rộng tử cung sau 6 tháng điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh thời điểm trước điều trị và sau điều trị với  $p < 0,05$ .

### 3.3.5. Hiệu quả điều trị tới tốc độ phát triển chiều cao



**Biểu đồ 3.8. Hiệu quả trên tốc độ phát triển chiều cao**

**Nhận xét:** Tốc độ tăng trưởng chiều cao trong quá trình điều trị ở nhóm trẻ có kinh nguyệt chậm hơn nhiều so với nhóm trẻ gái chưa có kinh nguyệt. Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa với  $p < 0,05$ .

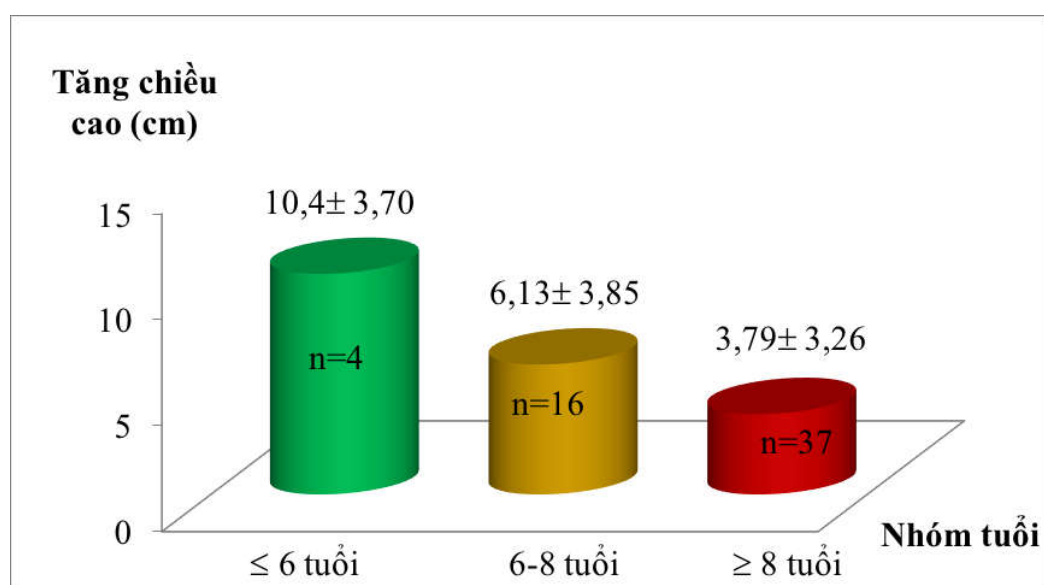
**Bảng 3.27. Tỷ lệ tuổi xương/tuổi thực**

Tỷ lệ	Trước điều trị	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
Tỷ lệ tuổi xương/ tuổi thực	1,29±0,11	1,22±0,10	1,18±0,09	1,12±0,82	1,06±0,05	1,08±0,03

**Nhận xét:** Khi điều trị, hiệu quả làm chậm tốc độ tăng trưởng dẫn đến tuổi thực gần bằng tuổi xương làm cho tỷ lệ tuổi xương/tuổi thực tiến dần đến 1.

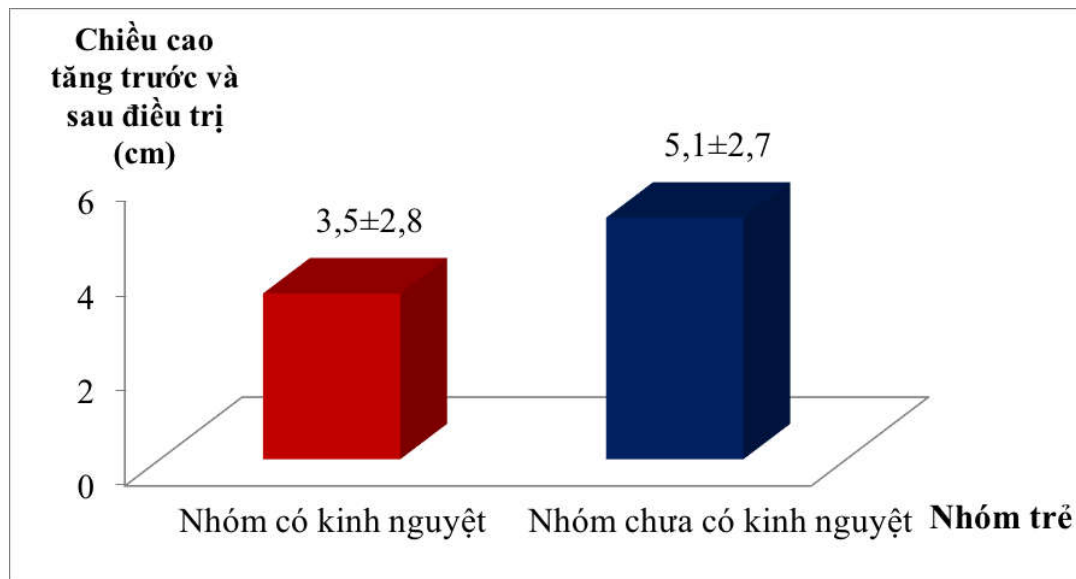
**Bảng 3.28. Hiệu quả lên chiều cao trưởng thành**

Chiều cao dự đoán (cm)	Chiều cao di truyền (cm)	Chiều cao cuối cùng (cm)	Chiều cao tăng so với trước và sau điều trị (cm)	p
153,06 ± 6,99	155,61 ± 3,34	158,60 ± 6,45	4,91 ± 2,86	< 0,05

**Biểu đồ 3.9. Hiệu quả tăng chiều cao trưởng thành theo nhóm tuổi**



**Nhận xét:** Bảng 3.28 và biểu đồ 3.9 cho thấy: chiều cao tăng từ 0 - 15 cm so với trước và sau khi ngừng điều trị. Chiều cao tăng nhiều nhất ở nhóm dưới 6 tuổi trung bình là  $10,40 \pm 3,70$  cm, tăng ít nhất ở nhóm tuổi trên 8 tuổi là  $3,79 \pm 3,26$  cm và tăng  $6,13 \pm 3,85$  ở nhóm trẻ từ 6 - 8 tuổi. Có 01 trẻ không tăng chiều cao trước và sau điều trị vì tuổi bắt đầu điều trị là 9,5 tuổi và lý do đến khám là có kinh nguyệt.



**Biểu đồ 3.10. Hiệu quả tăng chiều cao trưởng thành dự đoán ở nhóm trẻ có kinh nguyệt và chưa có kinh nguyệt**

**Nhận xét:** Chiều cao trưởng thành dự đoán ở nhóm trẻ có kinh nguyệt tăng ít hơn nhóm trẻ chưa có kinh nguyệt.

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

Trong nghiên cứu này, 475 bệnh nhân được chẩn đoán DTSTU tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian nghiên cứu từ năm 2013 đến năm 2017 gồm 24 trẻ trai và 451 trẻ gái.

#### **4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu**

##### ***4.1.1. Tuổi và giới***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.1) cho thấy tuổi khởi phát DTSTU có thể gặp ở mọi lứa tuổi từ 1 đến 9,5 tuổi. Ở trẻ trai nhỏ nhất khi 1 tuổi, lớn nhất là 9 tuổi, trung bình là  $5,69 \pm 0,55$  tuổi và tuổi chẩn đoán là  $6,22 \pm 0,52$  tuổi. Ở trẻ gái tuổi khởi phát dậy thì sớm nhỏ nhất 1 tuổi, lớn nhất là 9,5 tuổi, tuổi khởi phát dậy thì trung bình là  $6,94 \pm 1,26$  tuổi và tuổi chẩn đoán là  $7,8 \pm 1,37$  tuổi. Theo y văn, tuổi khởi phát dậy thì ở trẻ em khác nhau tùy thuộc vào từng cá nhân, từng quốc gia và đặc điểm của mỗi dân tộc trên thế giới. Ở trẻ gái, trong khoảng hơn 150 năm qua, độ tuổi trung bình bắt đầu có kinh nguyệt ở các nước Châu Âu và Mỹ đã giảm từ 2 - 3 tháng tuổi/thập kỷ [96], [97]. Năm 1997 ở Hoa Kỳ, một nghiên cứu đa trung tâm với 225 bác sỹ nhi khoa tiến hành trên 17.077 trẻ gái da trắng (90,4%) và da đen (9,6%) từ 3 đến 12 tuổi. Kết quả cho thấy tuổi trung bình bắt đầu phát triển vú là  $9,96 \pm 1,82$  tuổi ở trẻ gái da trắng và  $8,87 \pm 1,93$  tuổi ở trẻ gái da đen, sớm hơn từ 1- 2 năm so với trước đây. Trước 8 tuổi có 15,49% trẻ gái da đen và 5% trẻ gái da trắng đã bắt đầu dậy thì [3]. Nghiên cứu 1200 trẻ gái được thực hiện 10 năm sau, Biro và cộng sự ghi nhận rằng trẻ gái da trắng bắt đầu dậy thì lúc 9,62 tuổi, tức là sớm hơn so với trước đó khoảng 0,3 tuổi [98].

Ở trẻ trai, tuổi khởi phát dậy thì cũng xảy ra sớm hơn. Một nghiên cứu tiến hành trên 4000 trẻ trai khỏe mạnh ở Hoa Kỳ đã báo cáo rằng tuổi trung bình dậy thì theo giai đoạn phát triển theo Tanner từ giai đoạn 2 của trẻ trai da trắng là 10,14 tuổi và trẻ trai da đen là 10,04 tuổi [99]. Các ngưỡng này sớm hơn 1,5 đến 2 tuổi so với mức tuổi trong lịch sử. Xu hướng tuổi khởi phát dậy thì sớm hơn cũng đã được báo cáo ở một số nước châu Âu, Bắc Âu và Trung Quốc [4], [100], [101]. Những nghiên cứu này là bằng chứng để các nhà khoa học xem xét lại mốc tuổi để chẩn đoán DTS. Dậy thì sớm được định nghĩa là sự phát triển vú trước 8 tuổi ở trẻ gái và phát triển tinh hoàn trước khi 9 tuổi ở trẻ trai. Bởi vì sự khởi phát dậy thì sớm hơn ở Hoa Kỳ, nên đã có đề xuất là sử dụng ngưỡng 7 tuổi ở trẻ gái da trắng và 6 tuổi ở các trẻ gái da đen để chẩn đoán DTS [3]. Ở Việt Nam, chúng tôi vẫn lấy mốc đánh giá trẻ DTS là trước 8 tuổi đối với trẻ gái và 9 tuổi đối với trẻ trai. Như vậy, ở cơ thể khỏe mạnh bình thường, tuổi trung bình bắt đầu dậy thì ở trẻ gái là 10 - 11 tuổi, trẻ trai khoảng 11,6 tuổi và ngày càng có xu hướng giảm dần [102], [103]. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Nguyễn Phú Đạt (2002) tuổi bắt đầu dậy thì trung bình đối với trẻ gái là 11 tuổi 10 tháng, trẻ trai là 13 tuổi 5 tháng [44], tuy nhiên cho đến nay chưa có nghiên cứu điều tra lại để đánh giá tuổi khởi phát dậy thì ở nước ta có thay đổi qua thời gian hay không? Kết quả về tuổi chẩn đoán của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác: tại Pháp, khi nghiên cứu 493 trẻ gái DTSTU trong thời gian từ 1981 đến 2012, Giabiconi thấy có 59,8% trẻ được chẩn đoán ở độ tuổi từ 7 đến 8 tuổi [104]. Theo Soriano - Gulien và cộng sự [105], tuổi chẩn đoán ở trẻ gái là 6,9 tuổi, trẻ trai là 6,7 tuổi.

Tỷ lệ trai/gái của DTSTU dao động từ 1/3 đến 1/23 theo từng nghiên cứu [104]. Trong nghiên cứu của chúng tôi số trẻ gái chiếm 95%, trẻ trai

chiếm 5 % với tỉ lệ trai/gái là 1/18,8. Tỷ lệ trẻ gái cao hơn trẻ trai cũng gặp ở nhiều nghiên cứu khác như: ở Pháp, khi nghiên cứu 256 bệnh nhân DTSTU, Chemaitilly W và cộng sự báo cáo rằng tỉ lệ trai/gái là 1/9, tuổi chẩn đoán của trẻ trai là  $8,5 \pm 0,2$  tuổi và trẻ gái là  $6,6 \pm 0,1$  tuổi [30]. Nghiên cứu ở Tây Ban Nha trên 250 bệnh nhân DTSTU có 226 trẻ gái, 24 trẻ trai và tỉ lệ trai/gái 1/9 [105]. Một nghiên cứu tiếp theo trên 200 bệnh nhân DTSTU tại Đại học UCSF (University of California, San Francisco, Mỹ) cũng báo cáo rằng tỉ lệ trẻ gái mắc cao gấp 5 lần so với trẻ trai [106].

Sự khác nhau về tỉ lệ trẻ trai/trẻ gái giữa các nghiên cứu là do đặc điểm dân số, thời gian, đối tượng nghiên cứu và cỡ mẫu khác nhau. Tuy nhiên, nhóm tuổi thường gặp giữa các nghiên cứu tương tự nhau, đa số trẻ em được chẩn đoán trên 6 tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.2 và biểu đồ 3.1 cũng thấy nhóm trẻ trai được chẩn đoán trước 6 tuổi là 11 trẻ (45,8%), 6 - 8 tuổi có 5 trẻ (20,8%) và trên 8 đến 9,5 tuổi là 8 trẻ (33,3%). Ở trẻ gái chỉ có 40 trẻ (8,9%) được chẩn đoán trước 6 tuổi, nhóm 6 - 8 tuổi và trên 8 - 9,5 tuổi lần lượt là 162 (35,9%) và 249 (55,2%). Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Lazar năm 2007 tại Israel [106] và Hàn Quốc năm 2014 [107]. Tuổi của trẻ trai được chẩn đoán trước 6 tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn độ tuổi chẩn đoán ở nhóm trẻ gái, có thể do DTS ở trẻ trai thường liên quan đến nguyên nhân tổn thương thực thể ở não nên biểu hiện lâm sàng thường sớm và dễ nhận thấy hơn, trong khi đó ở trẻ gái đa số là vô căn và số ít DTS có liên quan đến bất thường hệ thần kinh trung ương. Hiện nay các nhà khoa học vẫn đang cố gắng nghiên cứu tìm lý do tại sao trẻ gái hay bị DTSTU hơn so với trẻ trai.

Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đến khám từ 28 tỉnh miền Bắc, phân bố rải rác và tập trung nhiều ở Hà Nội (bảng 3.3). Bệnh nhân chủ yếu ở địa bàn Hà Nội có thể do Hà Nội là thành phố lớn, dân số đông và gần ngay cơ sở nghiên cứu của chúng tôi. Mặc dù nghiên cứu này không chọn mẫu ngẫu nhiên của các địa bàn các tỉnh miền Bắc song có thể nói dữ liệu mà chúng tôi thu được mang tính tương đối đại diện cho số bệnh nhân mắc DTSTU của miền Bắc Việt Nam. Hiện nay, kiến thức và điều kiện đời sống xã hội được nâng cao, các phương tiện truyền thông không ngừng tuyên truyền các vấn đề chăm sóc sức khỏe trong đó có DTS, do đó trẻ em cũng là đối tượng ngày càng được chăm sóc tốt hơn, được cha mẹ cho đi kiểm tra sức khỏe và phát hiện được DTS nhiều hơn trước đây.

#### ***4.1.2. Thời gian và lý do đến khám bệnh***

Bảng 3.4 chỉ ra rằng, thời gian trung bình từ lúc xuất hiện triệu chứng đến khi đi khám bệnh ở trẻ trai thường sớm hơn trẻ gái ( $8,9 \pm 1,5$  tháng so với  $9,6 \pm 1,3$  tháng). Chemaitilly và cộng sự cũng báo cáo rằng thời gian từ khi có triệu chứng tới khi khám ở trẻ trai trung bình là 1 năm, trẻ gái là 0,9 năm [30]. Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt nhỏ so với nghiên cứu của Chemaitilly có thể do biểu hiện triệu chứng DTS ở trẻ gái thường kín đáo và ít được cha mẹ nhận biết hơn trẻ trai nên thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng tới khi đến khám dài hơn trẻ trai, bên cạnh đó có thể do cỡ mẫu nghiên cứu khác nhau cũng làm cho kết quả nghiên cứu có thể khác nhau.

Về lý do đến khám, kết quả trên biểu đồ 3.2 và 3.3 cho thấy: ở trẻ trai, dương vật to là lý do đến khám sớm và nhiều nhất (50%), tiếp theo là biểu hiện trứng cá (33,4%), lông mu và giọng trầm (8,3%). Ở trẻ gái, vú to là triệu chứng khiến 86,2% số trẻ đi khám bệnh, sau đó là dấu hiệu có kinh nguyệt

(10,9%), dịch nhầy âm đạo (1,5%) và trứng cá (0,5%). Triệu chứng khám sớm nhất ở trẻ gái là xuất hiện kinh nguyệt với tỉ lệ 100% khám trước 6 tháng, vú to là lý do để trẻ đến khám nhiều nhất (86,2%). Điều này dễ lý giải bởi vì kinh nguyệt xuất hiện ở trẻ em được xem là một biểu hiện rất bất thường. Còn vú to ở trẻ gái là triệu chứng xảy ra sớm ở hầu hết trẻ gái dậy thì sớm và đây cũng là dấu hiệu mà bố mẹ của trẻ dễ nhận thấy nhất để đưa trẻ đi khám bệnh.

#### **4.1.3. Tiền sử của bệnh nhân**

Hỏi tiền sử của bệnh nhân dậy thì sớm là bước đầu tiên khi thăm khám bệnh, bao gồm tiền sử sản khoa, tiền sử phát triển tinh thần - vận động, tiền sử bệnh tật và tiền sử gia đình để đánh giá trẻ một cách toàn diện đồng thời có thể gợi ý tới căn nguyên gây DTSTU. Tiền sử tập trung vào những thay đổi dậy thì ban đầu được phát hiện, cũng như thời điểm khởi phát dậy thì của cha mẹ và anh chị em ruột. Ngoài ra, các câu hỏi khác được hướng vào bằng chứng về khả năng triệu chứng tăng dần, đau đầu, thay đổi hành vi hoặc nhìn mờ, động kinh, hoặc đau bụng (biểu hiện của cả một hệ thống thần kinh trung ương hay buồng trứng) và tiền sử bệnh hoặc chấn thương sọ não. Khả năng tiếp xúc với steroid sinh dục ngoại sinh (các nguồn thuốc hoặc mỹ phẩm) hay các hợp chất có thành phần giống steroid sinh dục. Tiền sử gia đình có thể cho thấy các trường hợp DTSTU di truyền hoặc dậy thì sớm di truyền ở nam giới. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.5 cho thấy ở nhóm trẻ trai nổi bật là tiền sử bệnh tật như TSTTBS còn ở trẻ gái có bất thường như tiền sử đẻ non, chậm phát triển tinh thần vận động... chiếm tỉ lệ rất thấp. Có 02 cặp sinh đôi được chẩn đoán DTSTU có thể liên quan đến yếu tố di truyền, tuy nhiên tại thời điểm này chúng tôi chưa đủ điều kiện tiến hành phân tích gen liên quan đến DTS có yếu tố gia đình như một số trung tâm trên thế giới đã thực hiện [41].

## **4.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của dậy thì sớm trung ương**

DTSTU có đặc trưng là sự phát triển tuần tự của vú và lông mu ở trẻ gái, phát triển tinh hoàn, dương vật, lông mu ở trẻ trai. Ở trẻ gái do sự kích thích của estrogen, niêm mạc âm đạo thay đổi gây ra khí hư sinh lý, là một loại dịch màu trắng, không có mùi hôi, thường bắt đầu từ 6 - 12 tháng trước khi xuất hiện kinh nguyệt. Kinh nguyệt xảy ra, trung bình khoảng từ 2 đến 2,5 năm sau khi vú bắt đầu phát triển. Còn ở trẻ trai hầu như tất cả đều có sự gia tăng thể tích tinh hoàn  $\geq 4$  ml và chiều dài dương vật  $\geq 2,5$  cm khoảng 6 tháng trước khi xuất hiện lông mu.

### **4.2.1. Ở trẻ trai**

#### *4.2.1.1. Đặc điểm lâm sàng*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.6, thể tích tinh hoàn phát triển trung bình là  $7,16 \pm 0,35$  ml (từ 4 đến 20 ml), chiều dài dương vật trung bình là  $6,72 \pm 0,34$  cm (từ 4 đến 10 cm) và chu vi dương vật là  $7,15 \pm 0,35$  cm. Trong số 24 trẻ trai, có 13 trẻ lông mu ở giai đoạn P1 chiếm 54,2%, 11 trẻ có lông mu từ P2 đến P3 chiếm 45,9%. Không có trẻ nào lông mu ở mức P4 và P5, có 11 trẻ (45,8%) có xuất hiện trứng cá và chỉ có 6 (25%) số trẻ có thay đổi giọng nói trầm. Tất cả trẻ trai trong nghiên cứu của chúng tôi đều có chiều dài dương vật và thể tích tinh hoàn phát triển ở mức dậy thì. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu. Sự thay đổi đầu tiên trong quá trình dậy thì ở trẻ trai là tăng kích thước của tinh hoàn, kích thước tinh hoàn  $> 4$  ml. Hiện tượng này do sự kích hoạt trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục, kích thích các chức năng tinh hoàn nội và ngoại sinh dẫn đến tăng sản xuất hormon steroid từ tế bào Leydig cũng như sự sinh sản tinh trùng. Kích thước tinh hoàn tăng lên còn do sự kích thích của FSH làm phát triển ống sinh

tinh và hormon kích thích hoàng thể LH làm tế bào Leydig phát triển. Như vậy nếu chỉ có tế bào Leydig được kích thích cùng với một khối u bài tiết hCG thì kích thước không thể phát triển to một cách bình thường. Sự phát triển đầy đủ các đặc điểm sinh dục thứ phát cho thấy sự có mặt của nồng độ testosterone đủ mạnh, trong khi sự gia tăng thể tích tinh hoàn phản ánh sự to lên của các ống sinh tinh sau khi nồng độ FSH tăng lên [108]. Sự tăng thể tích tinh hoàn là dấu hiệu đầu tiên có thể phát hiện được khi dậy thì ở trẻ trai và có thể đo được bằng thước Prader [109]. Xác định kích thước tinh hoàn chính xác nhất là sử dụng kỹ thuật siêu âm, thường áp dụng cho các nghiên cứu, còn trong thực hành lâm sàng chỉ cần đo thể tích tinh hoàn bằng thước đo Prader là có thể khẳng định tương đối chính xác thể tích tinh hoàn [110]. Thể tích tinh hoàn từ 3 ml trở lên thường được coi là dấu hiệu của quá trình chuyển tiếp giai đoạn tiền dậy thì sang tuổi dậy thì, một số tác giả sử dụng mốc thể tích 4 ml để đánh giá sự thay đổi giữa 2 giai đoạn dậy thì. Sự phát triển của tuyến sinh dục tiếp tục kéo dài khoảng 4,5 - 5 năm và các trẻ trai sẽ đạt đến sự phát triển giai đoạn 5 với độ tuổi trung bình là 15 tuổi [111]. Thể tích tinh hoàn tăng là một trong những dấu hiệu quan trọng để phân biệt giữa DTSTU và DTS ngoại biên ở trẻ trai. Trong DTS ngoại biên, do LH không đáp ứng với sự kích thích của GnRH và tinh hoàn được kích thích bởi các yếu tố LH phụ thuộc protein G do tổn thương ngoài trực dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục nên không phát triển, vì vậy thể tích tinh hoàn thường nhỏ hơn 4 ml.

Về sự phát triển lông mu, chúng tôi có 45,9% trẻ DTSTU có lông mu từ giai đoạn P2 đến P3, không có trẻ nào ở mức P4, P5. Lông mu phát triển là do tác động của androgen. Trong một nghiên cứu theo dõi dọc 500 trẻ trai để bổ



sung chẩn đoán vào giai đoạn 2a, tức là thể tích tinh hoàn lớn hơn hoặc bằng 3 ml nhưng không có lông mu theo 5 giai đoạn phát triển dậy thì của Tanner thấy có 82% trẻ trai dậy thì xảy ra vào giai đoạn 2a, do vậy tác giả khuyến cáo nên đưa thêm giai đoạn 2a vào phân loại đánh giá dậy thì sẽ giúp cho chẩn đoán những bệnh nhân nghi dậy thì sớm ít bị bỏ sót hơn [36]. Sự phát triển của lông mu theo các giai đoạn Tanner có thể khác nhau giữa các quốc gia, tuy nhiên thời gian phát triển lông mu trung bình từ giai đoạn 2 đến giai đoạn 5 kéo dài khoảng khoảng 4 năm.

Kết quả của chúng tôi có 11 trẻ trai (45,8%) xuất hiện trứng cá và chỉ có 6 (25%) trẻ có thay đổi giọng nói trầm trong giai đoạn dậy thì. Trứng cá là hậu quả của một rối loạn thành phần chất bã nhờn của lỗ chân lông, có đặc trưng của tắc nang lông do tăng tiết nhờn và mồ hôi dưới sự kích thích androgen. Mụn trứng cá rất phổ biến trong tuổi dậy thì, nhưng nếu mụn trứng cá phát triển quá nhiều ở trẻ dậy thì sớm phải chú ý đến các dấu hiệu khác của androgen tăng tiết do rối loạn nội tiết như TSTTBS. Tiếp theo trứng cá là dấu hiệu thay đổi giọng nói, trẻ trai có giọng trầm hơn bởi lẽ khi cơ thể đến tuổi dậy thì, nồng độ testosterone tăng lên và testosterone chính là nguyên nhân làm cho thanh quản phát triển, dây thanh âm dài, dày hơn dẫn đến thay đổi giọng nói.

Cùng với sự phát triển chung của cơ thể, tốc độ tăng trưởng mạnh của chiều cao trong thời kỳ dậy thì là một trong những dấu hiệu quan trọng: tuổi bắt đầu tăng trưởng trung bình ở trẻ gái là 9 tuổi, ở trẻ trai là 11 tuổi, đạt đỉnh tăng trưởng ở 11,5 - 12 tuổi. Trong thời gian dậy thì trẻ trai trung bình cao thêm 26 đến 28 cm, trẻ gái tăng thêm 23 đến 28 cm [102], [112]. Chính vì vậy mà hầu hết các tác giả lấy tiêu chuẩn tăng chiều cao trên + 2SD là một trong

những tiêu chuẩn để chẩn đoán DTS. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tốc độ phát triển chiều cao trung bình ở trẻ trai tại thời điểm chẩn đoán tăng cao tương tự các nghiên cứu khác là  $+ 3,88 \pm 0,38$  SD.

Các bằng chứng khoa học đã chỉ ra rằng béo phì không có mối liên hệ với DTS, mà nó chỉ là một yếu tố nguy cơ gây DTS ở trẻ em, nhất là các trẻ gái. Kaplowitz và cộng sự cho rằng, ngay cả ở những quốc gia tỷ lệ trẻ em béo phì thấp trẻ vẫn dậy thì sớm [6]. Như ở Đan Mạch, trong suốt 15 năm qua, số trẻ em bị DTS ngày càng tăng theo tuổi. Nghiên cứu vào năm 2000 cho thấy độ tuổi trẻ gái bắt đầu phát triển tuyến vú là 11 tuổi nhưng đến nay giảm xuống còn 10 tuổi. Mặc dù tỷ lệ trẻ béo phì ở Đan Mạch rất thấp, thậm chí thấp hơn nhiều so với Mỹ [5]. Còn một nghiên cứu ở Trung Quốc cho thấy 38,58% trẻ trai DTS đi kèm với chứng béo phì [112]. Kết quả của chúng tôi cho thấy tỉ lệ béo phì (bảng 3.7) trong nhóm trẻ trai là 29,4%, thừa cân là 16,6%, còn lại là bình thường chiếm 50%, thể trạng cân nặng thấp chỉ có 4,2%. Trong nghiên cứu này, chúng tôi mới chỉ dừng lại thống kê các tỉ lệ chỉ số khối cơ thể mà chưa có điều kiện làm xét nghiệm leptin hoặc phân tích sâu hơn về sự liên quan giữa dậy thì sớm trung ương với béo phì.

#### *4.2.1.2. Kết quả xét nghiệm*

Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.8 cho thấy sự chênh lệch giữa tuổi xương và tuổi thực của trẻ trai là  $3,10 \pm 1,82$  tuổi. Nồng độ testosterone cơ bản tại thời điểm chẩn đoán tăng cao ở mức tuổi dậy thì là  $11,07 \pm 1,79$  nmol/L. Tất cả bệnh nhân không thấy hình ảnh bất thường trên siêu âm tinh hoàn. Tuổi xương là mốc quan trọng để đánh giá sự trưởng thành chung của cơ thể, đồng thời là yếu tố đánh giá phát triển dậy thì. Trẻ trai bắt đầu xuất tinh lần đầu khi tuổi xương tương đương 13 tuổi và trẻ gái có kinh khi tuổi xương 11 tuổi và

người ta cũng thấy sự xuất hiện xương vùng ở ngón cái trùng với tuổi có kinh nguyệt ở trẻ gái. Tuy nhiên hiện tượng xuất hiện xương vùng ở ngón cái không hằng định nên dựa vào mốc này không chính xác bằng đánh giá toàn bộ xương bàn tay [108], [113]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi xương cao hơn tuổi thực trung bình là  $3,10 \pm 1,82$  tuổi, cao hơn so với kết quả của các tác giả khác như Soriano - Guillien và cộng sự (tuổi xương lớn hơn tuổi thực 2,1 tuổi) [105]. Lý giải điều này có thể do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được chẩn đoán muộn hơn so với nghiên cứu trên nên tuổi xương có thể tăng nhiều hơn so với tuổi thực.

#### **4.2.2. Ở trẻ gái**

##### *4.2.2.1. Đặc điểm lâm sàng*

Nghiên cứu 451 trẻ gái, cho thấy tuyến vú phát triển ở tất cả nhóm trẻ DTSTU (100%). Đánh giá sự phát triển vú theo 5 mức độ của Tanner cho thấy trẻ gái có tuyến vú mức độ B2, B3, B4, B5 lần lượt chiếm 33,9%; 51,9%, 13,5%; 0,7% (bảng 3.9). Kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu khác [11], [90], [104]. Trong giai đoạn dậy thì, do ảnh hưởng của estrogen, hormon tăng trưởng (GH) và hệ số tăng trưởng giống insulin -1 (IGF1) kích thích phát triển tế bào vú ở các trẻ gái khỏe mạnh đang trưởng thành. Vì vậy dấu hiệu phát triển dậy thì đầu tiên của trẻ gái là vú to. Hình dạng của tuyến vú được quyết định bởi gen và yếu tố dinh dưỡng nhưng những đặc điểm chung của giai đoạn này ở trẻ gái là giống nhau. Những thay đổi sớm và có giá trị là kích thước và độ cao của núm vú. Trong quá trình dậy thì, sự thay đổi đường kính núm vú từ giai đoạn B1 đến B3 trung bình từ 3 - 4 mm lên đến 7,4 mm giai đoạn B4 và 10 mm trong giai đoạn B5. Dưới ảnh hưởng của estrogen, màu sắc núm vú sẫm màu hơn và to lên, tăng dần trong quá trình phát triển. Ngoài

ra môi nhỏ và môi lớn cũng to dần, màu sắc âm đạo biến đổi từ màu hồng sang màu xám do sự sừng hoá của biểu mô âm đạo và sản xuất ra chất dịch màu trắng trong trước khi bắt đầu có kinh nguyệt [7], [114], [115]. Vú to sớm là một dấu hiệu quan trọng của sự khởi phát dậy thì và thường thấy ở trẻ gái lúc 10 tuổi. Tuy nhiên, tiến triển đến giai đoạn Tanner B2 có thể xảy ra ở các thời điểm khác nhau ở trẻ gái, từ các nhóm chủng tộc khác nhau và từ các vị trí địa lý khác nhau [114], [116]. Một nghiên cứu ở Johannesburg - Nam Phi (1976 - 1977) cho thấy núm vú to lên xảy ra ở tuổi trung bình là 11,5 tuổi đối với các trẻ gái da đen và da trắng [117]. Xu hướng thể tục phát triển của tuổi dậy thì có xu hướng giảm đã được quan sát ở các nước Châu Âu 15 năm sau đó [113], [114]. Sự phát triển dậy thì sớm cũng hay gặp ở trẻ gái hơn trẻ trai cũng đã được ghi nhận tại các nước châu Á trong 50 năm qua, nhưng vẫn chưa giải thích được lý do. Một số yếu tố như béo phì và các hóa chất gây rối loạn nội tiết có thể ảnh hưởng đến sự khởi phát tuổi dậy thì; các yếu tố khác bao gồm sự khác biệt về dân tộc, môi trường tâm lý xã hội và điều kiện gia đình cũng có thể ảnh hưởng đến các dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân DTS [112]. Quá trình phát triển tuyến vú từ giai đoạn này sang giai đoạn khác ở trẻ gái mất khoảng 12 - 18 tháng, trong khi toàn bộ quá trình trưởng thành của vú kéo dài khoảng 4 - 4,5 năm [102], [103].

Về phát triển lông mu, nghiên cứu của chúng tôi có 102 bệnh nhân có lông mu chiếm 22,6%, trong khi đó số trẻ gái không có lông mu là 349 (77,4%). Tỷ lệ trẻ gái có mức độ lông mu P2, P3, P4 lần lượt là 20%; 2,4%; 0,2%. Không có trẻ nào có mức độ phát triển lông mu ở giai đoạn P5. Cũng như sự phát triển vú, về mặt lý thuyết lông mu xuất hiện sau khi vú đã phát

triển được khoảng 6 tháng đến 1 năm. Tuy nhiên sự phát triển lông mu có thể khác nhau tùy thuộc vào từng cá thể, tính di truyền và tình trạng bệnh tật...

Hiện tượng kinh nguyệt ở trẻ gái DTSTU thường xuất hiện sau khi phát triển tuyến vú khoảng 2 đến 3 năm, đây là mốc quan trọng để đánh dấu sự hoàn thiện ban đầu về chức năng sinh sản. Trong nghiên cứu của chúng tôi hiện tượng kinh nguyệt có 49/451 trẻ gái, chiếm 10,9% và 402/451 trẻ gái không có kinh nguyệt, chiếm 89,1%. Cisternino và cộng sự báo cáo có 12/304 (4%) trẻ gái DTSTU xuất hiện kinh nguyệt trong nghiên cứu đa trung tâm tại Ý [118], tỉ lệ trẻ có kinh nguyệt trong nghiên cứu của các tác giả thấp hơn có thể do tuổi chẩn đoán thấp hơn, đặc điểm dân tộc khác so với nghiên cứu của chúng tôi. Chúng tôi cũng phân tích các đặc điểm lâm sàng theo từng nhóm tuổi để tìm hiểu xem có sự khác biệt nào hoặc triệu chứng nào là đặc trưng góp phần chẩn đoán DTS theo mỗi nhóm tuổi (bảng 3.10). Sự khác biệt về triệu chứng lâm sàng giữa các nhóm tuổi trong nghiên cứu này chưa có ý nghĩa thống kê, điều này chứng tỏ rằng chẩn đoán DTS cần có thời gian theo dõi, hỏi bệnh và thăm khám lâm sàng cũng như tiến hành các xét nghiệm.

Chỉ số khối cơ thể (BMI) tăng lên có liên quan với dậy thì sớm [18]. Kết quả của chúng tôi (bảng 3.11) cho thấy trẻ gái béo phì chiếm 7,1%, thừa cân là 22,2%, phần lớn chỉ số khối cơ thể là bình thường chiếm 66,5%, thể trạng gầy chỉ có 4,2%. Palmert và cộng sự [57] nhận thấy rằng những trẻ DTSTU tiến triển chậm có chỉ số BMI thấp hơn so với các trẻ gái DTSTU đang tiến triển ( $p < 0,02$ ). De Simone và cộng sự chứng minh rằng trẻ béo phì có tuổi DTS sớm hơn so với tuổi bình thường [116]. Klein và cộng sự [119] cho biết trẻ béo phì xuất hiện sớm sẽ có sự phát triển xương cao hơn trẻ không béo phì, chứng tỏ có sự trưởng thành của xương và phát triển dậy thì tương đối

sớm ở trẻ béo phì. Đối với nồng độ estradiol và tuổi xương, trẻ béo phì cũng cao hơn đáng kể so với trẻ không béo phì. Lee và cộng sự [120] đã báo cáo rằng chỉ số BMI cao hơn lúc 36 tháng tuổi và sự thay đổi BMI nhanh hơn trong vòng 36 tháng khi bắt đầu dậy thì sẽ ảnh hưởng đến thời điểm dậy thì sớm hơn những trẻ khác.

#### 4.2.2.2. Kết quả xét nghiệm

Thay đổi thể chất trong thời kỳ dậy thì được kiểm soát bởi trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục, hoạt động của trục này xảy ra trước, sau đó mới ảnh hưởng đến các đặc điểm dậy thì trên lâm sàng. Trên thực tế, giá trị của GnRH rất khó đo được nên cần phải đánh giá gián tiếp thông qua việc đo nồng độ các steroid sinh dục, LH, FSH cơ bản và sau khi làm nghiệm pháp kích thích GnRH để chẩn đoán DTS.

Bên cạnh các triệu chứng lâm sàng, định lượng nồng độ LH, FSH, estradiol cơ bản ban đầu cũng rất quan trọng, trong đó LH rất có giá trị trong đánh giá dậy thì sớm. Nếu giá trị LH  $> 0,3$  IU/L mà các triệu chứng khác của DTSTU rõ ràng có thể khẳng định chẩn đoán. Ngược lại nếu LH  $\leq 0,3$  IU/L cần chỉ định làm nghiệm pháp kích thích GnRH [6], [46].

Chúng tôi có 118 bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm nghiệm pháp kích thích bằng GnRH (bảng 3.12). Nhóm làm nghiệm pháp kích thích GnRH có giá trị FSH cơ bản là  $2,67 \pm 2,88$  IU/L; LH cơ bản thấp dưới mức dậy thì là  $0,14 \pm 0,08$  IU/L. Estradiol cơ bản trung bình là  $58,71 \pm 55,80$  pmol/L. Có 333 bệnh nhân không thực hiện nghiệm pháp kích thích GnRH mà chỉ cần xét nghiệm LH, FSH cơ bản bởi vì các giá trị nồng độ LH cơ bản tại thời điểm chẩn đoán ở nhóm này tăng cao ở mức dậy thì  $> 0,3$  IU/L và giá trị trung bình FSH, LH, estradiol cơ bản lần lượt là  $5,32 \pm 3,60$  IU/L,  $2,80 \pm 2,11$  IU/L và

115,03 ± 102,22 pmol/L. Như vậy đối với nhóm có nồng độ LH cơ bản tăng chưa rõ ràng cần phải làm nghiệm pháp kích thích GnRH. Đối với nồng độ estradiol người ta đã chứng minh rằng nồng độ estradiol trong huyết thanh chỉ để góp phần tham khảo chứ không sử dụng để chẩn đoán DTSTU vì độ nhạy và độ đặc hiệu thấp, bên cạnh đó có sự chồng chéo lớn giữa các khoảng giá trị của trẻ bình thường và trẻ ở tuổi dậy thì [121].

Trong nhóm 118 bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm nghiệm pháp kích thích GnRH (bảng 3.11) thấy rằng FSH cơ bản và LH cơ bản trước khi test ở mức thấp trước dậy thì. Giá trị của FSH đỉnh sau kích thích tăng cao trong giờ đầu là 14,99 ± 7,92 IU/L, đến giờ thứ hai là 17,85 ± 8,46 IU/L và giờ thứ 3 là 20,83 ± 8,68 IU/L. Giá trị LH đỉnh cũng tăng có ý nghĩa, sau giờ thứ nhất, thứ 2 và thứ 3 lần lượt là: 14,49 ± 12,37 IU/L, 12,85 ± 8,18 IU/L và 13,10 ± 7,56 IU/L.

Trên thực tế có nhiều ngưỡng giá trị LH khác nhau tùy vào từng nghiên cứu và từng phương pháp xét nghiệm sinh hoá như: miễn dịch huỳnh quang (immunofluorometric assay-IMFA), miễn dịch hóa phát quang (immunochemiluminometric assay - ICMA) và đồng vị phóng xạ (radiometric assay - RIA.) Nếu sử dụng phương pháp RIA, mức LH đỉnh là trên 15 IU/L sau khi làm nghiệm pháp kích thích GnRH với độ nhạy 90%, tuy nhiên độ đặc hiệu không cao. Ở trẻ trai, để đạt được độ đặc hiệu cao, nồng độ LH đỉnh được kích thích bằng GnRH phải trên 26 IU/L. Nếu sử dụng phương pháp IFMA thì giá trị cutt-off của LH dùng để phân biệt giai đoạn đã dậy thì và trước dậy thì là 9,6 IU/L ở trẻ trai và 6,9 IU/L ở trẻ gái, thấp hơn đáng kể so với các giá trị LH khi tiến hành xét nghiệm bằng phương pháp RIA [122]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi định lượng LH đỉnh sau đáp ứng bằng phương pháp miễn dịch hoá phát quang trực tiếp (ICMA), đây là phương

pháp được sử dụng rộng rãi ở các phòng xét nghiệm trên thế giới vì có nhiều ưu điểm hơn các phương pháp khác. Chúng tôi cũng sử dụng giá trị LH đỉnh sau kích thích  $\geq 5$  IU/L để chẩn đoán DTSTU theo khuyến cáo của Hội nội tiết Châu Âu 2009. Các công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng ngưỡng đáp ứng của nồng độ LH đỉnh khác nhau tùy theo từng nghiên cứu và kỹ thuật xét nghiệm. Theo Carel và cộng sự (2008) nồng độ LH đỉnh sau kích thích từ 5 - 8 IU/L gợi ý đến DTSTU, tuy nhiên ở mức độ này có thể là giai đoạn tiền dậy thì và bắt đầu dậy thì [123]. Còn Neely và cộng sự [124] báo cáo rằng mức LH cơ bản  $> 0,3$  IU/L hoặc mức đỉnh LH kích thích GnRH  $> 5$  IU/L (ICMA) đã có thể chẩn đoán DTSTU. Tác giả Brito và cộng sự đã chứng minh nồng độ LH cơ bản  $> 0,66$  IU/L (IFMA) đủ để khẳng định chẩn đoán DTSTU trong 71,4% trẻ trai và 62,7% trẻ gái [125]. Một nghiên cứu đã chứng minh rằng tỷ lệ LH/FSH đỉnh  $> 0,66$  sau khi làm nghiệm pháp kích thích GnRH có giá trị chẩn đoán DTSTU đang tiến triển, giá trị này có độ nhạy 96% và độ đặc hiệu 100% [126]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ LH/FSH đỉnh khi kích thích GnRH đều cao hơn 0,66 và có giá trị lần lượt là:  $0,97 \pm 0,57$ ,  $0,84 \pm 0,21$  và  $0,79 \pm 0,23$  chứng tỏ những bệnh nhân DTSTU trong nhóm nghiên cứu là loại dậy thì sớm tiến triển nhanh nên việc chỉ định điều trị là rất chính xác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả tuổi xương (bảng 3.14) của trẻ gái tại thời điểm chẩn đoán trung bình đạt  $10,1 \pm 1,6$  tuổi, tuổi xương lớn hơn tuổi thực là  $2,30 \pm 0,91$  tuổi. Siêu âm chiều cao tử cung có kích thước trung bình là  $38,42 \pm 9,51$  mm và chiều rộng là  $14,13 \pm 6,46$  mm.

Tuổi xương là yếu tố chẩn đoán và cũng là yếu tố theo dõi trong quá trình điều trị DTSTU. Trong DTSTU đang tiến triển, tuổi xương thường cao



hơn tuổi thực ít nhất 1 tuổi, tuy nhiên điều này cũng phụ thuộc vào thời gian từ khi khởi phát đến khi chẩn đoán, nếu thời gian này kéo dài sẽ làm cho tuổi xương và tuổi thực có sự khác biệt rõ rệt hơn. Cùng với yếu tố tuổi xương, kích thước và hình dạng tử cung thay đổi trong quá trình phát triển dậy thì cũng được áp dụng theo dõi sự tiến triển trên lâm sàng và được thực hiện bằng siêu âm. Về giá trị giới hạn chiều cao tử cung trong chẩn đoán dậy thì sớm, Haber và cộng sự đề nghị một giá trị cutt-off của chiều cao tử cung > 36 mm, thể tích trên 1,8 ml với độ nhạy và độ đặc hiệu cao [127]. De Vries và cộng sự khuyến cáo chiều cao tử cung là 34 mm có độ nhạy 80,2% và độ đặc hiệu là 57,8% [128]. Còn theo Binay, chiều cao tử cung > 30 mm (93,1% độ nhạy, độ đặc hiệu 86,6%) và khối lượng buồng trứng là 1,3 ml (72,7% độ nhạy, độ đặc hiệu 90,0%) [129]. Chúng tôi lấy giá trị chiều cao tử cung trong nghiên cứu của mình > 34 mm để so sánh vì đây là giá trị phát triển ở mức dậy thì cho mọi trẻ gái và được nhiều tác giả sử dụng trên thế giới, hơn nữa có sự khác nhau giữa các nghiên cứu này cũng dễ hiểu vì đây không phải là nghiên cứu riêng về giá trị tử cung mà chủ yếu dựa vào giá trị này để đánh giá bệnh nhân DTSTU và không bao gồm các loại dậy thì khác. Bên cạnh đó, do sự khác biệt về đặc điểm dân tộc, địa lý của quần thể nghiên cứu cũng sẽ cho các giá trị khác nhau.

### **4.3. Nguyên nhân của dậy thì sớm trung ương**

#### ***4.3.1. Ở trẻ trai***

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.15), có 37,5% trẻ trai mắc DTSTU không tìm thấy nguyên nhân, 62,5% là có nguyên nhân trong đó 45,8% do u não. Trong nhóm u não, hamartoma là nguyên nhân hay gặp (8 ca hamartoma vùng dưới đồi (33,3%), 2 u tuyến yên (8,3%), 1 u tuyến tùng

(4,2%); 16,7% do TSTTBS. Tổn thương não ở trẻ trai DTSTU cao hơn so với trẻ gái cũng được ghi nhận trong y văn. De Sanctis và cộng sự tổng kết số liệu trong nghiên cứu đa trung tâm ở Ý và nhận thấy 27/45 trẻ trai DTSTU (60%) không tìm được căn nguyên, 18/45 (40%) trẻ trai DTSTU có nguyên nhân do tổn thương thần kinh trung ương. Các tổn thương thần kinh bao gồm hamartoma vùng dưới đồi, hamartoma củ xám, u xơ thần kinh tủy 1 (type 1 neurofibromatosis),ependimoma, dị tật não [130]. Hamartoma vùng dưới đồi là nguyên nhân DTSTU ở 40% - 90% trẻ trai [4].

Hamartoma vùng dưới đồi là nguyên nhân thường gặp nhất của DTSTU [131]. Cơ chế hamartoma gây nên DTS là do khối u tạo thành một "vùng dưới đồi phụ" nhận ra nhịp GnRH ở cổng tuyến yên, kích hoạt tiết GnRH sớm thông qua yếu tố có nguồn gốc thần kinh đệm tế bào hình sao, qua khớp thần kinh và/hoặc các cơ chế không qua khớp thần kinh [132]. Các dấu hiệu gợi ý một chẩn đoán DTS do hamartoma bao gồm: khởi phát dậy thì ở độ tuổi rất nhỏ, xét nghiệm hormon tăng cao tương ứng với dậy thì sớm, phát hiện một khối u đồng cường độ tín hiệu ở một vị trí điển hình trên MRI và trẻ có thể có hành vi bất thường, thiếu năng trí tuệ hoặc động kinh thể cưỡi [131]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng, hamartoma là dị tật bẩm sinh hiếm gặp (tỷ lệ 1 - 2/100.000). Tổn thương này thường kết hợp với dậy thì sớm, suy giảm nhận thức, động kinh khó điều trị và rối loạn hành vi. Động kinh thể cưỡi là dấu hiệu hiếm gặp, tỷ lệ hiện hành của động kinh liên quan đến khối u dưới đồi thị khoảng 1/200.000. Đôi khi động kinh thể cưỡi có thể bị hiểu lầm bởi một trẻ hay cười và việc chẩn đoán chính xác do hamartoma phải mất nhiều năm theo dõi [133], [134]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 trẻ trai chậm phát triển tâm thần, chưa ghi nhận được trường hợp động kinh thể cưỡi do số lượng bệnh nhân chưa nhiều, kích thước khối u không quá lớn và đây là

nghiên cứu hồi cứu nên có những điểm khác so với kết quả của các tác giả khác. Các khối u đều được phát hiện bằng chụp MRI sọ não, trên hình ảnh cộng hưởng từ T1, có đồng cường độ với chất xám. Được thể hiện rõ nhất trên thì T2 khi nó xuất hiện tổn thương cường độ cao đồng nhất. Đáng chú ý là Mahachoklertwattana P và cộng sự đã nghiên cứu mối liên quan giữa động kinh và hamartoma, đã chứng minh rằng hamartoma có đường kính từ 25 mm trở lên đều bị các cơn động kinh [135]. Nghiên cứu của chúng tôi, kết quả chụp MRI sọ não thấy kích thước khối hamartoma của trẻ trai:  $12,2 \pm 6,6 \times 14,8 \pm 6,5$  mm và trẻ gái:  $14,27 \pm 11,88 \times 12,9 \pm 9,28$  mm, chứng tỏ kích thước khối u chưa phải là quá lớn để ảnh hưởng đến dấu hiệu thần kinh gây nên những cơn động kinh giống như các tác giả trên. Bởi vì hamartoma của hệ thần kinh trung ương thường không phát triển và lành tính vì vậy việc phẫu thuật sẽ được cân nhắc khi có các ảnh hưởng lớn đến về sự phát triển dậy thì và các dấu hiệu thần kinh khu trú. Hiện nay có những phương pháp khác nhau để tiếp cận điều trị DTS do hamartoma. Phương pháp điều trị bằng GnRH được công nhận là có thể ngăn chặn có hiệu quả quá trình dậy thì và theo dõi định kỳ bằng chụp MRI sọ não. Tuy nhiên trong trường hợp động kinh khó điều trị hoặc u có kích thước lớn chèn ép gây ứ nước não thất thì nên phẫu thuật. Stewart và cộng sự đã so sánh những bệnh nhân bị hamartoma được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ với những bệnh nhân được điều trị bằng chất GnRH đồng vận không có sự khác biệt về tốc độ tăng trưởng và tốc độ phát triển xương. Họ cũng thấy tỷ lệ tăng trưởng trở lại bình thường và tỷ lệ phát triển xương đã giảm ở những bệnh nhân được điều trị bằng chất GnRH đồng vận. Do đó, nhóm tác giả đề nghị sử dụng chất GnRH đồng vận để điều trị hamartoma vùng dưới đồi [134], [136]. Phân tích mối liên quan giữa triệu chứng thần kinh trên lâm sàng với tổn thương thực thể ở não, bảng 3.14 cho

thấy 100% trẻ trai DTS có triệu chứng thần kinh đều có bất thường sọ não khi chụp MRI.

TSTTBS chiếm 16,7% ở trẻ nam DTSTU. Theo Carel và cộng sự [35], một số nguyên nhân DTS ngoại biên hay DTS không phụ thuộc gonadotropin như u/khối tuyến thượng thận, tuyến sinh dục cũng gây tiết gonadotropin, gây phơi nhiễm cơ thể với nồng độ cao steroid sinh dục. DTS ngoại biên có thể kích thích tiết gonadotropin theo nhịp và gây DTSTU. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 4 trẻ trai DTSTU có TSTTBS. Trong số bệnh nhân TSTTBS nói chung, khoảng 1/3 số bệnh nhân TSTTBS là thể nam hóa đơn thuần và 2/3 số bệnh nhân là thể mất muối. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, trong số 4 bệnh nhân TSTTBS đã có 3 bệnh nhân có thể nam hóa đơn thuần và chỉ có 1 bệnh nhân thể mất muối. Các bệnh nhân TSTTBS thể nam hóa đơn thuần thường được chẩn đoán và điều trị TSTTBS muộn hơn so với bệnh nhân TSTTBS thể mất muối. Như vậy, do 3 bệnh nhân TSTTBS thể nam hóa được chẩn đoán và điều trị muộn và bệnh nhân thể mất muối được kiểm soát chưa chặt chẽ (vì bệnh nhân không đi khám lại trong 2 năm) dẫn đến các bệnh nhân bị phơi nhiễm với nồng độ cao steroid sinh dục trong thời gian dài dẫn đến DTSTU.

Dấu hiệu thần kinh trên lâm sàng gợi ý nguyên nhân u não trong nghiên cứu này như nôn, đau đầu, các dấu hiệu thần kinh khu trú...Khi tiến hành chụp MRI sọ não đều thấy hình ảnh là u não. Vì vậy nên chụp sọ não sớm ở những trẻ DTSTU nếu trên lâm sàng có dấu hiệu gợi ý.

#### **4.3.2. Ở trẻ gái**

Nguyên nhân gây DTSTU (bảng 3.17) của trẻ gái trong nghiên cứu của chúng tôi: 95,1% không tìm thấy nguyên nhân; 4,7% do tổn thương não và

0,2% do TSTTB. Điều này minh chứng rằng, không phát hiện được nguyên nhân gây bệnh ở phần lớn trẻ gái DTSTU. Chemaility và cộng sự nghiên cứu 186/230 trẻ nữ DTSTU, không tìm được căn nguyên chiếm 80,9% [138]. Nghiên cứu đa trung tâm của Cisternino và cộng sự tại Ý về DTSTU ở trẻ gái từ 1988 đến 1999 cho thấy DTS vô căn gặp ở 74% trẻ gái và có tới 18,4% trẻ gái có bất thường về não [118]. Theo báo cáo ở Tây Ban Nha, các tác giả ghi nhận DTSTU vô căn ở trẻ gái gặp ở 201/226 bệnh nhân, chiếm 89%; 11% do nguyên nhân thực thể như hamartoma vùng dưới đồi, nang tuyến tùng, tổn thương não do động kinh, tai biến mạch máu não [104]. Trong nhóm trẻ tìm thấy nguyên nhân là u não, hầu hết là có dấu hiệu thần kinh bất thường (bảng 3.16). Carel và cộng sự (2009) báo cáo rằng tổn thương nội sọ được ghi nhận ở 8% trẻ gái DTSTU mà không có dấu hiệu thần kinh khu trú. Các tác giả khuyến cáo đối với trẻ gái DTSTU < 6 tuổi và kèm dấu hiệu thần kinh khu trú hoặc mức độ nặng thì tiến triển nhanh thì cần chụp cộng hưởng từ sọ não. Còn lứa tuổi 6 - 8 tuổi, chỉ định này còn tranh cãi [105]. Một số tác giả còn đề nghị nên chụp sọ não cho tất cả cả trẻ gái DTSTU [137]. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện chụp MRI sọ não cho tất cả trẻ trai và trẻ gái được chẩn đoán DTSTU. Cũng giống như trẻ trai, ở những trẻ gái DTSTU khi có dấu hiệu thần kinh trên lâm sàng khi chụp sọ não cũng có tổn thương là u não (bảng 3.18).

#### ***4.3.3. Đặc điểm lâm sàng theo nguyên nhân ở 2 giới***

DTSTU có thể có sự tổn thương hệ thần kinh trung ương tiềm ẩn. Một trong những lý do để phân tách bệnh nhân mắc DTSTU thành 2 nhóm là nhóm có nguyên nhân và nhóm chưa tìm thấy nguyên nhân là để xác định các đặc điểm lâm sàng hoặc tiến hành các xét nghiệm giúp bác sĩ lâm sàng chú ý khi trong đánh giá bệnh nhân lúc ban đầu. Sự chia nhóm này cũng cần thiết vì mỗi nhóm này sẽ có những biểu hiện lâm sàng, sinh lý và bệnh lý khác nhau...

Mô tả các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm theo nhóm nguyên nhân của 475 bệnh nhân DTSTU trong nghiên cứu này nhằm trả lời câu hỏi: thứ nhất, biểu hiện của các triệu chứng ban đầu có thay đổi theo nguyên nhân không? thứ hai, các đặc điểm này cho phép phân biệt giữa các dạng DTS vô căn và có căn nguyên không, và cần làm gì để phân biệt chúng? Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trẻ trai có nguyên nhân gây dậy thì sớm gặp ở mọi nhóm tuổi trong đó nhóm dưới 6 tuổi chiếm 45,8%, 6 - 8 tuổi là 20,8% và trên 8 tuổi là 8,3%. Ngược lại trẻ gái trên 8 tuổi chưa phát hiện thấy có nguyên nhân nào, còn lại 2,9% và 2% trẻ gái dậy thì sớm có nguyên ở nhóm dưới 6 tuổi và 6 - 8 tuổi, như vậy nguyên nhân DTSTU ở nhóm trẻ dưới 6 tuổi được tìm thấy chiếm tỉ lệ cao ở cả hai giới (bảng 3.19). Chúng tôi không ủng hộ khuyến cáo của Hội nghị Nội tiết Châu Âu 2009 là chỉ nên chụp MRI sọ não cho tất cả trẻ gái dưới 6 tuổi vì nếu chỉ thực hiện theo khuyến cáo này, nghiên cứu của chúng tôi sẽ bỏ sót 2% số trẻ gái không có dấu hiệu lâm sàng thần kinh ở nhóm 6 - 8 tuổi có nguyên nhân tổn thương não. Mặc dù chỉ định MRI sọ não ở nhóm trẻ trên 6 tuổi còn tranh cãi, một số tác giả lo ngại chi phí thực hiện cao. Tuy nhiên hầu hết các bệnh nhân của chúng tôi được bảo hiểm chi trả, chi phí xét nghiệm cũng như dùng thuốc trong suốt liệu trình điều trị, mặt khác trong hình thành lâm sàng để giảm thiểu rủi ro, đặc biệt là vấn đề kiện tụng khi bỏ sót chẩn đoán, theo chúng tôi vẫn nên chụp MRI sọ não cho tất cả trẻ bị DTSTU. Khi so sánh đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của trẻ trai ở nhóm có nguyên nhân và không có nguyên nhân (bảng 3.20) chúng tôi nhận thấy tuổi dậy thì sớm ở nhóm trẻ trai có nguyên nhân xuất hiện sớm hơn nhóm không có nguyên nhân,  $4,69 \pm 0,64$  tuổi so với  $7,37 \pm 0,73$  tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tuổi xương, nồng độ testosterone tăng cao hơn ở nhóm trẻ có nguyên nhân và các triệu chứng khác như lông mu,

trứng cá, chiều dài dương vật và thể tích tinh hoàn, tuy nhiên các dấu hiệu này không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ( $p > 0,05$ ). Còn ở trẻ gái (bảng 3.21) sự phát triển vú, lông mu, tốc độ phát triển chiều cao, mức độ tăng tuổi xương, các giá trị xét nghiệm ở cả hai nhóm trẻ gái đều ở mức dậy thì. Tuy nhiên không thấy sự khác nhau về triệu chứng lâm sàng cũng như chỉ số xét nghiệm giữa 2 nhóm trẻ gái dậy thì sớm có nguyên nhân và nhóm vô căn ( $p > 0,05$ ). Đặc biệt lứa tuổi xuất hiện triệu chứng của nhóm trẻ DTS vô căn muộn hơn nhóm có nguyên nhân là  $7,91 \pm 0,06$  tuổi so với  $5,39 \pm 2,03$  tuổi ( $p < 0,05$ ). Như vậy không có dấu hiệu lâm sàng và giá trị xét nghiệm nồng độ hormon nào cho phép phân biệt được trẻ DTSTU' vô căn và có căn nguyên, trừ những trẻ có dấu hiệu thần kinh khi thăm khám. Tuy nhiên tuổi dậy thì của nhóm có căn nguyên thường trước 6 tuổi, vì vậy hầu hết các tác giả đề nghị chụp sọ não cho tất cả trẻ gái có DTSTU' xuất hiện trước lứa tuổi này [104].

Không có giá trị duy nhất nào về mức LH, FSH, hoặc estradiol cơ bản để chẩn đoán DTS có độ đặc hiệu và độ nhạy 100%. Tuy nhiên, nghiệm pháp kích thích GnRH vẫn là xét nghiệm quan trọng nhất để chẩn đoán trẻ em bị nghi ngờ mắc DTSTU'. Không phải tất cả các kết quả xét nghiệm chẩn đoán DTSTU' lúc nào cũng rõ ràng và điển hình, đặc biệt là ở những bệnh nhân đến khám sớm ngay sau khi khởi phát triệu chứng. Do vậy, chẩn đoán không chỉ phụ thuộc vào kết quả xét nghiệm mà còn phụ thuộc vào các dấu hiệu lâm sàng. Nói chung, khi chẩn đoán không chắc chắn, nên thực hiện đánh giá lại theo dõi lâm sàng và xét nghiệm sau mỗi 3 - 6 tháng.

#### 4.4. Kết quả điều trị dậy thì sớm vô căn ở trẻ gái

Trong số 451 trẻ gái DTSTU, có 57 trẻ DTSTU vô căn đã ngừng liệu trình điều trị được đưa vào phân tích. Thời gian điều trị từ 1 đến 5,8 năm, trung bình là  $2,5 \pm 1,1$  năm. Tuổi bắt đầu điều trị trung bình là  $8,01 \pm 1,07$  tuổi và tuổi xương  $10,3 \pm 1,1$  tuổi. Tuổi kết thúc điều trị là  $10,6 \pm 0,5$  tuổi (10 - 12 tuổi) và tuổi xương khi kết thúc điều trị là  $11,82 \pm 0,84$  tuổi (11 - 14 tuổi).

Tuổi bắt đầu khởi phát DTSTU và tuổi khi bắt đầu liệu trình điều trị là những yếu tố cơ bản ảnh hưởng đến hiệu quả chiều cao dự đoán sau này. Ở trẻ gái từ dậy thì sớm từ 8 - 9 tuổi mới điều trị có thể ảnh hưởng lớn đến chiều cao trưởng thành cuối cùng hơn các nhóm trẻ nhỏ tuổi hơn và cũng ảnh hưởng nhiều hơn về mặt tâm lý xã hội. Bảng 3.22 cho thấy trẻ được điều trị trước 6 tuổi chỉ có 7% trong khi nhóm trẻ trên 8 tuổi chiếm tới 64,9%. Như vậy phần lớn số trẻ đến điều trị chưa sớm nên có thể ảnh hưởng tới kết quả tăng chiều cao sau này được phân tích ở phần bàn luận tiếp theo. Việc điều trị với các chất GnRH đồng vận ở các nhóm trẻ lớn tuổi hơn như trên đang gây tranh cãi bởi vì sự cải thiện về chiều cao trưởng thành cuối cùng là không tối ưu và khác nhau ở nhiều nghiên cứu. Liệu pháp trị liệu bằng GnRH đồng vận ở những nhóm tuổi này được đề xuất chỉ để sử dụng ở những trẻ gái có khó khăn về tâm lý xã hội trong việc đối phó với tuổi dậy thì sớm và nhanh hoặc vấn đề khi đã có kinh nguyệt để làm ngừng sự có kinh. Vì vậy, không phải tất cả trẻ gái dậy thì sớm đều cần được điều trị mà phải dựa trên từng cá thể cụ thể với nhiều thông số phụ tham khảo khác. Trong y văn, chưa có sự nhất trí chung về chỉ định điều trị và chưa có ai xác định được tiêu chuẩn tuyệt đối để xác định ai sẽ đạt được hiệu quả tối ưu từ liệu pháp điều trị. Mỗi biến số lâm sàng cần phải được xem xét (độ tuổi dậy thì thích hợp, mức độ tăng tuổi



xuong, tiên lượng chiều cao dự đoán giảm và đáp ứng dậy thì đối với nghiệm pháp kích thích GnRH) vẫn chưa được xác định rõ ràng và được các nhà nghiên cứu đang tiếp tục nghiên cứu với các phương pháp khác nhau. Kletter và cộng sự tổng kết kết quả điều trị của 131 trẻ gái ở 10 trung tâm điều trị khác nhau, nếu dậy thì bắt đầu trước 6 tuổi thì chiều cao đạt được khi trưởng thành là  $160,4 \pm 1,8$  cm, nếu từ điều trị DTS từ 6 - 8 tuổi chiều cao trưởng thành là 157,5 cm [138]. Nghiên cứu tiến hành ở Ý năm 2008 trên 87 trẻ gái trong 3 - 7,9 năm, trung bình là  $4,2 \pm 1,6$  năm, Pasquino và cộng sự báo cáo tuổi bắt đầu điều trị trung bình là  $8,4 \pm 1,5$  tuổi và tuổi xương bắt đầu điều trị  $11,1 \pm 1,6$  tuổi. Những trẻ này ngừng điều trị ở  $12,6 \pm 1$  tuổi và tuổi xương tại thời điểm ngừng điều trị là  $13,1 \pm 0,5$  tuổi [97]. Nghiên cứu khác của Mo Kyung Jung và cộng sự (Hàn Quốc, 2014) thực hiện trên 59 trẻ gái điều trị DTSTU, tác giả báo cáo tuổi trung bình khi điều trị là  $8,7 \pm 0,78$  tuổi và tuổi xương  $10,2 \pm 1,60$  tuổi. Ngừng điều trị khi  $10,60 \pm 0,76$  tuổi và tuổi xương dừng điều trị là  $11,9 \pm 0,54$  tuổi [107]. Carel và cộng sự cũng khuyến cáo rằng tuổi muộn nhất để ngừng điều trị là 11 tuổi để đạt tăng trưởng tối đa có thể [78]. Tuổi ngừng điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi là  $10,6 \pm 0,5$  tuổi (10 - 12 tuổi) và tuổi xương tại thời điểm kết thúc điều trị là  $11,82 \pm 0,84$  tuổi (11 - 14 tuổi). Kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Hàn Quốc và khuyến cáo của Carel, trong khi đó tuổi xương và tuổi dừng điều trị thấp hơn nghiên cứu của Pasquino, điều này được lý giải do các nghiên cứu thực hiện với các cỡ mẫu khác nhau, đặc điểm dân tộc và thiết kế nghiên cứu khác nhau nên có thể có sự khác biệt như đã phân tích.

#### ***4.4.1. Hiệu quả điều trị trên các đặc tính sinh dục phụ***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi: tác dụng ức chế các đặc tính sinh dục phụ thể hiện trên bảng 3.23, biểu đồ 3.4 và 3.5, có nghĩa là 100% số trẻ kết thúc điều trị đều phát triển tuyến vú từ giai đoạn 2 trở lên, mức độ tăng sự phát triển của vú không thay đổi sau khi điều trị và mỗi năm tiếp theo chúng tỏ thuốc ức chế sự phát triển tuyến vú, kết quả này tương tự trên dấu hiệu lông mu. Sự ra máu âm đạo chấm dứt ngay tuần đầu sau mũi tiêm đầu tiên ở 6 trẻ gái. Như vậy thuốc đã có hiệu quả trên các triệu chứng lâm sàng, ức chế làm ngừng sự phát triển tuyến vú, lông mu. Kết quả này của chúng tôi cũng giống các nghiên cứu về điều trị DTSTU [107], [139].

Bình thường GnRH vùng dưới đồi kích thích các gonadotropin theo một nhịp điệu 60 phút một lần, khi sử dụng thuốc triptorelin (diphereline) để điều trị DTSTU, thuốc này hoạt động bằng cách kích thích các GnRH tuyến yên một cách liên tục, thay vì bài tiết và kích thích theo nhịp sinh lý của GnRH ở vùng dưới đồi. Sự kích thích liên tục này làm ức chế gonadotropin, dẫn đến giảm sản sinh hormon steroid sinh dục, hiện tượng này được gọi là ức chế trực tuyến sinh dục - tuyến yên và biểu hiện trên lâm sàng là các đặc tính sinh dục phụ không phát triển thêm nữa. Sự tiến triển dậy thì sẽ bị coi là chậm khi giai đoạn của phát triển ngực, lông mu, hay cơ quan sinh dục ngừng phát triển trong ít nhất 6 tháng theo dõi trở lên. Tốc độ phát triển chiều cao được coi là vượt trội nếu như cao hơn 6 cm mỗi năm. Nếu sự điều trị có hiệu quả, quá trình phát triển vú bị ức chế và chu kỳ kinh nguyệt ngừng lại cùng với tốc độ phát triển chiều cao và tốc độ tiến triển tuổi xương giảm xuống. Trong những tháng đầu sau khi điều trị, hầu hết trẻ gái đều cho thấy giảm kích thước vú,

kích thước buồng trứng và tử cung được đo bằng siêu âm, mất chu kỳ kinh nguyệt (nếu có), trong khi lông mu có xu hướng không thay đổi.

#### ***4.4.2. Thay đổi nồng độ hormon hướng sinh dục trước và sau điều trị***

Có nhiều cách tiếp cận khác nhau để đánh giá hiệu quả điều trị của GnRH đồng vận đối với bệnh nhân mắc DTSTU trong đó định lượng LH, FSH và estradiol cơ bản để đánh giá sự ức chế của trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.25) cho thấy thuốc làm giảm nồng độ LH cơ bản và FSH cơ bản một cách có ý nghĩa từ mức dậy thì là  $1,88 \pm 1,50$  IU/L và  $4,67 \pm 2,87$  IU/L ở thời điểm trước điều trị xuống dưới mức dậy thì sau 6 tháng điều trị với  $LH < 0,3$  IU/L và tiếp tục duy trì hằng định trong suốt thời gian điều trị tiếp theo. Bên cạnh đó nồng độ estradiol cơ bản cũng giảm ở mức có ý nghĩa từ  $116,7 \pm 76,12$  pmol/L ở thời điểm trước điều trị xuống  $< 60$  pmol/L sau 6 tháng điều trị và tiếp tục duy trì hiệu quả này trong suốt liệu trình điều trị tiếp theo cho tới khi ngừng điều trị ( $p < 0,05$ ).

Nhiều tác giả đã chứng minh rằng tiêu chuẩn vàng để đánh giá ức chế được trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục của bệnh nhân đối với điều trị là xác định nồng độ LH đỉnh sau khi làm nghiệm pháp kích thích GnRH [122]. Tuy nhiên, có những khó khăn khi tiến hành làm nghiệm pháp kích thích GnRH như chi phí, thời gian chờ đợi và phải lấy máu nhiều lần, trẻ có thể đau đớn. Do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa sử dụng nghiệm pháp kích thích GnRH để đánh giá theo dõi quá trình điều trị mà chỉ xét nghiệm nồng độ LH, FSH, E2 cơ bản. Lewis và Eugster cũng nghiên cứu trẻ đang được điều trị DTSTU, cho thấy rằng 59% giá trị LH cơ bản  $< 0,3$  IU/L có tác dụng ức chế được trục dưới đồi - tuyến yên bởi vì khi tiến hành xét

nghiệm tại thời điểm này để làm nghiệm pháp kích thích GnRH cho thấy các giá trị xét nghiệm cũng trở về mức trước dậy thì, chứng tỏ có sự ức chế trực vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục [123].

#### **4.4.3. Hiệu quả trên kích thước tử cung**

Siêu âm tử cung đã được chứng minh có giá trị chẩn đoán và theo dõi điều trị DTSTU. Khi theo dõi điều trị 31 trẻ gái DTSTU, De Vries và Philip M báo cáo kết quả sau 3 tháng đầu điều trị, có sự giảm đáng kể trong hầu hết các trị số tử cung và buồng trứng. Trong quá trình điều trị sau đó (thời gian điều trị là  $2,5 \pm 9$  năm), các trị số tử cung không có thay đổi đáng kể; các thông số buồng trứng ban đầu cho thấy giảm và sau đó tăng nhẹ mặc dù vẫn nhỏ hơn so với trước khi điều trị. Trong vòng 3 - 11 tháng sau khi dừng điều trị, 85% trường hợp thấy nội mạc tử cung tăng đáng kể [140]. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá kích thước tử cung (bảng 3.26) trên phương diện chiều cao và chiều rộng tử cung sau 6 tháng điều trị và sau đó mỗi năm ít nhất 1 lần cho thấy kết quả tương tự, kích thước tử cung giảm đáng kể trước và sau 6 tháng điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Những năm tiếp theo chiều cao tử cung gần như không thay đổi và ổn định cho đến khi ngừng liệu trình điều trị.

#### **4.4.4. Giảm tốc độ tăng trưởng chiều cao**

Kết quả của chúng tôi ở biểu đồ 3.8 cho thấy chiều cao tại thời điểm chẩn đoán tăng cao trung bình  $13,1 \pm 5,4$  cm/năm, sau 1 năm điều trị chiều cao tăng là  $6,1 \pm 4,0$  cm/năm và năm thứ 2, 3, 4 và 5 lần lượt là 4,4 cm/năm, 4,2 cm/năm, 4,1 cm/năm và 4,0 cm/năm đối với nhóm trẻ chưa có kinh nguyệt. Ngược lại do sự phát triển tuổi xương cũng như tốc độ tăng trưởng chiều cao của nhóm trẻ có kinh nguyệt tăng nhanh ở thời điểm đầu sau đó

chậm dần nên tốc độ phát triển chiều cao trong quá trình điều trị giảm nhanh nhưng thấp hơn so với tốc độ tăng trưởng bình thường theo tuổi. Như vậy, chúng tỏ rằng sau khi điều trị DTSTU bằng triptorelin, thuốc đã làm tốc độ tăng trưởng chiều cao chậm lại bình thường theo lứa tuổi một cách có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ), kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới [50], [139]. Trong DTSTU tiến triển nhanh, quá trình tăng trưởng chiều cao gồm 2 giai đoạn: ban đầu, tốc độ tăng trưởng chiều cao tăng nhanh hơn mức trung bình theo lứa tuổi, tuổi xương cũng tăng lên nhanh chóng và tỷ lệ tuổi xương/tuổi thực tăng, đường biểu diễn chiều cao tăng vọt so với lứa tuổi. Carel và cộng sự nghiên cứu 58 bệnh nhân DTSTU được điều trị bằng triptorelin trong thời gian trung bình là 3,7 năm. Các tác giả nhận thấy tốc độ tăng trưởng chiều cao giảm dần từ 8,4 cm/năm trước khi điều trị xuống 5,9 cm/năm đầu, 5,3 cm/năm thứ 2 và 4 cm/năm sau đó, song song với cốt hóa xương giảm, tuổi xương trung bình tăng dần 6 tháng/hàng năm và tuổi xương khi ngừng điều trị là 12 tuổi [141].

#### ***4.4.5. Ảnh hưởng đến chỉ số khối cơ thể***

Các nghiên cứu trước đây về tác dụng của việc điều trị bằng GnRH đồng vận trong DTSTU đã tập trung vào kết quả chiều cao cuối cùng và ít chú ý đến việc thay đổi trọng lượng cơ thể. Các dữ liệu đã công bố cho thấy có sự gia tăng BMI trong quá trình điều trị DTSTU bằng GnRH đồng vận [142], trong khi các nghiên cứu khác cho thấy giảm chỉ số BMI hoặc tăng trọng lượng cơ thể không liên quan đến điều trị bằng GnRH đồng vận [143].

Kết quả của chúng tôi (bảng 3.24) cho thấy các chỉ số khối cơ thể trước điều trị có 7% béo phì, 22,8% thừa cân, 5,2% cân nặng thấp và 65% trong giới hạn bình thường. Khi so sánh các giá trị này với các thời điểm sau điều

trị 6 tháng và những năm tiếp theo cho thấy không có sự khác biệt, như vậy chưa có bằng chứng là có sự ảnh hưởng đến chỉ số khối cơ thể sau khi điều trị bằng triptorelin. Nghiên cứu năm 2016 của Arcari đánh giá ảnh hưởng lâu dài của liệu pháp GnRH đồng vận dùng mỗi tháng 1 lần đối với BMI trên 117 trẻ gái DTSTU từ một trung tâm nhi khoa ở Argentina cho thấy ở nhóm trẻ thừa cân có chỉ số BMI cao hơn ở năm thứ nhất, trong khi không có sự thay đổi nào ở các ở trẻ gái béo phì trong suốt quá trình điều trị [144]. Colmenares và cộng sự phân tích 37 trẻ gái DTSTU vô căn có 34 trẻ được điều trị bằng chất GnRH đồng vận (3 trẻ không chấp nhận điều trị). Trong nghiên cứu này, có 72,9% số trẻ gái DTSTU là thừa cân và béo phì. Toàn bộ nhóm các trẻ gái được điều trị DTSTU không có thay đổi BMI trong một và hai năm đầu điều trị, trong khi BMI tăng nhẹ ở năm thứ ba đã được quan sát thấy so với nhóm chứng. Tuy nhiên, sự tăng chỉ số này không có ý nghĩa thống kê [145]. Kết quả của chúng tôi cũng ủng hộ quan điểm là thuốc không gây béo phì khi tiến hành liệu pháp điều trị ở những bệnh nhân DTSTU và ngay cả khi dùng thuốc một thời gian dài.

#### ***4.4.6. Tỷ lệ tuổi xương/tuổi thực***

Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.27) chỉ ra rằng tỷ lệ tuổi xương ở thời điểm trước điều trị và những năm tiếp theo giảm dần tiến gần tới 1, lần lượt là 1,29; 1,22; 1,12; 1,06; 1,08. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu về điều trị DTS của các tác giả khác [121], [139]. Trong DTSTU, sự phát triển xương diễn ra nhanh và hài hòa với tốc độ phát triển chiều cao, nhưng khoáng hóa xương chậm lại. Quá trình phát triển xương xảy ra đầu tiên về chiều dài, tiếp đến là chiều rộng, sau đó hàm lượng khoáng chất, rồi đến mật độ xương. Estrogene có vai trò quan trọng trong quá trình tạo xương này. Do đó, khi

buồng trứng bị ức chế ngừng hoặc giảm hoạt động kéo dài khi điều trị bằng chất GnRH đồng vận có thể ảnh hưởng làm giảm mật độ và cốt hóa xương. Nhiều nghiên cứu nhận thấy bệnh nhi dậy thì sớm có tỷ trọng xương có thể bình thường hay tăng hơn so với trẻ tiền dậy thì cùng độ tuổi sinh học. Trẻ dậy thì sớm tăng khối xương làm tăng tuổi xương lớn hơn tuổi thực dẫn đến tỉ lệ tuổi xương/tuổi thực luôn lớn hơn 1. Chính vì vậy, tỉ lệ tuổi xương/tuổi thực cũng là chỉ số góp phần đánh giá hiệu quả của liệu pháp điều trị. Nếu mục đích điều trị đạt được mong muốn sẽ làm chậm tốc độ tăng trưởng dẫn đến tuổi thực gần bằng tuổi xương.

#### ***4.4.7. Hiệu quả làm tăng chiều cao trưởng thành dự đoán.***

Khi quá trình dậy thì sớm hơn bình thường, các hormon sinh dục có hoạt động cạnh tranh lẫn nhau lên sự phát triển chiều cao và cốt hóa sụn gây hậu quả ảnh hưởng đến chiều cao chính thức. Trong quá trình điều trị, sự giảm tỷ lệ trưởng thành xương làm chậm sự việc đóng kín đầu xương và sự cải thiện chiều cao người trưởng thành dự đoán cuối cùng. Cho đến nay, các bệnh nhân DTSTU được điều trị với các chất GnRH đồng vận khác nhau trong nhiều năm đã đạt được chiều cao trưởng thành cao hơn nhóm không điều trị và kết quả lâu dài vẫn còn đang được tiếp tục nghiên cứu. Chiều cao trưởng thành cuối cùng có thể bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố độc lập như: chiều cao của trẻ trước khi điều trị, thời gian điều trị, chiều cao khi kết thúc điều trị cũng như chiều cao đích và yếu tố chủng tộc. Sự tăng chiều cao tối ưu nhất đối với chiều cao đích được thấy ở những bệnh nhân có chiều cao lớn hơn khi bắt đầu và khi kết thúc điều trị và có tỷ số tuổi xương/tuổi thực thấp nhất khi kết thúc điều trị. Các nghiên cứu về tăng trưởng trong DTSTU cho thấy những trẻ này thường có chiều cao chính thức thấp khoảng -2SD. Vì vậy, một trong những

mục tiêu quan trọng của điều trị là cải thiện chiều cao trưởng thành dự đoán [35], [55]. Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào đủ năng lực theo dõi chiều cao thực sự của trẻ khi trưởng thành sau khi kết thúc điều trị vì thời gian theo dõi quá dài. Vì vậy các tác giả đều đánh giá kết quả điều trị thông qua sự tăng chiều cao trưởng thành dự đoán so với chiều cao dự đoán ban đầu hoặc hồi cứu lại. Sự gia tăng chiều cao này có thể dao động từ 3 đến 10 cm, mặc dù thực tế có thể tăng 4 - 6 cm sau 2 - 4 năm điều trị bằng GnRH đồng vận ở trẻ gái DTSTU. Arrigo và cộng sự nhấn mạnh rằng tăng chiều cao khi tiến hành liệu pháp GnRH đồng vận cho đến khi đạt được chiều cao người trưởng thành dự báo nói chung là khá hạn chế (trung bình 2,9 cm) ở trẻ gái có DTSTU tự phát vì nó phụ thuộc tuổi điều trị, chiều cao di truyền và thời gian điều trị [146]. Một phân tích từ 11 nghiên cứu về điều trị tăng chiều cao cuối cho thấy sự tăng chiều cao dao động từ 1,8 đến 15,0 cm [147].

**Bảng 4.1. So sánh hiệu quả tăng chiều cao dự đoán sau điều trị với các tác giả khác**

Tác giả	n	Chiều cao dự đoán (cm)	Chiều cao cuối cùng (cm)	Chiều cao đích (cm)	Điều trị
Kauli et al 1997 [83]	48	156,6	159,6	157,7	Triptorelin
Carel et al 1999 [78]	58	156,4	161,1	160,1	Triptorelin
Lazar et al 2002 [81]	63	152,9	157,2	157,7	Triptorelin
Lanes et al 2004 [85]	8	153,6	162,7	157,4	Triptorelin
Pasquino et al 2008 [97]	87	153	159,8	157	Triptorelin
<b>Nghiên cứu của chúng tôi</b>	57	153,1	158,6	155,6	Triptorelin



Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.28 và biểu đồ 3.9) cho thấy chiều cao dự đoán ban đầu là  $153,06 \pm 6,99$  cm, chiều cao di truyền là  $155,61 \pm 3,34$  cm và chiều cao cuối cùng dự đoán là  $158,60 \pm 6,45$  cm. Như vậy mức độ tăng chiều cao trước và sau điều trị trung bình là  $4,91 \pm 2,86$  cm (0 - 15 cm). Chiều cao tăng nhiều nhất ở nhóm dưới 6 tuổi trung bình là  $10,40 \pm 3,70$  cm, ở nhóm trẻ từ 6 - 8 tuổi chiều cao tăng trung bình  $6,13 \pm 3,85$  cm và nhóm trên 8 tuổi có chiều cao tăng ít nhất ( $3,79 \pm 3,26$  cm). Có 01 trẻ không tăng chiều cao trước và sau điều trị vì tuổi bắt đầu điều trị tương đối lớn là 9,5 tuổi và điều trị khi đã có kinh nguyệt. Khi phân tích hiệu quả tăng chiều cao sau điều trị giữa nhóm trẻ chưa có kinh nguyệt và nhóm trẻ có kinh nguyệt (biểu đồ 3.10) thấy rằng sự tăng chiều cao ưu thế hơn ở nhóm trẻ chưa có kinh nguyệt. Vì thế ở nhóm trẻ có kinh nguyệt thường không đặt mục tiêu điều trị là tăng chiều cao mà chủ yếu là ức chế các đặc tính sinh dục phụ và làm ngừng sự có kinh.

Một nghiên cứu gần đây của Israel báo cáo rằng tác giả ngừng điều trị GnRH đồng vận ở lứa tuổi 11 - 12 và tuổi xương là 12 - 12,5 tuổi. Chiều cao trung bình ở tuổi trưởng thành dự đoán tốt hơn so với mục tiêu chiều cao di truyền ở nhóm trẻ điều trị trước 6 tuổi và chiều cao thấp hơn so với nhóm mà dậy thì sớm được bắt đầu điều trị sau 8 tuổi. Điều này cho thấy quan điểm của việc điều trị để tăng chiều cao người trưởng thành là cao nhất ở những trẻ bị dậy thì sớm được chẩn đoán sớm và bắt đầu điều trị khi tuổi còn nhỏ [148]. Paul và cộng sự cũng báo cáo kết quả tương tự, chiều cao trưởng thành dự đoán trung bình là  $164,3 \pm 7,7$  cm đối với bệnh nhi điều trị trước 5 tuổi và  $157,6 \pm 6,6$  cm ở trẻ điều trị sau 5 tuổi, kết quả hạn chế ở những trẻ chẩn đoán sớm nhưng điều trị muộn [74].

Về hiệu quả điều trị theo lứa tuổi, Cassio và cộng sự cũng đã mô tả 46 trẻ gái có tuổi dậy thì từ 7,5 đến 8,5 tuổi được phân nhóm ngẫu nhiên để dùng triptorelin (3,75 mg/4 tuần) giống như cách dùng thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi và nhóm không điều trị. Cả hai nhóm đạt được chiều cao và chiều cao trưởng thành tương tự như chiều cao đích. Họ kết luận rằng điều trị ở tuổi này không có hiệu quả tăng chiều cao trưởng thành dự đoán [149]. Một nghiên cứu khác của Bouvattier [150] báo cáo rằng khi điều trị thuốc GnRH đồng vận ở những trẻ DTS từ 8,4 đến 10 tuổi sẽ không mang lại hiệu quả với mục đích tăng chiều cao. Cả hai nghiên cứu trên đều có những nhóm trẻ lớn, chứng minh rằng sự tăng chiều cao cuối cùng là không đáng kể ở nhóm bệnh nhân lớn hơn 7,5 - 8 tuổi.

Các tác giả khác cũng báo cáo rằng trẻ được điều trị trước 6 tuổi có lợi nhất với chiều cao cuối cùng [8], [9]. Carel và cộng sự [12] cho thấy chiều cao người trưởng thành dự đoán cải thiện đáng kể là  $4,5 \pm 5,3$  cm đối với chiều cao dự kiến trước khi điều trị. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên hiệu quả tăng chiều trưởng thành dự đoán cũng hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu của nhiều tác giả khác như đã phân tích. Chúng tôi kết luận rằng liệu pháp dùng thuốc triptorelin điều trị DTSTU đã cải thiện chiều cao trưởng thành dự đoán ở hầu hết các trẻ em được nghiên cứu.

Carel và cộng sự đã gợi ý rằng việc điều trị tiếp tục sau khi trẻ trên 11 tuổi không cải thiện được chiều cao. Kết luận này dựa trên sự suy đoán từ các phân tích hồi quy chứ không dựa trên việc kiểm tra sự khác nhau về chiều cao cuối cùng giữa trẻ được điều trị cho đến khi trẻ trên 11 tuổi và những năm tiếp theo. Arrigo và cộng sự [151] đề nghị ngừng điều trị khi tuổi xương đạt 12 - 12,5 tuổi. Các gợi ý để ngừng điều trị sớm hơn có thể là không phù hợp và

cần có nhiều nghiên cứu hơn. Tóm lại, điều trị GnRH đồng vận đã cải thiện được chiều cao trưởng thành ở trẻ DTSTU. Việc bắt đầu điều trị chậm hơn, thời gian điều trị dài hơn và tuổi xương/tuổi thực thấp hơn ở giai đoạn bắt đầu điều trị sẽ ảnh hưởng đến sự chiều cao cuối cùng. Quyết định khi nào dừng điều trị bằng GnRH đồng vận dựa trên từng cá thể và yếu tố tác động khác bao gồm: độ tuổi của trẻ, tuổi xương và tuổi chiều cao, chiều cao dự đoán và mong muốn có một sự tiến triển dậy thì giống như các bạn đồng trang lứa.

Triptorelin là thuốc tương đối an toàn, rất ít xảy ra rất ít tác dụng không mong muốn cả về ngắn hạn hay tác dụng lâu dài. Khi theo dõi trong quá trình điều trị 57 bệnh nhân, chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp nào bị tác dụng không mong muốn của thuốc như: viêm tại chỗ tiêm, đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, phản vệ, xuất huyết âm đạo sau mũi tiêm đầu tiên. Có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn nhỏ nên chưa gặp những phản ứng như trong y văn đã nêu.

## NHỮNG HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU

Mặc dù đây là đề tài nghiên cứu tương đối toàn diện cả về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, căn nguyên và kết quả điều trị DTSTU, tuy nhiên với khuôn khổ của một đề tài nghiên cứu sinh có giới hạn về mặt thời gian, nhân lực và vật lực nên đề tài cũng còn có những hạn chế: đó là mới chỉ tiến hành nghiên cứu kết quả điều trị trên trẻ gái mà chưa thực hiện trên trẻ trai vì số lượng bệnh nhân rất ít và phải theo dõi trong thời gian rất dài, chưa nghiên cứu được vấn đề thay đổi tâm lý trong suốt quá trình trước, trong và sau khi điều trị cũng như đánh giá kết quả ảnh hưởng lâu dài của thuốc sau khi kết thúc liệu trình điều trị.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu căn nguyên trên 475 trẻ (24 trai, 451 gái) và kết quả điều trị dậy thì sớm trung ương vô căn của 57 trẻ gái tại khoa Nội tiết - Chuyển hoá - Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương chúng tôi rút ra kết luận sau:

### **1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nguyên nhân của DTSTU**

*\* Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng:*

- Ở trẻ trai: 100% số trẻ đều có chiều dài dương vật và thể tích tinh hoàn phát triển ở mức độ dậy thì. Tuổi xương lớn hơn tuổi thực là  $3,10 \pm 1,82$  tuổi. Nồng độ testosterone cơ bản tại thời điểm chẩn đoán tăng cao ở mức dậy thì là:  $11,07 \pm 1,79$  nmol/L.

- Ở trẻ gái: 100% số trẻ gái có tuyến vú phát triển từ giai đoạn Tanner 2 trở lên. Lông mu phát triển chỉ có 22,6 % số trẻ. Hiện tượng kinh nguyệt chiếm 10,9 %. Tuổi xương tại thời điểm chẩn đoán lớn hơn tuổi thực trung bình là  $2,30 \pm 0,91$  tuổi. Siêu âm chiều cao tử cung trên 34 mm chiếm 75,2%.

*\* Nguyên nhân*

- Ở trẻ trai: 62,5% tìm được căn nguyên gây DTSTU, trong đó 45,8% do u não. Trong nhóm u não, hamartoma vùng dưới đồi là nguyên nhân chủ yếu (33,3%), còn lại 16,7% do tăng sản thượng thận bẩm sinh.

- Ở trẻ gái: chỉ có 4,9 % trẻ gái tìm được nguyên nhân trong đó 4,7% do tổn thương não, 0,2% do tăng sản thượng thận bẩm sinh. Phần lớn các bệnh nhân nữ là DTSTU vô căn (95,1%).

### **2. Hiệu quả điều trị DTSTU vô căn ở trẻ gái bằng triptorelin**

- Làm ngừng sự phát triển của tuyến vú và phát triển lông mu. Kinh nguyệt chấm dứt ngay tuần đầu sau mũi tiêm đầu tiên.

- Nồng độ LH, FSH và estradiol cơ bản giảm một cách có ý nghĩa từ mức dậy thì ở thời điểm trước điều trị xuống dưới mức dậy thì sau 6 tháng điều trị và duy trì hằng định trong suốt thời gian điều trị.

- Kích thước tử cung giảm đáng kể trước và sau 6 tháng điều trị.

- Tăng chiều cao trưởng thành dự đoán: chiều cao dự đoán ban đầu (trước điều trị) là  $153,06 \pm 6,99$  cm, chiều cao di truyền là  $155,61 \pm 3,34$  cm và chiều cao dự đoán lúc trưởng thành (sau điều trị) là  $158,60 \pm 6,45$  cm. Mức độ tăng chiều cao dự báo trước và sau điều trị trung bình là  $4,91 \pm 2,86$  cm. Chiều cao dự báo tăng nhiều nhất ở nhóm bắt đầu điều trị dưới 6 tuổi trung bình là  $10,40 \pm 3,70$  cm, nhóm trẻ từ 6 - 8 tuổi chiều cao tăng trung bình  $6,13 \pm 3,85$  cm và đặc biệt là nhóm trên 8 tuổi hoặc có kinh nguyệt sẽ hạn chế tăng chiều cao sau khi điều trị.

## **KHUYẾN NGHỊ**

Nên chụp MRI sọ não một cách hệ thống ở những trẻ chẩn đoán DTSTU để tránh bỏ sót nguyên nhân tổn thương do não.

Nên điều trị DTSTU trước 6 tuổi để đạt hiệu quả tăng chiều cao một cách tối ưu nhất, cần cá thể hóa điều trị đối với bệnh nhân từ 6 - 8 tuổi, sau 8 tuổi cần thận trọng hơn khi cân nhắc điều trị vì không đạt được chiều cao mong muốn mà chỉ đạt mục tiêu ức chế các đặc tính sinh dục phụ.

## **HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO**

1. Nghiên cứu kết quả điều trị DTSTU ở nhóm trẻ trai.
2. Nghiên cứu di truyền học phân tử để phát hiện đột biến gen liên quan đến DTSTU có tính gia đình và vai trò của leptin trong DTS.
3. Theo dõi, đánh giá kết quả lâu dài, đặc biệt là theo dõi được chiều cao thực sự người trưởng thành và sinh sản sau khi kết thúc liệu trình điều trị.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Lê Ngọc Duy, Lê Thanh Hải, Vũ Chí Dũng, Bùi Phương Thảo (2017). Dậy thì sớm trung ương do hamartoma vùng dưới đồi: báo cáo 16 trường hợp. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, tập 108 số 3, 66-74.
2. Lê Ngọc Duy, Lê Thanh Hải, Vũ Chí Dũng, Bùi Phương Thảo (2017). Nguyên nhân của 451 bệnh nhân dậy thì sớm trung ương tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, Tập 457 số 2, 203-207.
3. Lê Ngọc Duy, Vũ Chí Dũng, Bùi Phương Thảo, Lê Thanh Hải (2017). Kết quả điều trị dậy thì sớm trung ương vô căn ở trẻ gái bằng triptorelin tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 458 số 1, 234-238.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Luigi G, Wassim Chemaitilly (2016). Disorders of Pubertal Development. Chapter 562, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20<sup>th</sup> edition, 2656-2662.
2. Mark AS (2008). Puberty and Its Disorders in the Female. Chapter 14, *Pediatric Endocrinology*, Saunders, 3rd edition, 531.
3. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al (1997). Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*; 99, 505.
4. Partsch CJ, Sippell WG (2001). Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update*. Vol 7(3), 292-302.
5. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, et al (2005). Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*; 116, 1323.
6. Kaplowitz P (2004). Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*; 89, 3644.
7. Peter A, Christopher P (2007). " Puberty and Its Disorders". Chapter 11, *Pediatric endocrinology*, Vol 2, 5<sup>th</sup> Edition by Fima Liftshipt, California, USA, 273-300.
8. Mul D and Hughes I A (2008). The use of GnRH agonists in precocious puberty. *European Journal of Endocrinology*, 159 S3-S8.
9. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al (2009). Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 123(4), 752-762.

10. Cao Quốc Việt, Nguyễn Phú Đạt (1997), “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nguyên nhân dậy thì sớm”, *Kỷ yếu công trình NCKH viện BVSKTE*, NXB Bộ Y tế, tr133-137.
11. Nguyễn Thu Hương (2005), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và căn nguyên của dậy thì sớm ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Trung ương. *Luận văn thạc sỹ y học*, Đại học Y Hà Nội, tr 53-70.
12. Nguyễn Thị Kim Nhung (2002)” Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị u buồng trứng ở trẻ em”, *Luận văn thạc sỹ Y học*, Đại học Y Hà Nội, tr.62.
13. Wilma Oostdijk (1994). “General Introduction” Chapter 1, “*Central precocious puberty and gonadotropin releasing hormone agonist treatment*”. Ridderprint, Ridderker, 16-18.
14. Thamdrup E (1961). Precocious Sexual Development, a clinical study of 100 children. *Thomas, Springfield III*, 237.
15. Jolly (1955). Sexual precocity. *Charler Thomas Publisher*, 26.
16. Helge H, Weber B, Hammerstein I, Neumann F (1969). Idiopathic precocious puberty; indications for use of cyproteron acetate, an antigonadotropic drug and antiandrogenic substance? *Acta Paediatr Scand*; 58, 672-674.
17. Matsuo H, Baba Y, Nair RMG et al (1971). Structure of the porcine LH and FSH releasing factor: I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun*; 43, 1334.
18. Crowley WF, Comite F, Vale W et al (1981). Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*; 52, 370-372.

19. Lazar L et al (2002). Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab*; 87(5), 2090-2094.
20. Choi KH, Chung SJ, Kang MJ, et al (2013). Boys with precocious or early puberty: incidence of pathological brain magnetic resonance imaging findings and factors related to newly developed brain lesions. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*; 18, 183.
21. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G et al (2014). Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab*; 99, 4455.
22. Marshall WA, Tanner JM (1969). Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*; 44(235), 291-303.
23. Kaplowitz PB, Oberfield SE (1999). Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics*. 104(4), 936-941.
24. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM (2010). Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics*. 126(3), 583-590.
25. Sorensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Juul A (2010). Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 95(1), 263-270.
26. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, et al (2009). Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 123(5), 932-939.

27. Ma HM, Du ML, Luo XP, et al (2009). Onset of breast and pubic hair development and menses in urban Chinese girls. *Pediatrics*. 124(2), 269-277.
28. Teilmann G, Petersen JH, Gormsen M, Damgaard K, Skakkebaek NE, Jensen TK (2009). Early puberty in internationally adopted girls: hormonal and clinical markers of puberty in 276 girls examined biannually over two years. *Horm Res*. 72(4), 236-246.
29. Wu T, Mendola P, Buck GM (2002). Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics*.110(4), 752-757.
30. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, et al (2001). Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinology*.54(3), 289-294.
31. Ong KK, Elks CE, Li S, et al (2009). Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat Genet*; 41, 729.
32. Guyton AC and Hall Jonh E (2016).” Reproductive and Hormonal Functions of the Male and Function of the Pineal Gland”, *Textbook of Medical Physiology*, Thirteenth Edition, Chapter 81, 1021-1035.
33. Leonor Pinilla, Enrique Aguilar, Carlos Dieguez, Robert Millar, Manuel Tena-Sempere (2012).” Kisspeptins and Reproduction: Physiological Roles and Regulatory Mechanisms” *Physiological Reviews Published*, Vol. 92 no. 3, 1235-1316.
34. Brian Bordini, Robert L, Rosenfield (2011). Normal Pubertal Development: Part I: The Endocrine Basis of Puberty *Pediatrics in Review* Vol.32 No.6, 223-229.
35. Garibaldi and Wassim Chemaitilly (2015). “Physiology of Puberty”, *Nelson*

*textbook of Pediatrics - 20<sup>th</sup> edition*, Saunders Elsevier, 2655-2656.

36. David W. Kaplan & Kathryn Love- Osborne (2003).” Adolescence”, Current pediatric diagnosis & treatment. Sixteenth edition, Medical publishing division, 109-112.
37. Carel J. C. and J. Leger (2008). Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 358(22), 2366-2377.
38. Striano S, Santulli L, Ianniciello M, et al (2012). The gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome: facts, hypotheses, and perspectives. *Epilepsy Behav*; 24, 7.
39. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al (2012). Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One*; 7, 29829.
40. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM (1994). Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab*; 78, 1282.
41. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, et al (2010). Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*; 95, 2276.
42. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al (2013). Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*; 368, 2467.
43. Pescovitz OH, Cassorla F, Comite F, et al (1985). LHRH analog treatment of central precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci*; 458, 174.
44. Nguyễn Phú Đạt (2002), “Nghiên cứu về tuổi dậy thì của trẻ em và một số yếu tố ảnh hưởng ở một số tỉnh Miền Bắc Việt nam”, *Luận án tiến sỹ y học*, Đại học Y Hà Nội.

45. Joustra SD, van der Plas EM, Goede J, et al (2015). New reference charts for testicular volume in Dutch children and adolescents allow the calculation of standard deviation scores. *Acta Paediatr*; 104, 271.
46. Bernasconi S, Iughetti L et al (2000). Diagnosis of Central Precocious Puberty: Endocrine Assessment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, Vol 13, Freund Publishing House Ltd, London, 709-715.
47. Harrington J, Palmert MR, Hamilton J (2014). Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child*; 99, 15.
48. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA (2009). Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics*; 123, 1059.
49. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, et al (2014). The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. *J Clin Endocrinol Metab*; 99, 433.
50. Kim HK, Kee SJ, Seo JY, et al (2011). Gonadotropin-releasing Hormone Stimulation Test for Precocious Puberty. *Korean J Lab Med*. 31(4), 244-249.
51. Rosenfield RL, Bordini B, Yu C (2013). Comparison of detection of normal puberty in girls by a hormonal sleep test and a gonadotropin-releasing hormone agonist test. *J Clin Endocrinol Metab*; 98, 1591.
52. DeSalvo DJ, Mehra R, Vaidyanathan P, Kaplowitz PB (2013). In children with premature adrenarche, bone age advancement by 2 or more years is common and generally benign. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 26, 215.

53. Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Ng SM, et al (2003). Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr*; 143(4), 445-450.
54. Liat de V, Gadi H, Michael S and Phillip M (2006). Ultrasonography and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *European Journal of Endocrinology* 154, 891-898.
55. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, et al (2002). Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res*; 58(1), 1-7.
56. Kaplowitz P, Bloch C (2016), Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and Referral of Children with Signs of Early Puberty. *Pediatrics*; 137(1), 3732.
57. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA (1999). Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 84, 415.
58. Bar A, Linder B, Sobel EH, et al (1995). Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr*; 126, 955.
59. Schoelwer MJ, Donahue KL, Bryk K, et al (2015). Psychological assessment of mothers and their daughters at the time of diagnosis of precocious puberty. *Int J Pediatr Endocrinol*; 5, 1-5.
60. Grumbach MM (1985). True or central precocious puberty. In: Kreiger DT, Bardin CW, eds. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. Toronto, Canada, 4-8.
61. Conn PM, Crowley WFJ (1994). Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med*; 45, 391-405.

62. LahlouN, Carel JC, ChaussainJL, RogerM (2000). Pharmacokinetic and pharmacodynamic of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 13 Suppl 1, 723-737.
63. Mericq V, Lammoglia JJ, Unanue N, et al (2009). Comparison of three doses of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty: preliminary results. *Clin Endocrinol (Oxf)*.71, 686-690.
64. Fuld K, Chi C, Neely EK (2011). A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr*; 159, 982.
65. Lee PA, Klein K, Mauras N, et al (2012). Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*; 97, 1572.
66. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, et al (2006). Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*; 154, 119.
67. Eugster EA, Clarke W, Kletter GB, et al (2007). Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*; 92, 1697.
68. Silverman LA, Neely EK, Kletter GB, et al (2015). Long-Term Continuous Suppression with Once-Yearly Histrelin Subcutaneous Implants for the Treatment of Central Precocious Puberty: A Final Report of a Phase 3 Multicenter Trial. *J Clin Endocrinol Metab*; 100, 2354.
69. Lewis KA, Goldyn AK, West KW, Eugster EA (2013). A single histrelin implant is effective for 2 years for treatment of central precocious puberty. *J Pediatr*; 163, 1214.
70. Fisher MM, Lemay D, Eugster EA (2014). Resumption of puberty in girls and boys following removal of the histrelin implant. *J Pediatr*; 164, 912.



71. Demirbilek H, Alikasifoglu A, Gonc NE, et al (2002). Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 76, 126.
72. Wierman ME, Beardsworth DE, Crawford JD, et al (1986). Adrenarche and skeletal maturation during luteinizing hormone releasing hormone analogue suppression of gonadarche. *J Clin Invest*; 77, 121.
73. Partsch CJ et al (2000). Treatment of Central Precocious Puberty: Lesson from a 15 years prospective trial. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, Vol 13, 748-758.
74. Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL (1996). Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab*; 80, 546–551.
75. Oerter KE, Manasco PK, Barnes KM, Jones J, Hill SC, Cutler GB Jr (1991). Adult height in precocious puberty after long-term treatment with deslorelin. *J Clin Endocrinol Metab*;73, 1235-1240.
76. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten BJ, Odink RJ, Rouwe C, et al (1996). Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child* ;75, 292-297.
77. Galluzzi F, Salti R, Bindi G, et al (1998). Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr*;87, 521-527.
78. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, et al (1999). Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: Importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*;84, 1973-1978.

79. Mul D, Oostdijk W, Otten BJ et al (2000). Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: The Dutch experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*;13, 765-772.
80. Rizzo V, De SV, Corrias A, et al (2000). Factors influencing final/near- final height in 12 boys with central precocious puberty treated with gonadotrophin-releasing hormone agonists. Italian Study Group of Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*;13(suppl 1), 781-786.
81. Lazar L, Pertzalan A, Weintrob N, Philipp M, Kauli R (2001). Sexual precocity in boys: Accelerated versus slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. *J Clin Endocrinol Metab* ;86, 4127-4132.
82. Ma et al (2013). Final height outcome of boys with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin- releasing hormone analogue. *International Journal of Ped End* (Suppl 1), 75.
83. Kauli R, Galatzer a, Kornreich L et al (1997). Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A compar- ative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res*; 47, 54-61.
84. Lee PA (1981). Medroxyprogesterone therapy for sexual precocity in girls. *Am J Dis Child*;135, 443-445.
85. Lanes R, Soros A, Jakubowicz S (2004). Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty. Gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab*;17, 759-766.

86. Poomthavorn P (2011). Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecol Endocrinol* 27:524-528.
87. Baek J-W, Nam H-K, Jin D, Oh YJ, Rhie Y-J, Lee K-H (2014). Age of menarche and near adult height after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 9:27-31.
88. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Moretti A, Iannaccone R, Pasquino AM (2000). Combined therapy with GnRH analog plus growth hormone in central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Jul;13 Suppl 1, 811-820.
89. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, et al (2005). Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuporelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*; 90, 1371.
90. Chen M, Eugster EA (2015). Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment. *Paediatr Drugs*; 17, 273.
91. Thornton P, Silverman LA, et al (2014). Review of outcomes after cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of girls with precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev*; 11, 306.
92. Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, et al (2014). Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 80, 570.

93. Park HK, Lee HS, Ko JH, et al (2012). The effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment over 3 years on bone mineral density and body composition in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 77, 743.
94. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, et al (2010). Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *Fertil Steril*; 93, 1185.
95. Tylavsky FA, Holliday K, Danish R, et al (2004). Fruit and vegetable intakes are an independent predictor of bone size in early pubertal children. *Am J Clin Nutr*; 79, 311-317.
96. Kim SH, Huh K, Won S, Lee K-W, Park M-J (2015). A Significant Increase in the Incidence of Central Precocious Puberty among Korean Girls from 2004 to 2010. *PLoS ONE* 10(11): e0141844. doi:10.1371/journal.0141844.
97. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R (2008). Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*;93(1), 190-195.
98. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, et al (2013). Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics*; 132, 1019.
99. Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, et al (2012). Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics*; 130, 1058.
100. Liu YX, Wikland KA, Karlberg J (2000). New reference for the age at childhood onset of growth and secular trend in the timing of puberty in Swedish. *Acta Paediatr*; 89, 637.

101. Ma HM, Chen SK, Chen RM, et al (2011). Pubertal development timing in urban Chinese boys. *Int J Androl*; 34, 435.
102. Lawrence S. Neinstein and Francine Ratner Kaufman (2002). "Normal Physical Growth and Development", *Adolescent health care - A Practical Guide* - Fourth edition, Lippincott Williams & Wilkins USA, 9-50.
103. Sun SS, Schubert CM, Liang R, et al (2005). "Is sexual maturity occurring earlier among U.S. children?", *J Adol Health*; 37, 345.
104. Giabicani E, Allali S, Durand A, et al (2013). Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single-center study. *PLoS One*.30;8(7), 931.
105. Soriano-Guillen L, Corripio R, Labarta JI, et al (2010). Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*.95(9), 4305-4313.
106. Liora Lazar, Anna Padoa, and Moshe Phillip (2007). Growth Pattern and Final Height after Cessation of Gonadotropin-Suppressive Therapy in Girls with Central Sexual Precocity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 92(9): 3483-3489.
107. Mo Kyung Jung et al (2014). Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*; 19, 214-219.
108. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA et al (2008). Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics*;121, 172-191.
109. Prader A (1966). Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle*;7(6), 240-243.

110. Sakamoto H, Saito K, Oohta M, Inoue K, Ogawa Y, Yoshida H (2007). Testicular volume measurement: comparison of ultrasonography, orchidometry, and water displacement. *Urology*;69(1), 152-157.
111. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Bas F, Saka N, Neyzi O (2007). Analysis of puberty and pubertal growth in healthy boys. *Eur J Pediatr*;166(6), 595-600.
112. Chen C, Zhang Y, Sun W, et al (2017). Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China, *BMJ Open*;7, 4.
113. Andrea Granados, Achamyeleh Gebremariam, Joyce M. Lee (2015). "Relationship Between Timing of Peak Height Velocity and Pubertal Staging in Boys and Girls" *J Clin Res Pediatr Endocrinol*;7(3):235-237
114. Toppari J, Juul A (2010). Trends in pubertal timing in humans and environmental modifiers. *Mol Cell Endocrinol*; 324: 39-44.
115. Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, Holm K, Laursen EM et al (2006). Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl*; 29(1), 247-255.
116. De Simone M, Farello G, Palumbo M, Gentile T, Ciuffreda M, Oliosio P, Cinque M, De Matteis F (1995). Growth charts, growth velocity and bone development in childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 19, 851-857.
117. Chaning-Pearce SM, Solomon L (1987). Pubertal development in black and white Johannesburg girls. *S Afr Med J*;71(1), 22-24.
118. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, et al (2000). Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 13(1), 695-701.
119. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG (1998). Effect of obesity on estradiol level, and its

relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab*; 83, 3469-3475.

120. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC (2007). Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics*.119, 624-630.
121. Latronico AC, Brito VN, Carel JC (2016). Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrin*. S2213-8587(15)00380-0.
122. Lorenzo Iughetti et al (2000). Diagnosis of Central Precocious Puberty: Endocrine Assessment. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 13, 709-715.
123. Lewis KA, Eugster EA (2013). Random luteinizing hormone often remains pubertal in children treated with the histrelin implant for central precocious puberty. *J Pediatr*; 162, 562-565.
124. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM et al (1995). Normal ranges for immuno-chemilumi-nometric gonadotropin assays. *J Pediatrics*; 127, 40-46.
125. Brito VN, Batista MC, Borges MF et al (1999). Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*; 84, 3539-3544.
126. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR et al (1990). Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab*; 71; 1251-1258.
127. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB (1995). Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr*.154, 182-186

128. De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M (2006). Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*.154, 891-898.
129. Binay C, Simsek E, Bal C (2014). The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*.27, 1193-1199.
130. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, et al (2000). Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 13(1), 687-693.
131. Weissenberger AA, Dell ML, Liow K et al (2001). Aggression and psychiatric comorbidity in children with hypothalamic hamartomas and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40, 696 - 703.
132. Arita K, Kurisu K, Kiura Y et al (2005). Hypothalamic hamartoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 45, 221-231.
133. Jung H, Ojeda SR (2010). Pathogenesis of precocious puberty in hypothalamic hamartoma. *Horm Res*; 57, 31-34.
134. Baocheng Wang, Jie Ma (2016). The diagnosis and management of hypothalamic hamartomas in children. *Chinese Neurosurgical Journal*, 2, 29 DOI 10.1186/s41016-016-0047-2.
135. Mahachoklertwattana P, Kaplan SL, Grumbach MM (1993). The luteinizing hormone-releasing hormone- secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history. *J Clin Endocrinol Metab*, 77, 118-124.
136. Stewart L, Steinbok P, Daaboul J (1998). Role of surgical resections in the treatment of hypothalamic hamartomas causing precocious puberty. Report of six cases. *J Neurosurg*, 88, 340-345.
137. Kumar Y, Cod D, Smith C S et al (2003). Cranial MRI scans are



- indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child*; 88, 414-418.
138. Kletter GB, Kelch RP (1994). Clinical review 60: effects of gonadotropin releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *The J of Clin Endocrinol*; 79 (2), 331-334.
  139. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG (2002). Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 56, 129-48.
  140. De Varies L, Phillip M (2011) Pelvic ultrasound examination in girls with precocious puberty is a useful adjunct in gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy monitoring. *Clin Endocrinol (Oxf)*;75(3), 372-377.
  141. Carel JC, Chaussain JL (1999).Gonadotropin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty; 51 Suppl 3, 64-69.
  142. Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Kim CJ (2012). Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. *Chonnam Med J*; 48, 27-31.
  143. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, Messina MF, Lombardo F (2004). Reduction of baseline body mass index under gonadotropin- suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol*; 150, 533-537.
  144. Arcari A.J et al (2016). Body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty during and after treatment with GnRH analogues. *International Journal of Pediatric Endocrinology*;15, 2-7.
  145. Colmenares A, Gunczler P, Lanes R (2014). Higher prevalence of obesity and overweight without an adverse metabolic profile in girls with central precocious puberty compared to girls with early puberty, regardless of GnRH analogue treatment. *Int J Pediatr Endocrinol*; 2014:5. doi: 10.1186/1687-9856-2014-5.

146. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, et al (1999). Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.*141, 140-44.
147. Bertelloni S, Mul D (2008). Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men. *Asian J Androl.*10, 525-534.
148. Lazar L, Padoa A, Phillip M (2007). Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab.*92(9), 3483-3489.
149. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D (1999). Randomized trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child;* 81, 329-332.
150. Bouvattier C, Coste J, et al (1999). Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 84, 3575-3578.
151. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, et al. (2000). When to stop GnRH analog therapy: the experience of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab;* 13, 759-764.

## PHỤ LỤC 1

### MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU DÂY THÌ SỚM Ở TRẺ GÁI

Mã Bệnh án:

Mã số (SD)

#### I HÀNH CHÍNH:

Họ và tên:..... Tuổi khám: .....

Ngày tháng năm sinh:.....

Địa chỉ: :.....

Lí do khám: ..... Ngày khám:.....

Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi khám: ..... (tháng)

Họ tên mẹ hoặc bố:.....

Số ĐT liên hệ:.....

Chiều cao bố..... Chiều cao mẹ:.....

#### II. TIỀN SỬ

1. Tiền sử sản khoa:

.....

2. Phát triển tinh thần – vận động:.....

.....

3. Bệnh tật:

Chấn thương:.....

Bệnh lý thần kinh:.....

4. Gia đình:.....

#### III. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG:

##### 1. Cơ năng:

Đau đầu : Có  Không

Nôn : Có  Không

Nhìn mờ : Có  Không

Đau bụng: Có:  Không

Chất nhày âm đạo:  Có:  Không:

Kinh nguyệt : Có  Không

Nếu có, Chu kỳ: ngày, số ngày kinh nguyệt trong 1 chu kỳ: ..... ngày

Triệu chứng khác:.....

## 2. Khám vào viện

### 2.1. Toàn trạng:

Chiều cao ..... :..... cm

Tốc độ phát triển chiều cao: (+ SD)

Cân nặng : ..... kg

Chỉ số BMI:..... Percentiles:.....

Tuổi dậy thì: .....

### 2.2. Da – niêm mạc:

Mảng sắc tố màu cà phê sữa: Có:  Không:

Trứng cá: Có:  Không:

Lông nách: Có:  Không:

Lông mu:  P1  P2  P3  P4  P5

### 2.3. Tuyến vú:

Vú trái: B1  B2  B3  B4  B5

Vú phải: B1  B2  B3  B4  B5

### 2.4. Cơ quan sinh dục ngoài:

.....

### 2.5. Thần kinh:

Tỉnh táo: Có:  Không:

Rối loạn ý thức:.....

Dấu hiệu thần kinh khu trú: Có  Không:

### 2.6. Khám bụng:





## PHỤ LỤC 2

### MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU DẠY THÌ SỚM Ở TRẺ TRAI

Mã Bệnh án:.....Mã số (SD).....

#### I HÀNH CHÍNH:

Họ và tên:.....Tuổi:.....

Ngày tháng năm sinh:.....

Địa chỉ:.....

Lí do khám: .....Ngày khám .....

Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi khám:.....

Họ tên mẹ hoặc bố:.....

Số ĐT liên hệ:.....

#### II. TIỀN SỬ

##### 1. Tiền sử sản khoa:

.....

##### 2. Phát triển tinh thần – vận động:.....

.....

##### 3. Bệnh tật:

Chấn thương:.....

Bệnh lý thần kinh:.....

Khác:.....

##### 4. Gia đình:.....

#### III. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG:

##### 1. Cơ năng:

Đau đầu : Có  Không:

Nôn : Có  Không:

Nhìn mờ : Có  Không:

Giọng trầm: Có:  Không:

Xuất tinh : Có:  Không:





Cortisol:.....

XN khác:.....

**2. Siêu âm:** tinh hoàn, tuyến thượng thận.

.....  
.....

**3. Chụp XQ** tuổi xương:..... tuổi

**4.MRI sọ não:** .....

**5. XN khác**.....

**6.Test GnRH**

**V. CHẨN ĐOÁN:** .....

**VI. NGUYÊN NHÂN:**

**1.U não:**

U vùng dưới đồi: .....

U tuyến yên: .....

U tuyến tùng: .....

U tiểu não: .....

Khác.....

**2.Bất thường bẩm sinh:**

Não úng thủy .....

Nang nước màng nhện.....

Não bé.....

Bất thường khác: .....

**3. Tổn thương thần kinh mắc phải:**

Chấn thương thần kinh: .....

Phẫu thuật thần kinh: .....

Nhiễm trùng thần kinh: .....

Nguyên nhân khác: .....

**4. Không tìm thấy nguyên nhân:** .....

### PHỤ LỤC 3.

## BẢNG ƯỚC TÍNH CHIỀU CAO TRƯỞNG THÀNH DỰA VÀO TUỔI XƯƠNG

Tuổi xương (năm-tháng)	Trẻ gái			Trẻ trai		
	Thấp	Trung bình	Cao	Thấp	Trung bình	Cao
6-0	0 733	0 720		0 680		
6-3	0 742	0 729		0 690		
6-6	0 751	0 738		0 700		
6-9	0 763	0 751		0 709		
7-0	0 770	0 757	0 712	0 718	0 695	0 670
7-3	0 779	0 765	0 722	0 728	0 702	0 676
7-6	0 788	0 772	0 732	0 738	0 709	0 683
7-9	0 797	0 782	0 742	0 747	0 716	0 689
8-0	0 804	0 790	0 750	0 756	0 723	0 696
8-3	0 813	0 801	0 760	0 765	0 731	0 703
8-6	0 823	0 810	0 771	0 773	0 739	0 709
8-9	0 830	0 821	0 784	0 779	0 746	0 715
9-0	0 841	0 827	0 790	0 786	0 752	0 720
9-3	0 851	0 836	0 800	0 794	0 761	0 728
9-6	0 858	0 844	0 809	0 800	0 769	0 734
9-9	0 866	0 853	0 819	0 807	0 777	0 741
10-0	0 874	0 862	0 828	0 812	0 784	0 747
10-3	0 884	0 874	0 841	0 816	0 791	0 753
10-6	0 896	0 884	0 856	0 819	0 795	0 759
10-9	0 907	0 896	0 870	0 821	0 800	0 763
11-0	0 918	0 906	0 883	0 823	0 804	0 767
11-3	0 922	0 910	0 887	0 827	0 812	0 776
11-6	0 926	0 914	0 891	0 832	0 818	0 786
11-9	0 929	0 918	0 897	0 839	0 827	0 800
12-0	0 932	0 922	0 901	0 845	0 834	0 809
12-3	0 942	0 932	0 913	0 852	0 843	0 818
12-6	0 949	0 941	0 924	0 860	0 853	0 829
12-9	0 957	0 950	0 935	0 869	0 863	0 839
13-0	0 964	0 958	0 945	0 880	0 876	0 850
13-3	0 971	0 967	0 955		0 890	0 863
13-6	0 977	0 974	0 963		0 902	0 875
13-9	0 981	0 978	0 968		0 914	0 890
14-0	0 983	0 980	0 972		0 927	0 905
14-3	0 986	0 983	0 977		0 938	0 918
14-6	0 989	0 986	0 980		0 948	0 930
14-9	0 992	0 988	0 983		0 958	0 943
15-0	0 994	0 990	0 986		0 968	0 959
15-3	0 995	0 991	0 989		0 973	0 967
15-6	0 996	0 993	0 990		0 976	0 971
15-9	0 997	0 994	0 992		0 980	0 976
16-0	0 998	0 996	0 993		0 982	0 980
16-3	0 999	0 996	0 994		0 985	0 983
16-6	0 999	0 997	0 995		0 987	0 985
16-9	0 9995	0 998	0 997		0 989	0 988
17-0	1 00	0 999	0 998		0 991	0 990
17-3					0 993	
17-6		0 9995	0 9995		0 994	
17-9					0 995	
18-0		1 00			0 996	
18-3					0 998	
18-6					1 00	

## PHỤ LỤC 4

### BẢNG ƯỚC TÍNH CHIỀU CAO KHI TRẺ LẦN ĐẦU CÓ KINH NGUYỆT

