

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ XÉT NGHIỆM DÂY THÌ SỚM Ở TRẺ GÁI

Hoàng Thị Thủy Yên¹, Nguyễn Thị Diễm Chi², Trần Kiêm Hảo²,
Nguyễn Hữu Sơn², Bùi Thị Minh Yến², Dương Thị Loan²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm dây thì sớm ở trẻ gái.

Đối tượng và phương pháp: Phương pháp hồi cứu và mô tả cắt ngang trên 51 trẻ gái được chẩn đoán dây thì sớm tại Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế, từ tháng 3 năm 2000 đến tháng 3 năm 2014.

Kết quả: Có sự khác biệt rõ rệt tuổi ở thời điểm chẩn đoán, nhóm dây thì sớm ngoại biên là tuyến vú phát triển sớm có tuổi trung bình là $4 \pm 2,8$ nhỏ hơn một cách có ý nghĩa tuổi của nhóm dây thì sớm trung ương. Tuổi xương lớn hơn tuổi thực một cách có ý nghĩa (> 1 năm) cũng là biểu hiện của dây thì sớm trung ương. Có sự khác biệt rõ rệt các chỉ số siêu âm tử cung-buồng trứng theo phân loại dây thì sớm trung ương và ngoại biên. Có sự khác biệt rõ rệt nồng độ hormon trực sinh dục FSH, LH nền theo phân loại dây thì. Nồng độ LH nền tăng cao có ý nghĩa, $p < 0,0001$ trong dây thì trung ương. Chúng tôi còn sử dụng test động aGnRH liều thấp để phân biệt dây thì sớm trung ương và dây thì sớm ngoại vi. Nồng độ hormon LH, $LH/FSH > 1$ sau test khác biệt rõ rệt giữa 2 nhóm dây thì sớm trung ương với dây thì sớm ngoại vi.

Kết luận: Về lâm sàng, đặc điểm tuổi xuất hiện tuyến vú là dữ kiện quan trọng có giá trị định hướng chẩn đoán sớm các thể dây thì; tuổi xương lớn hơn tuổi thực một cách có ý nghĩa (> 1 năm) cũng là biểu hiện của dây thì sớm trung ương. Về cận lâm sàng, siêu âm tử cung buồng trứng là một xét nghiệm kỹ thuật có giá trị chẩn đoán cao nhưng đòi hỏi có kỹ thuật viên được huấn luyện tốt, và phải hện chuẩn bị tốt cho bệnh nhân. Phương pháp định lượng nồng độ hormon LH nền bằng các phương pháp miễn dịch thể hệ 2 có thể đánh giá mức độ trưởng thành của trục hướng sinh dục. Có thể sử dụng test động aGnRH liều thấp để phân biệt dây thì sớm trung ương và dây thì sớm ngoại vi.

Từ khóa: Dây thì sớm, trẻ gái.

ABSTRACT

CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS IN GIRLS WITH PRECOCIOUS PUBERTY

Hoang Thi Thuy Yen¹, Nguyen Thi Diem Chi², Tran Kiem Hao²,
Nguyen Huu Son², Bui Thi Minh Yen², Duong Thi Loan²

Objective: To evaluate some clinical and paraclinical characteristics in girls with precocious puberty.

Methods: Cross-sectional descriptive retrospective study on 51 girls diagnosed of precocious puberty at the Pediatric Center of Hue Central Hospital from March 2000 to March 2014.

Results: There was a clear difference of age at the diagnosis moment, mean age of peripheral

1. Đại học Y Dược Huế

2. Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện
Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (received): 15/3/2016; Ngày phản biện (revised): 17/4/2016;

- Ngày đăng bài (Accepted): 25/4/2016

- Người phản biện: Trần Thừa Nguyên

- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thị Diễm Chi

- Email: nguyendiemchi@gmail.com

Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm dậy thì sớm ở trẻ gái

precocious puberty group was $4 \pm 2,8$ years, younger statistically significantly than that of central precocious puberty group (CPPG). Bone age advanced over chronological age significantly (by more than 1 year) was also a manifestation of central precocious puberty. There was a clear difference of the uterus – ovaries sonographic index between two groups. There was a clear difference of gonadic axis hormon concentration: basic FSH, LH serum levels between two groups. Basic serum LH level increased significantly, $p < 0,0001$ in CPPG. We also used low dose aGnRH dynamic test to differentiate peripheral precocious puberty and central precocious puberty. Post – test serum LH level, $LH/FSH > 1$ were different clearly between two groups.

Conclusion: Clinically, age at mammary gland appearance characteristics was an important data valuable to orient early diagnosis of puberty forms; bone age advanced over chronological age significantly (by more than 1 year) was also a manifestation of central precocious puberty. Paraclinically, a pelvic ultrasound was a medical test with highly diagnosis value but required well – trained and highly skilled technician and how to prepare for the exam. Quantitative method of basic LH serum level by 2nd generation immune assays could be used to evaluate maturation level of gonadotropic axis. It is possible to use low dose aGnRH dynamic test to differentiate central precocious puberty and peripheral precocious puberty.

Key words: Precocious puberty, girls.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dậy thì sớm được định nghĩa khi các dấu hiệu dậy thì đầu tiên xuất hiện trước 8 tuổi ở trẻ gái và trước 9 -10 tuổi ở trẻ trai. Định nghĩa trên chưa phân biệt dậy thì sớm trung ương hay dậy thì sớm ngoại vi, dậy thì sớm không hoàn toàn. Trong khi đó, các dấu hiệu lâm sàng không đặc hiệu để phân biệt các thể dậy thì sớm của trẻ gái. Hơn nữa, nếu không được chẩn đoán và điều trị sớm trẻ sẽ có các rối loạn tâm sinh lý do sự hoạt động sớm trước tuổi trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục và hạn chế phát triển chiều cao cuối. Mục tiêu: Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm dậy thì sớm ở trẻ gái.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 51 trẻ gái được chẩn đoán dậy thì sớm tại Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế, từ tháng 3 năm 2000 đến tháng 3 năm 2014.

Tiêu chuẩn chẩn đoán dậy thì sớm, trẻ gái có một trong các dấu hiệu sinh dục là tuyến vú, lông mu hay có kinh nguyệt < 8 tuổi [4].

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang và hồi cứu.

- Khám lâm sàng: Chiều cao đứng đo bằng cm,

Cân nặng tính bằng kg. Đánh giá phát triển dậy thì tuyến vú (B) và lông mu (P) theo phân loại Tanner.

- Siêu âm tử cung buồng trứng: Đo chiều cao tử cung tính bằng mm. Tính thể tích tử cung (cm^3) = chiều dài x bề rộng x bề dày. Xác định có hay không các nang noãn > 5mm [9]

- Định lượng các nồng độ hormon sinh dục nữ FSH-LH-Estradiol: Nồng độ các hormon nền lấy máu khi đói sau khi đã làm các bước trên. Nồng độ các hormon sau làm test động GnRH liều thấp (Dipherelin® 0,1 mg). Xét nghiệm các hormon bằng kỹ thuật điện hóa phát quang trên máy ELECYC 1010 tại khoa Sinh Hóa Bệnh viện Trung ương Huế.

- Phân loại dậy thì sớm:

Tiêu chuẩn chẩn đoán dậy thì sớm (DTS) trung ương: Lâm sàng và nồng độ hormon LH nền $\geq 1 \text{ mUI/ml}$ và LH/FSH tính >1 và hoặc nồng độ hormon LH $\geq 5 \text{ mUI/ml}$, $LH / FSH > 1$ sau test aGnRH liều thấp (Dipherelin® 0,1 mg) [1]

Chẩn đoán DTS ngoại vi khi không thỏa mãn các tiêu chuẩn trên, gồm có tuyến vú phát triển sớm, lông mu phát triển sớm.

- Xử lý số liệu: Phần mềm MedCalc

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu theo phân loại dậy thì sớm

Ở thời điểm chẩn đoán	Tuyến vú phát triển sớm (n= 36)	Dậy thì sớm trung ương (n= 15)	p
Tuổi (năm)	4 ±2,8	7,73 ± 1,83	<0,001
Chiều cao (cm)	97,39±19,68 (n=24)	124,14±9,86 (n=15)	<0,001
Cân nặng (kg)	13,89±6,12 (n=33)	27±7,05 (n=15)	<0,001

Bảng 3.2. Đặc điểm các giai đoạn phát triển theo phân loại dậy thì

	Tuyến vú phát triển sớm (n=35)		Dậy thì sớm trung ương (n=15)		p
	n	%	n	%	
B2	29	82,9	2	13,3	<0,0001
B3	5	14,3	6	40,1	
B4	1	2,8	5	33,3	
B5	0	0	2	13,3	
P1	35	100	11	73,3	<0,005
P2	0	0	3	20	
P3	0	0	1	6,7	
Có kinh nguyệt	3	8,6	6	40	<0,05
Không có KN	32	91,4	9	60	

Bảng 3.3. Đặc điểm tuổi xương

	Tuyến vú phát triển sớm (n= 32)		Dậy thì sớm trung ương (n=13)		p
	n	%	n	%	
Tuổi xương tương đương tuổi thực	32	100	5	38,5	<0,0001
Tuổi xương lớn hơn tuổi thực	0	0	8	61,5	
Khoảng thời gian tuổi xương lớn hơn tuổi thực (tháng)			14,23±11,31		<0,001

Bảng 3.4. Đặc điểm siêu âm tử cung – buồng trứng

	Tuyến vú phát triển sớm (n= 32)	Dậy thì sớm trung ương (n=13)	p
Chiều cao tử cung (cm)	33,29 ± 8,05 (n=24)	43,59 ± 10,64 (n=13)	<0,05
Thể tích tử cung (cm³)	4,98 ± 4,78 (n=13)	23,92 ± 16,33 (n=9)	0,001
Hiện diện nang noãn > 5 mm	5 (n=36)	4 (n=15)	>0,05

Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm dậy thì sớm ở trẻ gái

Bảng 3.5. Nồng độ các hormon trục sinh dục và Estradiol

	Tuyến vú phát triển sớm (n= 32)	Dậy thì sớm trung ương (n=13)	p
LH (mUI/ml)	0,1	2,56 ± 2,59	<0,001
FSH(mIU/ml)	2,91±2,51	4,59±2,56	<0,05
E2(pg/ml)	10 (n=34)	34,57 ± 29,02 (n=13)	<0,05
LH sau test (mIU/ml)	2,25 ± 1,75 (n=16)	12,58 ±11,06 (n=8)	< 0,001
FSH sau test(mIU/ml)	12,11 ± 9,84(n=16)	10,19 ± 4,76 (n=8)	>0,05

Bảng 3.6. Chỉ số LH/FSH

	Tuyến vú phát triển sớm (n= 32)		Dậy thì sớm trung ương (n=13)		p
	n	%	n	%	
LH/FSH tĩnh >1	1	2,9	1	6,7	>0,05
LH/FSH tĩnh <1	34	97,1	14	93,3	
LH/FSH sau test >1	0	0	4	50	<0,05
LH/FSH sau test <1	16	100	4	50	

IV. BÀN LUẬN

4.1. Nhận xét về đặc điểm của nhóm nghiên cứu:

Đặc điểm của nhóm nghiên cứu là các trẻ gái có tuyến vú phát triển sớm trước 8 tuổi. Bảng 3.2. cho thấy có sự khác biệt rõ rệt tuổi ở thời điểm chẩn đoán, nhóm dậy thì sớm ngoại biên là tuyến vú phát triển sớm có tuổi trung bình là $4 \pm 2,8$ nhỏ hơn một cách có ý nghĩa tuổi của nhóm dậy thì sớm trung ương. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác. Khi tuyến vú xuất hiện trước 3 tuổi chủ yếu là tình trạng tuyến vú phát triển sớm đơn độc.

Ở lứa tuổi 5- 8 tuổi tuyến vú phát triển thường là dấu hiệu đầu tiên của dậy thì sớm thật. Do đó, đặc điểm tuổi xuất hiện tuyến vú là dữ kiện quan trọng có giá trị định hướng chẩn đoán [4], [6].

Nhân xét về phát triển chiều cao cũng khác biệt rõ giữa 2 nhóm, do nhóm DTS ngoại biên độ tuổi chẩn đoán nhỏ hơn nhiều. Hơn nữa, dậy thì sớm trung ương có thể được biểu hiện bởi tăng phát triển

chiều cao nhiều tháng trước khi phát triển tuyến vú.

Phát triển tuổi xương: Tăng cốt hóa xương (yếu tố nhạy cảm nhất với hormone estrogene sinh dục): tuổi xương lớn hơn tuổi thực một cách có ý nghĩa (> 1 năm) cũng là biểu hiện của dậy thì sớm trung ương (Bảng 3.3)

Đa số nhóm trẻ tuyến vú phát triển sớm có giai đoạn phát triển tuyến vú ở giai đoạn B2 (Bảng 3.2.), trong khi nhóm dậy thì sớm trung ương tuyến vú phát triển ở các giai đoạn từ B2 đến B5 và có lông mu phát triển P2. Kết quả này phù hợp với tiến triển trên lâm sàng của 2 thể dậy thì sớm của trẻ gái. Trong dậy thì sớm ngoại biên chỉ có một đặc tính sinh dục phụ xuất hiện, thường gặp nhất bao gồm tuyến vú phát triển sớm đơn độc (premature thelarche), kéo dài đến tuổi dậy thì bình thường. Nguyên nhân hay gặp nhất của thể dậy thì sớm này là do các nguyên nhân gây tăng tiết hormon sinh dục nữ nhưng chưa có hoạt động của trục sinh dục [4], [6]. Phát triển tuyến vú sớm trước 8 tuổi ở trẻ gái có

thể liên quan đến 3 tình huống lâm sàng sau: Có thể là dấu hiệu đầu tiên của dậy thì sớm trung ương, Có thể là trường hợp tuyến vú phát triển sớm đơn độc, Hay hiếm hơn nữa, là dấu hiệu thứ phát do tiết u tiết estrogen của buồng trứng hay tuyến thượng thận [4],[6]. Trong dậy thì sớm trung ương, dậy thì là kết quả của một sự hoạt động hay lại hoạt động của trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến sinh dục do đó trẻ có các giai đoạn phát triển tính dục khác nhau.

Bảng 3.4. cho thấy có sự khác biệt rõ rệt các chỉ số siêu âm tử cung-buồng trứng theo phân loại dậy thì sớm trung ương và ngoại biên. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác. Một số tác giả nghiên cứu về siêu âm tử cung - buồng trứng ở trẻ dậy thì sớm cho rằng có thể sử dụng chỉ số chiều cao tử cung để phân biệt giữa tuyến vú phát triển sớm và dậy thì sớm trung ương [3],[8], [10], [11]. Coll và cộng sự từ năm 1984 đã xác định chiều cao tử cung là yếu tố có giá trị để đánh giá mức độ ngấm estrogen [9]. Theo Orbak và cộng sự chiều cao tử cung trung bình là $3,3 \text{ cm} \pm 0,9$ ở giai đoạn B1, giai đoạn B2 là $3,5 \text{ cm} \pm 0,7$ [8]. Toublane xác định ngưỡng bắt đầu dậy thì của chiều cao tử cung là 35 mm [11]. Theo nhiều tác giả hình ảnh buồng trứng có nhiều nang noãn $> 5 \text{ mm}$ xuất hiện ở các trẻ gái chưa dậy thì ở khoảng 7 tuổi, được coi là chỉ điểm cho sự tiết theo nhịp của hormon hướng sinh dục được điều hòa bởi cơ chế feedback dương tính của thời điểm bắt đầu dậy thì [3], [8], [10], [11].

Tuy nhiên, siêu âm tử cung buồng trứng là một xét nghiệm kỹ thuật có giá trị chẩn đoán cao nhưng đòi hỏi có kỹ thuật viên được huấn luyện tốt, và phải hện chuẩn bị tốt cho bệnh nhân, nhất là các trẻ gái nhỏ khó thực hiện kỹ thuật này.

Bảng 3.5. cho thấy có khác biệt rõ rệt nồng độ hormon trục sinh dục FSH, LH nền theo phân loại dậy thì. Kết quả này phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu cũng định lượng FSH bằng phương pháp định lượng siêu nhạy dùng 2 kháng thể đơn dòng [2], [6], [7], [9].

Ilicki và cs [6] lại tìm thấy nồng độ FSH cao ở nhóm vú phát triển sớm hơn là ở nhóm trẻ chưa dậy

thì cùng độ tuổi. Các kết quả nghiên cứu còn chưa thống nhất, và do đó sẽ rất khó khăn để chẩn đoán phân biệt giữa DTS và DTS không hoàn toàn bằng cách dựa vào nồng độ FSH.

Nồng độ LH nền tăng cao có ý nghĩa, $p < 0,0001$ trong dậy thì trung ương. Apter với phương pháp IFMA cho thấy nồng độ LH tăng cao một cách rõ rệt từ khi bắt đầu dậy thì, nồng độ LH tăng trung bình giữa trẻ gái 7 tuổi và người nữ trưởng thành là 116 lần. FSH tăng cao chỉ là 6,7 lần, estradiol là 12 lần [2]. Như vậy về mặt chẩn đoán, phương pháp định lượng nồng độ hormon LH bằng các phương pháp miễn dịch thể hệ 2 có thể đánh giá mức độ trưởng thành của trục hướng sinh dục [9]. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng test động aGnRH liều thấp để phân biệt dậy thì sớm trung ương và dậy thì sớm ngoại vi. Đây là nghiệm pháp đã được một số nghiên cứu sử dụng thay cho test động LH-RH được đánh giá như là tiêu chuẩn vàng của chẩn đoán dậy thì sớm trung ương [1]. Nồng độ hormon LH, LH/FSH > 1 sau test khác biệt rõ rệt giữa 2 nhóm dậy thì sớm trung ương với dậy thì sớm ngoại vi (Bảng 3.5, Bảng 3.6). Trong khi nồng độ hormon FSH không có sự khác biệt có ý nghĩa. Kết quả này phù hợp với nhận xét của Jenner MR, Kelch RP, Kaplan SL et coll [10] không tìm thấy các giá trị chẩn đoán của nồng độ FSH trong dậy thì ở giới nữ.

V. KẾT LUẬN

Về lâm sàng, đặc điểm tuổi xuất hiện tuyến vú là dữ kiện quan trọng có giá trị định hướng chẩn đoán sớm các thể dậy thì; tuổi xương lớn hơn tuổi thực một cách có ý nghĩa (> 1 năm) cũng là biểu hiện của dậy thì sớm trung ương.

Về cận lâm sàng, siêu âm tử cung buồng trứng là một xét nghiệm kỹ thuật có giá trị chẩn đoán cao nhưng đòi hỏi có kỹ thuật viên được huấn luyện tốt, và phải hện chuẩn bị tốt cho bệnh nhân. Phương pháp định lượng nồng độ hormon LH nền bằng các phương pháp miễn dịch thể hệ 2 có thể đánh giá mức độ trưởng thành của trục hướng sinh dục. Có thể sử dụng test động aGnRH liều thấp để phân biệt dậy thì sớm trung ương và dậy thì sớm ngoại vi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Analía Verónica Freire, María Eugenia Escobar, Mirta Graciela Gryngarten, Andrea Josefina Arcari, María Gabriela Ballerini, Ignacio Bergadá, María Gabriela Ropelato (2013), "High Diagnostic Accuracy of Subcutaneous Triptorelin Test Compared With GnRH Test for Diagnosing Central Precocious Puberty in Girls", *Clin Endocrinol*, 78(3), pp. 398- 404.
2. Apter D., Cacciatore B., Alfthan H., Steman U.H. (1989), "Serum Luteinizing Hormone concentrations increase 100 fold in females from 7 years of age to adulthood, as measured by time – resolved Immunofluorometric Assay ", *J Clin Endocrinol Metab*, 68, pp. 53 -57.
3. Battaglia C., Mancini F., Regnani G., Persico N., Iughetti L., De Aloysio D. (2003), "Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities ", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22(3), pp. 277-83.
4. Carel, J.C. & Léger, J. (2008), Precocious puberty, *The New England Journal of Medicine*, 358, pp. 2366– 2377.
5. Carel, J.C., Eugster, E.A., Rogol, A. *et al.* (2009), Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children, *Pediatrics*, 123, pp. e752–e762.
6. Ilicki A, Prager Lewin R, Kauli R et coll. (1984), "Premature thelarche- Natural history and sex hormone secretion in 68 girls", *Acta Paediatr Scand*, 73, pp. 756-762.
7. Jenner MR, Kelch RP, Kaplan SL et coll (1972), "Hormonal changes in puberty: Plasma Estradiol, LH, FSH in prepubertal children, pubertal female and in precocious puberty, premature thelarche, hypogonadism and a child with feminizing ovarian tumor", *J Clin Endocrinol Metab*, pp. 521- 530.
8. Orbak Z., Sagsoz N., Alp H., Tan H., Yildirim H., Kaya D. (1998), "Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration", *J Pediatr Endocrinol Metab*, 11(4), pp. 525- 530.
9. Resende, E.A.M.R., Lara, B.H.J., Reis, J.D. *et al.* (2007), Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, pp. 1424–1429.
10. Colle M., Calabet A., Cadier L., Battin J. (1984), Données de l'échographie pelvienne au cours du développement normal et pathologique chez la fille", *Arch Fr Pediatr*, 41, pp. 405- 408.
11. Toubanc J.E. (1996), "Gynécologie pédiatrique de la petite fille", *Journées parisiennes de Pédiatrie*, Médecine, Science, Ed Flammarion.