

ĐÁNH GIÁ TUỔI XƯƠNG VÀ DỰ BÁO CHIỀU CAO CUỐI Ở TRẺ GÁI DẬY THÌ SỚM TRUNG ƯƠNG

Đặng Thị Thu Hằng¹, Hoàng Thị Thủy Yên¹, Hồ Đăng Quân², Lê Bình Phương Nguyễn¹

¹Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y Dược Huế

²Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Dậy thì sớm trung ương là tình trạng bắt đầu có các đặc tính sinh dục thứ phát trước 8 tuổi ở trẻ gái và trước 9 tuổi ở trẻ trai, ảnh hưởng đến tâm lý, xã hội và sức khỏe của trẻ, đặc biệt là chiều cao cuối cùng (Final height - FH). Nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm dậy thì sớm trung ương ở trẻ gái và khảo sát các yếu tố liên quan đến chiều cao cuối dự báo của trẻ gái dậy thì sớm trung ương.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên các trẻ gái chẩn đoán dậy thì sớm trung ương tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ 01/2023 đến 04/2024.

Kết quả: Tuổi chẩn đoán trung bình: 7,71 tuổi. Lý do đến khám chủ yếu: vú lớn (86,8%). Chiều cao theo tuổi > 2SD: 15,8%. Tỷ lệ thừa cân, béo phì: 31,6% và 10,5%. Phát triển tuyến vú: 100% từ B2 trở lên, chủ yếu ở giai đoạn B3 (68,4%). Phát triển lông mu: 78,9% ở giai đoạn P1. Chiều cao tử cung trung bình: 36,06 mm, 57,9% có chiều cao tử cung > 34 mm. 57,9% có nồng độ LH huyết thanh nền > 0,3 IU/ml. 71,1% trẻ có tuổi xương lớn hơn tuổi thực, tuổi xương trung bình là $9,24 \pm 1,53$ tuổi. Chiều cao cuối dự báo trung bình: $-0,88 \pm 1,29$ SD, 21,1% có chiều cao cuối dự báo giảm. Nhóm trẻ có chiều cao lúc chẩn đoán $\geq 2SD$ có chiều cao cuối dự báo cao hơn nhóm trẻ có chiều cao < 2SD ($p < 0,05$). Nhóm trẻ có tỷ LH/FSH đỉnh > 0,66 có chiều cao cuối dự báo thấp hơn nhóm trẻ có tỷ LH/FSH đỉnh $\leq 0,66$ ($p < 0,05$). Có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa chiều cao cuối dự báo và Z score chiều cao lúc chẩn đoán ($r = 0,556$; $p < 0,01$), giữa chiều cao cuối dự báo và chiều cao di truyền ($r = 0,459$; $p < 0,01$). Có mối tương quan nghịch mức độ trung bình giữa chiều cao cuối dự báo và tuổi xương ($r = -0,376$; $p < 0,05$), giữa chiều cao cuối dự báo và chênh lệch tuổi xương - tuổi thực ($r = -0,391$; $p < 0,05$).

Kết luận: Trẻ gái dậy thì sớm trung ương thường xuất hiện triệu chứng từ 6 - 8 tuổi, biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp là vú to, xuất hiện lông mu, tăng nồng độ các hormone sinh dục, chiều cao tử cung > 34mm, tuổi xương cao hơn tuổi thực. Dự báo chiều cao cuối cùng là rất quan trọng để có hướng can thiệp điều trị kịp thời; có mối liên quan giữa chiều cao cuối dự báo với Z score chiều cao lúc chẩn đoán, chiều cao di truyền, tỷ LH/FSH đỉnh, tuổi xương và chênh lệch tuổi xương - tuổi thực.

Từ khóa: Dậy thì sớm trung ương, tuổi xương, chiều cao cuối dự báo.

ABSTRACT

TO EVALUATE BONE AGE AND PREDICT FINAL HEIGHT IN GIRLS WITH CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY (CPP)

Dang Thi Thu Hang¹, Hoang Thi Thuy Yen¹, Ho Dang Quan², Le Binh Phuong Nguyen¹

Background: Central precocious puberty (CPP) is characterized by the early onset of secondary sexual characteristics before the age of 8 in girls and 9 in boys. It impacts the psychological, social, and health aspects of children, particularly their final height (FH). This study aims to describe the characteristics of CPP in girls and investigate factors related to the predicted FH in girls with CPP.

Ngày nhận bài: 07/8/2024. Ngày chỉnh sửa: 15/8/2024. Chấp thuận đăng: 03/9/2024

Tác giả liên hệ: Đặng Thị Thu Hằng. Email: dtthang.nhi@huemed-univ.edu.vn. ĐT: 0339680463

Đánh giá tuổi xương và dự báo chiều cao cuối ở trẻ gái...

Methods: This cross-sectional descriptive study was conducted on girls diagnosed with CPP at Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital from January 2023 to April 2024.

Results: The average age at diagnosis was 7,71 years. The primary reason for consultation was breast enlargement (86,8%). Height for age $\leq 2SD$ was observed in 84,2% of cases. The rates of overweight and obesity were 31,6% and 10,5%, respectively. All subjects had breast development of B2 or higher, mainly at stage B3 (68,4%). Pubic hair development was at stage P1 in 78,9% of cases. The average uterine height was 36,06 mm, with 57,9% having a uterine height > 34 mm. Basal serum LH levels $> 0,3$ IU/ml were found in 57,9% of cases. Bone age exceeded chronological age in 71,1% of cases, the average bone age is $9,24 \pm 1,53$ years old. The average predicted FH was $-0,88 \pm 1,29$ SD, with 21,1% showing a reduced predicted FH. The group of children with height at diagnosis $\geq 2SD$ had a higher predicted FH than the group of children with height $< 2SD$ ($p < 0,05$). The group of children with peak LH/FSH ratio $> 0,66$ had a lower predicted FH than the group of children with peak LH/FSH ratio $\leq 0,66$ ($p < 0,05$). There is a moderate positive correlation between predicted FH and height Z score at diagnosis ($r = 0,556$; $p < 0,01$), between predicted FH and target height ($r = 0,459$; $p < 0,01$). There is a moderate negative correlation between predicted FH and bone age ($r = -0,376$; $p < 0,05$), between predicted FH and difference in bone age - chronological age ($r = -0,391$; $p < 0,05$).

Conclusion: Girls with CPP typically show symptoms between the ages of 6-8, with common clinical and subclinical manifestations such as breast enlargement, pubic hair development, increased levels of sex hormones, uterine height > 34 mm, and advanced bone age. Predicting FH is crucial for timely intervention. There is a relationship between predicted FH and height Z score at diagnosis, target height, peak LH/FSH ratio, bone age and difference in bone age - chronological age.

Keywords: Central precocious puberty, bone age, predicted final height.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dậy thì sớm (DTS) được định nghĩa là bắt đầu có các đặc tính sinh dục thứ phát trước 8 tuổi ở trẻ gái và trước 9 tuổi ở trẻ trai [1]. DTS ở trẻ gái bao gồm: DTS trung ương và ngoại biên. DTS trung ương (Central Precocious Puberty - CPP) có sự tham gia của GnRH, là kết quả của tình trạng hoạt hóa trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục do nhiều nguyên nhân khác nhau [2]. DTS ngoại biên không có sự tham gia của GnRH mà do các bất thường của buồng trứng hoặc tuyến thượng thận gây tăng nồng độ các hormon sinh dục [3].

Từ năm 1969, đã có các nghiên cứu công bố tỷ lệ mắc DTS trung ương trong dân số chiếm khoảng 0,6%, số trẻ mắc bệnh trước 6 tuổi chiếm 50% và có xu hướng ngày càng tăng [4]. Ngày nay, cùng với sự phát triển của kinh tế xã hội và chất lượng cuộc sống, xu hướng giảm dần độ tuổi khởi phát DTS đã được báo cáo ở cả các nước phát triển và các nước đang phát triển [5, 6]. Ở Việt Nam tỷ lệ mắc DTS trung ương chính xác vẫn chưa được công bố. Tuy nhiên, các báo cáo gần đây cho thấy DTS ở trẻ nữ cao hơn so với trẻ nam và tuổi trung bình mắc bệnh cũng khá thấp: Bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy tuổi dậy thì ở trẻ trai trung bình là 5,69 tuổi, trẻ gái là 6,94 tuổi [7].

DTS có thể dẫn đến các vấn đề tâm lý, xã hội và sức khỏe [8], trong đó một trong những lo ngại lớn nhất là ảnh hưởng đến chiều cao cuối (Final height - FH) của trẻ [9, 10]. Do đó, việc đánh giá và dự báo chiều cao cuối ở trẻ gái DTS trung ương là rất quan trọng để có thể can thiệp và điều trị phù hợp.

Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến chiều cao cuối của trẻ DTS, bao gồm thời điểm bắt đầu dậy thì, chiều cao bố mẹ, chỉ số khối cơ thể (Body mass index - BMI), và các chỉ số sinh học như nồng độ hormone LH (Luteinizing Hormone), FSH (Follicle Stimulating Hormone), và Estradiol. Tuy nhiên, còn thiếu các nghiên cứu chi tiết tập trung vào mức độ ảnh hưởng của các yếu tố này đến chiều cao cuối (FH) và chiều cao cuối dự đoán (Predicted final height - PFH) ở các trẻ gái DTS trung ương. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này với các mục tiêu mô tả đặc điểm DTS trung ương ở trẻ gái và khảo sát các yếu tố liên quan đến chiều cao cuối dự báo của trẻ gái DTS trung ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trẻ gái được chẩn đoán DTS trung ương, nhập viện tại Khoa Nhi Tổng hợp, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Đánh giá tuổi xương và dự báo chiều cao cuối ở trẻ gái...

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Tiêu chuẩn chẩn đoán DTS trung ương:

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 Tanner giai đoạn 3 trở lên; Có thể có lông mu, có thể có kinh nguyệt; Tốc độ tăng trưởng chiều cao > 6cm/năm nếu có theo dõi; Chiều cao dự báo theo tuổi xương lớn hơn chiều cao đích; Tuổi xương lớn hơn tuổi thực > 1 tuổi; Giá trị LH huyết thanh nền > 0,3 IU/L; Chiều cao tử cung > 34 mm.

Các trường hợp có phát triển tuyến vú giai đoạn B2, kèm 1 trong các dấu hiệu lâm sàng gợi ý và LH dưới ngưỡng dậy thì thì được chẩn đoán DTS trung ương khi nghiệm pháp kích thích GnRH (+) với LH sau test > 5 IU/L [8, 11].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu thuận tiện.

Thời gian nghiên cứu: 01/2023 đến 04/2024

Quy trình nghiên cứu: Từ phòng khám chuyên khoa nội tiết ở Khoa Nhi tổng hợp Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, các bệnh nhân nữ đã được chẩn đoán DTS trung ương, thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh được đưa vào nhóm nghiên cứu. Dữ kiện thu thập từ bệnh nhân và hồ sơ bệnh án bao gồm:

Lâm sàng: thời gian bắt đầu xuất hiện vú lớn, lông mu hay kinh nguyệt (nếu có); chiều cao bố, chiều cao mẹ; tuổi sinh học, chiều cao, cân nặng; giai đoạn dậy thì theo Tanner.

Cận lâm sàng: Nồng độ LH, FSH, Estradiol, làm test GnRH nếu có chỉ định, kết quả siêu âm tử cung buồng trứng, Xquang xương cổ và bàn tay trái.

Phương pháp chụp Xquang xương cổ và bàn tay trái: Chụp phim X-quang cổ tay - bàn tay trái, tư thế thẳng trước sau, tiêu điểm cách phim 0,9 m. Tiêu chuẩn phim đạt yêu cầu: thấy cả khối xương bàn tay và cổ tay; các xương đốt bàn tay hiện rõ ranh giới giữa vỏ xương và tủy xương.

Xác định tuổi xương dựa vào sự so sánh Xquang xương cổ và bàn tay trái của trẻ với các phim tương đương tuổi thực trong Atlas Greulich - Pyle với khoảng cách độ lệch chuẩn $\pm 2SD$ được quy định: đối với trẻ nhỏ dưới 18 tháng là ± 3 tháng; trẻ từ 18 tháng đến 5 tuổi là ± 6 tháng; trẻ trên 5 tuổi là ± 1 năm; trẻ giai đoạn dậy thì (gái 11 - 14 tuổi, trai 13 - 14 tuổi) là ± 6 tháng. Tuổi xương tương đương với tuổi thực khi tuổi xương trong khoảng $\pm 2SD$. Tuổi xương lớn

hơn tuổi thực khi tuổi xương - tuổi thực > 2SD [12].

Tính chiều cao cuối dự báo dựa trên phương pháp Pinneau-Baley [12], xác định chiều cao cuối dự báo bình thường hay thấp. Chiều cao cuối dự báo thấp: khi chiều cao trưởng thành dự báo dưới khoảng -2SD ở độ tuổi 19 theo biểu đồ chiều cao theo tuổi của WHO 2007.

Từ những dữ kiện thu thập được, thiết kế nghiên cứu để khảo sát các yếu tố liên quan đến chiều cao cuối dự báo của trẻ gái DTS trung ương.

Sử dụng kiểm định T hai mẫu độc lập khi so sánh hai trị trung bình của hai nhóm tổng thể riêng biệt trong trường hợp biến định lượng có phân phối chuẩn. Sử dụng Test One - way ANOVA để so sánh trung bình của nhiều quần thể trong trường hợp biến định lượng có phân phối chuẩn. Khảo sát sự tương quan giữa hai biến định lượng có phân phối chuẩn bằng cách sử dụng hệ số tương quan Pearson, giữa hai biến định lượng có phân phối không chuẩn bằng cách sử dụng hệ số tương quan hạng Spearman. Hồi quy tuyến tính đơn biến được sử dụng để khảo sát một số yếu tố liên quan đến chiều cao cuối dự báo.

Xử lý số liệu: phần mềm SPSS 20.0.

Đạo đức nghiên cứu: Đề tài đã được thông qua hội đồng y đức Trường Đại học Y Dược Huế

III. KẾT QUẢ

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Bệnh nhân DTS trung ương (n = 38)
Tuổi chẩn đoán DTS (tuổi) Tuổi chẩn đoán ($X \pm SD$) ≤ 6 tuổi 6 - 8 tuổi (%) > 8 tuổi (%)	$7,71 \pm 0,80$ 2 (5,3) 30 (78,9%) 6 (15,8%)
Tuổi xuất hiện triệu chứng DTS lần đầu (tuổi) $X \pm SD$ ≤ 6 tuổi 6-8 tuổi	$6,92 \pm 0,78$ 11 (28,9) 27 (71,1)
Lý do đến khám Vú lớn Có lông mu Có kinh nguyệt Có dịch nhầy âm đạo	33 (86,8 %) 2 (5,3%) 1 (2,6%) 2 (5,3%)

Đánh giá tuổi xương và dự báo chiều cao cuối ở trẻ gái...

Tuổi chuẩn đoán DTS trung bình là 7,71 với 6 - 8 tuổi chiếm tỷ lệ lớn 78,9%. Tuổi xuất hiện triệu chứng DTS lần đầu là 6,92 tuổi với 71,1% phát hiện triệu chứng ở 6 - 8 tuổi. Vú lớn là lý do đến khám với tỷ lệ lớn nhất 86,8%.

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	n (%)
Chiều cao theo tuổi	
> 2SD	6 (15,8)
≤ 2SD	32 (84,2)
Chiều cao trung bình theo SD	0,83 ± 1,10 SD
BMI theo tuổi	
Béo phì/Thừa cân	16 (42,1)
Không béo phì/thừa cân	22 (57,9)

Đặc điểm lâm sàng	n (%)
Các giai đoạn phát triển tuyến vú	
B2	4 (10,5)
B3	26 (68,4)
B4	8 (21,1)
B5	0
Các giai đoạn phát triển lông mu	
P1	30 (78,9)
P2	5 (13,2)
P3	3 (7,9)
Có kinh nguyệt	1 (2,6)
Có dịch nhầy âm đạo	8 (21,1)

15,8% trẻ có chiều cao theo tuổi > 2SD tại thời điểm chẩn đoán, tỷ lệ thừa cân/béo phì tại thời điểm chẩn đoán là 42,1%. 100% trẻ phát triển tuyến vú từ B2 trở lên với B3 chiếm tỷ lệ cao nhất 68,4%.

Bảng 3: Đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm cận lâm sàng	Bệnh nhân DTS trung ương (n = 38)
Đặc điểm siêu âm tử cung - buồng trứng	
Chiều cao tử cung	
X ± SD (mm)	36,06 ± 6,98
> 34 mm n (%)	22 (57,9)
≤ 34 mm n (%)	16 (42,1)
Có nang noãn > 5 mm n (%)	29 (76,3)
Nồng độ các hormon FSH - LH - Estradiol nền trong huyết thanh (Trung vị (25th - 75th))	
Nồng độ LH nền (mIU/ml)	0,22 (0,10 - 0,38)
LH ≤ 0,3 mIU/ml n (%)	16 (42,1)
LH > 0,3 mIU/ml n (%)	22 (57,9)
Nồng độ FSH nền (mIU/ml)	2,58 (1,48 - 3,42)
Tỷ số nồng độ LH/FSH	0,10 (0,06 - 0,14)
Nồng độ Estradiol nền (pg/ml)	5,00 (5,00 - 15,28)
Estradiol < 10 pg/ml n (%)	22 (57,9)
Estradiol ≥ 10 pg/ml n (%)	16 (42,1)
Nồng độ các hormon FSH - LH sau test aGnRH (N = 26) (Trung vị (25th - 75th))	
Nồng độ LH sau test (mIU/ml)	14,16 (10,74 - 19,52)
Tỷ số nồng độ LH/FSH sau test	0,99 (0,74 - 1,46)
MRI não (N = 19)	
Microadenoma tuyến yên	2
Chưa có bất thường	17

57,9% trẻ có chiều cao tử cung > 34mm, tỷ lệ có nang noãn > 5mm cũng khá lớn với 76,3%. Có 57,9% trẻ có nồng độ LH huyết thanh nền > 0,3mIU/ml.

Đánh giá tuổi xương và dự báo chiều cao cuối ở trẻ gái...

Bảng 4: Đặc điểm tuổi xương

Đặc điểm tuổi xương	n (%)
Lớn hơn tuổi thực	27 (71,1)
Tương đương tuổi thực	11 (28,9)
Tuổi xương trung bình (tuổi)	9,24 ± 1,53
Chênh lệch tuổi xương - tuổi thực (tuổi)	1,53 ± 1,27

71,1% trẻ có tuổi xương lớn hơn tuổi thực, tuổi xương trung bình là 9,24 ± 1,53 tuổi.

Bảng 5: Đặc điểm chiều cao cuối dự báo

Phân nhóm chiều cao cuối dự báo	n (%)
Thấp	8 (21,1)
Bình thường	30 (78,9)
Chiều cao cuối dự báo trung bình theo SD	- 0,88 ± 1,29

21,1% trẻ có chiều cao cuối dự báo thấp, chiều cao cuối dự báo trung bình là - 0,88 ± 1,29 SD.

Bảng 6: Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và chiều cao cuối dự báo

Đặc điểm lâm sàng		Chiều cao cuối dự báo Z score ($\bar{X} \pm SD$)	p
Tuổi chẩn đoán DTS	≤ 6 tuổi	-0,96 ± 0,00	0,764
	6 - 8 tuổi	-0,66 ± 1,50	
	≥ 8 tuổi	-0,99 ± 1,23	
Tuổi xuất hiện triệu chứng DTS lần đầu	≤ 6 tuổi	-0,76 ± 1,21	0,729
	6 - 8 tuổi	-0,92 ± 1,34	
Chiều cao lúc chẩn đoán	≥ 2SD	0,28 ± 1,80	< 0,05
	< 2SD	-1,09 ± 1,07	
BMI	Thừa cân/ Béo phì	-0,95 ± 1,55	0,758
	Không thừa cân béo phì	-0,82 ± 1,09	
Giai đoạn phát triển tuyến vú	B2	-1,36 ± 0,94	0,071
	B3	-0,56 ± 1,33	
	B4	-1,67 ± 0,89	
Giai đoạn phát triển lông mu	P1	-0,73 ± 1,35	0,168
	P2	-0,97 ± 0,77	
	P3	-2,20 ± 0,25	
Có kinh nguyệt	Có	0,99	0,450
	Không	-0,90 ± 1,29	

Nhóm trẻ có chiều cao lúc chẩn đoán ≥ 2SD có chiều cao cuối dự báo cao hơn nhóm trẻ có chiều cao < 2SD (p < 0,05).

Đánh giá tuổi xương và dự báo chiều cao cuối ở trẻ gái...

Bảng 7: Mối liên quan giữa đặc điểm cận lâm sàng và chiều cao cuối dự báo

Đặc điểm lâm sàng		Chiều cao cuối dự báo Z score ($\bar{X} \pm SD$)	p
Nồng độ LH nền	> 0,3IU/ml	-0,90 ± 1,24	0,917
	≤ 0,3IU/ml	-0,85 ± 1,39	
Tỷ LH/FSH đỉnh	> 0,66	-1,11 ± 1,18	<0,05
	≤ 0,66	0,17 ± 1,35	
Estradiol	≥ 10 pg/ml	-0,63 ± 1,44	0,316
	< 10 pg/ml	-1,06 ± 1,16	
Chiều cao tử cung	> 34 mm	-0,95 ± 1,38	0,687
	≤ 34 mm	-0,78 ± 1,18	
Nang noãn > 5mm	Có	-0,93 ± 1,25	0,633
	Không	-0,69 ± 1,46	

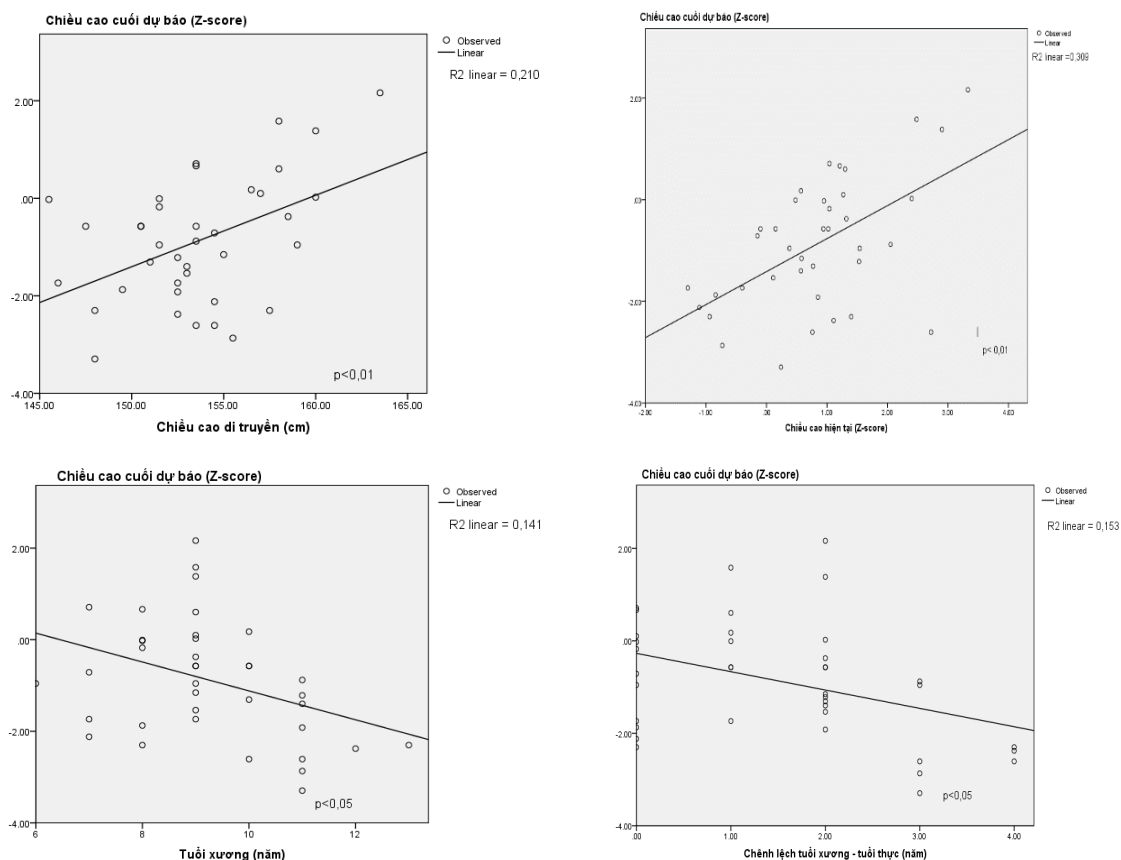
Nhóm trẻ có tỷ LH/FSH đỉnh > 0,66 có chiều cao cuối dự báo thấp hơn nhóm trẻ có tỷ LH/FSH đỉnh ≤ 0,66 (p < 0,05).

Bảng 8: Tương quan giữa một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng và chiều cao cuối dự báo

	Chiều cao cuối dự báo Z score ($\bar{X} \pm SD$)	
	rs	p
Tuổi chẩn đoán	-0,1	0,551
BMI	-0,038	0,819
Chiều cao lúc chẩn đoán (Z score)	0,556	< 0,01
Chiều cao di truyền	0,459	< 0,01
Nồng độ LH nền (IU/ml)	-0,087	0,605
Tỷ lệ LH/FSH nền	-0,182	0,274
Tỷ lệ LH/FSH đỉnh	-0,239	0,240
Nồng độ Estradiol nền	-0,008	0,961
Chiều cao tử cung (mm)	-0,088	0,598
Tuổi xương	-0,376	< 0,05
Chênh lệch tuổi xương - tuổi thực	-0,391	< 0,05

Có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa chiều cao cuối dự báo và Z score chiều cao lúc chẩn đoán (r = 0,556; p < 0,01), giữa chiều cao cuối dự báo và chiều cao di truyền (r = 0,459; p < 0,01). Có mối tương quan nghịch mức độ trung bình giữa chiều cao cuối dự báo và tuổi xương (r = -0,376; p < 0,05), giữa chiều cao cuối dự báo và chênh lệch tuổi xương - tuổi thực (r = -0,391; p < 0,05).

Đánh giá tuổi xương và dự báo chiều cao cuối ở trẻ gái...



Biểu đồ 1: Hồi quy tuyến tính đơn biến thể hiện mối liên hệ giữa chiều cao cuối dự báo với chiều cao di truyền, Z-score chiều cao lúc chẩn đoán, tuổi xương và chênh lệch tuổi xương - tuổi thực.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi tại Khoa Nhi tổng hợp, Bệnh viện Trường Đại học Y dược Huế, 38 trẻ gái được chẩn đoán DTS trung ương với tuổi chẩn đoán trung bình là $7,71 \pm 0,8$. Nhóm tuổi 6-8 chiếm 78,9%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Phan Thị Yến ($7,2 \pm 0,69$) và Nguyễn Thị Diễm Chi ($7,09 \pm 1,98$) [13, 14]. Vú lớn là lý do khám bệnh chính, chiếm 86,8%, phù hợp với Đặng Văn Chức, người ghi nhận 62,96% trẻ đến khám vì vú to ở tuổi 6 - 8 [15, 16].

Có 15,8% trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi có chiều cao hiện tại > 2 SD với chiều cao trung bình theo SD là $0,83 \pm 1,10$. Nghiên cứu Nguyễn Đình Thành cũng báo cáo với tỷ lệ tương tự: 15,5% bệnh nhân có chiều cao ở mức lớn hơn +2SD so với tuổi ở thời điểm chẩn đoán [17].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân thừa cân - béo phì chiếm 42,1%, cao hơn so với tỷ lệ trong quần thể cộng đồng. Tuy nhiên, con số này

vẫn thấp hơn so với nghiên cứu của Huỳnh Thị Chi Lan, với tỷ lệ thừa cân - béo phì ở trẻ nữ DTS là 58,2% [18]. Nghiên cứu của Mee - Hwa Lee trên 3409 trẻ gái ở Hàn Quốc chỉ ra rằng trẻ thừa cân có khả năng có kinh nguyệt sớm gấp 1,24 lần so với trẻ có BMI bình thường, và con số này ở trẻ béo phì là 1,21 lần [19]. Béo phì được coi như là một yếu tố chính đồng hành với DTS trung ương với các tác động của các tín hiệu dinh dưỡng và chuyển hoá lên trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục. Có bằng chứng rõ ràng ủng hộ tác động của BMI lên sự khởi phát và phát triển dậy thì ở cả trẻ trai và trẻ gái [20].

Trong nghiên cứu này, 100% bệnh nhân đều có tuyến vú lớn từ B2 trở lên, với phần lớn các trường hợp ở giai đoạn B3 (68,4%) trong khi đa số trẻ chưa có lông mu (78,9% trẻ ở giai đoạn P1). So sánh với các nghiên cứu khác, kết quả này khá tương đồng. Nghiên cứu của Huỳnh Thị Chi Lan cho thấy tuyến vú phát triển từ B2 ở tất cả các trẻ nữ, với phần lớn ở giai đoạn B2 và B3 (93,5%) và tỷ lệ P1 chiếm 63,3% [18]. Trong giai đoạn dậy thì, do ảnh hưởng

của estrogen, hormon tăng trưởng GH và yếu tố 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 lớn [7]. Về mặt lý thuyết, lông mu thường xuất hiện sau khi có vú to khoảng 3 - 6 tháng. Tuy nhiên sự phát triển lông mu có thể khác nhau tùy vào từng cá thể, tính di truyền và tình trạng bệnh.

4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chiều cao từ cung trung bình là $36,06 \pm 6,98$ mm, với 57,9% bệnh nhân có chiều cao từ cung > 34 mm và 76,3% có nang noãn > 5 mm. So sánh với các nghiên cứu khác, Nguyễn Hồ Đan Nguyên báo cáo chiều cao từ cung trung bình là 32mm [16], Huỳnh Thị Chi Lan ghi nhận trung vị đường kính trước sau là 11mm và 12% trẻ nữ có nang buồng trứng [18], Đặng Văn Chức cho thấy 55,6% bệnh nhân có chiều cao từ cung ≥ 34 mm [15], và Nguyễn Thị Diễm Chi ghi nhận chiều cao từ cung trung bình là $44,45 \pm 9,79$ mm với nang noãn > 5 mm chiếm 72,2% trường hợp [13]. Kết quả siêu âm tử cung và buồng trứng cho thấy chiều cao từ cung trung bình cao hơn so với tiêu chuẩn bình thường, với một tỷ lệ lớn các bệnh nhân có chiều cao từ cung vượt quá 34mm, cho thấy sự tăng trưởng sớm và nhanh chóng của tử cung. Chúng tôi lấy giá trị chiều cao từ 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 ở Việt Nam và trên thế giới. Sự hiện diện của nang noãn > 5 mm ở 76,3% các trường hợp cũng phản ánh hoạt động nội tiết tăng cường, dẫn đến sự phát triển sớm của buồng trứng.

Nồng độ LH nền trung bình là 0,22 mIU/ml với 57,9% trường hợp có LH nền $> 0,3$ mIU/ml, nồng độ FSH nền trung bình là 2,58 mIU/ml, tỷ số LH/FSH nền là 0,1. Sau test kích thích, nồng độ LH trung bình tăng lên 14,16 mIU/ml và tỷ số LH/FSH sau test là 0,99. Nồng độ estradiol nền trung bình là 5,00 pg/ml với 57,9% trường hợp có estradiol < 10 pg/ml. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác. Phạm Thị Yên và Huỳnh Thị Chi Lan cũng ghi nhận nồng độ FSH và LH tăng cao ở trẻ DTS, với mức LH nền trung bình là 2,5 mIU/ml và FSH nền trung bình là 4,7 mIU/ml [14, 15, 18]. Bên cạnh các triệu chứng lâm sàng, định lượng nồng độ LH, FSH, estradiol nền ban đầu cũng rất quan trọng, trong đó LH rất có

giá trị trong đánh giá DTS. Nếu giá trị LH $> 0,3$ IU/L mà các triệu chứng khác của DTS trung ương 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 [2, 21]. Nhìn chung, nồng độ hormon LH, FSH, và estradiol trong DTS trung ương phản ánh sự kích hoạt sớm của trục nội tiết sinh dục, dẫn đến sự phát triển sớm của các đặc điểm sinh dục thứ phát.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 19 bệnh nhân (50%) đã được chụp MRI sọ não, và trong đó, 2 bệnh nhân được chẩn đoán có microadenoma tuyến yên. So sánh với các nghiên cứu khác, Huỳnh Thị Chi Lan báo cáo rằng có 42% bệnh nhân được chụp MRI, trong đó 10% có bất thường vùng hạ đồi - tuyến yên, bao gồm 5% trường hợp microadenoma, còn lại là các trường hợp hamartoma, u cuống tuyến yên và nang khe Rathke, mỗi loại chiếm 1,7% [18]. Nghiên cứu của Carel ghi nhận tỷ lệ chụp MRI sọ não cao nhất, lên tới 97,7%. [2] Các tác giả khuyến cáo cần chụp MRI ở trẻ gái DTS trung ương < 6 tuổi kèm dấu hiệu thần kinh khu trú hoặc mức độ dậy thì tiến triển nhanh, còn ở lứa tuổi 6-8 tuổi thì chỉ định này còn đang tranh cãi [20].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 71,1% trẻ em có tuổi xương lớn hơn tuổi thực, với tuổi xương trung bình là $9,24 \pm 1,53$ tuổi và chênh lệch tuổi xương - tuổi thực trung bình là $1,53 \pm 1,27$ tuổi. Huỳnh Thị Chi Lan báo cáo tuổi xương trung bình là $10,5 \pm 0,1$ tuổi và chênh lệch tuổi xương - tuổi thực là $2,4 \pm 0,1$ tuổi [18]. Theo Carel và cộng sự khảo sát các trẻ nữ DTS trung ương, ghi nhận tuổi xương trước tuổi thực là $1,50 \pm 1,30$ [2] Hae Sang Lee ghi nhận chênh lệch này lúc bắt đầu điều trị là $2,14 \pm 0,75$ cm [22]. Những kết quả này cho thấy rằng tuổi xương thường lớn hơn tuổi thực ở phần lớn các trẻ gái DTS trung ương, phản ánh tốc độ phát triển nhanh hơn so với bình thường. Sự chênh lệch này là yếu tố quan trọng trong việc chẩn đoán và theo dõi điều trị DTS, vì nó có thể ảnh hưởng đến sự phát triển chiều cao cuối cùng và các yếu tố liên quan đến sự phát triển toàn diện của trẻ.

4.3. Khảo sát các yếu tố liên quan đến chiều cao cuối dự báo

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chiều cao cuối dự báo thấp chiếm 21,1%, bình thường chiếm 78,9%, chiều cao cuối dự báo trung bình là $-0,88 \pm 1,29$ SD (bảng 5). Kết quả này cũng khá tương đồng

Đánh giá tuổi xương và dự báo chiều cao cuối ở trẻ gái...

với tác giả Pınar Şimşek Onat với chiều cao cuối dự báo trung bình lúc chẩn đoán ở trẻ gái DTS trung ương là $-0,4 \pm 1,15$ SD [23].

Chúng tôi khảo sát các yếu tố lâm sàng như: tuổi chẩn đoán DTS, tuổi xuất hiện triệu chứng DTS, chiều cao lúc chẩn đoán, BMI, chiều cao di truyền, giai đoạn phát triển tuyến vú, lông mu, tình trạng có kinh nguyệt, cho thấy có mối liên quan giữa chiều cao cuối dự báo với chiều cao lúc chẩn đoán và chiều cao di truyền. Cụ thể, nhóm trẻ có chiều cao lúc chẩn đoán $\geq 2SD$ có chiều cao cuối dự báo cao hơn nhóm trẻ có chiều cao $< 2SD$ ($p < 0,05$); và chúng tôi tìm thấy mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa chiều cao cuối dự báo và Z score chiều cao lúc chẩn đoán ($r = 0,556$; $p < 0,01$) cũng như giữa chiều cao cuối dự báo và chiều cao di truyền ($r = 0,459$; $p < 0,01$).

Trên thế giới và trong nước, chưa có các nghiên cứu khảo sát các yếu tố liên quan đến chiều cao cuối dự báo mà chủ yếu tìm các yếu tố ảnh hưởng đến chiều cao cuối giữa 2 nhóm DTS trung ương có điều trị aGnRH và không điều trị, hoặc DTS trung ương vô căn và nhóm DTS còn lại [7, 19, 24]. Qua một nghiên cứu hồi cứu trong vòng 25 năm, Taja Knific chỉ ra các yếu tố dự đoán chiều cao cuối ở trẻ gái DTS trung ương vô căn là BMI, tuổi bắt đầu điều trị và tuổi khi ngừng điều trị, Z score chiều cao lúc chẩn đoán, chiều cao di truyền và chiều cao cuối dự báo [19]. Nghiên cứu của Hae Sang Lee cũng cho thấy chiều cao cuối có mối tương quan thuận đáng kể với Z score chiều cao lúc kết thúc điều trị và với chiều cao di truyền, nhưng không thấy mối tương quan với tuổi lúc bắt đầu điều trị, BMI, thời gian điều trị và chiều cao cuối dự báo lúc bắt đầu điều trị [22].

Chúng tôi cũng đã khảo sát các yếu tố cận lâm sàng bao gồm: nồng độ LH nền, tỷ lệ LH/FSH nền, tỷ lệ LH/FSH đỉnh, nồng độ Estradiol nền, chiều cao tử cung, tuổi xương và chênh lệch tuổi xương - tuổi thực. Trong đó, chúng tôi nhận thấy nhóm trẻ có tỷ lệ LH/FSH đỉnh $> 0,66$ có chiều cao cuối dự báo thấp hơn nhóm trẻ có tỷ lệ LH/FSH đỉnh $\leq 0,66$ ($p < 0,05$). Chúng tôi cũng tìm thấy mối tương quan nghịch mức độ trung bình giữa chiều cao cuối dự báo và tuổi xương ($r = -0,376$; $p < 0,05$) cũng như giữa chiều cao cuối dự báo và chênh lệch tuổi xương - tuổi thực ($r = -0,391$; $p < 0,05$). So sánh với các nghiên cứu khác, tác giả Hae Sang Lee cũng ghi nhận chênh lệch tuổi xương - tuổi thực khi bắt đầu

điều trị và khi kết thúc điều trị có mối tương quan nghịch với chiều cao cuối [22]. Taja Knific cũng chỉ ra các yếu tố cận lâm sàng dự đoán chiều cao cuối ở trẻ gái DTS trung ương vô căn là tuổi xương khi chẩn đoán và LH nền [19].

V. KẾT LUẬN

Trẻ gái DTS trung ương thường xuất hiện triệu chứng từ 6 - 8 tuổi, biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp là vú to, xuất hiện lông mu, tăng nồng độ các hormone sinh dục, chiều cao tử cung $> 34mm$, tuổi xương cao hơn tuổi thực. Dự báo chiều cao cuối cùng là rất quan trọng để có hướng can thiệp điều trị kịp thời. Chúng tôi nhận thấy có mối liên quan giữa chiều cao cuối dự báo với Z score chiều cao lúc chẩn đoán, chiều cao di truyền, tỷ LH/FSH đỉnh, tuổi xương và chênh lệch tuổi xương - tuổi thực.

Chúng tôi nhìn nhận khách quan rằng nghiên cứu này còn một số hạn chế khi số lượng bệnh nhân còn ít. Trong tương lai, chúng tôi sẽ tiếp tục mở rộng nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, theo dõi dài hơn để tìm thêm các yếu tố liên quan đến chiều cao cuối dự báo của trẻ gái DTS trung ương cũng như so sánh và khảo sát các yếu tố liên quan với chiều cao cuối của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tinggaard J, Mieritz MG, Sørensen K, Mouritsen A, Hagen CP, Aksglaede L, et al., The physiology and timing of male puberty. Current opinion in endocrinology, diabetes and obesity, 2012;19(3):197-203.
2. Carel J-C, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Group motE-LGACC, Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics, 2009;123(4):e752-e762.
3. De Silva NK, Tschirhart J, Puberty-defining normal and understanding abnormal. Current Treatment Options in Pediatrics, 2016;2:121-130.
4. Abreu AP, Kaiser UB, Pubertal development and regulation. The lancet Diabetes & endocrinology, 2016;4(3):254-264.
5. Aguirre RS, Eugster EA, Central precocious puberty: From genetics to treatment. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2018;32(4):343-354.
6. Lee M-H, Kim SH, Oh M, Lee K-W, Park M-J, Age at menarche in Korean adolescents: trends and influencing factors. Reproductive health, 2016;13:1-7.
7. Lê Ngọc Duy (2018), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị dậy thì sớm trung ương.

8. Latronico AC, Brito VN, Carel J-C, Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. The lancet Diabetes & endocrinology, 2016;4(3):265-274.
9. Dong Y, Dai L, Dong Y, Wang N, Zhang J, Liu C, et al., Analysis of risk factors of precocious puberty in children. BMC Pediatrics, 2023;23(1):456.
10. Liu Y, Yu T, Li X, Pan D, Lai X, Chen Y, et al., Prevalence of precocious puberty among Chinese children: a school population-based study. Endocrine, 2021;72:573-581.
11. Carel J-C, Léger J, Precocious Puberty. 2008;358(22):2366-2377.
12. Greulich WW, Pyle SI, Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. The American Journal of the Medical Sciences, 1959;238(3):393.
13. Nguyễn Thị Diễm Chi, Hoàng Thị Thuỷ Yên, Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng dậy thì sớm vô căn ở trẻ gái. Vietnam Journal of Diabetes and Endocrinology, 2020(38):81-88.
14. Phạm Thị Yến, Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị dậy thì sớm trung ương vô căn ở trẻ gái tại Bệnh Viện Sản Nhi Bắc Ninh. TNU Journal of Science and Technology, 2019;207(14):237-241.
15. Đặng Văn Chức, Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của 81 trẻ gái dậy thì sớm trung ương tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2018-2019
16. Nguyễn Hồ Đan Nguyên, Hoàng Thị Thuỷ Yên, Nguyễn Thị Diễm Chi, Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các chỉ số siêu âm tử cung buồng trứng trong dậy thì sớm ở trẻ gái. Vietnam Journal of Diabetes and Endocrinology, 2020(41):118-124.
17. Nguyễn Đình Thành, Đặc điểm phát triển thể chất ở trẻ bị dậy thì sớm trung ương tại Bệnh Viện Đa Khoa Xanh Pôn. Tạp chí Y học Việt Nam, 2024;536(1).
18. Huỳnh Thị Chi Lan, Đặc điểm các trường hợp dậy thì sớm trung ương đã hoàn tất điều trị với đồng vận GnRH tại Bệnh viện Nhi đồng 2 từ năm 2011 đến năm 2021. 2022.
19. Knific T, Lazarević M, Žibert J, Obolnar N, Aleksovska N, Šuput Omladić J, et al., Final adult height in children with central precocious puberty-a retrospective study. Frontiers in endocrinology, 2022;13:1008474.
20. Shi L, Jiang Z, Zhang L, Childhood obesity and central precocious puberty. Frontiers in Endocrinology, 2022;13.
21. Tanner J, Landt K, Cameron N, Carter B, Patel J, Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children. Archives of disease in childhood, 1983;58(10):767-776.
22. Lee HS, Yoon JS, Park KJ, Hwang JS, Increased final adult height by gonadotropin-releasing hormone agonist in girls with idiopathic central precocious puberty. PLOS ONE, 2018;13(8):e0201906.
23. Onat P, Erdeve Ş S, Çetinkaya S, Aycan Z, Effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on final height in girls aged 6-10 years with central precocious and early puberty. Turk Pediatri Ars, 2020;55(4):361-369.
24. Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R, Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment*. Clinical Endocrinology, 2002;56(3):297-302.