

HIỆU QUẢ VỀ TĂNG TRƯỞNG Ở BỆNH NHÂN TURNER ĐIỀU TRỊ HORMONE TĂNG TRƯỞNG TÁI TỔ HỢP

Cần Thị Bích Ngọc¹, Vũ Chí Dũng¹, Phạm Thị Như Hoa², Nguyễn Ngọc Khánh¹, Bùi Phương Thảo¹

1. Bệnh viện Nhi Trung ương

2. Bệnh viện Thanh Nhàn

DOI: 10.47122/VJDE.2023.62.9

ABSTRACT

Effect on growth of children with turner syndrome using growth hormone

Turner syndrome is a common chromosomal disorder in females that is caused by the partial or complete absence of one X chromosome or the presence of a structurally abnormal X chromosome. The most constant clinical finding in Turner syndrome is short stature. GH-treatment was suggested to improve growth velocity in children with TS. **Objective:** To evaluate the effect of GH treatment on growth in children with TS. **Subjective:** 49 children with TS who were treated with GH for at least 1 year. **Method:** case series report. **Results:** 49 children were diagnosed with TS at $8,27 \pm 3,43$ years and treated with GH at $8,37 \pm 3,46$ years. The best improvement in height was in the first 3 years of GH treatment $8,37 \pm 3,46$, $7,55 \pm 2,49$; $6,51 \pm 2,11$ cm, respectively, and the best improvement in the group under 5 years. The weight in children with TS increased steadily over the years of GH treatment, but there was no significant change in BMI. Conclusion: rGH has the best effect on height improvement in the first 3 years of treatment in children with Turner syndrome.

Keywords: *Turner syndrome, GH treatment in Turner syndrome, Growth in Turner syndrome*

TÓM TẮT

Hội chứng Turner (TS) là hội chứng do mất một phần hay toàn bộ nhiễm sắc thể (NST) giới tính thứ hai ở nữ giới. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu là tầm vóc thấp. Điều trị hormone tăng trưởng (GH) có tác dụng cải thiện tốc độ tăng trưởng ở trẻ mắc TS. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả của điều trị GH lên tăng trưởng ở trẻ mắc TS. **Đối tượng:** 49 trẻ được chẩn đoán TS, được điều trị GH ít nhất 1 năm. **Phương pháp:** nghiên cứu mô tả một loạt ca bệnh. **Kết quả:** 49 trẻ được chẩn đoán ở độ tuổi $8,27 \pm 3,43$ tuổi và điều trị GH ở độ tuổi $8,37 \pm 3,46$ tuổi. Chiều cao tăng nhanh nhất trong 3 năm đầu điều trị với sự cải thiện qua các năm lần lượt là $8,37 \pm 3,46$; $7,55 \pm 2,49$; $6,51 \pm 2,11$ cm, chiều cao cải thiện tốt nhất ở nhóm bắt đầu điều trị dưới 5 tuổi. Cân nặng ở trẻ TS tăng đều qua các năm điều trị GH, tuy nhiên không làm thay đổi rõ rệt chỉ số BMI. **Kết luận:** Hormon tăng trưởng tái tổ hợp có tác dụng cải thiện chiều cao tốt nhất trong 3 năm đầu điều trị ở trẻ mắc hội chứng Turner, mức độ chậm tăng trưởng chiều cao theo chỉ số Z-score giảm dần qua các năm điều trị.

Từ khóa: *hội chứng Turner, Điều trị GH ở trẻ mắc hội chứng Turner, Tăng trưởng ở trẻ mắc hội chứng Turner*

Tác giả liên hệ: Cần Thị Bích Ngọc

Ngày nhận bài: 2/5/2023

Ngày phản biện: 6/5/2023

Ngày duyệt bài: 15/5/2023

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Turner (TS) là hội chứng do mất một phần hay toàn bộ nhiễm sắc thể (NST) giới tính thứ hai ở nữ giới. Mất một NST giới tính có thể ở tất cả các tế bào 45,X thể đơn nhiễm, hoặc chỉ có ở một dòng tế bào trong cơ thể, thể khảm [1],[2].

Biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất ở trẻ mắc TS là tầm vóc thấp. Nguyên nhân của tầm vóc thấp ở những người mắc TS là đa yếu tố. Nó được đặc trưng bởi chậm phát triển trong tử cung, không tăng trưởng trong thời thơ ấu (sớm nhất là 1 tuổi), không có tăng trưởng nhảy vọt ở tuổi dậy thì, và loạn sản xương nhẹ [3], [4]. Mặc dù những trẻ gái mắc TS không thiếu GH cổ điển nhưng sự gián đoạn trong trục GH-IGF đã được báo cáo đóng vai trò như một phần của sự thất bại trong tăng trưởng [5]. Dữ liệu so sánh về chiều cao của người trưởng thành ở các cá nhân thuộc các chủng tộc khác nhau cho thấy sự khác biệt lên đến 20 cm giữa các trẻ mắc TS và trẻ bình thường.

Liệu pháp GH (hGH) tái tổ hợp ở người hiện đang được chỉ định để điều trị tăng trưởng cho trẻ em gái mắc TS để cải thiện chiều cao trưởng thành, phát triển dậy thì. Việc chẩn đoán sớm và điều trị sớm góp phần nâng cao chất lượng sống, giúp trẻ hòa nhập cộng đồng, phòng ngừa tử vong. Tại Việt Nam chưa có nhiều công trình báo cáo về kết quả điều trị GH cho trẻ mắc TS. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *Nhận xét kết quả điều trị hormon tăng trưởng ở trẻ mắc hội chứng Turner tại bệnh viện Nhi Trung ương.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: 49 trẻ mắc TS được điều trị hormon tăng trưởng tái tổ hợp tại Trung tâm Nội tiết- Chuyển hóa- Di truyền và Liệu pháp phân tử, Bệnh viện Nhi Trung ương, có thời gian điều trị một năm trở lên.

Thời gian nghiên cứu: 01/08/2018 đến 31/07/2019.

2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Turner theo Henry Turner mô tả: lùn, thiếu năng sinh dục, thừa da cổ, tóc mọc thấp, cẳng tay cong ra ngoài.

Bệnh nhân có karyotype: 45,X. Thể khảm: 45,X/46,XX, 45,X/46XX/47,XXX .

Rối loạn cấu trúc NST X

Bệnh nhân được theo dõi ngoại trú điều trị bằng hormon tăng trưởng tái tổ hợp từ một năm trở lên.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

-Bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng giống hội chứng Turner nhưng ngoại hình nam (có dương vật, tinh hoàn).

- Không đủ thông tin, gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.4. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hàng loạt ca bệnh.

Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, lựa chọn tất cả bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Turner và được điều trị hormon tăng trưởng tái tổ hợp từ 1 năm trở lên tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian từ tháng 1 năm 2014 đến tháng 07 năm 2019.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố tuổi chẩn đoán và tuổi được điều trị

Lứa tuổi	Tuổi chẩn đoán		Tuổi điều trị		p
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
< 5 tuổi	9	18,4	8	16,3	
5 - < 10 tuổi	20	40,8	21	42,9	
≥ 10 tuổi	20	40,8	20	40,8	
Tổng	49	100	49	100	
Tuổi trung bình \bar{X} $\bar{X} \pm SD$ (tuổi)	8,27 ± 3,43 (Max=15, Min<1)		8,37 ± 3,46 (Max=15, Min=1)		>0,05

Nhận xét: Tuổi trung bình được chẩn đoán là 8 tuổi, tương đồng với tuổi được điều trị.

3.2. Hiệu quả của GH lên chiều cao

3.2.1. Chiều cao trung bình tăng mỗi năm

Bảng 3.2. Chiều cao trung bình tăng mỗi năm

Số năm điều trị	Số lượng	Chiều cao ($\bar{X} \pm SD$) (cm)	Min (cm)	Max (cm)
1 năm	49	8,45 ± 3,00	4,5	17
2 năm	29	7,55 ± 2,49	4	13,8
3 năm	14	6,51 ± 2,11	4	10
4 năm	5	5,15 ± 1,78	4	7
5 năm	2	3,89 ± 2,77	4	5

Nhận xét: Chiều cao tăng nhanh nhất ở 3 năm đầu và giảm dần ở những năm kế tiếp.

3.2.2. Thay đổi chiều cao qua mỗi năm điều trị theo lứa tuổi

Bảng 3.4. Thay đổi chiều cao qua các năm điều trị theo lứa tuổi

Lứa tuổi	Chiều cao ($\bar{X} \pm SD$) (cm)				
	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
< 5 tuổi	9,80 ± 1,70	8,28 ± 2,10	7,50 ± 1,70	6,30 ± 2,62	5,5 ± 0,5
5 - < 10 tuổi	7,06 ± 2,90	7,49 ± 2,40	7,00 ± 1,84	5,25 ± 2,48	
≥ 10 tuổi	5,91 ± 2,97	6,55 ± 2,53	5,59 ± 1,79	5,00 ± 1,80	

Nhận xét: Nhóm trẻ dưới 5 tuổi có thay đổi chiều cao sau điều trị nhiều nhất so với các nhóm tuổi khác.

3.3. Hiệu quả của GH lên cân nặng

3.3.1. Thay đổi cân nặng của bệnh nhi nghiên cứu qua các năm điều trị

Bảng 3.5. Thay đổi cân nặng qua các năm điều trị

Số năm điều trị	Số lượng bệnh nhi	Cân nặng ($\bar{X} \pm SD$) (kg)	Min (kg)	Max (kg)
1 năm	49	2,28 ± 2,50	1,5	4
2 năm	29	2,45 ± 1,12	2	4
3 năm	14	2,01 ± 1,52	1,7	4
4 năm	5	2,00 ± 1,21	2	4

Nhận xét: Cân nặng tăng đều qua các năm điều trị

3.3.2. Thay đổi cân nặng qua mỗi năm điều trị theo lứa tuổi

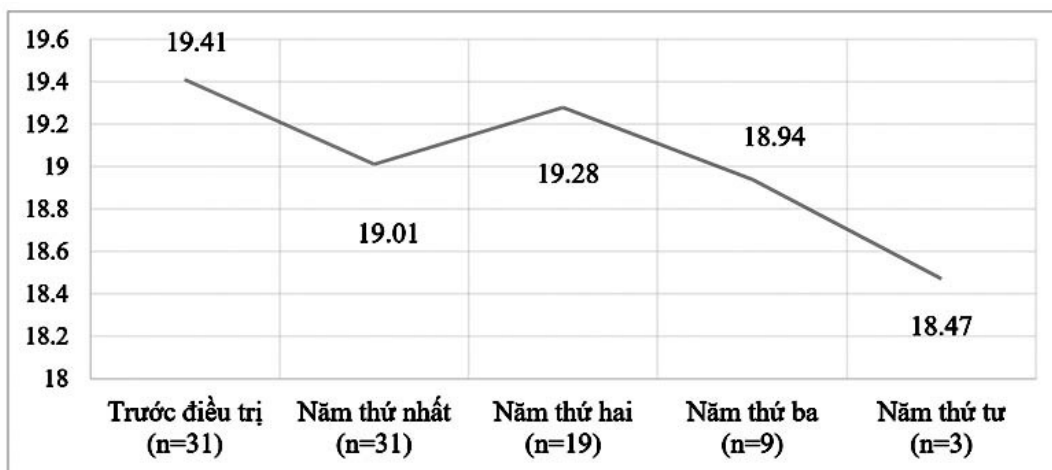
Bảng 3.6. Thay đổi cân nặng theo thời gian điều trị theo lứa tuổi

Lứa tuổi	Cân nặng ($\bar{X} \pm SD$) (kg)				
	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
< 5 tuổi	2,98 ± 1,02	2,65 ± 1,30	2,15 ± 1,31	2,10 ± 1,30	2,05 ± 1,20
5 - < 10 tuổi	2,37 ± 1,31	2,63 ± 1,47	2,70 ± 1,04	1,00 ± 0,89	
≥ 10 tuổi	2,22 ± 2,96	3,83 ± 2,31	3,19 ± 1,77	2,67 ± 1,50	

Nhận xét: Cân nặng tăng đều qua các năm điều trị ở các nhóm tuổi.

3.4. Sự thay đổi BMI theo thời gian điều trị

BMI



Biểu đồ 3.5. Sự thay đổi BMI theo thời gian điều trị

Nhận xét: BMI qua các năm có xu hướng ổn định ở mức bình thường qua các thời điểm điều trị.

4. BÀN LUẬN

Tăng trưởng ở trẻ em gái mắc bệnh TS được đặc trưng bởi hạn chế tăng trưởng trong tử cung từ nhẹ đến trung bình, giảm tốc độ tăng trưởng trong thời kỳ sơ sinh và trẻ nhỏ, và không đạt được giai đoạn tăng trưởng ở tuổi dậy thì. GH là một lựa chọn trong điều trị cho trẻ mắc TS và thường bắt đầu sau 2 tuổi khi chiều cao dưới 3-5 bách phân vị so với quần thể cùng tuổi, giới. Mục tiêu của điều trị sớm là giúp cho trẻ Turner có thể bắt kịp đà tăng trưởng và đạt chiều cao bình thường trước tuổi dậy thì. Tuy nhiên bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được chẩn đoán muộn, do đó điều trị cũng muộn, muộn hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Jinsup Kim và cs tại Hàn Quốc năm 2013, tuổi trung bình được điều trị là $6,84 \pm 2,62$ tuổi [7]. Tuy nhiên tuổi chẩn đoán của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi sớm hơn so với một số nghiên cứu khác như: Van den Broeck [8]. Sự khác biệt này có thể do sự phát triển của kinh tế - xã hội, nhận thức và nhu cầu chăm sóc sức khỏe trẻ em được cải thiện, chế độ được thanh toán bảo hiểm Y Tế, công tác đào tạo cho nhân viên y tế cũng như công tác truyền thông giáo dục và phổ biến kiến thức sức khỏe cho cộng đồng được triển khai rộng rãi hơn

5.1. Tác dụng của GH lên chiều cao

Kết quả từ bảng 3.2 cho thấy, chiều cao tăng nhanh nhất ở 3 năm đầu điều trị và giảm dần ở những năm kế tiếp. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Wasniewska và cs (2004) nghiên cứu tiến cứu trên 29 trẻ mắc TS dưới 6 tuổi được điều trị GH đơn độc trong ít nhất 5 năm [9]. Tác giả nhận thấy tốc độ tăng chiều cao giảm dần từ năm thứ 1 cho tới các năm sau và đạt mức thấp nhất sau 5 năm điều trị, tác giả khuyến cáo cần chẩn đoán sớm hội chứng Turner và điều trị hormon tăng trưởng trước khi dùng estrogen trong vòng ít nhất 4 năm.

Trong một nghiên cứu tại Nhật Bản (2019) trên 73 trẻ TS được điều trị và 14 trẻ không điều trị, tuổi bắt đầu điều trị là 8.87 ± 3.73 và thời gian điều trị là 6.47 ± 3.02 năm. Kết quả cho thấy, ở nhóm điều trị chiều cao cuối cùng cải thiện 12.21 ± 4.33 cm, trong khi ở nhóm không điều trị chiều cao cuối cùng cải thiện 3.89 ± 3.80 cm so với thời điểm bắt đầu điều trị.

Một nghiên cứu đa trung tâm tại Canada nghiên cứu sử dụng GH ngẫu nhiên có đối chứng, cho thấy nhóm không được điều trị hGH và được theo dõi đến chiều cao trưởng thành cho thấy mức tăng chiều cao trung bình do GH là +7,2 cm. Ngoài ra, nghiên cứu TS lớn nhất cho đến nay bao gồm 5500 TS bệnh nhân, trong số trong đó 1146 bệnh nhân TS được điều trị theo chiều cao trưởng thành bằng cách sử dụng liều hGH $0,28 \pm 0,08$ mg/kg/tuần, báo cáo SDS chiều cao khi bắt đầu điều trị hGH là $-3,1 \pm 0,9$ và ở người lớn chiều cao SDS là $-2,3 \pm 1,1$ [10]

Như vậy GH có tác dụng cải thiện chiều cao cuối cùng ở trẻ mắc TS khi được điều trị sớm

5.2. Thay đổi cân nặng của bệnh nhân bị hội chứng Turner qua các thời điểm điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi cân nặng của bệnh nhân tăng ổn định qua các năm điều trị. Trong 3 năm đầu cân nặng thay đổi trung bình 2 - 3 kg mỗi năm, tuy nhiên sự khác biệt giữa các năm là không rõ ràng, kết quả được thể hiện qua bảng 3.5. Kết quả từ bảng 3.6 cho thấy cân nặng của trẻ mắc hội chứng Turner được điều trị bằng hormon tăng trưởng tái tổ hợp tăng đồng đều theo các năm điều trị, và không có sự khác nhau giữa các nhóm tuổi.

Điều trị bằng hGH dẫn đến giảm tạm thời các chỉ số cân nặng trong sáu tháng đầu tiên. Hiệu ứng giảm này không được thấy ở trẻ em thừa cân. Điều trị làm tăng chỉ số BMI ở trẻ em thừa cân trên 24 tháng, nhưng không làm tăng chỉ số BMI ở trẻ em bình thường hoặc

nhẹ cân. BMI khi bắt đầu điều trị hGH không thay đổi phản ứng tăng trưởng lâu dài. Bệnh nhân TS (có và không điều trị rhGH) không khác nhau về BMI hoặc thành phần cơ thể. Tuy nhiên, có sự khác biệt giữa bệnh nhân TS và phụ nữ khỏe mạnh bình thường.

4. KẾT LUẬN

Hormon tăng trưởng tái tổ hợp có tác dụng cải thiện chiều cao tốt nhất trong 3 năm đầu điều trị ở trẻ mắc hội chứng Turner, mức độ chậm tăng trưởng chiều cao theo chỉ số Z-score giảm dần qua các năm điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bondy A.C. (2007), “Care of girls and women with Turner syndrome: A Guideline of the Turner syndrome Study Group”, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(1), 10-25.
2. Saenger P., Wikland A., Conway G.S., et al. (2001), “Recommendation for the diagnosis and management of Turner syndrome”, *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(7), 3061-3069
3. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10–25.
4. Tosson H, Rose SR, Gartner LA. Children with 45, X/46, XY karyotype from birth to adult height. *Horm Res Paediatr* 2010; 74:190–200.
5. Spiliotis BE. Recombinant human growth hormone in treatment of Turner syndrome. *Therapeut Clin Risk Manag* 2008; 4:1177–1183.
6. Elizabeth M. Chacko and Robert Rapaport. Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012, 19:40–46 DOI:10.1097/MED.0b013e32834ed64e.
7. Jinsup Kim, Min-Sun Kim, Byung-Kyu Suh et al. Recombinant growth hormone therapy in children with Turner Syndrome in Korea: a phase III Randomized Trial. *BMC Endocrine Disorders* (2021) 21:243.
8. Van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A. et al. (1995), “Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. European Study Group”, *J PediPed*, **127(5)**,729-35.
9. Wasniewska M., Luca F., Bergamaschi R., et al. (2004), “Early treatment with GH alone in Turner syndrome: prepubertal catch-up growth and waning effect”, *European Journal of Endocrinology*, 151,567-572.
10. Ranke MB, Lindberg A. 2007. Turner syndrome within KIGS including an analysis of 1146 patients grown to near adult height. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO (eds). *Growth Hormone Therapy in Pediatrics - 20 years of KIGS*. Basel: Karger. p 332–9.