DẬY THÌ SỚM Ở TRẺ TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH: BÁO CÁO 2 TRƯỜNG HỢP

Lê Thị Phương Anh, Hoàng Thị Thủy Yên
Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế

DOI: 10.47122/vjde.2020.43.13

ABSTRACT

Precocious puberty in congenital adrenal hyperplasia: 2 case report

Congenital adrenal hyperplasia is a rare condition that requires lifelong treatment. During the treatment process, children will be able to appear these sexual properties of precocious puberty such as pubic hair, breasts development... before 8,9 years old, that make clinicians hesitate about it's pathology. We report 2 cases of precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia to provide additional clinical data for colleagues in the approach and the diagnosis.

Keywords: *congenital adrenal hyperplasia, precocious puberty, premature adrenarche.*

TÓM TẮT

Tăng sản thượng thận bẩm sinh là một bệnh lý hiếm gặp, cần điều trị suốt đời. Trong quá trình điều trị trẻ sẽ có thể xuất hiện sớm trước 8,9 tuổi các đặc tính sinh dục của giai đoạn dậy thì như có lông mu, ngực lớn... làm các bác sĩ lâm sàng khá băn khoăn về nguyên nhân thực sự của nó. Chúng tôi báo cáo 2 trường hợp dậy thì sớm ở trẻ tăng sản thượng thận bẩm sinh nhằm cung cấp thêm dữ liệu lâm sàng cho các đồng nghiệp trong tiếp cận và chẩn đoán.

Từ khóa: *tăng sản thượng thận bẩm sinh, dậy thì sớm, lông mu phát triển sớm.*

Ngày nhận bài: 13/10/2020

Ngày phản biện khoa học: 07/11/2020

Ngày duyệt bài: 13/12/2020

Email: lephuonganh156@gmail.com

Điện thoại: 0902343156

1. GIỚI THIỆU

Tăng sản thượng thận bẩm sinh (TSTTB) là một bệnh lý hiếm gặp, khó chẩn đoán và cần điều trị thay thế suốt đời. TSTTB có

hai thể lâm sàng: thể mất muối nước và thể nam hóa. Tùy thuộc vào giới tính của trẻ và thời điểm điều trị cũng như sự tuân thủ điều trị mà sau này sẽ xuất hiện sớm các đặc tính dậy thì như có lông mu, ngực lớn, dương vật lớn...[6]. Chúng tôi trình bày 2 trường hợp lâm sàng gồm 1 trường hợp dậy thì sớm (DTS) trung ương ở trẻ TSTTB mới bắt đầu điều trị, và 1 trường hợp DTS ngoại vi ở trẻ trai chưa được chẩn đoán TSTTB.

2. CÁC TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Trường hợp lâm sàng 1

Một bé trai 4 tuổi đến khám vì dương vật lớn. Khai thác tiền sử: con thứ nhất, sinh thường, đủ tháng, mẹ thấy bé có da xạm, dương vật lớn và chiều cao vượt trội hơn bạn từ bé. Chưa được chẩn đoán bệnh lý nội tiết gì trước đây. Không uống thuốc bổ hay loại sản phẩm nào đặc biệt.

Khám: bé xạm da toàn thân, thâm đen quanh kẽ, nếp gấp khuỷu. Chiều cao 112cm. Cân nặng 23kg. Huyết áp 120/60mmHg. Lông mu P2, dương vật 7cm, bìu thâm. Tinh hoàn G1 (đo bằng chuôi hạt), siêu âm: tinh hoàn phải 1,7 cm³, tinh hoàn trái 1,4cm³. Siêu âm và MRI tuyến thượng thận: chưa phát hiện bất thường. Không phát hiện khối u ổ bụng. Tuổi xương 7,5 tuổi.

Các kết quả xét nghiệm: Cortisol máu 8h 83mmol/l; 16h 56mmol/l (giảm); ACTH: 142, 0 pg/ml (tăng); 17OHP 12, 25 ng/dl; Testosterone 0,2 ng/ml; Sau test synacthen: cortisol 8h là 67mmol/l. Trẻ được cho làm xét nghiệm gen: kết quả có 1 biến thể trên gen CYP11B1 gây bệnh.

Trẻ được chẩn đoán TSTTB thể 11betahydroxylase, được điều trị với hydrocortisol và aldacton, enalapril. Theo dõi sau 1 năm, chiều cao của trẻ là 121 cm, cân nặng 31kg, huyết áp 110/ 60mmHg, da sáng màu hơn, không còn lông mu, tinh hoàn G1,

đương vật không lớn hơn (7cm).

Trường hợp lâm sàng 2

Trẻ gái 3 tuổi đến khám vì khàn giọng, có lông mu P2. Khai thác tiền sử: con thứ 2 trong gia đình, chị gái đầu khỏe mạnh, phát triển bình thường. Sau sinh có phì đại âm vật Prader II-III và được tạo hình âm vật lúc 2 tuổi. Xét nghiệm karyotype 46 XX SRY (-). Không điều trị nội khoa. Khám: trẻ tỉnh, da môi hồng. Chiều cao 104cm. Cân nặng 15kg. Khàn giọng. Ngực B1, có lông mu P2.

Xét nghiệm	Trước test	Sau test
LH	0,208 mUI/ml	7,26 mUI/ml
FSH	0,389 mUI/ml	18,37 mUI/ml
Étradiol	5,00 pg/ml	5,00 pg/ml

Siêu âm tử cung: chiều cao tử cung 22cm, không thấy nang noãn lớn. MRI sọ não chưa phát hiện bất thường.

Chẩn đoán: DTS trung ương ở trẻ TSTTTBS. Cho điều trị Zoladex tiêm hàng tháng và điều trị thay thế với hydrocortisol. Sau 5 tháng ngực trở về bình thường, không có lông mu, môi lớn màu nhạt hơn. Chúng tôi ngưng tiêm cho trẻ sau 12 tháng và theo dõi 2 năm chưa thấy dấu hiệu ngực lớn trở lại.

3. THẢO LUẬN

Trên đây là hai trường hợp lâm sàng với hai bối cảnh khác nhau, chẩn đoán có chút sự khác biệt, tuy nhiên cả hai đều đến khám với các đặc tính nam hóa xuất hiện sớm ở trẻ em: đó là khàn giọng, có lông mu, cơ quan sinh

Xét nghiệm: Na/K/Cl: 141/3,83/101,2 mmol/l; Cortisol máu 8h 2,03 mcg/ml. Testosterone 139ng/dl; 17OHP: 12.80ng/ml; Tuổi xương: 7 tuổi 9 tháng; Siêu âm bụng: chưa phát hiện bất thường.

Trẻ được chẩn đoán TSTTTBS thể nam hóa, cho điều trị với hydrocortisol liều 10mg/m2/ngày. Sau 4 tháng, khám lại, chiều cao 108 cm, cân nặng 19kg. Trẻ hết lông mu, nhưng ngực lớn B2. Môi lớn sậm màu, âm vật to. Test Dipherelin:

dục phát triển theo hướng nam hóa. Tiền sử hai bé chưa phát hiện bệnh lý di truyền, nội tiết hay bệnh lý mạn tính nào trước đây.

Cường chức năng tuyến thượng thận là một đặc tính bình thường ở trẻ trai và trẻ gái, dẫn đến sự phát triển của lông mu, lông nách và mùi cơ thể. Nếu các đặc tính này xuất hiện sớm trước 8,9 tuổi thì đó là dấu hiệu gợi ý của bệnh lý. Các nguyên nhân của cường thượng thận có thể do cường insulin, béo phì, cường androgens do rối loạn chức năng buồng trứng, rối loạn lipid máu..., tuy nhiên hai trẻ này có kèm phát triển cơ quan sinh dục nên chúng tôi định hướng nhiều đến các nguyên nhân rối loạn trục dưới đồi- tuyến yên- tuyến thượng thận- sinh dục. Dưới đây là bảng định hướng nguyên nhân: [11]

	Lông mu	Vú, tinh hoàn, dương vật phát triển	Androgens	LH, FSH	Tuổi xương	Tốc độ tăng trưởng	Lưu ý
Lông mu phát triển đơn độc	Có	Không	Mức tiền dậy thì	Mức tiền dậy thì	Bình thường	Bình thường	Có thể liên quan đến sự tăng nhạy cảm androgens
DTS	Có	Có	Tăng	Giai đoạn đầu của dậy thì	Tăng	Tăng	Thường gặp ở trẻ gái; nếu trẻ trai thì có bệnh lý kèm theo

TSTTTBS thể nam hóa	Có	Dương vật/ âm vật lớn Vú, tinh hoàn không lớn	Tăng	Tiền dậy thì	Tăng	Tăng	Tăng 17OHP Thường do thiếu hạt 21 betahydroxylase
Các khối u gây nam hóa	Có	Có thể có vú, dương vật lớn nhưng tinh hoàn bé	Có thể tăng nếu khối u lan rộng	Tiền dậy thì	Tăng	Tăng	Có thể tăng DHEA, DHEAS, β hCG
Tiếp xúc các chất ngoại sinh	Có	Có thể có vú, dương vật lớn nhưng tinh hoàn bé	Tùy mức tiếp xúc	Tiền dậy thì	Tăng	Tăng	Hỏi kỹ lại tiền sử dùng thuốc, hóa chất

Trường hợp lâm sàng 1:

Đối với bé trai này, tiếp cận theo bảng trên, trẻ có 3 khả năng là TSTTTBS thể nam hóa, khối u gây nam hóa và có tiếp xúc hóa chất nhưng tiền sử không dùng thuốc, siêu âm và MRI ổ bụng không phát hiện bất thường nên chúng tôi nghĩ nhiều đến TSTTTBS. Ngoài ra, trẻ này còn có một điểm cộng là có xạm da, suy thượng thận và test synacthen âm tính nên càng giúp củng cố giả thuyết tổn thương tại tuyến thượng thận. Tuy nhiên kết quả xét nghiệm 17OHP mức bình thường.

Kiểm tra lại các triệu chứng lâm sàng, chúng tôi phát hiện trẻ có hiện tượng *tăng huyết áp*. Điều này làm chúng tôi nghĩ nhiều đến trường hợp hiếm gặp của TSTTTBS là thể thiếu 11 β hydroxylase, và kết quả xét nghiệm gen của trẻ giúp chúng tôi khẳng định chẩn đoán.

Các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng của bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase có các đặc điểm đặc trưng khác so với bệnh thiếu hụt 2111 β -hydroxylase. Trong thực hành lâm sàng, các bác sĩ dựa vào các đặc điểm chủ yếu sau để chẩn đoán và xác định bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase.

Hiện tượng cao huyết áp

Khoảng hai phần ba các bệnh nhân thiếu hụt 11 β -hydroxylase thể cổ điển nặng có hiện tượng cao huyết áp [9], thường bắt đầu triệu chứng từ những năm đầu đời. Mặc dù cao huyết áp thường diễn biến từ vừa phải đến nặng, một phần ba các bệnh nhân có triệu chứng phì đại tâm thất trái có kèm theo hoặc không kèm theo bệnh vồng mạc, hiện tượng tử vong do đột quỵ đã được ghi nhận ở một số các ca bệnh. Các dấu hiệu của dư thừa hormone muối khoáng như hạ K⁺ máu, yếu cơ hoặc chuột rút, xuất hiện ở một số ít bệnh nhân và không có hiện tượng cao huyết áp. Hoạt động của reinin huyết thanh thường bị hạn chế với các trẻ lớn hơn, dẫn đến hậu quả là nồng độ aldosterone thấp mặc dù khả năng tổng hợp aldosterone thực tế vẫn bình thường. Những bằng chứng này cho thấy mục đích của sự chuyển hoá 11-deoxycortisol thành cortisol sẽ dẫn đến sự tăng sinh mạn tính trong quá trình điều khiển ACTH đến vỏ thượng thận. Kết hợp với các yếu tố di truyền hoặc môi trường, sự thay đổi này có thể dẫn đến sự tổng hợp aldosterone theo một cách khác có liên quan đến angiotensin II, vì vậy sẽ dẫn đến tăng

huyết áp [5] [8].

Mất muối Mặc dù cao huyết áp là đặc điểm đặc trưng của thiếu hụt 11β -hydroxylase, một số bệnh nhân khi còn nhỏ, còn có các dấu hiệu thiếu hụt các hormone muối khoáng (mineralocorticoid) như tăng K^+ , hạ Na^+ và giảm dung lượng tuần hoàn máu. [5]

Nam hoá Bên cạnh hiện tượng cao huyết áp, bệnh nhân thiếu hụt 11β -hydroxylase thường có các dấu hiệu cường androgen giống bệnh thiếu hụt 21 -hydroxylase. Các tiền chất tích lũy của cortisol ở vỏ thượng thận bị chuyển hướng (qua hoạt động của 17α hydroxylase/ $17,20$ -lyase) trong con đường tổng hợp androgen. Trẻ gái sinh ra sẽ có hiện tượng nam hoá, bất thường bộ phận sinh dục bao gồm phì đại âm vật, bìu chẻ đôi một phần hoặc hoàn toàn. Các trẻ gái 46,XX có hiện tượng phì đại âm vật rất khó phân biệt với các trẻ trai 46,XY có tinh hoàn lạc chỗ. Ngược lại, với sự bất thường bộ phận sinh dục ngoài, tuyến sinh dục và các cấu trúc sinh dục bên trong (ống fallop, tử cung, cổ tử cung) đều bình thường, những trẻ gái này vẫn có khả năng sinh sản nếu các bất thường bộ phận sinh dục ngoài được phẫu thuật. [5], [10]

Một dấu hiệu lâm sàng hay gặp ở cả hai giới là sự phát triển nhanh các dòng tế bào soma khi trẻ còn nhỏ, các khớp xương nhanh chóng trưởng thành dẫn đến hậu quả các đầu xương đóng sớm và gây thể trạng thấp lùn khi trưởng thành. Thêm vào đó, bệnh nhân có thể có DTS, tăng năng tuyến thượng thận và có mụn trứng cá. Androgen có khả năng ảnh hưởng tới trục dưới đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục, dẫn đến hiện tượng vô kinh hoặc kinh nguyệt ít ở trẻ gái và DTS thật hoặc, thiếu sản sinh tinh ở trẻ trai). Trẻ mắc thiếu hụt 11β hydroxylase thể không cổ điển (non classic) có hiện tượng nam hoá nhẹ hoặc mọc lông mu sớm, không có hiện tượng cao huyết áp. [4], [5]

Trường hợp lâm sàng 2:

Tiếp cận bé gái này cũng tương tự như trường hợp, và trẻ này có 17OHP tăng nên chẩn đoán TSTTTBS là xác định. Tuy nhiên ở trường hợp 1 là hiện tượng dậy thì giả ngoại

biên ở trẻ TSTTTBS trong khi đây là hiện tượng DTS trung ương ở trẻ TSTTTBS.

DTS ở trẻ gái TSTTTBS thường được nhận diện bởi các dấu hiệu DTS khác giới như ở trẻ này là khan giọng, có lông mu. Nhưng sau điều trị trẻ có ngực lớn, chiều cao phát triển nhanh, tuổi xương lớn hơn tuổi thật và đã được làm test dipherelin dương tính nên chẩn đoán DTS trung ương của trẻ là chắc chắn.

Về cơ chế của hiện tượng này được giải thích là do: tiếp xúc quá mức với các hormone tuyến thượng thận gây giảm nhạy cảm với các chất ức chế steroid giới tính [2]. Các hormone steroid giới tính hơn là chính bản thân TSTTTBS gây ra các DTS vì các trường hợp các khối u thượng thận gây nam hóa hay các khối u buồng trứng cũng gây tăng nồng độ các Gonadotropin. Thứ hai DTS có liên quan đến mức độ tuổi xương. Thứ 3, sau khi điều trị hydrocortisol làm giảm các hormone androgen sẽ gây feedback âm tính lên vùng dưới đồi tuyến yên tăng tiết các gonadotropin. Trường hợp bệnh này của chúng tôi có thể có do cơ chế này. Tuy nhiên cơ chế này là không bắt buộc vì có những trường hợp DTS trung ương được phát hiện ở trẻ TSTTTBS không được điều trị [1], [7].

Mặc dù là qua cơ chế gì, nồng độ LH tăng đạt ngưỡng sau test dipherelin là đủ để chẩn đoán DTS trung ương và việc điều trị các chất đồng vận Gonadotropin như Zoladex đã chứng minh hiệu quả, và nó không có tác động ức chế các hormone tuyến thượng thận nên việc điều trị bổ sung hydrocortisol và fludrocortisol là cần thiết. Không thấy tác dụng phụ trong trường hợp này.[3],[7]

Theo nghiên cứu của Neeman và cộng sự 2019 trong 10 năm ở 147 trẻ DTS trung ương thấy tỉ lệ DTS trung ương liên kết với TSTTTBS là khoảng 5% và không có dấu hiệu lâm sàng hay xét nghiệm nào giúp phân biệt giữa một DTS trung ương và DTS trung ương liên kết TSTTTBS thể không điển hình ngoài test 17OHP. Vì vậy xét nghiệm sàng lọc TSTTTBS thể không điển hình cho tất cả các trẻ DTS trung ương là cần thiết và cần lưu ý theo dõi các dấu hiệu DTS trung ương ở các bé gái đang điều trị TSTTTBS. [2]

4. KẾT LUẬN

Các dấu hiệu DTS ở trẻ TSTTTBS khá đa dạng. Trong bài báo này chúng tôi giới thiệu hai biến thể của DTS ở trẻ TSTTTBS với các lưu ý sau: (1) cần nghĩ đến bệnh lý TSTTTBS ở trẻ có lông mu phát triển sớm; (2) cần chú ý dấu hiệu tăng huyết áp ở trẻ nghi ngờ TSTTTBS có 17OHP dưới ngưỡng chẩn đoán để sàng lọc thể thiếu hụt 11 β -hydroxylase; (3) DTS trung ương có thể xuất hiện ở trẻ TSTTTBS và việc chỉ định đồng vận GnRH là cần thiết; (4) cần sàng lọc thể TSTTTBS không điển hình ở trẻ DTS trung ương như là một xét nghiệm sàng lọc nguyên nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Blank SK, McCartney CR, Helm KD, Marshall JC.(2007), Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty. *Semin Reprod Med.*;25(5):352–359
- Bar Neeman, Rachel Bello, Liora Lazar, Moshe Phillip, Liat de Vries (2019), Central Precocious Puberty as a Presenting Sign of Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia: Clinical Characteristics, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 104, Issue 7, Pages 2695–2700,
- Güven A, Nurcan Cebeci A, Hancili S.(2015), Gonadotropin releasing hormone analog treatment in children with congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty. *Hormones (Athens)*.14(2):265–271.
- Hochberg Z, J Schechter, A Benderly, E Leiberman,A Rosler (1985) Growth and pubertal development in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency. *Am J Dis Child* 139: 771-6.
- Nguyễn Thị Phương Mai, Nông Văn Hải, Nguyễn Huy Hoàng (2017), Bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase, *Tạp chí Công nghệ Sinh học* 15(2): 197-209.
- Kaplowitz P. , Bloch C.(2016), Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty, *Pediatrics*137 (1)
- Pescovitz OH et al. (1984), True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab.*;58(5):857–861.
- Padmanabhan S, Newton-Cheh C, Dominiczak A F (2012) Genetic basis of blood pressure and hypertension. *Trends Genet* 28: 397-408.
- Rosler A, E Leiberman,T Cohen (1992) High frequency ofcongenital adrenal hyperplasia (classic 11 betahydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. *Am J Med Genet* 42: 827-34.
- Russell A J et al. (1994) Mutation in the human gene for 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II leading to male pseudohermaphroditism without salt loss. *J Mol Endocrinol* 12: 225-37.
- Sharon E. Oberfield, Aviva B. Sopher, Adrienne T. Gerken (2011), Approach to the Girl with Early Onset of Pubic Hair, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 96, Issue 6, Pages 1610–1622.