

DÂY THÌ SỚM (E30.1)

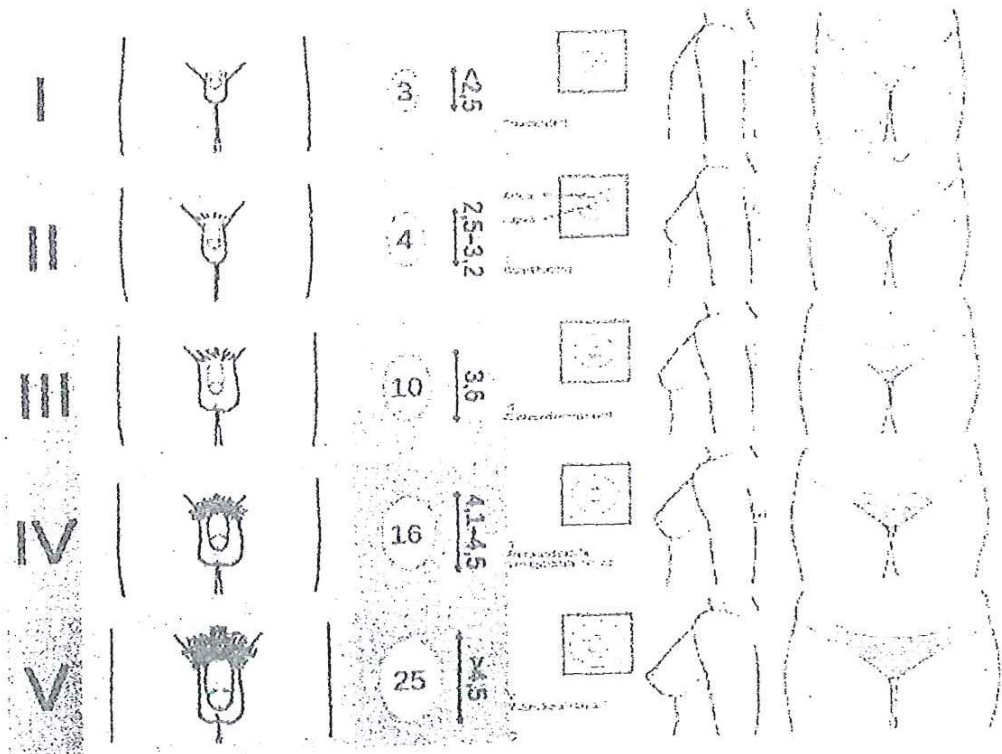
I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Dây thì sớm là sự xuất hiện những đặc tính sinh dục thứ phát ở trẻ trai trước 9 tuổi và trẻ gái trước 8 tuổi.

Bảng 1. Các giai đoạn phát triển sinh dục theo tuổi (marshall và tanner)

Giai đoạn	Phát triển vú (nữ) (Tuổi)	Phát triển lông mu (Tuổi)	Phát triển cơ quan sinh dục ngoài (nam) (Tuổi)
1	Không sờ thấy tuyến vú	Không có	Tiền dây thì
2	Có nụ vú Quầng vú hơi nhô và hơi nở rộng (11)	Vài lông/môi lớn hay biau (11,5)	Tinh hoàn tăng kích thước, bìu sậm màu (12)
3	Quầng vú và vú nở rộng (bờ không phân biệt) (12)	Lông lan lên vùng mu (12,5)	Dương vật tăng kích thước (13)
4	Quầng vú và núm vú nở rộng và nhô lên (13)	Lông dạng người lớn nhưng ít dày (13)	Dương vật và tinh hoàn tiếp tục tăng kích thước (14)
5	Vú phát triển hoàn toàn (15)	Lông dạng người lớn (14)	Dương vật, bìu, tinh hoàn dạng trưởng thành (15)



2. Phân loại – Sinh lý bệnh

- **Dậy thì sớm trung ương** (hoặc dậy thì sớm thật sự): do hoạt động sớm của trục hạ đồi - tuyến yên - sinh dục, phụ thuộc hormone hướng sinh dục. Trong dậy thì sớm trung ương, cần phân biệt thể tiến triển và không tiến triển để quyết định điều trị.
- **Dậy thì sớm ngoại biên** (hoặc dậy thì sớm giả): độc lập với sự kích thích của tuyến yên, không phụ thuộc hormone hướng sinh dục.
- **Dậy thì sớm một phần** (hoặc dậy thì sớm riêng lẻ, không hoàn toàn): phát triển sớm và riêng lẻ một đặc tính sinh dục thứ phát.
- **Dậy thì sớm không tiến triển** lâm sàng giống dậy thì sớm thật sự nhưng các dấu hiệu của dậy thì không tiến triển hoặc tiến triển rất chậm. Những bệnh nhân này không bị ảnh hưởng chiều cao lúc trưởng thành.

II. LÂM SÀNG

1. Bệnh sử

- Lý do khám bệnh: vú to (thường gặp nhất), có lông mu, lông nách, mụn trứng cá, tiết dịch âm đạo, có kinh.
- Triệu chứng: các triệu chứng xuất hiện từ lúc nào, thứ tự xuất hiện các triệu chứng, tốc độ tăng trưởng chiều cao như thế nào? Các triệu chứng gợi ý bệnh lý thứ phát (nhức đầu, bất thường thị giác, đau bụng...)
- Tiền căn: bệnh lý hệ thần kinh trung ương (u, chấn thương, viêm nhiễm, xạ trị...), tăng sinh thượng thận bẩm sinh, suy giáp, u buồng trứng, u thượng thận, u tinh hoàn, tiền căn tiếp xúc với estrogen hoặc androgen ngoại sinh,... tiền căn dậy thì của cha, mẹ và các anh chị em trong gia đình.

2. Triệu chứng thực thể

- Đo chiều cao, cân nặng và tốc độ phát triển chiều cao (cm/năm), so sánh với biểu đồ tăng trưởng.
- Đánh giá các dấu hiệu phát triển sinh dục thứ phát: đo đường kính mô tuyến vú, thể tích tinh hoàn và kích thước dương vật, đánh giá sự phát triển của lông mu.
- Tìm các dấu hiệu gợi ý nguyên nhân: soi đáy mắt tìm dấu hiệu phù gai (tăng áp lực nội sọ), khám thị trường bị giới hạn (u thần kinh trung ương), sang thương da màu cà phê sữa (HC McCune - Albright).

III. CẬN LÂM SÀNG

1. Xét nghiệm chẩn đoán

- FSH, LH/máu, estradiol, testosterone/máu.
- X-quang xương bàn tay cổ tay đánh giá tuổi xương.
- Siêu âm bụng: đo kích thước tử cung, buồng trứng, tinh hoàn. Tìm nang, u buồng trứng, tinh hoàn, thượng thận.
- Các dấu hiệu gợi ý dậy thì tiến triển
 - + Tuổi xương > tuổi thật 1 tuổi
 - + Các đặc tính sinh dục thứ phát chuyển độ nhanh trong 3-6 tháng
 - + Chiều cao tăng > 6cm/năm

- + Tử cung có chiều cao > 34mm- thể tích > 2ml, có nội mạc.
- Riêng đối với trẻ trai, khi đã xác định có dậy thì sớm, cần tích cực tìm nguyên nhân, tránh mất thời gian theo dõi kéo dài có thể làm các khối u tiên triển nặng.
- **Test GnRH** Khi lâm sàng nghi ngờ dậy thì sớm tiên triển, cần làm thêm test GnRH (phân biệt dậy thì sớm trung ương và ngoại biên), với liều GnRH agonist 100 µg/lần tiêm dưới da. Xét nghiệm FSH, LH vào thời điểm trước khi tiêm 30, 60, 120 phút sau khi tiêm để tìm đỉnh LH, FSH.
 - + Dậy thì sớm ngoại biên: mức LH và FSH ban đầu thấp và không tăng sau khi kích thích bằng GnRH agonist.
 - + Dậy thì sớm trung ương tiên triển: FSH, LH ban đầu thường ở ngưỡng dậy thì và sẽ tăng khi kích thích GnRH. Đỉnh LH từ 5-8 IU/L gợi ý dậy thì sớm trung ương.
 - + Có thể không cần thực hiện test và điều trị GnRH tác dụng dài luôn khi trẻ có biểu hiện :
 - Dậy thì sớm tiên triển và
 - LH ngẫu nhiên > 0,3 mUI/mL qua 2 lần kiểm tra và
 - Estradiol >20 pg/ml

2. Xét nghiệm tìm nguyên nhân

- Dậy thì sớm trung ương: MRI tuyến yên ở tất cả trẻ trai dậy thì sớm và ở trẻ gái <8 tuổi hoặc có dấu hiệu gợi ý bất thường não: triệu chứng thần kinh, tâm thần, rối loạn hành vi giấc ngủ...
- Tìm đột biến gen KISS1, KISS1R, MKRN3, DLK1.
- Dậy thì sớm ngoại biên: testosterone, estradiol, cortisol, DHEAS, 17-Hydroxyprogesterone, hCG/máu, siêu âm bụng, siêu âm tinh hoàn, CT bụng.
- Nếu nghi hội chứng Mc Cune Albright, cần tìm các bất thường tuyến nội tiết khác.
- **CHẨN ĐOÁN**

Bảng 2. Phân biệt các thể dậy thì

Dậy thì sớm Đặc điểm	Trung ương	Ngoại biên	Một phần
Đặc tính sinh dục thứ phát	+, nhiều đặc tính	+, nhiều đặc tính	+, đơn độc
Tăng tốc độ tăng trưởng thể chất	> 6m/năm	+	-
Tuổi xương	> 1/TT	Tăng	Bình thường
Estradiol, Testosterone máu*	Tăng	Tăng	Bình thường
LH/máu(mUI/ml) ngẫu nhiên	>0.3	< 0.3	<0.3
Test GnRH	Đỉnh LH > 6 LH/FSH > 0.66	Đỉnh LH thấp LH/FSH < 0.66	Đỉnh LH thấp LH/FSH < 0.66

Siêu âm bụng	Tăng kích thước tử cung, có nội mạc	Tử cung tăng kích thước tử cung, có nội mạc	Bình thường
MRI tuyến yên	Có thể bất thường hoặc bình thường (vô căn)	Bình thường	Bình thường
CT bụng không bắt buộc	Bình thường/nang buồng trứng	nang, u buồng trứng, u thượng thận, tinh hoàn.	Bình thường

❖ Tăng testosterone huyết tương: > 0,5 ng/ml (bình thường < 0,2 ng/ml)

❖ Tăng estradiol: > 20 pg/ml (bình thường < 20 pg/ml)

V. TIÊU CHUẨN NHẬP VIỆN

- Tất cả các trường hợp dậy thì sớm được chẩn đoán lần đầu cần nhập viện để xác định nguyên nhân.
- Một số trường hợp dậy thì sớm đang trong quá trình điều trị nhưng có đặc tính sinh dục thứ phát tiến triển hơn và tuổi xương tiến triển → cần Nhập viện lại để đánh giá.

VI. ĐIỀU TRỊ

1. Điều trị GnRH agonist

* Chỉ định

- Dậy thì sớm trung ương ở trẻ từ 6 tuổi trở xuống.
- Dậy thì sớm trung ương tiến triển ở các lứa tuổi lớn hơn có đe dọa chiều cao cuối cùng (< 5 bách phân vị).
- Dự phòng những rối loạn tâm lý đối với các trẻ nhạy cảm.
- Ngoại trừ chỉ định đầu tiên, việc sử dụng GnRH trong dậy thì sớm cần cân nhắc theo từng cá thể dựa vào chiều cao, tốc độ tăng trưởng, hoàn cảnh xã hội và tâm lý của trẻ. Các trường hợp cân nhắc có thể tiếp tục theo dõi thêm 6 tháng để có quyết định phù hợp.

* Liều lượng có thể sử dụng 1 trong 2 dạng

- LH - RHa dạng chậm: Triptoreline (Diphereline®, Decapeptyl®) một ống 3,75 mg, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Liều khởi đầu: 50mcg/kg (<20kg 1.875mg (1/2 ống), 20-30kg 2.5mg(2/3 ống), >30kg 3.75mg(1 ống) mỗi 4 tuần, một số trường hợp có thể tiêm mỗi 3 tuần hoặc tăng tổng số liều mỗi tháng nếu nghiệm pháp ức chế gonadotropine không đạt.
- LH - RHa dạng chậm: Triptoreline 11,25 mg tiêm bắp mỗi 3 tháng.

* Kết quả

- Ngưng tiến triển các đặc tính sinh dục thứ phát
- Thể tích buồng trứng và tinh hoàn nhỏ lại
- Estradiol, testosterone và gonadotrophine trở về bình thường
- Vận tốc tăng trưởng trở về mức trước dậy thì
- Ngưng tiến triển trưởng thành xương

- Nghiệm pháp ức chế gonadotropine đạt ức chế hoàn toàn sau điều trị 4 – 6 tháng.
- Khả năng ức chế tuyến yên thay đổi theo liều: nồng độ LH sau điều trị là 1.3, 1.73, and 2.13 mIU/mL lần lượt với các liều 7.5 mg, 3.5 mg mỗi tháng, hoặc 11.25 mg mỗi 3 tháng.

*** Thời gian điều trị**

- Đến tuổi trung bình của dậy thì (khoảng 12 tuổi đối với trẻ gái, 13 tuổi với trẻ trai), việc ngưng điều trị GnRH agonist trong dậy thì sớm cần cân nhắc theo từng cá thể dựa vào tuổi, tuổi xương, chiều cao, chiều cao dự đoán, hoàn cảnh xã hội và tâm lý của trẻ, khi ngưng điều trị thì sự phát triển dậy thì về lâm sàng và sinh học sẽ được lặp lại sau 6 tháng-1 năm.

2. Điều trị nguyên nhân

- Dậy thì sớm trung ương

- + Bướu thân kinh trung ương: phẫu thuật, xạ trị.
- + Vô căn hoặc dậy thì sớm trung ương thứ phát sau sử dụng steroid sinh dục: dùng chất đồng vận GnRH.

- Dậy thì sớm ngoại biên tùy thuộc vào bệnh nguyên

- + Phẫu thuật: bướu buồng trứng, tinh hoàn, thượng thận
- + Cortisol: tăng sinh thượng thận bẩm sinh
- + Hội chứng McCune - Albright: sử dụng thuốc ức chế sự chuyển Estrogen từ Androgen nhờ ức chế men acromatase (Letrozole, Anastrozole), Ketoconazole (ức chế tổng hợp androgen), Tamoxifen (chất đối vận estrogen) có thể có hiệu quả, tuy nhiên việc sử dụng các thuốc này vẫn trong vòng nghiên cứu và theo dõi.

- Dậy thì sớm một phần không điều trị, theo dõi định kỳ mỗi 4 tháng.

VII. TIÊU CHUẨN XUẤT VIỆN

- Khi đã xác định được nguyên nhân dậy thì sớm và có hướng điều trị cụ thể.

VIII. THEO DÕI

- Xét nghiệm mỗi 4-6 tháng để chắc chắn quá trình dậy thì đã ngưng tiến triển bao gồm : tuổi xương, test GnRH, estradiol, testosterone.
- Theo dõi chiều cao, tốc độ tăng trưởng, các đặc tính sinh dục phụ, -
- Làm lại test GnRH khoảng 4 tháng sau điều trị GnRH để khẳng định quá trình dậy thì đã bị ức chế. Nếu sau điều trị, test GnRH cho thấy đỉnh LH còn > 4 mIU/ml, cần tăng liều để đủ ức chế dậy thì. Sau test GnRH, nếu LH < 2,5 mIU/ml có độ nhạy 100% và đặc hiệu 88% về khả năng ức chế dậy thì. Nhóm hamartoma cho thấy khó bị ức chế với liều thông thường do đó cần test lại và tái test sau 2 tháng tăng liều.
- Theo dõi mật độ xương và bổ sung Calci, vitamine D trong lúc điều trị GnRH. Mật độ xương có thể giảm nhẹ lúc điều trị và hồi phục sau khi ngưng thuốc.