

Research Paper

Clinical and Paraclinical Features of 81 Girls with Central Precocious Puberty at Hai Phong Children's Hospital in 2018-2019

Nguyen Dinh Le*, Dang Van Chuc, Tran Huy Duy

*Hai Phong University of Medicine and Pharmacy, No 72A Nguyen Binh Khiem,
Ngo Quyen, Hai Phong, Vietnam*

Received 15 January 2021

Revised 20 March 2021; Accepted 10 April 2021

Abstract

Objective: To describe clinical and paraclinical features of 81 girls with central precocious puberty at Haiphong Children's Hospital from 1/2018 to 10/2019.

Methods: The method was a case-series report and studied subjects included 81 girls with central precocious puberty. Subjects were enrolled in the study by a convenient method without randomized selection.

Results: The majority of cases (61.73%) were found out at the age of 6-8 years with reason of breast growth (82.71%) and first period less than 3 months. One hundred of cases showed breast growth of Tanner 2 stage or more, pubic hair was found in 16.05% girls, first period in 11.11% of girls, and mean height increased by 2.05 ± 0.98 cm more. Bone age was higher than that of mean real age that was 21.9 ± 2.71 months. More than half of cases (55.56%) had uterus height more than 34 mm. Most cases (87.7%) were done GnRH test and test GnRH was done in 100% cases with $LH < 0,3$ UI/L. 100% of cases were idiopathic.

Conclusions: Central precocious puberty in girls often occurs at the age of 6-8 years, manifesting breast growth and first period. Bone age was higher than that of real age, uterus height was higher than 34 mm, and this central precocious puberty was often idiopathic.

Keywords: Precocious puberty, breast growth, first period, pubic hair, case-series report, body mass index (BMI)

* Corresponding author.

E-mail address: nguyendinhle86@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i2.305>

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

Nguyễn Đình Lễ*, Đặng Văn Chức, Trần Huy Duy

Đại học Y Dược Hải Phòng, Số 72A Nguyễn Bình Khiêm, Ngô Quyền, Hải Phòng, Việt Nam

Nhận ngày 15 tháng 1 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 20 tháng 3 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 4 năm 2021

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của 81 trẻ gái dậy thì sớm trung ương (DTSTU) tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 10 năm 2019.

Phương pháp: Đối tượng nghiên cứu gồm 81 trẻ gái được chẩn đoán là DTSTU. Phương pháp nghiên cứu mô tả một loạt ca bệnh. Các trẻ gái được lựa chọn vào nghiên cứu theo phương pháp thuận tiện không xác suất.

Kết quả: Phần lớn (61,73%) dậy thì sớm phát hiện khi trẻ được 6-8 tuổi với lý do đến khám bệnh là vú to (82,71%) và có kinh nguyệt dưới 3 tháng. 100% đối tượng có tuyến vú giai đoạn Tanner 2 trở lên, 16,05% có lông mu, 11,11% có kinh nguyệt và chiều cao tăng thêm $2,05 \pm 0,98$ cm. Đối tượng có tuổi xương lớn hơn tuổi thực trung bình tại thời điểm khám bệnh là $21,9 \pm 2,71$ tháng. Hơn một nửa (55,56%) trẻ gái có chiều cao từ cung trên 34 mm. Hầu hết (87,7%) trẻ được làm test GnRH, 100% các trường hợp LH < 0,3 UI/L đều được làm test GnRH. 100% các trường hợp nghiên cứu của chúng tôi là dậy thì sớm trung ương vô căn.

Kết luận: Trẻ gái DTSTU thường xuất hiện 6-8 tuổi biểu hiện vú to và kinh nguyệt. Tuổi xương cao hơn tuổi thực, bề cao từ cung trên 34 mm, thường vô căn.

Từ khóa: Dậy thì sớm, vú to, kinh nguyệt, lông mu, nghiên cứu mô tả một loạt ca bệnh, chỉ số khối

I. Đặt vấn đề

Dậy thì là giai đoạn phát triển từ trẻ em thành người trưởng thành. Dậy thì sớm là sự phát triển các đặc tính sinh dục phụ trước 9 tuổi ở trẻ trai và trước 8 tuổi hoặc kinh nguyệt xảy ra trước 9,5 tuổi ở trẻ gái. [1], [13].

Dậy thì sớm ở trẻ gái bao gồm: Dậy thì sớm trung ương và ngoại biên. Dậy thì sớm trung

ương (DTSTU) có sự tham gia của GnRH vào hoạt động sớm của trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục được gọi là DTSTU. Dậy thì sớm 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 như estrogen [15].

Tuổi khởi phát dậy thì ở các quốc gia khác nhau nhưng đang có xu hướng giảm dần, nhất là châu Âu và châu Mỹ [12]. Lý do giảm chưa rõ nhưng thấy rằng có nhiều yếu tố nguy cơ dẫn đến dậy thì sớm ở trẻ như do yếu tố di

* Tác giả liên hệ

E-mail address: nguyendinhle86@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i2.305>

truyền, nội tiết, môi trường sống, chế độ ăn uống, điều kiện sống trong gia đình và bệnh lý của cơ thể. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu về dậy thì sớm đã được công bố từ rất lâu.

Tại Việt Nam vẫn chưa có các nghiên cứu sâu về tỉ lệ dậy thì sớm ở trẻ gái, trong khi đó dậy thì sớm có thể để lại nhiều hậu quả xấu [15]. Trẻ có thể tử vong nếu nguyên là u não, u ác tính tuyến sinh dục. Cốt hóa sớm làm trẻ không cao thêm, nếu là dậy thì trung ương trẻ có nguy cơ bị xâm hại tình dục, mang thai ngoài ý muốn, những thay đổi cơ thể nhanh chóng sẽ khiến trẻ hoang mang, lo lắng và có thể ảnh hưởng đến quá trình phát triển tâm lý.

Ở Việt Nam đã có một số nghiên cứu về dậy thì sớm. Nhưng tại Hải Phòng nghiên cứu về đối tượng này thực sự còn chưa được quan tâm. Nhằm giúp các bác sỹ lâm sàng nhận biết lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ dậy thì trung ương, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu:

Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ gái dậy thì sớm trung ương tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 10 năm 2019.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 81 trẻ gái được chẩn đoán DTSTU và được điều trị tại khoa Thận - Máu - Nội tiết. Trong số các trẻ này bao gồm cả những trẻ đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trước đó nhưng vẫn đang được theo dõi và điều trị tại thời điểm tiến hành nghiên cứu.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Theo định nghĩa dậy thì sớm trung ương và tiêu chuẩn của Carel và cộng sự [1],[7]:

- Các đặc tính sinh dục thứ phát như sự phát triển ngực, lông mu ở bé gái xuất hiện trước 8 tuổi hoặc kinh nguyệt xuất hiện trước 9,5 tuổi.

- Tuyến vú phát triển từ độ 2 trở lên theo phân độ Tanner.

- Chiều cao tăng trên 2 độ lệch chuẩn(+2SD) so với tuổi hoặc lớn hơn 6cm/năm.

- Chiều cao tử cung lớn hơn 34mm, hình quả lê.

- Tuổi xương tăng trên 1 năm so với tuổi thật.

- Estradiol trên 60 pmol/l.

- LH tăng trên 0,3 UI/L (mẫu máu ngẫu nhiên) hoặc trên 5 UI/L sau test kích thích GnRH.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ dậy thì sớm 1 phần: Tuyến vú phát triển đơn độc, lông mu phát triển đơn độc.

- Dậy thì sớm ngoại biên

- Ra máu âm đạo bất thường do u, viêm, chấn thương khác.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành tại Khoa Thận - Máu - Nội tiết tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 10 năm 2019.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả một loạt các trường hợp bệnh.

2.3.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Lấy toàn bộ trẻ gái đủ tiêu chuẩn và nghiên cứu theo theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện không xác suất trong khoảng thời gian từ tháng 1/2018 -10/2019. Cụ thể đã chọn được 81 trẻ gái.

2.3.3. Nội dung và biến số nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

+ Tuổi khám bệnh

+ Thời điểm xuất hiện triệu chứng sớm nhất đến khi được chẩn đoán

+ Lý do khám bệnh theo tuổi

- + Phân loại BMI của đối tượng nghiên cứu
- + Triệu chứng lâm sàng
- + Triệu chứng cận lâm sàng

2.3.4. Phương pháp thu thập thông tin

Thu thập thông tin gồm:

2.3.4.1. Hỏi bệnh sử, tiền sử bệnh sử liên quan đến dậy thì sớm:

- Tiền sử sản khoa, phát triển tinh thần vận động, bệnh lý thần kinh do bẩm sinh hoặc mắc phải sau chấn thương, điều trị tia xạ và phẫu thuật.

- Lý do đến khám bệnh.

- Bệnh sử về sự xuất hiện các đặc tính sinh dục phụ theo tuổi xuất hiện.

2.3.4.2. Khám lâm sàng

Đánh giá sự phát triển đặc tính sinh dục phụ theo Tanner. Lòng sinh dục và phát triển tuyến vú ở trẻ gái theo 5 giai đoạn của Tanner, do bác sĩ chuyên khoa hoặc nghiên cứu viên khám, đánh giá và nhận xét vào hồ sơ bệnh án.

Đo chiều cao và cân nặng.

2.3.4.3. Cận lâm sàng

Định lượng nồng độ FSH, LH cơ bản, Estradiol ở trẻ gái. Thực hiện tại Trung tâm xét nghiệm Bệnh viện Trẻ Em Hải Phòng.

3.1.2. Lâm sàng

MRI não, siêu âm đo kích thước tử cung
Chụp X- quang xương cổ bàn tay trái để đánh giá tuổi xương. Chúng tôi tham khảo thêm bảng Atlas tuổi xương và phần mềm tính tuổi xương của Glisanz. V/Ratib.O [11].

2.3.5. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được nhập và phân tích theo phương pháp y sinh thông thường.

III. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm lâm sàng

3.1.1. Thông tin về đối tượng nghiên cứu

Trong số 81 trẻ gái, tuổi trung bình khi đến khám bệnh là $7,60 \pm 0,20$ tuổi. Trẻ gái nhỏ tuổi nhất là 4 tuổi 7 tháng, lớn nhất là 9 tuổi 6 tháng. Lứa tuổi từ 6 - 8 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất ($53/81 = 65,42\%$). Có 4/81 trẻ gái trước 6 tuổi chiếm 4,94% và 24/81 trên 8 tuổi chiếm 29,64%. Theo BMI có 18/81 chiếm 22,22% gầy, 4/81 chiếm 4,94% rất gầy. Có 4/81 chiếm 4,94% thừa cân và 5/81 chiếm 6,17% là béo phì.

Thời gian xuất hiện triệu chứng sớm nhất tính đến khi được chẩn đoán là $6,86 \pm 1,09$ tháng. Tuổi trung bình dậy thì là $84,19 \pm 1,97$ tháng ($7,02$ tuổi $\pm 0,16$).

Bảng 1. Lý do khám bệnh theo độ tuổi

Lý do khám	< 6 tuổi		6 tuổi- 8 tuổi		> 8 tuổi	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Vú to	4	4,94	51	62,96	12	14,81
Lông mu	0	0	1	1,23	1	1,23
Kinh nguyệt	0	0	0	0	9	11,11
Nhày âm đạo	0	0	1	1,23	2	2,46
Tổng	4	4,94	53	65,43	24	29,63

Nhận xét: Lý do vú to gặp cao nhất ở tuổi 6-8 tuổi (62,96%). Kinh nguyệt gặp ở trẻ trên 8 tuổi (11,11%). Lông mu và nhày âm đạo gặp với số lượng thấp ở trẻ từ 6 tuổi trở lên.

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Vú to	81	100,0
Nhày âm đạo	14	17,3
Lông mu	13	16,05
Kinh nguyệt	9	11,11
Trứng cá	3	3,7
Lông nách	2	2,5

Nhận xét: Vú to là triệu chứng lâm sàng có tỷ lệ cao nhất (100%), sau đó là các triệu chứng nhày âm đạo (17,3%), lông mu (16,05%), kinh nguyệt (11,11%). Các triệu chứng trứng cá, lông nách gặp tỷ lệ thấp.

Bảng 3. Sự phát triển của vú

Vú to (Theo Tanner)	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
B1	0	0
B2	44	54,32
B3	33	40,74
B4	4	4,94
B5	0	0

Nhận xét: Vú to chủ yếu gặp ở độ B2, B3. Trong đó vú to độ B2 chiếm tỷ lệ cao nhất 54,32%, sau đó là độ B3 chiếm 40,74%. Độ B4 có 4 trẻ gái chiếm 4,94%. Không có độ B1 và B5.

Bảng 4. Sự xuất hiện của lông mu

Lông mu (Tanner)	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
P1	68	83,95
P2	10	12,35
P3	3	3,70
P4	0	0
P5	0	0

Nhận xét: Lông mu độ P1 có 68/ 81 trẻ gái chiếm tỷ lệ cao nhất 83,95%.

Lông mu độ P2 có 10/81 trẻ gái chiếm 12,35%. Lông mu P3 có 3 trẻ gái chiếm 3,7%. Không có độ P4 và P5.

Bảng 5. Chiều cao theo SD của đối tượng nghiên cứu

Chiều cao theo SD	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
$\leq 2SD$	53	65,432
$> 2SD$	28	34,568
Chiều cao trung bình theo SD: $1,66 \pm 0,24$ SD		
Tốc độ tăng chiều cao trung bình 1 năm: $11,11 \pm 0,79$ cm		

Nhận xét: Chiều cao tăng SD trung bình của trẻ gái là $1,666 \pm 0,245$ SD. Trong đó trẻ có chiều cao $> 2SD$ có 28/81 trẻ gái chiếm 34,57%. Trẻ có chiều cao $\leq 2SD$ là 28/81 trẻ gái chiếm 34,59%. Tốc độ tăng chiều cao trung bình 1 năm của trẻ là: $11,112 \pm 0,245$ cm/năm.

Bảng 6. Tuổi xương của đối tượng nghiên cứu

	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Tuổi xương - tuổi thực	≤ 12 tháng	18
	> 12 tháng	63
Tuổi xương trung bình $>$ tuổi thực: $21,56 \pm 2,83$ tháng		

Nhận xét: Tuổi xương lớn hơn tuổi thực trung bình là $21,90 \pm 2,71$ tháng, trong đó hiệu tuổi xương và tuổi thực lớn hơn 12 tháng có 63/81 trẻ gái chiếm 77,78%. Hiệu tuổi xương và tuổi thực ≤ 12 tháng có 18/81 trẻ gái chiếm 22,22%.

3.2. Cận lâm sàng

Bảng 7. Nồng độ LH, FSH trong máu

LH (mUI/l)	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
$LH \leq 0,3$	38	46,91
$LH > 0,3$	43	53,09
LH trung bình: $0,95 \pm 0,37$ UI/L		
FSH trung bình: $3,66 \pm 1,34$ UI/L		

Nhận xét: Nồng độ LH trung bình là $0,95 \pm 0,37$ UI/L. Trong đó tỉ lệ $LH \leq 0,3$ có 38/81 trẻ gái chiếm 46,91%. Tỉ lệ $LH > 0,3$ có 43 trẻ gái chiếm 53,09%. Nồng độ FSH trung bình $3,66 \pm 1,34$ UI/L.

Bảng 8. Nồng độ E2 trong máu

Estradiol	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
> 60 pmol/l	48	59,26
≤ 60 pmol/l	33	40,74
Estradiol trung bình: $66,48 \pm 10,24$ pmol/l		

Nhận xét: Trong tổng số 38 trẻ gái có nồng độ $LH \leq 0,3$ UI/L thì tất cả đều được làm test đồng vận GnRH (GnRHa). Trong tổng số 43 trẻ gái có nồng độ hormon $LH > 0,3$ UI/L thì có tới 33/43 trẻ gái được chỉ định làm test GnRHa.

Bảng 9. Đặc điểm test GnRH

Test GnRHa	$LH \leq 0,3$ UI/L	$LH > 0,3$ UI/L	Tổng
Có	38	33	71 (87,7%)
Không	0	10	10 (12,3%)
Tổng	38	43	81

Nhận xét: Trong tổng số 38 trẻ gái có nồng độ $LH \leq 0,3$ UI/L thì tất cả đều được làm test đồng vận GnRH (GnRHa). Trong tổng số 43 trẻ gái có nồng độ hormon $LH > 0,3$ UI/L thì có tới 33/43 trẻ gái được chỉ định làm test GnRHa.

3.10. Mức LH, FSH, Estradiol sau làm test kích thích GnRHa

Nồng độ LH đỉnh sau 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ lần lượt là $13,19 \pm 2,32$ IU/L, $11,74 \pm 1,87$ IU/L, $12,84 \pm 2,11$ IU/L. LH đỉnh trung bình là: $12,59 \pm 1,20$ IU/L. Nồng độ LH đỉnh mỗi giờ và trung bình >5 IU/L khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nồng độ FSH sau 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ lần lượt là: $14,55 \pm 2,34$ IU/L, $17,91 \pm 2,33$ IU/L,

$20,61 \pm 2,71$ IU/L. FSH đỉnh trung bình là $17,69 \pm 1,46$ IU/L. Tỷ lệ LH/FSH trung bình là $0,852 \pm 0,185$ ($> 0,66$) với có ý nghĩa thống kê với $p = 0,042$.

Nồng độ Estradiol đỉnh sau 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ lần lượt là: $57,672 \pm 10,379$ pmol/L, $67,22 \pm 11,09$ pmol/L, $96,28 \pm 13,45$ pmol/L. Estradiol đỉnh trung bình là: $73,72 \pm 7,01$ pmol/L.

Bảng 10. Chiều cao tử cung trên siêu âm

Chiều cao tử cung	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 34 mm	36	44,44
≥ 34 mm	45	55,56
Chiều cao tử cung trung bình: $34,46 \pm 1,66$ mm		

Nhận xét: Chiều cao tử cung trung bình của trẻ gái là $34,46 \pm 1,66$ mm. Trong đó chiều cao tử cung ≥ 34 mm gặp 45/81 trẻ gái chiếm 55,56%. Chiều cao tử cung ≤ 34 mm gặp 36/81 trẻ gái chiếm 44,44%.

3.11. MRI sọ não

Cả 81 trẻ gái đều được làm MRI cho kết quả bình thường (100%). Như vậy 100% trẻ gái không tìm được căn nguyên.

IV. Bàn luận

4.1. Đặc điểm lâm sàng

4.1.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Trong số 81 trẻ gái đến khám (tuổi chẩn đoán) là $7,60 \pm 0,20$ tuổi. Trẻ gái nhỏ tuổi nhất là 4 tuổi 7 tháng, trẻ gái lớn tuổi nhất là 9 tuổi 6 tháng. Từ 6 - 8 tuổi là độ tuổi tới khám nhiều nhất. Tuổi khởi phát dậy thì: $84,19 \pm 1,97$ tháng ($7,02 \pm 0,16$ tuổi).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Lê Ngọc Duy [1]. Theo tác giả trong số 451 trẻ gái DTSTU, tuổi trung bình là $6,94$

$\pm 1,26$ tuổi và tuổi chẩn đoán là $7,8 \pm 1,37$ tuổi. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của tại cộng hòa Pháp. Khi nghiên cứu 493 trẻ gái DTSTU vô căn trong thời gian 31 năm từ 1981 đến 2012, Giabicani. E thấy tuổi đến khám là $7,55 \pm 1,44$ tuổi trong đó có 59,8% trẻ được chẩn đoán ở độ tuổi từ 7 đến 8 tuổi. Tuổi khởi phát dậy thì là $6,68 \pm 1,35$ tuổi [10].

Sự khác nhau về lứa tuổi do đặc điểm dân số, thời gian, đối tượng nghiên cứu và cỡ mẫu khác nhau. Tuy nhiên, nhóm tuổi thường gặp giữa các nghiên cứu tương tự nhau, đa số trẻ em được chẩn đoán trên 6 tuổi.

Có khoảng 1/9 số trẻ thừa cân - béo phì, trẻ có cân nặng thấp chiếm 1/4 số trẻ. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của Lê Ngọc Duy, cho thấy trẻ gái béo phì chiếm 7,1%, thừa cân là 22,2%, phần lớn chỉ số khối cơ thể là bình thường chiếm 66,5% [1].

Béo phì là một yếu tố nguy cơ gây dậy thì sớm ở trẻ gái. Theo De Simone M và cộng sự [8] báo cáo trẻ béo có tốc độ tăng trưởng nhanh hơn trẻ bình thường tại lứa tuổi 12,5 đối với nữ, 13 tuổi đối với nam. Theo tác giả Gad B Kletter và cộng sự thì trẻ béo phì thường cao hơn và có tuổi xương nhiều hơn trẻ bình thường trong giai đoạn dậy thì [9].

Theo nghiên cứu của tác giả Giabican E, trẻ béo có tuổi xương lớn hơn 2 lần tuổi thực và thời gian phát triển lông mu lớn hơn trẻ dậy thì sớm có cân nặng bình thường [10].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian từ lúc xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi khám của trẻ trung bình là $6,86 \pm 1,09$ tháng. Kết quả phù hợp với Lê Ngọc Duy ($9,6 \pm 1,3$ tháng) [1]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Phương Khanh tại Bệnh viện Nhi đồng 1 chỉ ra rằng, thời gian từ lúc xuất hiện triệu chứng cho đến khi khám là $10 \pm 9,25$ tháng [3].

4.1.2. Lâm sàng

Vú to (82,71%) và kinh nguyệt (11,11%) là lý do đến khám bệnh gặp nhiều nhất. Triệu chứng vú to gặp ở 6-8 tuổi (62,96%) và kinh nguyệt gặp ở trẻ trên 8 tuổi (11,11%) (bảng 1). Các triệu chứng lông mu và nhày âm đạo gặp tỷ lệ thấp. Triệu chứng vú to phù hợp với nghiên cứu của Lê Ngọc Duy (86,2%) [1] và Võ Tường Vy (68,8%) [5]. Điều này dễ lý giải bởi vì kinh nguyệt xuất hiện ở trẻ em được xem là một biểu hiện rất bất thường ở lứa tuổi này. Còn vú to ở trẻ gái là triệu chứng xảy ra sớm ở hầu hết trẻ gái dậy thì sớm và đây cũng là dấu hiệu mà bố mẹ của trẻ dễ nhận thấy nhất để đưa trẻ đi khám bệnh.

4.1.2.1. Sự phát triển của vú

Chúng tôi nhận thấy 100% trẻ gái có vú to, ở độ B2, B3 (bảng 2 và bảng 3). Trong đó độ B2 là nhiều nhất chiếm 54,32 %, B3

là: 40,7%, B4 là: 4,94 %. Độ B1, B5 không xuất hiện trong mẫu nghiên cứu. Kết quả phù hợp với Lê Ngọc Duy, Phan Thị Yên. Vú to đều gặp ở 100% trẻ gái đến khám [1], [4]. Trong giai đoạn dậy thì, do ảnh hưởng của estrogen, hormon tăng trưởng (GH) và hệ số 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 to [1].

Theo Sultan C [16] 50-60 % các ca lâm sàng dậy thì sớm chỉ có duy nhất 1 đặc tính sinh dục thứ phát xuất hiện sớm nhất hay gặp nhất là vú to. Theo Marsall WA và Tanner JM vú to B2 là triệu chứng xuất hiện đầu tiên khi dậy thì, sau khoảng 3- 6 tháng có thể xuất hiện lông mu và sau khoảng 1 năm sẽ tăng chiều cao nhanh chóng [13].

4.1.2.2. Sự xuất hiện của lông mu

Hầu hết trẻ gái không có lông mu chiếm 83,95%, còn lại P2, P3 chiếm lần lượt là 12,35% và 3,7%. Không có lông mu P4 và P5 (bảng 2 và bảng 3). Lê Ngọc Duy thấy 102 trẻ gái có lông mu chiếm 22,6%, trong khi đó số trẻ gái không có lông mu là 349 (77,4%) [1]. 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 thuộc vào từng cá thể, tính di truyền và tình trạng bệnh tật...

4.1.2.3. Sự xuất hiện kinh nguyệt

Theo nghiên cứu của chúng tôi có 9 trẻ gái xuất hiện kinh nguyệt chiếm 11,11%. Hiện tượng kinh nguyệt ở trẻ gái DTSTU thường xuất hiện sau khi phát triển tuyến vú khoảng 2 đến 3 năm, đây là mốc quan trọng để đánh dấu sự hoàn thiện ban đầu về chức năng sinh sản [13]. Trong nghiên cứu của Lê Ngọc Duy hiện tượng kinh nguyệt có 49/451

trẻ gái, chiếm 10,9% và 402/451 trẻ gái không có kinh nguyệt, chiếm 89,1% [1].

4.1.2.4. Sự phát triển chiều cao

Nghiên cứu chỉ ra chiều cao tăng so với tuổi khi đến khám là $1,67 \pm 0,24$ SD (bảng 5). Trong đó chiều cao > 2 SD chiếm 34,57%. Tốc độ tăng chiều cao trung bình 1 năm: $11,11 \pm 0,79$ cm. Kết quả này phù hợp với y văn của dậy thì sớm và của Lê Ngọc Duy, Marsall WA và Tanner JM [1], [13].

4.2. Cận lâm sàng

4.2.1. Tuổi xương

Tuổi xương trung bình $>$ tuổi thực là $21,56 \pm 2,83$ tháng (bảng 6). Kết quả này phù hợp với tiêu chuẩn chẩn đoán và phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Phương Khanh ($24,55 \pm 14,7$ tháng), với kết quả của tác giả Lê Ngọc Duy là $27,48 \pm 10,92$ tháng [1], [3]. Nghiên cứu của Giabicani. E tuổi xương lớn hơn tuổi thực ≥ 2 tuổi chỉ chiếm 30,3% [10]. Tuổi xương là tiêu chuẩn chẩn đoán và theo dõi trong quá trình điều trị DTSTU. Trong DTSTU đang tiến triển, tuổi xương thường cao hơn tuổi thực ít nhất 1 tuổi, tuy nhiên điều này cũng phụ thuộc vào thời gian từ khi khởi phát đến khi chẩn đoán, nếu thời gian này kéo dài sẽ làm cho tuổi xương và tuổi thực có sự khác biệt rõ rệt hơn [17].

4.2.2. Nồng độ LH, FSH, Estradiol trong máu

Nồng độ LH trung bình là $0,951 \pm 0,372$ UI/L (bảng 7). LH $> 0,3$ IU/L chiếm 53,09%. FSH trung bình là $3,66 \pm 1,34$ UI/L. Bên cạnh các triệu chứng lâm sàng, định lượng nồng độ LH, FSH, estradiol cơ bản ban đầu cũng rất quan trọng, trong đó LH rất có giá trị trong đánh giá dậy thì sớm [2]. Nếu giá trị LH $> 0,3$ IU/L mà các triệu chứng khác của DTSTU 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 [7], [17].

4.2.3. Đặc điểm test đồng vận GnRHa

Phần lớn bệnh nhân được chỉ định test đồng vận GnRH chiếm 87,7% (bảng 9). Tuy vậy gần 1/2 các trường hợp này có LH $> 0,3$ IU/L. Tất cả các trường hợp có LH $\leq 0,3$ đều được làm test GnRH. Nghiên cứu của chúng tôi việc chỉ định test đồng vận GnRH khá rộng rãi (1/2 trường hợp LH $> 0,3$ UI/L có làm test). Thay đổi thể chất trong thời kỳ dậy thì được kiểm soát bởi trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục, hoạt động của trục này xảy ra trước, sau đó mới ảnh hưởng đến các đặc điểm dậy thì trên lâm sàng. Trên thực tế, giá trị của GnRH rất khó đo được nên cần phải đánh giá gián tiếp thông qua việc đo nồng độ các steroid sinh dục, LH, FSH cơ bản và sau khi làm nghiệm pháp kích thích GnRH để chẩn đoán DTS [1].

Mức LH, FSH, Estradiol sau làm test kích thích GnRHa (Mục 3.10) trong nghiên cứu này cho thấy giá trị đỉnh của cả LH và FSH sau kích thích giờ đầu, giờ thứ hai và giờ thứ ba đều tăng cao trên 5 IU/L. LH đỉnh $12,59 \pm 1,201$ IU/L (> 5 IU/L với $p < 0,05$). Tỷ lệ LH/FSH: $0,853 \pm 0,18 > 0,66$ với $p < 0,05$.

Giá trị LH sau test GnRHa có giá trị cao trong chẩn đoán dậy thì sớm trung ương, còn LH thấp không loại trừ chẩn đoán [14]. Test đồng vận GnRH (GnRHa) có độ chính xác cao với LH đỉnh > 5 UI/L (bằng phương pháp miễn dịch hoá phát quang trực tiếp (ICMI) chẩn đoán dậy thì sớm trung ương với độ nhạy 76%, độ đặc hiệu 100% [6]. Giá trị LH từ 5-8 UI/L có giá trị chẩn đoán cao dậy thì sớm trung ương ở trẻ từ 3-8 tuổi [17]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi định lượng LH đỉnh sau đáp ứng bằng phương pháp miễn dịch hoá phát quang trực tiếp (ICMA), đây

là phương pháp được sử dụng rộng rãi ở các phòng xét nghiệm trên thế giới vì có nhiều ưu điểm hơn các phương pháp khác. Chúng tôi cũng sử dụng giá trị LH đỉnh sau kích thích ≥ 5 IU/L để chẩn đoán DTSTU trẻ gái [7].

4.2.4. Chiều cao tử cung

Chiều cao tử cung trung bình là $34,46 \pm 1,66$ mm. Trong đó chiều cao tử cung > 34 mm gặp 45 trẻ gái chiếm 55,56% (Bảng 10). Chúng tôi lấy giá trị chiều cao tử 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 thế giới, hơn nữa có sự khác nhau giữa các nghiên cứu này cũng dễ hiểu vì đây không phải là nghiên cứu riêng về giá trị tử cung mà chủ yếu dựa vào giá trị này để đánh giá trẻ gái DTSTU [1].

4.2.5. MRI sọ não

Có 100% các trường hợp có kết quả chụp cộng hưởng chưa phát hiện dấu hiệu bất thường, đánh giá tổn thương thực thể ở não. Chúng tôi không phát hiện được trường hợp nào bất thường. Theo Carel tỉ lệ bất thường trên MRI sọ não ở trẻ nữ dậy thì sớm trung ương khoảng 5% [7] (mục 3.11).

V. Kết luận

Qua nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên 81 trẻ nữ dậy thì sớm trung ương tại khoa Thận- Máu- Nội tiết Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2018-2019 chúng tôi rút ra kết luận sau:

5.1. Đặc điểm lâm sàng

Phần lớn (61,73%) dậy thì sớm phát hiện khi trẻ 6-8 tuổi với lý do đến khám bệnh là vú to (82,71%) và có kinh nguyệt dưới 3 tháng.

Một trăm phần trăm trẻ gái có tuyến vú giai đoạn Tanner 2 trở lên, 16,05% có lông

mu, 11,11% có kinh nguyệt và chiều cao tăng thêm $2,05 \pm 0,98$ cm.

5.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Trẻ gái có tuổi xương lớn hơn tuổi thực trung bình tại thời điểm khám bệnh là $21,9 \pm 2,71$ tháng. Hơn một nửa (55,56%) trẻ gái có chiều cao tử cung trên 34 mm. Hầu hết (87,7%) đối tượng được làm test GnRH, 100% các trường hợp LH $< 0,3$ UI/L đều được làm test GnRH. 100% đối tượng nghiên cứu là dậy thì sớm trung ương vô căn.

Tài liệu tham khảo

- [1] Le Ngọc Duy. Research on clinical, paraclinical characteristics and treatment results of central precocious puberty, Doctor of Medicine Thesis. Hanoi Medical University 2018. (In Vietnamese)
- [2] Hoang Thi Thuy Yen, Dang Thi Yen at al. Some clinical and paraclinical features of idiopathic precocious puberty in girls. National Pediatric Endocrinology Conference 2016. (In Vietnamese)
- [3] Nguyen Phuong Khanh, Huynh Thoai Loan. Characteristics of central precocious puberty cases at Children's Hospital No. 1 from 2008 to present. Medical Journal in Ho Chi Minh City. 2014;18 (Appendix No. 4):33-40. (In Vietnamese)
- [4] Phan Thi Yen, Nguyen Minh Hiep, Nguyen Van Son. Clinical and paraclinical characteristics and results of treatment of idiopathic central precocious puberty in girls at Bac Ninh Obstetrics and Pediatrics Hospital. e-ISSN: 2615-9562 TNU Journal of Science and Technology 2019; 207(14):237 - 241. (In Vietnamese)

- [5] Vo Thi Tuong Vy. Efficacy after one year of treatment of central precocious puberty patients at Children's Hospital No. 2. University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City. 35th Scientific and Technical Conference 2018. In Vietnamese
- [6] Analía Verónica Freire, María Eugenia Escobar, Mirta Graciela Gryngarten et al. High Diagnostic Accuracy of Subcutaneous Triptorelin Test Compared With GnRH Test for Diagnosing Central Precocious Puberty in Girls. *Clin Endocrinol* 2013; 78(3):398- 404. <https://10.1111/j.1365-2265.2012.04517.x>.
- [7] Carel JC, Eugster EA, Rogol A et al. Consensus statement on the use of gonadotropin - releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123(4):e752-62, <https://10.1542/peds.2008-1783>
- [8] Simone MD, Farello G, Palumbo M et al. Growth charts, growth velocity and bone development in childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19:851-857
- [9] Kletter GB , Klein KO, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila)* 2015; 54(5):414-24. <https://10.1177/0009922814541807>
- [10] Giabicani E, Allali S, Durand A et al. Presentation of 493 Consecutive Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Single-Center Study. *PLoS One* 2013; 8(7):e70931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070931>
- [11] Glisanz. V, Ratib O. Hand bone age: A Digital Atlas of Skeletal Maturity. ISBN 3-540-20951-4 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Library of Congress Control Number: 2004114078.
- [12] Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M et al. Treated and untreated women with idiopathic central precocious puberty: BMI, evolution metabolic outcome and general health between third and fifth decades. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015; 100(4):1445-1451. <https://10.1210/jc.2014-3748>.
- [13] Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girl. *Arch Dis Child* 1969; 44(235):291-303. <https://10.1136/adc.44.235.291>
- [14] Mogensen SS et al. Diagnostic work up of 449 consecutive girl who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5):1393-401. <https://10.1210/jc.2010-2745>
- [15] Nirupama KDS, Tschirhart J. Puberty-Defining normal and understanding abnormal. *Current Treatment option in pediatric* 2016; 2(3):121-130.
- [16] Sultan C et al. Clinical expression of precocious puberty in girls. *Endocr Dev* 2012; 22:84-100. <https://10.1159/000334304>. Epub 2012 Jul 25.
- [17] Tanner JM et al. Prediction of adult height from height and bone in childhood. *Archives of disease in childhood* 1983; 58:767 -776.