

## Research Paper

# Effect of Growth Hormone Therapy on Height in Children with Growth Hormone Deficiency

Vu Chi Dung<sup>1\*</sup>, Nguyen Thi Hang<sup>1</sup>, Nguyen Thu Ha<sup>1</sup>,  
Do Thi Thanh Mai<sup>1</sup>, Bui Phuong Thao<sup>1</sup>, Nguyen Ngoc Khanh<sup>1</sup>,  
Can Thi Bich Ngoc<sup>1</sup>, Nguyen Trong Thanh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Vietnam National Children's Hospital, 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 20 July 2021

Revised 30 July 2021; Accepted 15 September 2021

## Abstract

Growth Hormone Deficiency (GHD) is a common cause of short stature, treated with the standard regimen of subcutaneous synthetic growth hormone (GH). Patients typically achieve a maximum height velocity in the first year of treatment, which then tapers shortly after treatment is stopped.

**Objective:** To describe long-term outcomes of patients with GHD treated with rhGH.

**Methods:** The study described clinical feature, laboratory indexes and clinical outcomes of 4 patients with growth hormone deficiency aged 17 - 111 months at the Viet Nam National Children's Hospital. All patients presented with short stature (< -4 SDS for age and sex); basal hormone levels showed low serum IGF1, GH; skeletal wrist age was younger than chronologic age; cranial MRI revealed no masses (2 patients), one patient have a small pituitary gland and one patient don't have the pituitary gland. GH supplementation was started and pursued for 2 - 6 years.

**Results:** Dramatically increased height velocity: 14 - 18 cm in the first year, gradually decreased in the following years. Significant catch-up growth occurred in all of them after 3 - 5 years.

**Conclusion:** Short stature was the main clinical symptom of children on set GHD, in this case series. Early initiation of GH treatment in children with GHD improves their chance of achieving their normal height velocity.

*Keywords:* growth hormone deficiency, short stature in children

\* Corresponding author.

E-mail address: dungvu@nch.org.vn

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i5.362>

# Cải thiện chiều cao ở trẻ thiếu hụt hormon tăng trưởng được điều trị bằng hormon thay thế

Vũ Chí Dũng<sup>1\*</sup>, Nguyễn Thị Hằng<sup>1</sup>, Nguyễn Thu Hà<sup>1</sup>,  
Đỗ Thị Thanh Mai<sup>1</sup>, Bùi Phương Thảo<sup>1</sup>, Nguyễn Ngọc Khánh<sup>1</sup>,  
Cần Thị Bích Ngọc<sup>1</sup>, Nguyễn Trọng Thành<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bệnh viện Nhi Trung ương, 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 20 tháng 7 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 30 tháng 7 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 15 tháng 9 năm 2021

## Tóm tắt

Thiếu hormon tăng trưởng là nguyên nhân thường gặp gây tầm vóc thấp, được điều trị bằng phác đồ thay thế hormon tăng trưởng tái tổ hợp tiêm dưới da. Bệnh nhân thường đạt được vận tốc chiều cao tối đa trong năm đầu điều trị, sau đó sẽ giảm dần trong những năm sau cho đến khi ngừng điều trị.

**Mục tiêu:** Nhận xét kết quả điều trị lâu dài ở các bệnh nhân sử dụng GH tái tổ hợp.

**Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị 4 bệnh nhân thiếu hụt hormon tăng trưởng được bắt đầu điều trị hormon tái tổ hợp thay thế ở tuổi 17 - 111 tháng tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tất cả bệnh nhân tại thời điểm bắt đầu điều trị đều có tầm vóc thấp (< -4SDS theo tuổi và giới), nồng độ IGF1, GH thấp hơn so với chuẩn, tuổi xương thấp hơn so với tuổi thực. Phim chụp MRI sọ não không phát hiện khối bất thường đối với 2 bệnh nhân đầu, 1 bệnh nhân có tuyến yên nhỏ và 1 bệnh nhân không có tuyến yên. Phác đồ hormon thay thế đã được điều trị trong vòng 2 - 6 năm.

**Kết quả:** Tốc độ tăng chiều cao được cải thiện sau điều trị: 14 - 18 cm trong năm đầu tiên, giảm dần trong các năm tiếp theo. Trẻ bắt kịp tốc độ tăng trưởng bình thường theo WHO sau 3 - 5 năm điều trị.

**Kết luận:** Tầm vóc thấp là triệu chứng lâm sàng chính. Điều trị hormon thay thế sớm trên trẻ bị GHD giúp trẻ có được tốc độ tăng trưởng chiều cao bình thường.

*Từ khóa:* thiếu hormon tăng trưởng, lùn ở trẻ em

## I. Đặt vấn đề

Thiếu hụt hormon tăng trưởng là nguyên nhân thường gặp gây tình trạng lùn ở trẻ em do tuyến yên không sản xuất đủ hormon tăng trưởng. Tỷ lệ mắc thiếu hụt hormon tăng

trưởng dao động ở các nước khác nhau trong các báo cáo, trung bình từ 1/3500 đến 1/4000 trẻ [1]. Nếu không được điều trị, chiều cao khi trưởng thành ở trẻ nam chỉ đạt 134 - 146cm, ở trẻ nữ chỉ đạt 128 - 134cm [2]. Chiều cao thấp dẫn đến khởi phát sớm các vấn đề tâm lý nghiêm trọng, tăng nguy cơ mắc các bệnh chuyển hóa khác. Mục tiêu: đánh giá hiệu quả tăng trưởng chiều cao ở trẻ thiếu hụt hormon

\* Tác giả liên hệ

E-mail address: dungvu@nch.org.vn

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i5.362>

tăng trưởng được điều trị bằng hormon thay thế. Qua bài viết này, chúng tôi báo cáo đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị trên 4 bệnh nhân được chẩn đoán thiếu hụt hormon tăng trưởng, quá trình điều trị liệu pháp hormon thay thế mang lại hiệu quả cao.

## II. Đối tượng và phương pháp

*2.1. Đối tượng:* 4 bệnh nhân được chẩn đoán thiếu hụt hormon tăng trưởng dựa trên các tiêu chuẩn theo hướng dẫn của Hội các nhà nội tiết lâm sàng Hoa Kỳ năm 2003 [3] và Hội Nội tiết Nhi khoa Hoa Kỳ [4]:

- Lâm sàng:

+ Trẻ có chiều cao < - 2SD so với quần thể cùng tuổi, cùng giới (đã loại trừ những nguyên nhân gây chậm tăng trưởng khác: suy giáp trạng bẩm sinh, bệnh mạn tính, hội chứng Turner).

+ Chiều cao dự báo dưới -1.5SD so với chiều cao trung bình của bố mẹ.

+ Chiều cao dưới - 2SD và tốc độ tăng trưởng chiều cao dưới -1SD trong vòng 1 năm hoặc độ lệch chuẩn chiều cao giảm trên 0.5SD/ 1 năm ở trẻ trên 2 tuổi.

+ Trong trường hợp không có tầm vóc thấp, tốc độ tăng trưởng chiều cao dưới - 2SD trong vòng 1 năm hoặc dưới -1.5SD trong vòng 2 năm.

+ Dấu hiệu lâm sàng như: hạ glucose máu, vàng da kéo dài, dương vật nhỏ ở trẻ sơ sinh.

- Cận lâm sàng:

+ Nghiệm pháp kích thích GH với nồng độ GH đỉnh trong huyết tương < 10ng/ml.

+ Nồng độ IGF1 và/hoặc IGFBP3 dưới -2SD so với quần thể bình thường cùng tuổi và giới.

+ X-quang tuổi xương: chậm hơn so với tuổi thực.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của 4 bệnh nhân được chẩn đoán thiếu hụt hormon tăng trưởng. Tất cả các bệnh nhân được thăm khám lâm sàng: đánh giá các chỉ số nhân trắc: chiều cao, cân nặng, BMI...được thực hiện các xét nghiệm cận lâm sàng như hóa sinh và chẩn đoán hình ảnh. Các bệnh nhân được điều trị với liều GH tái tổ hợp thay thế 0.02 - 0.035 mg/kg/ngày, tiêm dưới da hàng ngày vào buổi tối, được theo dõi, đánh giá đáp ứng điều trị và tác dụng phụ qua thăm khám lâm sàng (cân nặng, cao, BMI, các triệu chứng cơ năng như đau đầu, các triệu chứng thực thể như thăm khám hệ xương, cột sống... và xét nghiệm (IGF1, chức năng giáp, gan, thân...) mỗi 3 - 6 tháng; tuổi xương, X-quang xương cột sống, khớp háng mỗi 6 - 12 tháng. Đối chiếu điều trị và sau điều trị các chỉ số nhân trắc mỗi 6 - 12 tháng.

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương.

## III. Kết quả

### 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bốn bệnh nhân trong đó có 2 trẻ trai và 2 trẻ gái, được chẩn đoán sớm nhất 17 tháng và muộn nhất thời điểm 111 tháng, chiều cao thời điểm chẩn đoán thấp nhất -8.9 SDS và cao nhất là - 4.36 SDS. Cả 4 bệnh nhân được làm các xét nghiệm hóa sinh và chẩn đoán hình ảnh. Ba bệnh nhân được chẩn đoán thiếu hụt hormon tăng trưởng đơn thuần và 1 bệnh nhân được chẩn đoán thiếu hụt hormon tăng trưởng phối hợp (suy giáp). Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng được trình bày chi tiết tại bảng 1.

**Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

<b>Yếu tố</b>	<b>Bệnh nhân</b>			
	<b>Ca bệnh 1</b>	<b>Ca bệnh 2</b>	<b>Ca bệnh 3</b>	<b>Ca bệnh 4</b>
Giới	Nam	Nam	Nữ	Nữ
Tuổi bắt đầu điều trị (T0 - tháng)	47	75	111	17
Chiều cao T0 theo WHO	85cm	94 cm	79 cm	59 cm
	-4.36 SDS	-4.64 SDS	-8.9 SDS	-7.1 SDS
Cân nặng T0 theo WHO	13 kg	14.5 kg	9 kg	6 kg
	-2.01SDS	-3.53SDS	- 16 SDS	-3 SDS
Bộ mặt suy yên	Không	Có	Có	Có
Nồng độ Gh tĩnh/động (ng/ml)	2.16/2.5	0.525/2.56	0.03/ 0.031	
Nồng độ Gh đỉnh test kích thích (ng/ml)				0.113
Nồng độ IGF1 (ng/ml)	42	128	52.9	<25
Tuổi xương T0 (tháng)	36	24	24	6
Tổn thương trên MRI	Không	Không	Tuyến yên nhỏ	Không có tuyến yên
Chẩn đoán thiếu hụt GH đơn thuần hay phối hợp	Đơn thuần	Đơn thuần	Phối hợp suy giáp: TSH: 1.0 mIU/l FT4: 4.24 pmol/l	Đơn thuần

WHO: World Health Organization - Tổ chức Y tế Thế giới; SDS: Standard Deviation Score: điểm lệch chuẩn, T0: thời điểm bắt đầu điều trị

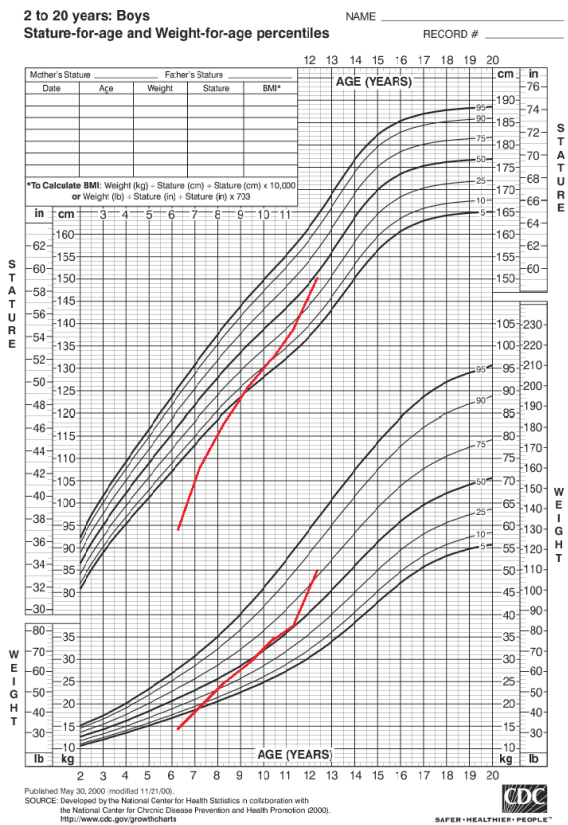
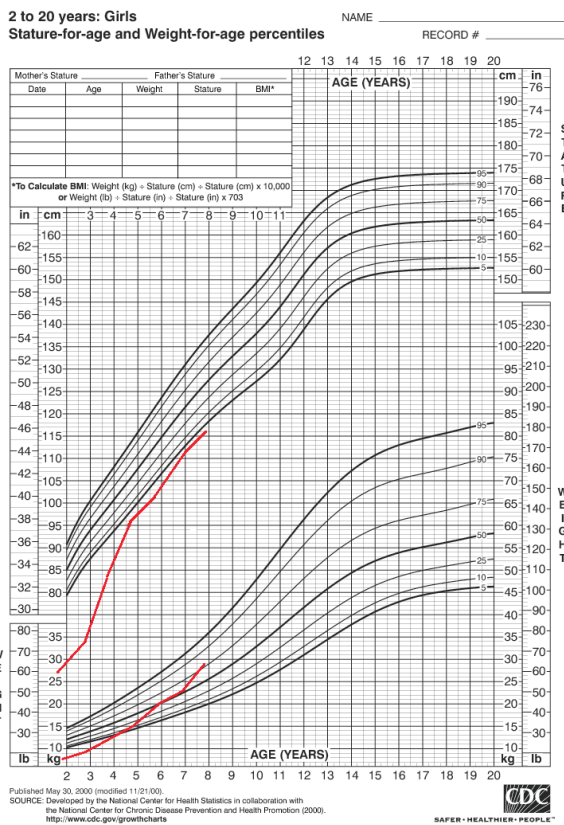
### 3.2. Kết quả điều trị

Bốn bệnh nhân được điều trị trong thời gian 2 - 6 năm, tốc độ tăng trưởng tăng chiều cao lớn nhất trong năm đầu: 14 - 18 cm và giảm dần trong các năm tiếp theo. Hai bệnh nhân bắt kịp tốc độ tăng trưởng bình thường theo WHO sau 3 năm điều trị. Một bệnh nhân bắt kịp sau 5 năm điều trị. Có 1 bệnh nhân dừng thuốc do tác dụng phụ là cong vẹo cột sống nhẹ. Chi tiết được trình bày trong bảng 2 và hình 1.

**Bảng 2. Kết quả điều trị**

<b>Yếu tố</b>	<b>Bệnh nhân</b>			
	<b>Ca bệnh 1</b>	<b>Ca bệnh 2</b>	<b>Ca bệnh 3</b>	<b>Ca bệnh 4</b>
Thời gian điều trị ( năm)	4	6	2	6
Liều điều trị (mg/kg/ngày)	0.03 – 0.035	0.025 – 0.03	0,02 – 0,023	0.025 – 0.028
Chiều cao cuối thời điểm đánh giá theo WHO	119 cm	150.3 cm	113.5 cm	116 cm
	-1.5 SDS	-0.2 SDS	-5.26 SDS	-1.49 SDS

Yếu tố		Bệnh nhân			
		Ca bệnh 1	Ca bệnh 2	Ca bệnh 3	Ca bệnh 4
Cân nặng cuối theo WHO		25 kg -0.19 SDS	50 kg 0.75 SDS	22.4 kg - 3.7 SDS	28.9 kg 0.74 SDS
Chênh lệch tuổi thực và tuổi xương (năm)		2	0	3	2
Tác dụng không mong muốn		Cong vẹo cột sống	Không	Không	Không
Tăng chiều cao (cm)	Năm thứ nhất	14.5	14	18	14
	Năm thứ hai	5.5	10	6.5	10
	Năm thứ ba	6.5	7.5		13
	Năm thứ tư	7.5	6.5		5
	Năm thứ năm		6.5		8
	Năm thứ sáu		11		9



Hình 1. Biểu đồ tăng trưởng của ca bệnh số 2 (bên phải) và ca bệnh số 4 (bên trái)

#### IV. Bàn luận

Thiếu hụt hormon tăng trưởng là bệnh lý thiếu hụt hormon GH do tuyến yên bài tiết. Thiếu hụt này có thể xảy ra đơn thuần hoặc phối hợp các hormon khác của tuyến yên. Lâm sàng của bệnh đa dạng và phụ thuộc từng lứa tuổi: đối với lứa tuổi sơ sinh, các biểu hiện của bệnh có thể là hạ glucose máu, hạ nhiệt độ, dương vật nhỏ. Trong khi đó, biểu hiện chính của bệnh ở tuổi lớn hơn là lùn và bất thường về hình thể.

Năm 1985, FDA đã chấp thuận GH tái tổ hợp của Genentech được sử dụng trong điều trị bệnh nhân thiếu hụt hormon tăng trưởng ở trẻ em [5]. Từ đó đến nay, liệu pháp thay thế hormon tăng trưởng tái tổ hợp đã được sử dụng và chứng minh được tính an toàn và hiệu quả [6].

Trong bài này, chúng tôi báo cáo 4 bệnh nhân lùn, 1 bệnh nhân được đưa đến khám từ rất sớm (17 tháng). Trong đó, 3 bệnh nhân được chẩn đoán: thiếu hụt hormon tăng trưởng đơn độc và 1 bệnh nhân được chẩn đoán thiếu hormon tăng trưởng phối hợp; các bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp hormon tái tổ hợp thay thế với liều thấp 0.02 mg/kg/ngày - 0.03 mg/kg/ngày, tiêm dưới da hàng ngày. Cả 4 bệnh nhân đều cải thiện tốc độ tăng trưởng chiều cao trong những năm sau điều trị, đặc biệt trong năm đầu tốc độ tăng trưởng chiều cao đạt 14 - 18 cm/năm. Tốc độ tăng trưởng chiều cao có xu hướng giảm dần trong những năm tiếp theo. Ngoài ra, điều trị hormon tăng trưởng cải thiện cân nặng của bệnh nhân, giúp tuổi xương bắt kịp tuổi thực. Có 1 bệnh nhân dừng điều trị do cong vẹo cột sống nhẹ; sau khi theo dõi 4 tháng, bệnh nhân không đau lưng, đi lại bình thường.

Trong các nghiên cứu trên thế giới, tốc độ tăng trưởng tăng từ 2 - 4cm/năm trước điều

trị lên 10-12cm/năm đầu sau điều trị, 7 - 9cm/năm thứ hai và năm thứ ba sau điều trị [7]. Tốc độ tăng trưởng chiều cao cải thiện từ -3,9SDS lên -2,6SDS theo WHO sau 6 năm điều trị [8]. Các nghiên cứu cũng chỉ ra tốc độ tăng trưởng chiều cao phụ thuộc nhiều yếu tố như: mức độ nặng (nồng độ GH đỉnh thời điểm chẩn đoán), tuổi bắt đầu điều trị, liều điều trị hay chiều cao di truyền của bố mẹ... Tại Việt Nam, các nghiên cứu còn nhỏ với số lượng bệnh nhân không nhiều, thời gian điều trị ngắn hoặc các báo cáo ca bệnh, loạt ca bệnh.

Trong báo cáo của chúng tôi, tại thời điểm chẩn đoán, chiều cao của 4 bệnh nhân đều <-4 SDS theo WHO, có 2 bệnh nhân có chiều cao < -7 SDS. Sau 3 năm điều trị, chiều cao 2 bệnh nhân đầu tiên đã bắt kịp được tốc độ tăng trưởng bình thường theo WHO. Sau 5 năm, bệnh nhân thứ 4 có chiều cao tại thời điểm chẩn đoán thấp nhiều đã bắt kịp tốc độ tăng trưởng; bệnh nhân thứ 3 có suy yếu phối hợp suy giáp chưa bắt kịp tốc độ tăng trưởng trong 2 năm đầu điều trị. Các bệnh nhân có nồng độ GH tĩnh, động < 5ng/ml, sau năm đầu điều trị mỗi bệnh nhân tăng 14 - 18cm, 5 - 13cm trong mỗi năm tiếp theo. Kết quả này phù hợp các nghiên cứu trên thế giới, với giả thuyết tốc độ tăng trưởng chiều cao trong những năm sau thấp hơn so với năm đầu do sự xuất hiện của kháng thể chống lại GH tái tổ hợp. Vì vậy, chúng tôi tin rằng báo cáo này có ý nghĩa trong việc bổ sung vào y văn là việc sử dụng GH tái tổ hợp là an toàn và hiệu quả.

#### IV. Kết luận

Chúng tôi trình bày 4 bệnh nhân bị thiếu hụt hormon tăng trưởng có chiều cao tại thời điểm chẩn đoán <- 4SDS theo WHO được điều trị thay thế bằng GH tái tổ hợp tiêm dưới da hàng ngày. Báo cáo cho thấy thuốc có hiệu

quả và an toàn, tốc độ tăng trưởng chiều cao lớn nhất trong năm đầu 14 - 18cm/năm và giảm dần trong các năm sau; một bệnh nhân có cong vẹo cột sống nhẹ sau 4 năm điều trị nhưng không cần can thiệp. Tuy nhiên, cần có các nghiên cứu lớn hơn tại Việt Nam để khẳng định tính hiệu quả và an toàn của thuốc.

### Tài liệu tham khảo

- [1] Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet Lond Engl* 2004;363(9425):1977-1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16413-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16413-1)
- [2] Takeda A, Cooper K, Bird A et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(42):1-209. <https://doi.org/10.3310/hta14420>
- [3] Gharib H, Cook DM, Saenger PH et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children--2003 update. *Endocr Pract* 2003;9(1):64-76. <https://doi.org/10.4158/EP.9.1.64>
- [4] Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016;86(6):361-397. <https://doi.org/10.1159/000452150>
- [5] Ayyar VS. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15(3):S162-S165. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.84852>
- [6] Hou L, Luo X, Du M et al. Efficacy and safety of recombinant human growth hormone solution in children with growth hormone deficiency in China: a multicenter trial. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2009;47(1):48-52.
- [7] Korpál-Szczyrska M, Dorant B, Kamińska H et al. Evaluation of final height in patients with pituitary growth hormone deficiency who were treated with growth hormone replacement. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2006;12(1):31-34.
- [8] Salah N, Abd El Dayem S.M, El Mogy F et al. Egyptian growth hormone deficient patients: demographic, auxological characterization and response to growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26(3-4):257-269. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0091>