

ĐÁP ÁN CASE 21

Thiếu hụt hormone tăng trưởng

Tóm tắt: : Trẻ nam 8 tuổi không có tiền sử, bệnh sử gì đặc biệt và khám thấy trẻ có chậm tăng trưởng.

- **Chẩn đoán có khả năng nhất:** Thiếu hụt hormone tăng trưởng.
- **Các xét nghiệm chẩn đoán tốt nhất:** Các xét nghiệm sàng lọc có thể bao gồm công thức máu, máu lắng, điện giải và các xét nghiệm hóa sinh thông thường, tổng phân tích nước tiểu, chức năng tuyến giáp, yếu tố tăng trưởng giống insulin 1 (IGF-1; insulin like growth factor-1), protein gắn kết IGF loại 3 (IGF-BP3); x-quang tuổi xương và công thức nhiễm sắc thể (nếu là trẻ nữ)
- **Liệu pháp điều trị tốt nhất:** Hormon tăng trưởng thay thế đường tiêm.

PHÂN TÍCH

Mục tiêu

1. Hiểu những nguyên nhân thường gặp gây chậm tăng trưởng ở trẻ em.
2. Đề cao các chiến lược đánh giá cho các dạng khác nhau của thất bại tăng trưởng.
3. Tìm hiểu các lựa chọn điều trị cho những nguyên nhân phổ biến gây chậm tăng trưởng ở trẻ em.

Đặt vấn đề

Bệnh nhân này về cơ bản đã ngừng phát triển hoặc tốc độ phát triển thấp hơn so với mong đợi. Trẻ không có vấn đề bệnh lý gì và khám lâm sàng bình thường. Bố mẹ trẻ đều cao và không dậy thì muộn. Một đánh giá để xác định nguyên nhân dẫn đến thất bại tăng trưởng của trẻ là phù hợp.

Tiếp cận

Thiếu hụt hormone tăng trưởng

ĐỊNH NGHĨA

Tuổi xương: Sự phát triển xương ở trẻ em xảy ra theo một trình tự có thể đoán trước. X-quang xương cổ tay trái ở trẻ trên 2 tuổi (hoặc khớp gối ở trẻ nhỏ hơn) được so sánh với “bình thường” để xác định tuổi xương so với tuổi thực, qua đó cho phép ước tính tiềm năng phát triển còn lại của xương.

Chậm tăng trưởng thể chất lạnh tính: Tình trạng mà một trẻ khỏe mạnh tăng trưởng chậm hơn so với dự kiến, có một hoặc cả hai bố mẹ đều chậm

dậy thì và cuối cùng vẫn đạt được chiều cao trưởng thành bình thường. Trong trường hợp này, “tuổi xương” tương đương với “tuổi cao”.

Tâm vóc thấp có tính chất gia đình: Một tình trạng mà một trẻ thấp được sinh ra bởi bố mẹ có tâm vóc thấp mà có thời gian phát triển tuổi dậy thì bình thường.

Tuổi cao: Tuổi mà chiều cao đo được của trẻ ở bách phân vị thứ 50.

Tâm vóc thấp vô căn: Tình trạng chẩn đoán tâm vóc thấp của trẻ không thể tìm được căn nguyên

TIẾP CẬN LÂM SÀNG

Rất nhiều cha mẹ bắt đầu lo lắng liệu rằng con họ có thấp hơn đáng kể so với bạn bè đồng trang lứa hay không. Có rất nhiều căn nguyên có thể dẫn đến tâm vóc thấp ở trẻ. Tiền sử tăng trưởng và xã hội (để xác định thất bại trong tăng trưởng liên quan đến tâm lý – xã hội), khám lâm sàng và các xét nghiệm sàng lọc thường giúp xác định nguyên nhân của vấn đề này.

Trong năm đầu tiên, tốc độ tăng trưởng của trẻ xấp xỉ khoảng 23-28 cm/năm. Tốc độ này giảm còn khoảng 7.5 đến 13 cm mỗi năm khi trẻ được 1-3 tuổi. Cho đến khi dậy thì, mỗi năm trẻ cao thêm khoảng 4.5 đến 7 cm. Trong giai đoạn dậy thì, mỗi năm trẻ nữ tăng 8-9 cm trong khi trẻ nam tăng 10-11 cm. Vào khoảng 24 tháng, hầu hết trẻ có tăng trưởng ổn định trong một khoảng bách phân vị và duy trì ở đó cho đến hết thời thơ ấu của chúng. Những sai lệch đáng kể so với những kỳ vọng cảnh báo các bác sĩ lâm sàng về các vấn đề tăng trưởng tiềm ẩn. (Nghĩa là rơi ra khỏi đường cong của chúng).

Chậm tăng trưởng thể chất lạnh tính là nguyên nhân thường gặp dẫn đến tâm vóc thấp. Những trẻ này không có bệnh sử hay khám lâm sàng bất thường. Ngược lại với trẻ thiếu hụt hormone tăng trưởng, trẻ có chậm tăng trưởng thể chất lạnh tính có **tốc độ phát triển bình thường.** Tuy nhiên chúng thường có tiền sử gia đình với một hoặc cả hai bố mẹ chậm dậy thì mà vẫn đạt chiều cao trưởng thành bình thường (“late bloomers”). Trẻ thấp sinh ra trong gia đình có tiền sử kinh điển về dậy thì muộn thường không cần đánh giá về mặt xét nghiệm hay x-quang. Đôi khi, tuổi xương có vai trò giúp trấn an bệnh nhân và gia đình rằng sự phát triển của xương vẫn còn nhiều và trẻ sẽ đạt được chiều cao bình thường. Đối với một số trẻ này, tiêm testosterone sẽ đẩy nhanh những thay đổi ở tuổi dậy thì, cái mà cuối cùng cũng sẽ tự xảy ra dù không điều trị. Tham khảo ý kiến bác sĩ nội tiết nhi có thể hữu ích.

Trẻ được sinh ra bởi bố mẹ có chiều cao thấp thì thường thấp (**tâm vóc thấp có tính chất gia đình**). Đường cong tăng trưởng cho thấy sự tăng trưởng song song với một đường tăng trưởng nằm ngay hoặc dưới bách phân vị thứ 3 đến thứ 5. Các xét nghiệm và x-quang thường không cần thiết, **tuổi xương tương đương với tuổi thực** cho biết không có tiềm năng tăng trưởng thêm.

Chiều cao cuối cùng của trẻ được ước tính dựa trên chiều cao của bố mẹ; ở trẻ nam bằng $(\text{chiều cao của bố (cm)} + \text{chiều cao của mẹ (cm)} + 13) / 2$; ở trẻ nữ bằng $(\text{chiều cao của bố (cm)} + \text{chiều cao của mẹ (cm)} - 13) / 2$. Việc chẩn đoán được chỉ định ở trẻ có tầm vóc thấp có tính chất gia đình.

Thiếu hụt hormone tăng trưởng (GH) xảy ra ở khoảng 1/4000 trẻ ở độ tuổi học đường. Những trẻ này có **tốc độ tăng trưởng chậm, thường rơi ra khỏi đường cong tăng trưởng bình thường** (ngược lại với trẻ chậm tăng trưởng lành tính – đường cong tăng trưởng song song với đường tăng trưởng ở bách phân vị thứ 3 đến thứ 5). Khám lâm sàng, trẻ thường nhìn trẻ hơn so với tuổi và trông mũm mĩm (tuổi cân nặng > tuổi cao). **Tuổi xương bị trì hoãn** cho thấy tiềm năng bắt kịp tăng trưởng. Các xét nghiệm sàng lọc GH bao gồm định lượng IGF-1 huyết thanh hoặc somatomedin C và IGF-BP3. Chẩn đoán xác định thường đòi hỏi test kích thích GH, được đọc bởi bác sĩ nội tiết nhi. Liệu pháp hormone thay thế bao gồm tiêm GH vài lần mỗi tuần cho tới khi trẻ đạt chiều cao trưởng thành tối đa.

Những dấu hiệu cho thấy sự thất bại trong tăng trưởng có thể do những căn nguyên tiềm ẩn mà chưa được đề cập đến bao gồm **kém ăn, giảm cân, đau bụng hoặc tiêu chảy, sốt không rõ lý do, đau đầu hoặc nôn, tăng cân không tương xứng với chiều cao hoặc các đặc điểm bất thường hình thái**. Các xét nghiệm sàng lọc bao gồm CBC (đánh giá thiếu máu), máu lắng (viêm mạn tính), điện giải (đánh giá tình trạng toan hoặc bất thường về thận), các xét nghiệm sinh hóa chung (viêm gan, suy chức năng gan), tổng phân tích nước tiểu (nhiễm trùng, bệnh thận), chức năng tuyến giáp (suy giáp), IGF-1 và IGF-BP3 (thiếu hụt hormon tăng trưởng) và xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể nếu là trẻ nữ (hội chứng Turner). Trẻ có thất bại tăng trưởng không do nội tiết, chuyển hóa hoặc giải thích bằng chẩn đoán khác thì được phân loại là tầm vóc thấp vô căn.

Câu hỏi lượng giá

- 21.1 Một trẻ nam 8 tuổi có tầm vóc thấp, bắt đầu tăng cân một chút so với năm ngoái, ít hoặc không có năng lượng, ngủ nhiều hơn bình thường và than lạnh. Đường cong tăng trưởng của trẻ rơi từ bách phân vị thứ 50 đến 5 nhưng cân nặng tăng và đạt bách phân vị thứ 90. Khám lâm sàng thấy trẻ béo phì, vể mặt non nớt, tóc mỏng và phản xạ chậm. Bước tiếp theo phù hợp nhất cho bệnh nhân này là gì?
- A. Đo tải lượng virus EBV
 - B. Đánh giá chức năng tuyến giáp.
 - C. Trấn an người mẹ rằng con của cô ấy phát triển tiền dậy thì bình thường.
 - D. Xác định tuổi xương.
 - E. Định lượng nồng độ somatomedin C.
- 21.2 Trẻ nam 16 tuổi than phiền rằng cậu là chàng trai thấp nhất trong lớp. Trẻ có tiền sử bình thường và mặc dù luôn nhỏ hơn một chút so với tuổi, cậu thật sự nhận thấy rằng mình tụt lại hẳn so với các bạn đồng trang lứa trong 2 năm qua. Phân độ Tanner của trẻ ở giai đoạn 3 và chiều cao ở bách phân vị thứ 5. Bố của cậu bắt đầu dậy thì vào năm 16 tuổi và hoàn thành sự phát triển của mình năm 19 tuổi. Hiện ông ấy cao 6 ft 2 (~190cm). Mẹ trẻ bắt đầu dậy thì năm 10 tuổi và có kinh đầu năm 13 tuổi, chiều cao của bà hiện tại là 5 ft 4 (164,6 cm). Can thiệp nào sau đây là biện pháp đơn can thiệp phù hợp nhất?
- A. Phân tích nhiễm sắc thể
 - B. Xét nghiệm chức năng gan
 - C. Đánh giá tuổi xương
 - D. Định lượng somatomedin C
 - E. Chuyển khám nội tiết nhi
- 21.3 Trẻ nữ 17 tuổi, cao 4 ft 10 (~147 cm). Chiều cao của bố và mẹ cô ấy lần lượt là 5 ft 10 (~ 178 cm) và 5 ft 5 (165cm). Tiền sử của cô ấy đáng chú ý với tầm vóc thấp kéo dài và phẫu thuật tim lúc 1 tuổi. Hiện cô vẫn chưa có kinh nguyệt. Hành động nào sau đây là thích hợp nhất?
- A. Phân tích nhiễm sắc thể
 - B. Chuyển khám nội tiết nhi
 - C. Định lượng nồng độ testosterone
 - D. Xét nghiệm chức năng tuyến giáp
 - E. Siêu âm ổ bụng

- 21.4 Bạn thấy một cậu bé 14 tuổi hiện đang sống trong trung tâm giam giữ trẻ vị thành niên do đã đốt phá một tòa nhà bỏ hoang. Trẻ cao, mảnh khảnh, nhẹ cân và có đôi chân đặc biệt dài. Tinh hoàn 2 bên nhỏ so với tuổi và dương vật có vẻ nhỏ. Mẹ trẻ cho biết trẻ gặp khó khăn trong việc đọc, đánh vần và làm toán từ rất sớm nhưng hiện tại cậu gặp khó khăn trong tất cả các lớp học. Xét nghiệm chẩn đoán nào sau đây có khả năng nhất giúp xác định vấn đề của trẻ?
- A. Phân tích nhiễm sắc thể
 - B. Chuyển khám nội tiết nhi
 - C. Định lượng nồng độ testosterone
 - D. Xét nghiệm chức năng tuyến giáp
 - E. Siêu âm ổ bụng

ĐÁP ÁN

- 21.1 **B.** Trẻ này có những triệu chứng điển hình của suy giáp mắc phải. Tuổi xương có thể bị trì hoãn nhưng những xét nghiệm về chức năng tuyến giáp là cần thiết để xác định chẩn đoán. Điều trị bằng hormon giáp thay thế có thể giải quyết các triệu chứng này và trẻ sẽ lấy lại được tăng trưởng bình thường.
- 21.2 **C.** Bệnh nhân này khả năng cao nhất có chậm tăng trưởng lành tính giống người cha. Tuổi xương có thể trì hoãn cho thấy còn tiềm năng tăng trưởng. Trẻ cuối cùng sẽ bước vào giai đoạn dậy thì, nhưng ảnh hưởng về mặt tâm lý xã hội của tầm vóc thấp hơn và ngoại hình chưa trưởng thành so với các bạn có thể dẫn đến quyết định điều trị. Việc tiêm testosterone hàng tháng sẽ bắt đầu quá trình dậy thì mà không làm thay đổi tiềm năng tăng trưởng cuối. Bác sĩ nội tiết nhi có thể được yêu cầu để hỗ trợ.
- 21.3 **A.** Phân tích nhiễm sắc thể có khả năng cao nhất chỉ ra hội chứng Turner trên bệnh nhân này. Phẫu thuật có thể để điều trị hẹp động mạch chủ. Những đặc điểm phổ biến của hội chứng Turner bao gồm, kiểu hình nữ, tầm vóc thấp, cơ quan sinh dục nữ tính, loạn dưỡng sinh dục (buồng trứng bị thay thế bởi các dải xơ gây ức chế phát triển của trứng), ngực rộng, tóc mọc thấp, có nếp gấp da cổ và phù bạch huyết bẩm sinh ở bàn tay và bàn chân. Một số trẻ mắc hội chứng Turner có thể hưởng lợi từ liệu pháp GH.
- 21.4 **A.** Những trẻ trai mắc hội chứng Klinefelter thường cao so với tuổi, tinh hoàn 2 bên nhỏ hơn bình thường và có vẻ chắc và xơ hóa. Khám lâm sàng có thể phát hiện dáng người cao, mảnh khảnh và nhẹ cân (eunuchoid body habitus) và giảm tỉ lệ phần trên so với phần dưới cơ thể. Chẩn đoán xác định dựa vào phân tích nhiễm sắc thể.

Đúc Kết Lâm Sàng

- ▶ Chậm tăng trưởng lành tính là tình trạng trẻ khỏe mạnh có tăng trưởng chậm hơn so với dự kiến và ít nhất một hoặc cả 2 bố mẹ có chậm dậy thì nhưng đạt chiều cao cuối bình thường khi trưởng thành. Tăng trưởng song song với đường cong tăng trưởng ở bách phân vị thứ 3 hoặc 5. Tuổi xương bị trì hoãn.
- ▶ Tầm vóc thấp có tính chất gia đình là tình trạng trẻ thấp được sinh ra bởi bố mẹ thấp nhưng thời gian phát triển dậy thì bình thường.
- ▶ Tầm vóc thấp vô căn bao gồm trẻ có tầm vóc thấp mà không thể tìm thấy chẩn đoán nào phù hợp hơn.
- ▶ Thiếu hụt hormone tăng trưởng là tình trạng thiếu hụt bài tiết GH dẫn tới thất bại tăng trưởng, trì hoãn tuổi xương. Trẻ sẽ bắt kịp tăng trưởng khi điều trị thay thế GH.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Moshang T, Grimberg A. Neuroendocrine disorders. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD, Jones MD, eds. *Oski's Pediatrics: Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:2097-2103.
- Parks JS, Felner EI. Hypopituitarism. In: Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007:2293-2299.
- Plotnick LP, Miller RS. Growth, growth hormone, and pituitary disorders. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD, Jones MD, eds. *Oski's Pediatrics: Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:2084-2092.
- Rapaport R. Hypergonadotropic hypogonadism in the male (primary hypogonadism). In: Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007:2379-2382.
- Reiter EO, D'Ercole AJ. Disorders of the anterior pituitary gland, hypothalamus, and growth. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003:2011-2025