

# Phân loại thể bệnh lâm sàng bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh thể thiếu 21-hydroxylase ở bệnh nhi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương

Trần Huy Thịnh<sup>1</sup>, Trần Văn Khánh<sup>1</sup>, Ngô Thị Thu Hương<sup>1</sup>, Tạ Thành Văn<sup>1</sup>, Vũ Chí Dũng<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Nhi Trung ương

Ngày nhận bài 26/7/2019; ngày chuyển phản biện 30/7/2019; ngày nhận phản biện 27/8/2019; ngày chấp nhận đăng 4/9/2019

## Tóm tắt:

Tăng sản thượng thận bẩm sinh thể thiếu 21-hydroxylase là bệnh gây nên do đột biến gen CYP21A2, dẫn đến sự mất hoặc thiếu hụt enzym 21-hydroxylase, một enzym then chốt tham gia vào quá trình tổng hợp cortisol, hậu quả là không tổng hợp hoặc giảm tổng hợp cortisol, tăng tổng hợp testosterone, đưa đến hình ảnh lâm sàng suy thượng thận cấp, nam hóa đơn thuần ở trẻ gái và dậy thì sớm ở trẻ trai. Bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng và được phân loại thành 3 thể bệnh chính: mất muối, nam hóa đơn thuần, không cổ điển. Việc phân loại thể bệnh và theo dõi đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân tăng sản thượng thận bẩm sinh có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán và điều trị bệnh. Nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu xác định tỷ lệ các thể bệnh và đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân tăng sản thượng thận bẩm sinh do thiếu hụt enzym 21-hydroxylase. 209 bệnh nhân đã được phân tích và đánh giá đặc điểm lâm sàng tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Kết quả cho thấy, 77% bệnh nhân thể mất muối, 21% thể nam hóa đơn thuần và 2% thể không cổ điển. Bệnh nhân thể mất muối và thể không cổ điển được chẩn đoán sớm hơn (32 ngày và 18,5 ngày) so với bệnh nhân thể nam hóa đơn thuần (1.590 ngày) ( $p < 0,001$ ). Thể bệnh mất muối có tỷ lệ nam/nữ gần tương đương nhau (nam 53,4% và nữ 46,6%). Thể nam hóa đơn thuần có tỷ lệ bệnh nhân nữ cao hơn (81,8% nữ và 18,2% nam). Mơ hồ giới tính ở bệnh nhân nữ với cả 3 thể mất muối, nam hóa đơn thuần và không cổ điển là tương đương nhau (lần lượt là 96, 97 và 100%). Con suy thượng thận cấp chỉ xuất hiện ở bệnh nhân thể mất muối với tỷ lệ ở nam là 91,8, ở nữ là 78,6%.

**Từ khóa:** đặc điểm lâm sàng, tăng sản thượng thận bẩm sinh, thể bệnh, 21-hydroxylase.

**Chỉ số phân loại:** 3.2

## **Đặt vấn đề**

Tăng sản thượng thận bẩm sinh thể thiếu 21-hydroxylase là bệnh gây nên do đột biến gen CYP21A2, dẫn đến sự mất hoặc thiếu hụt enzym 21-hydroxylase, một enzym then chốt tham gia vào quá trình tổng hợp cortisol, dẫn đến hậu quả là không tổng hợp hoặc giảm tổng hợp cortisol, tăng tổng hợp testosterone, với hình ảnh lâm sàng suy thượng thận cấp, nam hóa đơn thuần ở trẻ gái và dậy thì sớm ở trẻ trai [1]. Các nghiên cứu trên thế giới đã ước tính tần suất mắc bệnh từ khoảng 1/10.000 đến 1/20.000 trẻ sinh ra [2]. Mức độ nặng của bệnh phụ thuộc vào hoạt độ enzyme 21-hydroxylase còn lại của bệnh nhân. Tùy thuộc vào biểu hiện lâm sàng và mức độ thiếu hụt enzyme mà chia ra thành 3 thể chính của tăng sản thượng thận bẩm sinh, gồm: thể mất muối, thể nam hóa đơn thuần và thể không cổ điển. Các nghiên cứu trên quần thể người châu Á đã chỉ ra thể mất muối chiếm tỷ lệ

cao nhất trong số các ca mắc tăng sản thượng thận bẩm sinh với 75%, thể nam hóa đơn thuần chiếm tỷ lệ thấp hơn (20-25%) và thể không cổ điển hiếm gặp hơn (<5%) [3].

Đối với bệnh nhân thể mất muối, thiếu hụt hoàn toàn hoạt độ enzym gây nguy hiểm đến tính mạng và tử vong do mất nước, hạ natri máu (con suy thượng thận cấp), và các trẻ gái mắc thể nặng thiếu 21-hydroxylase có biểu hiện nam hoá bộ phận sinh dục ngoài từ thời kỳ bào thai và được phát hiện ngay sau sinh. Thể nam hóa đơn thuần có các biểu hiện lâm sàng kín đáo hơn, do vậy khó phát hiện tại thời kỳ sơ sinh. Bệnh nhân nữ thể nam hóa đơn thuần có các bất thường về bộ phận sinh dục ngoài ở các mức độ khác nhau; bệnh ở trẻ nam thường có biểu hiện dậy thì sớm ngoại biên từ thời điểm 2-4 tuổi. Bệnh nhân thể cổ điển thường không có biểu hiện lâm sàng rõ rệt mà chỉ biểu hiện bất thường về các đặc điểm giới tính [4].

\*Tác giả liên hệ: Email: dungvu@nch.org.vn

# Classification of clinical phenotype of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia in patients at National Hospital of Pediatrics

Huy Thinh Tran<sup>1</sup>, Van Khanh Tran<sup>1</sup>, Thi Thu Huong Ngo<sup>1</sup>, Thanh Van Ta<sup>1</sup>, Chi Dung Vu<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Hanoi Medical University

<sup>2</sup>Vietnam National Hospital of Pediatrics

Received 26 July 2019; accepted 4 September 2019

## Abstract:

21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia is a disease caused by the mutation in CYP21A2 gene, which results in the loss or deficiency of the 21-hydroxylase enzyme, a key enzyme involved in the synthesis of cortisol, and then resulting in reducing cortisol synthesis and increasing testosterone synthesis, and thereby leading to the clinical manifestations of acute adrenal failure, virilisation in girls, and early puberty in boys. The clinical manifestations of the disease is various and classified into three major disease categories: salt wasting, simple virilisation, and non-classical. Classification of disease phenotypes and clinical characteristics in patients with congenital adrenal hyperplasia is important in the diagnosis and treatment of the disease. The study aims to determine the incidence and clinical characteristics of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. 209 patients admitted to the National Children Hospital were analysed and evaluated clinically. Results showed that 77%, 21%, and 2% of patients were classified as salt wasting, simple virilisation, and non-classical, respectively. Patients in the salt wasting and non-classical groups were diagnosed earlier (32 days and 18.5 days) than those in the simple virilisation group (1,590 days) ( $p < 0.001$ ). The proportion of males/females were nearly equal in the salt wasting group (53.4% males and 46.6% females). The simple virilisation group had a higher proportion of female patients (81.8% females and 18.2% males). The incidences of gender ambiguity in female patients in all three categories of salt wasting, simple virilisation, and non-classical were similar (96%, 97%, and 100%, respectively). Acute adrenal failure was found only in patients with salt wasting with 91.8% in males and 78.6% in females.

**Keywords:** classification, clinical characteristic, congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase.

**Classification number:** 3.2

Tiêu chuẩn để phân loại kiểu hình dựa trên các triệu chứng lâm sàng: nam hóa bộ phận sinh dục ngoài ở trẻ gái được đánh giá theo các mức độ của Prader để chẩn đoán thể cổ điển (bao gồm cả ở thể mất muối hoặc nam hóa đơn thuần). Ở thể mất muối, các bệnh nhân có các biểu hiện sụt cân hoặc chậm tăng cân sau đẻ, nôn, dấu hiệu mất nước hoặc sốc giảm thể tích, Natri huyết tương hạ  $< 130$  mmol/l hoặc  $130-135$  mmol/l, kết hợp với K  $> 5,5$  mmol/l [5]. Thể nam hóa đơn thuần có biểu hiện ở nữ là mơ hồ giới tính khi sinh và ở nam là dậy thì sớm già và tăng phát triển chiều cao, tuổi xương. Việc phân loại thể bệnh và theo dõi đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân tăng sản thượng thận bẩm sinh có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán và điều trị bệnh. Do vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: nghiên cứu tỷ lệ các thể bệnh và đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân tăng sản thượng thận bẩm sinh do thiếu hụt enzym 21-hydroxylase.

## Đối tượng và phương pháp

### Đối tượng

209 bệnh nhân tăng sản thượng thận bẩm sinh thiếu enzym 21-hydroxylase được chẩn đoán và điều trị tại Khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2014 đến 2018.

Tiêu chuẩn chẩn đoán:

- + Trẻ gái: có nam hóa được phát hiện khi sinh hoặc nam hóa sau sinh, tăng trưởng sớm chiều cao và tuổi xương.
- + Trẻ trai: dậy thì sớm già, tăng sớm chiều cao và tuổi xương.
- + Cả hai giới: có biểu hiện mất muối những tuần đầu sau sinh: mất nước, hạ natri và clo, tăng kali huyết thanh.
- + Tăng 17-OHP huyết thanh vào lúc sáng sớm: trẻ sơ sinh  $\geq 1$  ng/ml (bình thường  $< 1$  ng/ml) (P.W. Speiser và P.C. White, 2003); sau tuổi sơ sinh:  $\geq 2$  ng/ml.

### Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu là mô tả loạt ca bệnh.

**Kiểu hình lâm sàng:** được thu thập tại Khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương, mỗi bệnh nhân có hồ sơ nghiên cứu riêng: vẽ phả hệ gia đình, hỏi tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng toàn diện; phát hiện các triệu chứng sạm da, mất nước; khám bộ phận sinh dục ngoài, gồm: phân loại mức độ nam hóa theo Prader, đánh giá các giai đoạn dậy thì (các giai đoạn phát triển lông mu ở cả hai giới; các giai đoạn phát triển tuyến vú ở bệnh nhân

nữ; đo chiều dài và chu vi dương vật; đo thể tích tinh hoàn; phát hiện các biểu hiện khác như: giọng ồm, rìa mép ở bệnh nhân nữ; cơ bắp phát triển, trứng cá ở cả hai giới).

**Các xét nghiệm sinh hóa:** được thực hiện tại Khoa Sinh hóa - Bệnh viện Nhi Trung ương, bệnh phẩm 2 ml máu ngoại vi chống đông bằng heparin được thu thập trước khi điều trị hormon thay thế, bao gồm: điện giải đồ huyết thanh (nồng độ Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> và Cl<sup>-</sup>) theo phương pháp điện cực chọn lọc ion gián tiếp, sử dụng máy tự động Beckman Coulter AU2700/AU 680. Định lượng các hormon ACTH, cortisol, testosterone, androstenedione được tiến hành với các kit thương mại. Định lượng 17-OHP bằng phương pháp ELISA, kit của Hãng DRG và máy đọc Elx808.

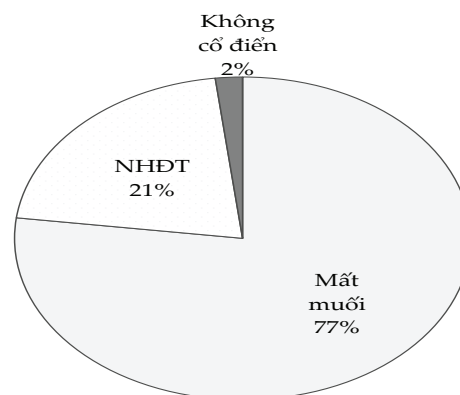
**Đạo đức nghiên cứu trong y học:** nghiên cứu tuân thủ tuyệt đối các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh. Bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Bệnh nhân hoàn toàn có quyền rút lui khỏi nghiên cứu khi không đồng ý tiếp tục tham gia vào nghiên cứu. Bệnh nhân sẽ được thông báo về kết quả xét nghiệm gen để giúp cho các bác sỹ tư vấn di truyền hoặc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp. Các thông tin cá nhân sẽ được đảm bảo bí mật.

### Kết quả

Trong số 209 bệnh nhân được nghiên cứu có 97 trẻ nam (46,4%) và 112 trẻ nữ (53,6%). Bệnh nhân thể mất muối và thể không cổ điển được chẩn đoán sớm hơn (32 ngày và 18,5 ngày) so với bệnh nhân thể nam hóa đơn thuần (1.590 ngày) (p<0,001). Mơ hồ giới tính ở bệnh nhân nữ ở cả 3 thể mất muối, nam hóa đơn thuần và không cổ điển là tương đương nhau (lần lượt là 96, 97 và 100%). Con suy thượng thận cấp chỉ xuất hiện ở bệnh nhân thể mất muối với tỷ lệ ở nam là 91,8, ở nữ là 78,6% (bảng 1).

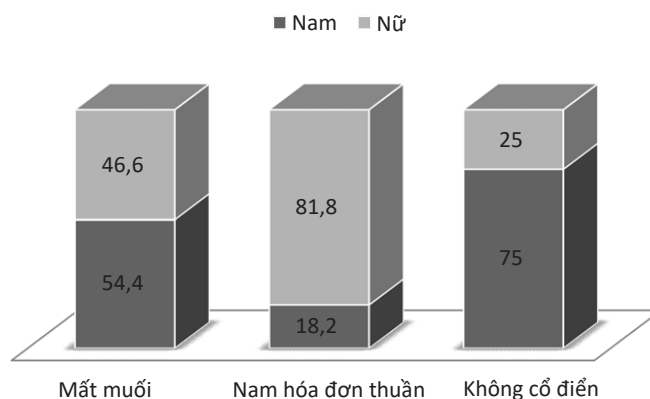
**Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=209).**

Đặc điểm n (%)	Phân loại thể bệnh					
	Mất muối n=161		Nam hóa đơn thuần n=44		Không cổ điển n=4	
Giới tính n (%)	Nam	Nữ	Nam	Nữ	Nam	Nữ
	86 (53,4%)	75 (46,6%)	8 (18,2%)	36 (81,8%)	3 (75%)	1 (25%)
P (test nhị phân)	0,4		<0,001		0,6	
Tuổi chẩn đoán (ngày)	32		1.590		18,5	
trung vị (min-max)	(1-4.740)		(4-11.220)		(1-570)	
P (test Kruskal-Wallis)	<0,001					
Mơ hồ giới tính	-	72 (96%)	-	35 (97%)	-	1 (100%)
Suy thượng thận cấp	79 (91,8%)	59 (78,6%)	0	0	0	0



**Hình 1. Tỷ lệ các thể bệnh. NHĐT: nam hóa đơn thuần.**

Hình 1 mô tả tỷ lệ các thể bệnh trong nghiên cứu. Trong đó, thể mất muối chiếm tỷ lệ cao nhất (77%), thể nam hóa đơn thuần chiếm 21% và thể không cổ điển chỉ chiếm 2%.



**Hình 2. Tỷ lệ phân bố giới tính theo thể bệnh lâm sàng.**

Tỷ lệ phân bố giới tính của các thể bệnh được biểu diễn ở hình 2. Thể bệnh mất muối có tỷ lệ nam/nữ gần tương đương nhau (nam 46,6% và nữ 54,4%). Thể nam hóa đơn thuần có tỷ lệ bệnh nhân nữ cao (81,8%). Thể không cổ điển có tỷ lệ bệnh nhân nữ thấp hơn (25%).

### Bàn luận

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã đánh giá các đặc điểm lâm sàng và phân loại thể bệnh của các bệnh nhân tăng sản thượng thận bẩm sinh thể thiếu enzym 21-hydroxylase. Kết quả cho thấy, thể bệnh có tỷ lệ cao nhất là thể mất muối (77%), chiếm tỷ lệ thấp hơn là thể nam hóa đơn thuần (21%) và không cổ điển (2%). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu [6-8] đánh giá trên 155 bệnh nhân tăng sản thượng thận phát hiện thể cổ điển mất muối chiếm 59,4% (92/155); thể nam hóa đơn thuần chiếm 33,5% (52/155) và không cổ điển 7,1% (11/155). Các nghiên cứu ở các chủng tộc khác [3] thì thể không cổ điển chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều, như: Tây Ban Nha - 63,2%; Hy Lạp - 54,7% và Ý - 24,6%. Sự khác nhau này có thể do cỡ mẫu và tiêu chuẩn lựa chọn mẫu trong

ngiên cứu khác nhau và có thể liên quan tới yếu tố chủng tộc.

Tuổi chẩn đoán của bệnh nhân thể nam hóa đơn thuần (1.590 ngày), cao hơn nhiều so với bệnh nhân thể mất muối (32 ngày). Kết quả này có thể được giải thích bởi các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân thể nam hóa đơn thuần thường kín đáo hơn và không xảy ra các cơn suy thượng thận cấp như bệnh nhân thể mất muối. Bệnh nhân thể nam hóa đơn thuần chỉ được phát hiện khi trẻ nam có các biểu hiện dậy thì sớm hoặc trẻ nữ có các bất thường bộ phận sinh dục rõ rệt hơn. Mơ hồ giới tính ở trẻ nữ được ghi nhận ở phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu (thể mất muối 96%, nam hóa đơn thuần 97%, không cổ điển 100%), kết quả cho thấy rằng bất kỳ mức độ ảnh hưởng nào đến hoạt độ enzyme 21-hydroxylase đều gây ảnh hưởng đến phát triển giới tính ở trẻ nữ.

Cơn suy thượng thận cấp chỉ được ghi nhận ở các bệnh nhân thể mất muối, trong đó tần suất xuất hiện ở nam cao hơn ở nữ (91,8% so với 78,6%). Điều này được lý giải do trẻ nữ thể mất muối khi sinh ra có biểu hiện sinh lý ngoài bất thường bộ phận sinh dục, do vậy sẽ được chẩn đoán sớm hơn và nhiều khả năng dự phòng được cơn suy thượng thận cấp hơn so với trẻ nam.

Tỷ lệ giới tính có sự khác biệt nhau giữa các thể bệnh, trong đó mất muối có tỷ lệ nam/nữ gần tương đương nhau (nam 53,4% và nữ 46,6%); thể nam hóa đơn thuần có tỷ lệ bệnh nhân nữ cao (81,8%) hơn so với nam (18,2%). Bệnh tăng sản thượng thận là bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, do đó về lý thuyết tỷ lệ mắc bệnh ở nam và nữ là tương đương nhau. Giải thích cho sự chênh lệch này ở thể nam hóa đơn thuần là do trẻ nam thể nam hóa đơn thuần không có các biểu hiện lâm sàng rõ rệt ngoài dậy thì sớm, do vậy thường không được coi là bất thường và ít được tiếp cận chẩn đoán hơn so với trẻ nữ.

### Kết luận

Qua nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của 209 bệnh nhân tăng sản thượng thận bẩm sinh thiếu enzym 21-hydroxylase cho thấy: phát hiện được 77% bệnh nhân mắc thể mất muối, 21% thể nam hóa đơn thuần và 2% mắc thể không cổ điển. Bệnh nhân thể mất muối và thể không cổ điển được chẩn đoán sớm hơn (32 ngày và 18,5 ngày) so với bệnh nhân thể nam hóa đơn thuần (1.590 ngày) ( $p < 0,001$ ). Thể bệnh mất

muối có tỷ lệ nam/nữ gần tương đương nhau (nam 53,4% và nữ 46,6%). Thể nam hóa đơn thuần có tỷ lệ bệnh nhân nữ cao hơn (81,8% nữ và 18,2% nam).

### LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được thực hiện với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Bộ Y tế: “Nghiên cứu quy trình phát hiện người mang gen bệnh và chẩn đoán trước sinh bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh bằng kỹ thuật sinh học phân tử” (2014-2018) và sự giúp đỡ của các cán bộ Trung tâm Nghiên cứu Gen - Protein, Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y Hà Nội; Khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương. Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] J. Gonçalves, A. Friães, L. Moura (2007), “Congenital adrenal hyperplasia: focus on the molecular basis of 21-hydroxylase deficiency”, *Expert Rev. Mol. Med.*, **9(11)**, pp.1-23.
- [2] P.C. White (2000), “Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency”, *Endocr. Rev.*, **21(3)**, pp.245-291.
- [3] N. Krone and W. Arlt (2009), “Genetics of congenital adrenal hyperplasia”, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **23(2)**, pp.181-192.
- [4] D.P. Merke and S.R. Bornstein (2005), “Congenital adrenal hyperplasia”, *The Lancet*, **365(9477)**, pp.2125-2136.
- [5] J.-H. Choi, H.-Y. Jin, B.H. Lee, et al. (2012), “Clinical phenotype and mutation spectrum of the CYP21A2 gene in patients with steroid 21-hydroxylase deficiency”, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **120(1)**, pp.23-27.
- [6] N. Krone, A. Braun, A.A. Roscher, et al. (2000), “Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany”, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85(3)**, pp.1059-1065.
- [7] R. Wang, Y. Yu, J. Ye, et al. (2016), “21-hydroxylase deficiency-induced congenital adrenal hyperplasia in 230 Chinese patients: genotype-phenotype correlation and identification of nine novel mutations”, *Steroids*, **108**, pp.47-55.
- [8] K.K. Domic, Z. Grubic, T. Yuen, et al. (2017), “Molecular genetic analysis in 93 patients and 193 family members with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Croatia”, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **165** Part A, pp.51-56.