

# ĐIỀU TRỊ TRƯỚC SINH TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN CỦA BỆNH NHÂN TRƯỞNG THÀNH

*Nguyễn Ngọc Khánh, Vũ Chí Dũng và cộng sự*

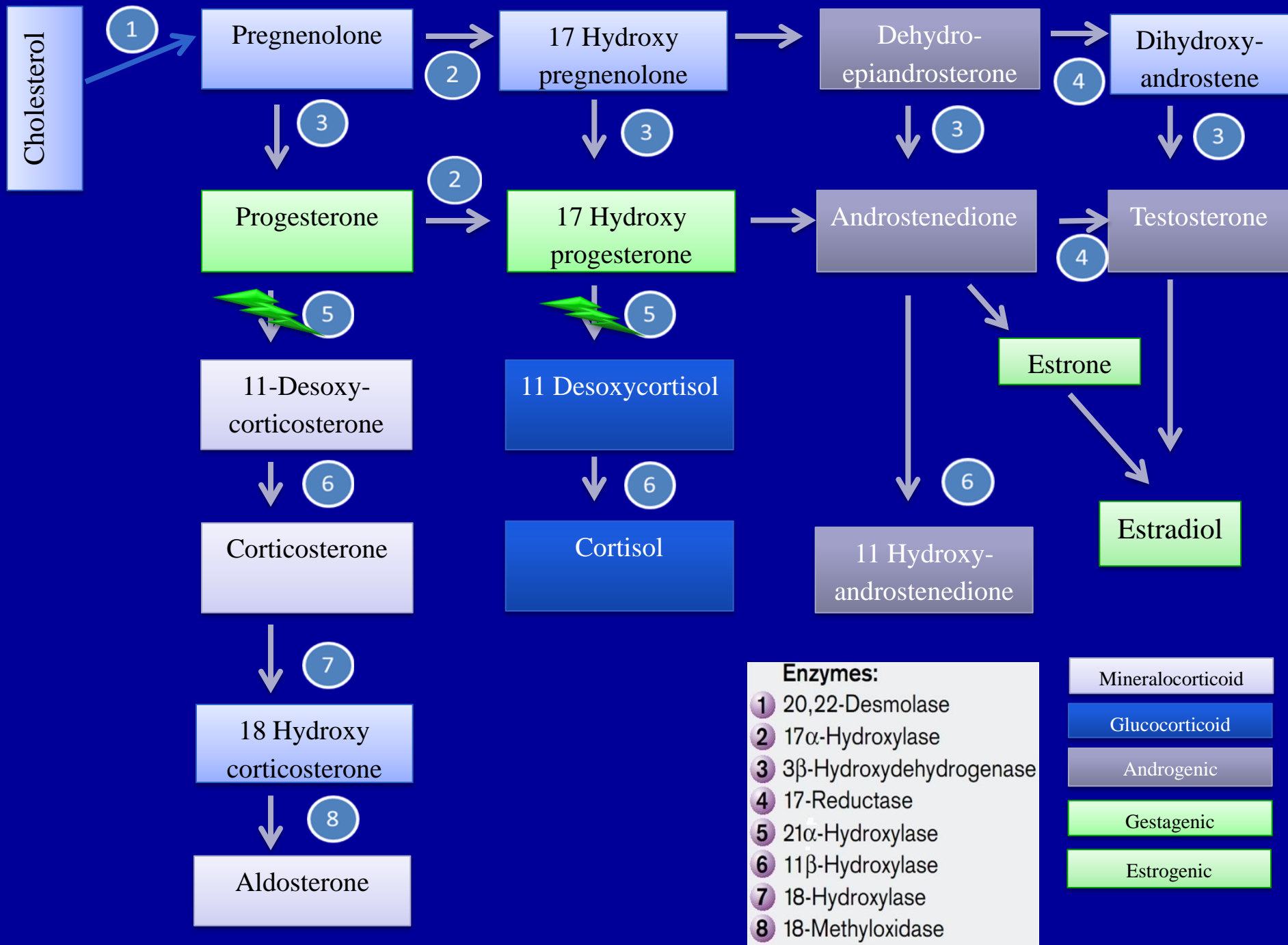
*Bệnh viện Nhi Trung ương*

# Nội dung

- Đặt vấn đề
- Ca bệnh về chẩn đoán & điều trị trước sinh
- Ca bệnh về bệnh nhân nữ TSTTBS sinh con
- Bàn luận
- Kết luận

# Đặt vấn đề

- Thuật ngữ cũ “hội chứng sinh dục thượng thận”
- Một nhóm các bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường
- Bản chất là thiếu hụt 1 trong các enzyme cần thiết tổng hợp **cortisol** của vỏ thượng thận
- 90-95% do thiếu hụt 21-hydroxylase (21-OH)
- Hậu quả gây mơ hồ giới tính trẻ gái, giảm khả năng sinh sản



# TSTTBS thể cổ điển nam hóa đơn thuần



**N.M.T 30 tuổi,  
46XX**



**T.X.N 17 tuổi;  
46,XX**

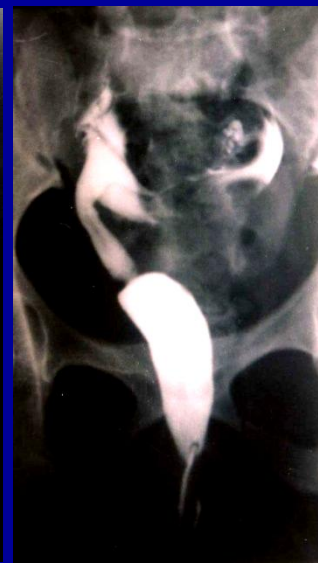
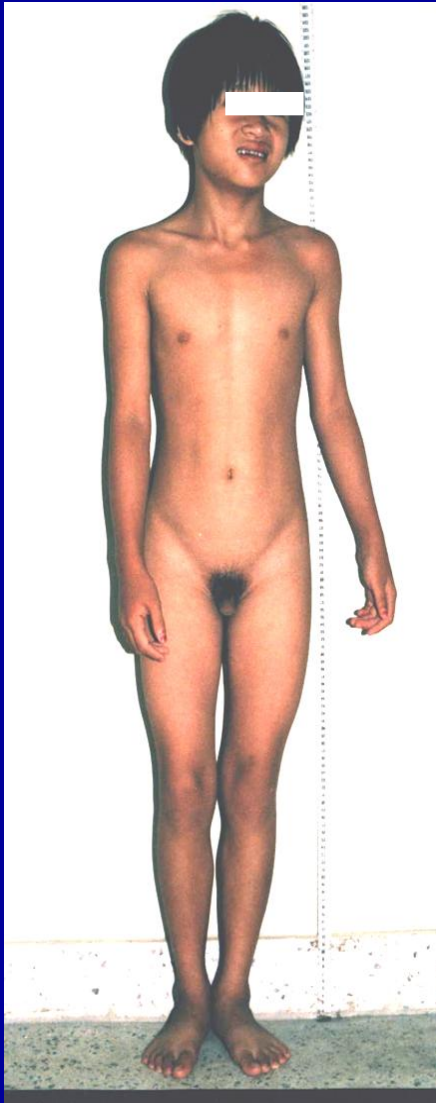


**B.N.B 15 tuổi  
46,XX**



**N.T.H 7 tuổi  
46,XX**

# Thể cổ điển nam hóa đơn thuần ở trẻ gái



Trẻ gái 7 tuổi  
Prader typ IV  
NST 46, XX

# TSTTBS . Prader IV



22 giờ 557ST Trẻ gái, nam hóa bộ phận sinh dục ngoài sau đẻ  
**Q319X/IV2-13A/C >G**

# Tỷ lệ mới mắc tại Việt nam???

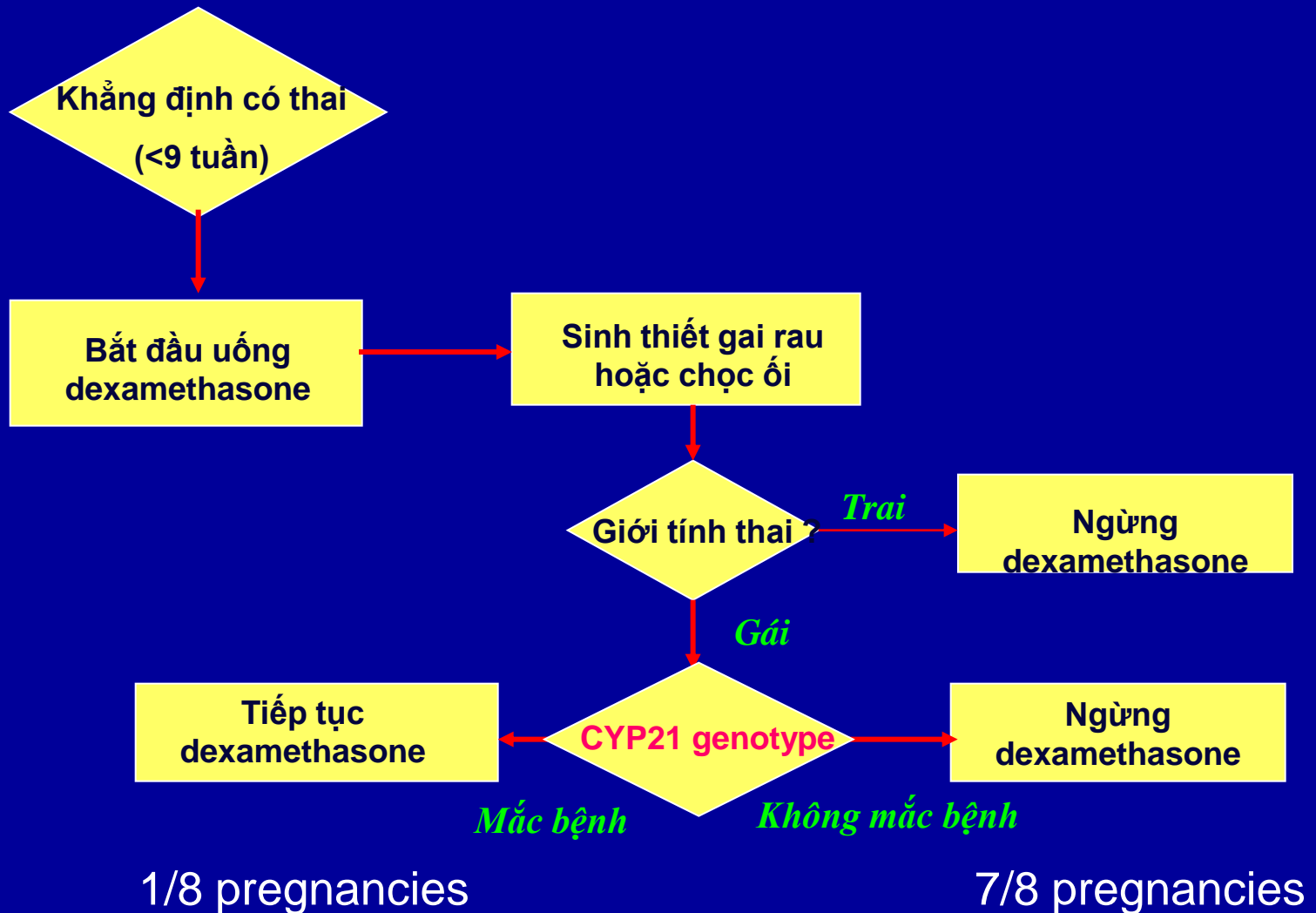
- Chưa có số liệu chính thức
- Số ca được chẩn đoán/năm: 40-70 trẻ tại BVNTU
- Số ca đang theo dõi điều trị trong 32 năm: 805 ca



# Chẩn đoán & điều trị trước sinh

- Mục đích để phòng hoặc giảm nam hóa bộ phận sinh dục ngoài của trẻ gái.
- Ức chế bài tiết ACTH bằng Glucocorticoid ngoại sinh (Dexamethasone)
- Điều trị dự phòng tốt nhất là khi phát hiện là mang thai < 9 tuần.
- Hiệu quả khoảng 80-85% (*New MI et al. 2001*)

# Chẩn đoán & điều trị trước sinh



# Sinh sản ở bệnh nhân nữ

- ✓ Sinh sản giảm ở bệnh nhân nữ
- ✓ Yếu tố hormone
  - Sản xuất quá mức androgen ức chế trưởng thành nang trứng
  - Rối loạn bài tiết bình thường gonadotropin
  - Tăng progesterone ở pha noãn gây rối loạn vòng kinh bình thường & sự xâm nhập của tinh trùng
  - Sản xuất quá mức androgen buồng trứng và hội chứng buồng trứng đa nang thứ phát

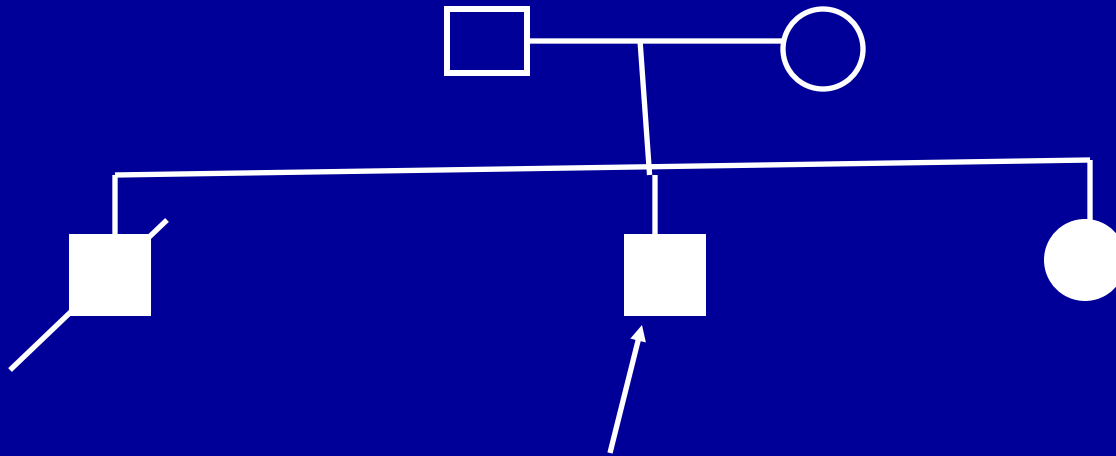
# Sinh sản ở bệnh nhân nữ

- ✓ Yếu tố giải phẫu của bộ phận sinh dục:
  - Hẹp âm đạo
  - Giảm nhạy cảm của âm vật
  - Giảm ham muốn tình dục
  - Mong muốn làm mẹ giảm

*Endocrinol Metab Clin North Am. 2015 Jun;44(2):275-96.*

# **Ca bệnh 1 – Chẩn đoán và điều trị trước sinh**

# Phả hệ



- Xạm da toàn thân nặng
- Không tăng cân
- Nôn nhiều
- Tử vong lúc 3 tháng

- Xạm da toàn thân
- Không tăng cân
- Mất nước mạn
- Na 116; K 5,3 mmol/l
- CYP21A2: đồng hợp tử mất đoạn exon 1-3

- Điều trị trước sinh
- Bộ phận sinh dục ngoài bình thường

# Chẩn đoán & Điều trị trước sinh

- Ca chỉ điểm: con thứ 2:
  - ✓ Ngày sinh 26/2/2010
  - ✓ Vào viện 27/4/2010
  - ✓ Cân nặng đẻ = 4 kg; cân nặng lúc 2 tháng = 4 kg
  - ✓ Xạm da toàn thân, mất nước mạn
  - ✓ ĐGD: Na 116; K 5,3; Cl 116 mmol/l
  - ✓ 17-OHP = 2300 ng/dl
  - ✓ CYP21A2: đồng hợp tử mất đoạn exon 1 - 3

# Chẩn đoán & Điều trị trước sinh

- Bố & mẹ dị hợp tử mất đoạn exon 1 – 3 gen *CYP21A2*
- Thai lần 3: khẳng định qua siêu âm + HCG
- ✓ Tuổi mẹ: 30
- ✓ Cân nặng trước mang thai: 45 kg
- ✓ HA = 110/65 mmHg
- ✓ Đơn và ký cam kết sau tư vấn di truyền



# Chẩn đoán & Điều trị trước sinh

- Bắt đầu uống dexamethasone lúc 8 tuần thai  
20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  trước mang thai/ngày (chia 3 lần)  
(5/2/2014)
- Xác định giới tính thai bằng máu mẹ: tuần 9 & 10: SRY (-)
- Tiếp tục uống dexamethasone
- Bệnh phẩm ối lúc 16 tuần thai
- ✓ Nhiễm sắc thể thai: 46,XX
- ✓ *CYP21A2*: đồng hợp tử mất đoạn exon 1-3.

# Chẩn đoán & Điều trị trước sinh

- Tiếp tục uống dexamethasone  
20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  trước mang thai/ngày (chia 3 lần)
- Theo dõi các thông số: cân nặng, huyết áp, đường máu, HbA1C, phù, Cushing, phát triển thai (siêu âm) (bình thường).

# Chẩn đoán & Điều trị trước sinh

- Thai 39 tuần:
  - ✓ Mẹ tăng 10 kg
  - ✓ HA = 120/80 mmHg
  - ✓ Đường máu = 5,3 mmol/l
  - ✓ Đẻ thường, thai gái, p = 2600 gram
  - ✓ Bộ phận sinh dục ngoài bình thường



- ✓ Bộ phận sinh dục ngoài bình thường
- ✓ Khẳng định lại phân tử: đồng hợp tử mất đoạn exon 1-3 gen *CYP21A2*
- ✓ Điều trị: hydrocortisone & Florinef



**Ba ca bệnh là nữ trưởng  
thành mắc TSTTBS và sinh  
con bình thường**

## Ca bệnh 2

- Họ và tên: P.N.A; 6 tuổi 7 tháng
- Ngày sinh: 15/12/1995
- Vào viện lần đầu: 3/7/2002
- Bệnh sử: xạm da, bất thường bộ phận sinh dục từ sau sinh

## Ca bệnh 2 - Lâm sàng

- $P = 17 \text{ kg}$ ;  $H = 107 \text{ cm}$ ;  $S = 0,7 \text{ m}^2$
- $HA = 80/50 \text{ mmHg}$
- Da xạm, không có trướng cá
- Bộ phận sinh dục ngoài:
  - ✓ Hai môi lớn không dính
  - ✓ Âm vật 3 cm
  - ✓ Không sờ thấy tinh hoàn

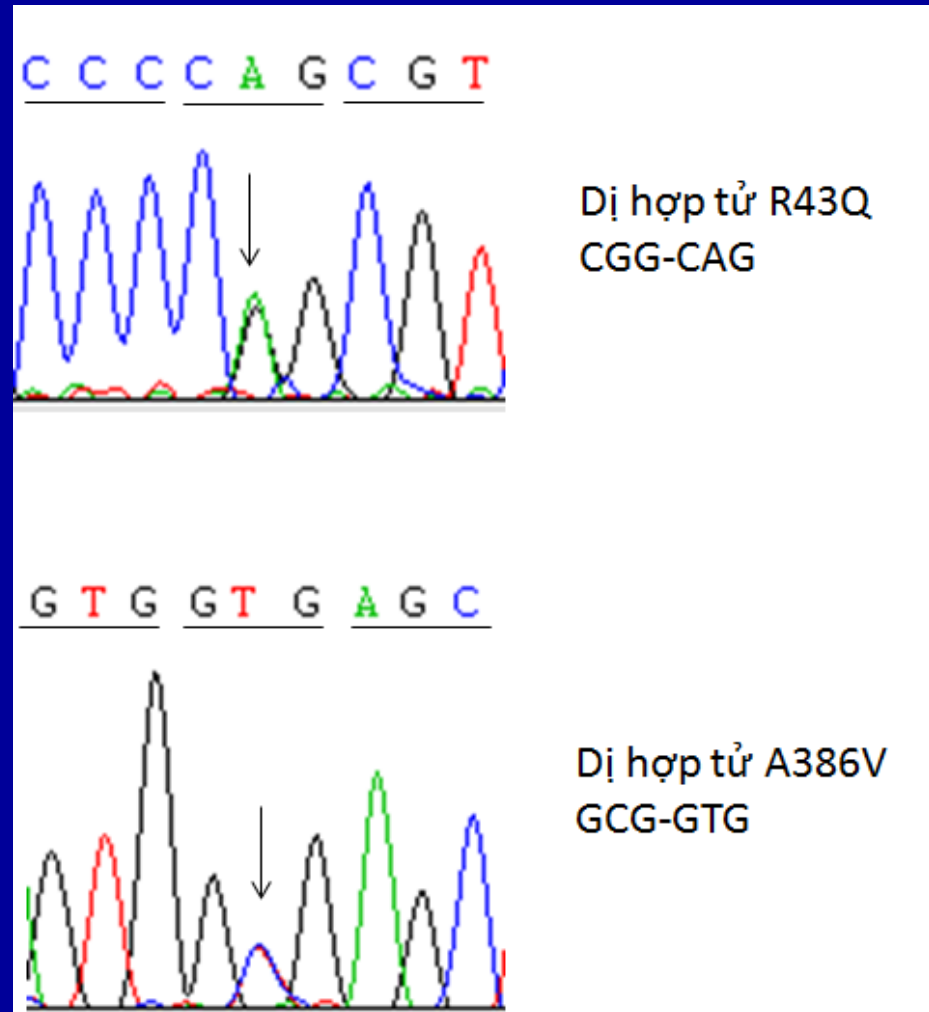
## Ca bệnh 2 – Cận lâm sàng

- Nhiễm sắc thể: 46,XX
- Siêu âm tiểu khung:
  - ✓ tử cung kích thước 24 x 14 x 33 mm
  - ✓ Buồng trứng phải: 15 x 13 mm
  - ✓ Buồng trứng trái: 20 x 15 mm
- Xq tuổi xương: 8 tuổi
- ĐGD: Na 145; K 4,6; Cl 107 (mmol/l)
- Testosterone = 10,05 nmol/l
- 17-OHP = 410 ng/dl



# Phân tích đột biến gen *CYP21A2* và *CYP11B1*

- *CYP21A2*  
không đột biến
- *CYP11B1*  
p.A386V/p.R43Q





Mang thai lúc 25 tuần

- Chẩn đoán: tăng sản thượng thận bẩm sinh thiếu 11-OH
  - Điều trị:
    - ✓ Hydrocortisone 14 mg/m<sup>2</sup>/ngày
    - ✓ Phẫu thuật
  - Kinh nguyệt lần đầu lúc 11 tuổi 10 tháng
  - Thai lần 1 lúc 20 tuổi
- Thai nghén bình thường  
Mổ đẻ



Trẻ gái bình thường của bà mẹ TSTTBS

## Ca bệnh 3

- Họ và tên: N.T.N; 13 tuổi 1 tháng
- Ngày sinh: 15/7/1987
- Vào viện lần đầu: 18/8/2000
- Bệnh sử: bất thường bộ phận sinh dục ngoài từ sau sinh, giọng ồm, cơ bắp phát triển sau 6 tuổi.

# Ca bệnh 3 – Lâm sàng

- P = 42 kg; H = 139 cm; S = 1,35 m<sup>2</sup>
- HA = 100/60 mmHg
- Giọng ồm, trứng cá, ria mép, cơ bắp phát triển
- Lông mu: P4; Vú B1
- Bộ phận sinh dục ngoài: Prader III

# Ca bệnh 3 – Cận lâm sàng

- Nhiễm sắc thể: 46,XX
- Siêu âm tiểu khung:
  - ✓ Tử cung: 4 x 1,8 cm
  - ✓ Buồng trứng bình thường
  - ✓ Không có u thượng thận
- Tuổi xương: 17 tuổi
- ĐGD: Na 135; K 3,8; Cl 105
- Testosterone 13,2 nmol/l; Progesterone 67,4 nmol/l
- 17-OHP = 2860 ng/dl

# Ca bệnh 3 – Điều trị & Theo dõi

- Điều trị:
  - ✓ Hydrocortisone 15 mg/m<sup>2</sup>/ngày
  - ✓ Phẫu thuật tạo hình âm vật và âm đạo
- Theo dõi:
  - ✓ Cao cuối cùng: 142 cm
  - ✓ Vòng kinh đầu: 15 tuổi, vòng kinh đều
  - ✓ Thai lần đầu năm 27 tuổi (2014) và sẩy lúc 2 tuần



Thai lần 2 năm 2015: thai nghén bình thường,  
đủ tháng, mổ đẻ 5/4/2016, trẻ gái bình thường 2,9  
kg



# Ca bệnh 4

- Họ và tên: N.T.T.T; 11 tuổi 7 tháng
- Ngày sinh: 23/12/1989
- Vào viện lần đầu: 9/7/2001
- Bệnh sử: bất thường bộ phận sinh dục ngoài sau sinh, nôn nhiều năm đầu, lông mu từ 6 tuổi, cơ bắp phát triển mạnh từ năm 10 tuổi, da xạm

# Ca bệnh 4 – Lâm sàng

- P = 40 kg; H = 142 cm; S = 1,33 m<sup>2</sup>
- HA = 105/60 mmHg
- Giọng ồm, trứng cá, cơ bắp vạm vỡ, da xạm
- Lông mu P4; Vú B1
- Âm vật 5 cm; Prader III; không sờ thấy tinh hoàn

# Ca bệnh 4 – Cận lâm sàng

- Nhiễm sắc thể: 46,XX
- Siêu âm:
  - ✓ Tử cung 3,8 x 1,8 x 0,8 cm
  - ✓ Buồng trứng: phải 3,2 x 1,6 cm; trái 3.0 x 1,4 cm
  - ✓ Thụ tinh không có u
- Tuổi xương: 14 tuổi
- ĐGDĐ: Na 135; K 4,1 ; Cl 106
- Testosterone = 21,9 nmol/l; progesterone = 7,5 nmol/l; 17-OHP = 5220 ng/dl

# Ca bệnh 4 - Điều trị & Theo dõi

- Điều trị:
  - ✓ Hydrocortisone 15 mg/m<sup>2</sup>/ngày
  - ✓ Phẫu thuật chỉnh hình âm vật và âm đạo
- Theo dõi:
  - ✓ Chiều cao cuối 145 cm
  - ✓ Kinh nguyệt lần đầu lúc 14 tuổi, vòng kinh không đều

# Ca bệnh 3 - Điều trị & Theo dõi



Mang thai lần 1  
lúc 26 tuổi  
Thai nghén  
bình thường  
Đủ tháng, trai  
P đẻ = 3,2 kg



# Bàn luận

## Chẩn đoán & điều trị trước sinh

- 325 phụ nữ TSTTBS điều trị trước sinh:
  - ✓ Giảm nam hóa theo phân loại Prader (-2,33, 95% CI -3,38. -1,27)
  - ✓ Không có tác dụng phụ xảy thai, tử vong sơ sinh, dị tật bẩm sinh, không ảnh hưởng phát triển tinh thần- vận động của trẻ.
  - ✓ Phù tăng

# Bàn luận

## Sinh sản ở bệnh nhân nữ

- 1956-2000: 73 bệnh nhân nữ TSTTBS nam hóa: 105 lần mang thai. 10% sảy thai tự nhiên.

*Lo JC et al. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30(1):207-29.*

- 106 bệnh nhân TSTTBS của UK: 21/23 có ý định mang thai đã có 34 lần mang thai (91,3%) (bình thường 95%).

*Casteràs et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(6):833-7.*

*Dumic M et al. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005 Sep;18(9):887-95.*

# Bàn luận

## Sinh sản ở bệnh nhân nữ

- Tỷ lệ sinh giảm theo mức độ nặng của bệnh: thể mất muối 10%; nam hóa đơn thuần 33-50%; không cổ điển 63-90%
- Chỉ 30% bệnh nhân nữ TSTTBS từng cố gắng mang thai (nhóm chứng là 66%)

*Endocrinol Metab Clin North Am. 2015 Jun;44(2):275-96.*

*J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep;95(9):4133-60*



# Bàn luận

## Sinh sản ở bệnh nhân nữ

- Bệnh nhân nữ TSTTBS mang thai phải được theo dõi bởi bác sỹ nội tiết & sản khoa
- Tiếp tục được điều trị hydrocortisone/prednisolone & fludrocortisone
- Tăng liều nếu có biểu hiện suy thượng thận
- Liều stress khi chuyển dạ và sinh

*J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep;95(9):4133-60*

# Kết luận

- Lần đầu điều trị nội khoa thành công trước sinh TSTTBS, bộ phận sinh dục trẻ gái bình thường
- Lần đầu ghi nhận 3 bệnh nhân nữ TSTTBS chẩn đoán muộn mang thai tự nhiên & sinh con bình thường.
- Tuân thủ điều trị có vai trò quan trọng.
- Cần có sự phối hợp bác sỹ nội tiết nhi, nội tiết trưởng thành & sản khoa

# Rare Disease Day 2016



*Chân thành cảm ơn!*