

- Hải Phòng”, Tạp chí nghiên cứu khoa học, tập 2 (1), tr. 62-66
4. **Hoàng Thị Liên, Lương Thanh Bảo Yến, Võ Văn Thăng (2014)**, “Chất lượng cuộc sống và các yếu tố liên quan ở phụ nữ mãn kinh tại thành phố Huế”, Tạp chí y tế công cộng, số 6, tr.33-37.
  5. **Trịnh Hoài Ngọc (2013)**, Hiệu quả của đi bộ và tư vấn về rối loạn quanh mãn kinh tại bệnh viện Từ Dũ, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú, Đại học Y dược Hồ Chí Minh.
  6. **Trần Thị Thanh Nhân (2016)**, “Nghiên cứu chất lượng cuộc sống và yếu tố liên quan ở phụ nữ mãn kinh thành phố Huế”, Tạp chí y tế công cộng, Tập 6 (42), tr. 42-47.
  7. **Phạm Thị Vân Như (2016)**, “Đánh giá chất lượng cuộc sống của phụ nữ sau mãn kinh và các yếu tố liên quan tại huyện Di Linh, tỉnh Lâm Đồng”, Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh, Tập 20 (1), tr. 241-246.
  8. **Hunter MS (2000)**, “The Women's Health Questionnaire (WHQ): the development, standardization and application of a measure of mid-aged women's emotional and physical health”. Quality of Life Res, 9, 733-738.
  9. **Sudhaa Shama, Neha Mahajan (2015)**, “Menopausal symptoms and its effect on quality of life in urban versus rural women: A cross-sectional study”, Journal Midlife Health, Vol 6 (1); pp. 16-20.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ PHÂN LOẠI BỆNH TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH THỂ THIỂU 21-HYDROXYLASE

Vũ Chí Dũng\*, \*\*, Trần Huy Thịnh\*, Trần Văn Khánh\*

### TÓM TẮT

Tăng sản thượng thận bẩm sinh thể thiếu 21-hydroxylase là bệnh gây nên do đột biến gen CYP21A2 làm 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 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 thực hiện với mục tiêu: Xác định tỉ 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 được phân tích và đánh giá đặc điểm lâm sàng tại Bệnh viện Nhi Trung Ương. Kết quả cho thấy, đã phát hiện được 77% bệnh nhân thể mất muối, 21% thể nam hóa đơn thuần chiếm 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 (1590 ngày) ( $p < 0.001$ ). Thể bệnh mất muối có tỉ lệ nam/nữ gần tương đương nhau (nam 46,6% và nữ 54,4%). Thể nam hóa đơn thuần có tỉ lệ bệnh nhân nữ cao hơn (81,8% nữ và 18,2% nam). Mơ hồ giới tính ở bệnh nhân nữ ở cả ba thể mất muối, nam hóa đơn thuần và không cổ điển là tương đương nhau (lần lượt 96%, 97%, và 100%). Căn suy thượng thận cấp chỉ

xuất hiện ở bệnh nhân thể mất muối với tỉ lệ ở nam là 91,8%, ở nữ là 78,6%.

**Từ khóa:** Tăng sản thượng thận bẩm sinh, 21 Hydroxylase, Đặc điểm lâm sàng, thể bệnh

### SUMMARY

#### CLINICAL CHARACTERISTICS AND CLASSIFICATION OF 21-HYDROXYLASE DEFICIENT – CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

21-hydroxylase deficient – congenital adrenal hyperplasia is a disease caused by a mutation in the CYP21A2 gene, resulting loss of function of the 21-hydroxylase enzyme, a key enzyme involved in the synthesis of cortisol, resulting in reduced cortisol synthesis, increased testosterone synthesis which lead to the clinical manifestations of acute adrenal failure, virilizing in girls and early puberty in boys. The disease vary in term of clinical manifestations and is classified into three major disease categories: salt wasting, simple virilizing, and non-classical. Classification of disease and clinical characteristics in patients with congenital adrenal hyperplasia is important in the diagnosis and treatment of the disease. Objective: To determine the incidence and clinical characteristics of patients with congenital hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. 209 patients admitted to the National Children Hospital were analyzed and evaluated clinically. Results showed that 77% of patients were classified as salt wasting, 21% as simple virilizing and 2% as non-classical. Patients in the salt wasting and non-classical group were diagnosed earlier (32 days and 18.5 days) than those in the simple virilizing group (1590 days) ( $p < 0.001$ ). The proportion of males / females were nearly equal in salt wasting group (46.6% males and 54.4% females). Simple virilizing group has a higher proportion of female patients (81.8% female and 18.2% male). The incident of gender ambiguity in female patients in all three categories of salt loss, male and female, were similar (96%, 97%, and 100%, respectively). Acute

\*Trường Đại học Y Hà Nội

\*\*Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Khánh

Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 14.12.2020

Ngày phản biện khoa học: 25.01.2021

Ngày duyệt bài: 8.2.2021

adrenal failure was found only in patients with salt wasting form with 91.8% in male and 78.6% in female.

**Keywords:** Congenital Adrenal Hyperplasia, 21 Hydroxylase, Clinical Characteristic, Classification

## I. 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 đưa đến 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 1/10000 đến 1/20000 trẻ sinh ra [2]. Mức độ nặng của bệnh phụ thuộc vào hoạt độ enzyme 21- hydroxylase còn lại của bệnh nhân. Phụ thuộc vào biểu hiện lâm sàng và mức độ thiếu hụt enzyme thì tăng sản thượng thận bẩm sinh được chia ra thành 3 thể chính: 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 tỉ lệ cao nhất trong số các ca mắc tăng sản thượng thận bẩm sinh với 75%, thể nam hóa đơn thuần chiếm tỉ 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 (cơn 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 hơn. Bệnh nhân nữ thể nam hóa đơn thuần có các bất thường về bộ phận sinh dục ngoài ở các mức độ khác nhau, 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].

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 tỉ lệ các thể bệnh và đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân tăng sản thượng thận bẩm sinh do thiếu hụt enzym 21- hydroxylase.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng.** 209 bệnh nhân TSTBS thiếu enzym 21- hydroxylase được chẩn đoán và điều trị tại Khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương.

### 2. Phương pháp

**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 xạm 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 bao gồm: 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, ria mép ở bệnh nhân nữ; cơ bắp phát triển, trướng cá ở cả hai giới.

**Các xét nghiệm sinh hóa.** Được thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Nhi Trung ương, bệnh phẩm 2ml 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.

### 3. 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.

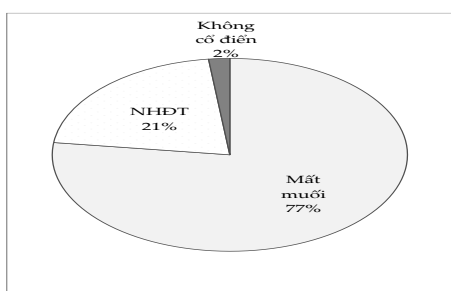
### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

(1590 ngày) ( $p < 0.001$ ). Mơ hồ giới tính ở bệnh nhân nữ ở cả ba thể mất muối, nam hóa đơn thuần và không cổ điển là tương đương nhau (lần lượt 96%, 97%, và 100%). Cơ sở suy thượng thận cấp chỉ xuất hiện ở bệnh nhân thể mất muối với tỉ lệ ở nam là 91,8%, ở nữ là 78,6%.

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

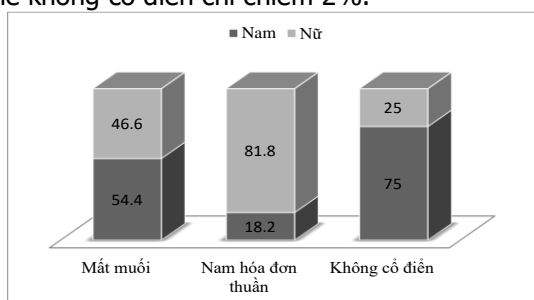
Đặc điểm n (%)	Phân loại thể bệnh					
	Mất muối n = 161		Nam hóa đơn thuần n = 44		Không cổ điển n = 4	
Giới tính n (%)	Nam 86(54.4%)	Nữ 75(46.6%)	Nam 8(18.2%)	Nữ 36(81.8%)	Nam 3(75%)	Nữ 1(25%)
p (test nhị phân)	0.4		<0.001		0.6	
Tuổi chẩn đoán (ngày) trung vị (min-max)	32 (1 - 4740)		1590 (4 - 11220)		18,5 (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**

**Chú thích:** NHĐT- Nam hóa đơn thuần

Hình 1 mô tả tỉ lệ các thể bệnh trong nghiên cứu. Trong đó thể mất muối chiếm tỉ 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**

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

### IV. 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 tỉ lệ cao nhất là thể mất muối (77%), chiếm tỉ lệ thấp hơn là thể nam hóa đơn thuần (21%) và không cổ điển (2%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Krone và cộng sự (2000) nghiên cứu đánh giá 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) [6]. Các nghiên cứu ở các chủng tộc khác 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%) [3]. Sự khác nhau này có thể do cỡ mẫu và tiêu chuẩn lựa chọn mẫu trong nghiên cứu khác nhau và có thể liên quan tới yếu tố chủng tộc [7].

Tuổi chẩn đoán của bệnh nhân thể nam hóa đơn thuần (1590 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 đến hoạt độ enzyme 21-Hydroxylase nào đều gây ảnh hưởng đến phát triển giới tính ở trẻ nữ.

Cơ sở 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 cơ sở suy thượng thận cấp hơn so với trẻ nam.

Tỉ lệ giới tính có sự khác biệt nhau giữa các thể bệnh, trong đó mất muối có tỉ lệ nam/nữ gần tương đương nhau (nam 46,6% và nữ 54,4%); thể nam hóa đơn thuần có tỉ lệ bệnh nhân nữ cao (81,8%) hơn so với nam giới (18,2%). Bệnh tăng sản thượng thận là bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, do đó về lý thuyết tỉ 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 [8].

## V. 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 chiếm 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 (1590 ngày) ( $p < 0.001$ ).

## PHÂN TÍCH THUỐC KHÁNG SINH SỬ DỤNG TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA HUYỆN VĨNH THUẬN, TỈNH KIÊN GIANG NĂM 2018

Nguyễn Thị Thanh Hương<sup>1</sup>, Trần Thành Trung<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Theo dõi tình hình sử dụng kháng sinh tại bệnh viện thông qua phân tích danh mục các

**Lời cảm ơn.** Nghiên cứu được thực hiện sự giúp đỡ của các cán bộ của 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.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gonçalves J., Friães A., và Moura L. (2007).** Congenital adrenal hyperplasia: focus on the molecular basis of 21-hydroxylase deficiency. *Expert Rev Mol Med*, **9(11)**, 1–23.
2. **White P.C. (2000).** Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocr Rev*, **21(3)**, 245–291.
3. **Krone N. và Arlt W. (2009).** Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **23(2)**, 181–192.
4. **Merke D.P. và Bornstein S.R. (2005).** Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*, **365(9477)**, 2125–2136.
5. **Choi J.-H., Jin H.-Y., Lee B.H. và cộng sự. (2012).** Clinical phenotype and mutation spectrum of the CYP21A2 gene in patients with steroid 21-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*, **120(1)**, 23–27.
6. **Krone N., Braun A., Roscher A.A. và cộng sự (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)**, 1059–1065.
7. **Dolzan V., Sólyom J., Fekete G. và cộng sự (2005).** Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*, **153(1)**, 99–106.
8. **Rafał Podgórski, David Aebischer, Monika Stompor, Dominika Podgórska, Artur Mazur (2018).** Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol.*, **65(1)**, 25–33.

thuốc kháng sinh đã sử dụng giúp bệnh viện có giải pháp quản lý kịp thời việc mua sắm, kê đơn thuốc kháng sinh tại bệnh viện. Mục tiêu của nghiên cứu là mô tả cơ cấu danh mục thuốc kháng sinh sử dụng nhằm chỉ ra một số tồn tại trong sử dụng kháng sinh tại bệnh viện thông qua một số chỉ số đánh giá, từ đó định hướng trong công tác quản lý sử dụng kháng sinh. **Đôi tượng và phương pháp:** 56 thuốc kháng sinh được sử dụng năm 2018 tại bệnh viện đa khoa huyện Vĩnh Thuận, tỉnh Kiên Giang (toàn bộ thuốc kháng sinh đã xuất kho từ 1/1/2018 đến 31/12/2018 tại khoa Dược bệnh viện). **Phương pháp nghiên**

<sup>1</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện đa khoa huyện Vĩnh Thuận, tỉnh Kiên Giang

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Hương

Email: thanhhuong.duochn@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.12.2020

Ngày phản biện khoa học: 26.01.2021

Ngày duyệt bài: 9.2.2021