

## Tiếp cận

## Trẻ có cơ quan sinh dục không xác định

**ĐỊNH NGHĨA**

**Tăng sản thượng thận bẩm sinh (CAH):** Rối loạn gene lặn trên nhiễm sắc thể thường liên quan đến sản xuất steroid thượng thận do thiếu hụt enzyme (thường là 21-hydroxylase) gây mất cân bằng sản xuất cortisol, sản sinh quá mức các chất chuyển hóa trung gian androgenic, và gây nam hóa.

**Lưỡng tính (hermaphroditism):** Sự bất đồng giữa hình thái tuyến sinh dục (gonad morphology) và cơ quan sinh dục ngoài.

**Trạng thái liên giới tính (intersex state):** Trẻ sơ sinh có cơ quan sinh dục không rõ.

**Dương vật nhỏ:** kích thước dương vật nhỏ hơn bách phân thứ 5 theo tuổi; trẻ sơ sinh có chiều dài dương vật kéo dãn (stretched penile length) nhỏ hơn 2 cm.

**Nam hóa (virilization):** nam hóa khi trẻ sơ sinh nữ có âm vật phì đại, dính môi sinh dục (labial fusion), và tăng sắc tố môi sinh dục (labial pigmentation); trẻ sơ sinh nam thường biểu hiện bình thường.

**TIẾP CẬN LÂM SÀNG**

Cần đánh giá nhanh một trẻ sơ sinh với cơ quan sinh dục không rõ nhằm giảm sự lo lắng cho gia đình. Chuyên gia nội tiết, nhà di truyền học lâm sàng, niệu học, và tâm lý gia là những thành viên thiết yếu trong đội ngũ đánh giá liên giới tính (intersex evaluation team). **Mục tiêu đích của việc đánh giá này** nhằm xác định **căn nguyên** của vấn đề liên giới tính, **phân định giới tính**, và **can thiệp phẫu thuật hoặc điều trị khác** càng sớm càng tốt.

Bất thường liên giới tính gồm **lưỡng tính giả nữ (female pseudohermaphroditism)**, **lưỡng tính giả nam (male pseudohermaphroditism)**, **lưỡng tính thực sự (true hermaphroditism)**, và **rối loạn sinh dục hỗn hợp (mixed gonadal dysgenesis)**.

**Lưỡng tính giả nữ:** bộ nhiễm sắc thể 46,XX; nhóm trẻ sơ sinh thường gặp nhất có cơ quan sinh dục không rõ ràng; nguyên nhân chủ yếu là CAH; các nguyên nhân hiếm gặp bao gồm tiếp xúc với androgen/progestin từ mẹ, không có âm đạo bẩm sinh kèm không có hoặc bất thường tử cung; mức độ nam hóa phụ thuộc giai đoạn phát triển ở thời điểm bị kích thích bởi androgen, cường độ androgen và thời gian tiếp xúc.

**Lưỡng tính giả nam:** bộ nhiễm sắc thể 46,XY; căn nguyên bao gồm rối loạn tổng hợp testosterone, thiếu hụt 5 $\alpha$ -reductase/dihydrotestosterone, và

giảm gắn kết androgen vào mô đích (hội chứng giảm nhạy cảm androgen là thể thường gặp nhất trong lưỡng tính giả nam); kiểu hình nữ với mô tinh hoàn hoạt động, sự nam hóa biến động và không hoàn toàn của cơ quan sinh dục, và có âm đạo ngắn, hình túi; thường được chẩn đoán lúc dậy thì khi vô kinh nguyên phát được ghi nhận; giới nữ được duy trì và được đề xuất tạo hình âm đạo.

**Lưỡng tính thực sự:** Khoảng 70% 46,XX và còn lại là 46,XY hoặc thể khảm; chiếm dưới 10% các trường hợp liên giới tính; tuyến sinh dục lưỡng tính (ovotestes) hai bên hoặc buồng trứng và tinh hoàn ở hai bên đối diện nhau; mô tinh hoàn quyết định mức độ nam hóa; phân định giới tính phụ thuộc vào hình dạng cơ quan sinh dục (khoảng 75% được định giới tính nam); cấu trúc sinh sản đối lập với giới tính được chọn (contradictory reproductive structures) sẽ được loại bỏ ở bệnh nhi lớn đã được phân định giới tính.

**Rối loạn sinh dục hỗn hợp:** hầu hết là kiểu nhiễm sắc thể 46,XY/45,XO; tinh hoàn có tế bào Sertoli và Leydig, nhưng không có tế bào mầm, ở một bên, và vết tuyến sinh dục ở bên còn lại, lỗ tiểu thấp, dính môi bìu một phần (partial labioscrotal fusion), và tinh hoàn ẩn thường gặp (biểu hiện nam hóa không hoàn toàn); thường được phân định giới tính nữ và phẫu thuật cắt tuyến sinh dục (25% vết tuyến sinh dục sẽ phát triển ác tính); phân định giới tính nam nếu tinh hoàn xuống được.

## Đánh giá

Sau khi thu thập bệnh sử cẩn thận, cây phả hệ gia đình nên được xây dựng nhằm xác định các quan hệ huyết thống và ghi nhận các trường hợp không rõ cơ quan sinh dục, vô sinh, thay đổi dậy thì khác thường, hoặc thoát vị bẹn. Khám thực thể có thể ủng hộ rằng có tình trạng liên giới tính di truyền (genetically transmitted intersex condition). Tiền sử có trẻ sơ sinh tử vong không giải thích được gợi ý tiền sử gia đình có CAH. Mẹ tiếp xúc với androgen nội sinh hoặc ngoại sinh nên được khai thác.

Việc thăm khám lâm sàng kỹ là rất quan trọng trong chẩn đoán xác định và đưa ra phân định giới tính phù hợp nhất. Dấu hiệu lâm sàng quan trọng gồm việc có hiện diện hay không tinh hoàn trong khoang môi bìu (labioscrotal compartment). Các dấu hiệu lâm sàng khác gồm tăng sắc tố nếp môi bìu (phổ biến ở trẻ sơ sinh có CAH); kích thước dương vật và vị trí lỗ niệu đạo; sờ thấy tử cung khi khám vùng chậu bằng hai tay (bimanual examination); bằng chứng chậm tăng trưởng (tăng cân kém, sụt cân tiến triển, nôn); và mất nước. **Kích thước dương vật là yếu tố quan trọng nhất trong việc phân định giới tính trẻ.**

**Phân tích nhiễm sắc thể bằng việc sử dụng tế bào lympho đã hoạt hoá là bước đầu tiên và quan trọng trong đánh giá cận lâm sàng ở trẻ sơ sinh có cơ quan sinh dục không rõ.** Kết quả với độ chính xác cao có thể có trong chưa đầy 72 giờ. Để xác định thể khảm, làm nhiều lần trên nhiều mẫu

mô là cần thiết. Nếu nghi ngờ CAH, các xét nghiệm hóa sinh có thể bao gồm **nồng độ 17 - hydroxyprogesterone trong huyết thanh**. Nồng độ testosterone huyết thanh đơn độc thường không hữu ích. Steroid trong nước tiểu và androgen trong huyết thanh, định lượng trước và sau tiêm corticotropin (ACTH) và hCG, giúp ích trong việc xác định xem liệu có trở ngại trong quá trình tổng hợp testosterone hoặc có tồn tại thiếu hụt men 5 $\alpha$ -reductase.

Siêu âm hoặc MRI vùng chậu, chụp X-quang xoang niệu-sinh dục sau tiêm thuốc cản quang, và nội soi sợi quang (fiberoptic endoscopy) có thể hỗ trợ trong việc đánh giá. Phẫu thuật nội soi thường không cần thiết ở trẻ mới sinh vì việc phân định giới tính chủ yếu phụ thuộc vào cơ quan sinh dục ngoài và khả năng đạt đủ chức năng sinh dục.

### Điều trị

Phần lớn việc xem xét điều trị trẻ sơ sinh có cơ quan sinh dục không rõ là dựa vào khả năng tạo được cơ quan sinh dục ngoài bình thường về thẩm mỹ và chức năng bằng phẫu thuật và nội tiết tố. **Sự hiện diện của cơ quan sinh dục ngoài không rõ có thể làm tăng nghi ngờ về bản dạng giới của trẻ sơ sinh, mổ tái tạo được thực hiện càng sớm càng tốt ngay khi khả thi về mặt chăm sóc y tế và phẫu thuật, thường trước 6 tháng tuổi.** Phẫu thuật tạo cơ quan sinh dục nữ là phẫu thuật thường làm nhất ở trẻ lưỡng tính giả nữ, lưỡng tính thật, và trong lưỡng tính giả nam được nuôi dạy như nữ. Mục tiêu của phẫu thuật này là để giảm kích thước âm vật trong khi vẫn duy trì mạch máu và thần kinh, nữ hóa nếp mô bìu, và sau cùng là tạo âm đạo. Vì tỷ lệ cao u sinh dục ở các trẻ có các thể rối loạn sinh dục nhất định, phẫu thuật cắt bỏ tuyến sinh dục đồng thời với việc chỉnh sửa ban đầu cơ quan sinh dục ngoài là bắt buộc. **Trẻ nam có lỗ tiểu thấp thường cần phẫu thuật nhiều lần để tạo niệu đạo dương vật. Cắt bao quy đầu nên tránh ở những trẻ này vì mô quy đầu thường dùng cho mục đích tái tạo.**

Nếu việc sản xuất steroid là nguyên nhân tiềm ẩn của vấn đề liên giới tính (intersex), việc điều trị được đặt ra nhằm ngăn ngừa nam hoá tiến triển. **Việc cho hydrocortisone cho các trẻ có CAH giúp ức chế sản xuất quá mức androgen và nam hóa nặng hơn.** Liệu pháp thay thế hormone ở bệnh nhân suy sinh dục được chỉ định nhằm phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát ở thời điểm dậy thì dự kiến. Liệu pháp thay thế hormone estrogen đường uống được khởi đầu ở nữ, và tiêm dự trữ testosterone được chỉ định ở nam. Ở một số trường hợp lưỡng tính giả nữ và lưỡng tính thật được nuôi dạy như nữ, các rối loạn gây cơ quan sinh dục không rõ thường dẫn đến vô sinh.

## Câu hỏi lượng giá

- 31.1 Một trẻ sơ sinh đủ tháng nặng 3650 gram có cơ quan sinh dục không rõ, gồm âm vật to/dương vật nhỏ và sờ thấy một tinh hoàn ở nếp môi bìu. Siêu âm nhìn thấy tử cung và hai buồng trứng. Điều nào dưới đây giải thích được sự không rõ ràng cơ quan sinh dục ở trẻ này?
- A. Thiếu hụt men Aromatase
  - B. Tăng sản thượng thận bẩm sinh
  - C. Lưỡng tính giả nữ
  - D. Lưỡng tính giả nam
  - E. Lưỡng tính thật
- 31.2 Một người mẹ đưa đến một bé trai một tuần tuổi đã nôn bốn lần trong 24 giờ qua. Cậu bé không sốt hay tiêu chảy. Trẻ bú mẹ kém và “mềm oặt” theo cảm nhận của mẹ. Trẻ chỉ có một chiếc tả ướt trong 12 giờ qua. Khám lâm sàng ghi nhận trẻ lơ mơ, sụt 250 gram kể từ lúc sinh, mạch 110 lần/phút, niêm mạc miệng khô, và dấu véo da âm tính. Xét nghiệm nào sau đây phù hợp để xem xét sau khi ổn định và định lượng điện giải?
- A. Nồng độ cortisol trong huyết thanh
  - B. Nồng độ cortisol trong nước tiểu
  - C. Nồng độ 21-hydroxylase trong huyết thanh
  - D. Nồng độ  $17\alpha$ -hydroxyprogesterone trong huyết thanh
  - E. Nồng độ testosterone trong huyết thanh
- 31.3 Một người mẹ đưa con gái 15 tuổi đến khám vì cô bé chưa từng có kinh nguyệt. Ngoài vấn đề này, cô bé rất khỏe mạnh và không dùng thuốc gì. Tiền sử bệnh không ghi nhận bất thường trừ mổ thoát vị bẹn lúc nhũ nhi. Tiền căn gia đình chưa ghi nhận bất thường. Cô bé có chiều cao và cân nặng ở bách phân vị thứ 75, phát triển vú Tanner độ IV, và chưa phát triển lông nách hay lông mu. Khám sinh dục – hậu môn ghi nhận lỗ âm đạo hình túi và ngắn. Điều nào dưới đây giải thích phù hợp nhất việc vô kinh ở trẻ này?
- A. U thượng thận
  - B. Tăng sản thượng thận bẩm sinh
  - C. U tuyến yên
  - D. Nữ hóa tinh hoàn
  - E. Hội chứng Turner

- 31.4 Bạn khám một trẻ sơ sinh đủ tháng nặng 3780 gram tại phòng sanh và nhận thấy rằng trẻ giảm trương lực cơ rõ, dương vật rất nhỏ, và tinh hoàn lạc chỗ một bên. Điều nào dưới đây giải thích được các dấu hiệu trên?
- A. Tăng sản thượng thận bẩm sinh
  - B. Luống tính giả nam
  - C. Mẹ điều trị với steroid
  - D. Rối loạn sinh dục hỗn hợp
  - E. Hội chứng Prader-Willi

## ĐÁP ÁN

- 31.1 **E.** TUYẾN SINH DỤC Ở nếp môi bìu gợi ý là tinh hoàn, nhưng việc thấy tử cung và buồng trứng trên siêu âm gợi ý khả năng cao hơn đây là lưỡng tính thật. Phân định giới tính trong trường hợp này nên dựa vào khả năng phẫu thuật chỉnh sửa cơ quan sinh dục ngoài. Phân định giới nữ và cố gắng bảo tồn mô buồng trứng là phù hợp.
- 31.2 **D.** Trẻ sơ sinh nam có mất muối do tăng sinh thượng thận bẩm sinh biểu hiện triệu chứng lâm sàng tương tự hẹp môn vị, tắc ruột, bệnh tim, bất dung nạp sữa bò, và các nguyên nhân khác gây chậm tăng cân. Cơ quan sinh dục ngoài bình thường. Nồng độ huyết thanh  $17\alpha$ -hydroxyprogesterone thường tăng. Nếu không điều trị phù hợp (hydrocortisone, mineralocorticoid, và bù natri), trẻ có thể suy tuần hoàn và tử vong trong vài tuần. Nhiều tiểu bang đã có chương trình sàng lọc sơ sinh cho CAH, nhưng các trẻ sơ sinh có mất muối do CAH (thiếu hụt men 21-hydroxylase) có thể trở nên rất yếu và tử vong trước khi biết được kết quả sàng lọc.
- 31.3 **D.** Nữ hóa tinh hoàn là hệ quả từ việc giảm gắn kết androgen vào tế bào đích hoặc giảm nhạy cảm androgen. Bệnh nhân có kiểu nhiễm sắc thể 46,XY nhưng biểu hiện hình thái nữ bình thường với âm đạo ngắn hoặc bít. Giảm nhạy cảm androgen là thể thường gặp nhất của lưỡng tính giả nam. Duy trì định giới tính nữ là phù hợp, và phẫu thuật tạo hình âm đạo thường cần sau khi dậy thì.
- 31.4 **E.** Mặc dù giảm trương lực cơ nghiêm trọng, chậm tăng cân, và suy sinh dục là đặc tính của hội chứng Prader – Willi trong giai đoạn đầu đời, chứng cuồng ăn, béo phì, chậm phát triển trí tuệ, và các hành vi kỳ quái bắt đầu biểu hiện từ độ tuổi lên 6. Béo phì bệnh lý, giới hạn chức năng sinh dục, và bất thường hành vi nghiêm trọng có thể xảy ra. Rối loạn sinh dục hỗn hợp là một lựa chọn hợp lý ở trẻ tinh hoàn lạc chỗ một bên và suy sinh dục, nhưng giảm trương lực cơ nặng thường không tìm thấy trong rối loạn này.

## Đúc Kết Lâm Sàng

- ▶ Mục tiêu đánh giá trẻ sơ sinh có giới tính không rõ là để xác định nguyên nhân của vấn đề liên giới tính, phân định giới tính, và can thiệp bằng phẫu thuật hoặc điều trị khác càng sớm càng tốt.
- ▶ Điều trị giới tính không rõ là trực tiếp hướng tới đạt được thẩm mỹ và chức năng bình thường của cơ quan sinh dục ngoài bằng phẫu thuật hoặc bằng các hormone.
- ▶ Phẫu thuật tái tạo cấu trúc cho bệnh nhi có cơ quan sinh dục không rõ được thực hiện sớm ngay khi khả thi về chăm sóc y tế và phẫu thuật, thường là trước 6 tháng tuổi.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Diamond DA. In: Wein AJ, Kavassi LR, Novick AC, et al. *Campbell's Urology*. 9th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007:3799-3829.
- Grumbach MM. Abnormalities of sex determination and differentiation. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003:2079-2101.
- Laufer MR, Goldstein DP. Pediatric and adolescent gynecology—Part I. In: Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A, eds. *Kistner's Gynecology and Women's Health*. 7th ed. St. Louis: Mosby; 1999:233-259.
- Rapaport R. Disorders of sex development (intersex). In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007:2394-2403.
- Rapaport R. Hypofunction of the testes. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007:2379-2384.
- White PC. Disorders of the adrenal glands. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007:2349-2355