



20:00



# ***CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ THIẾU HỤT HORMON TĂNG TRƯỞNG***

*BSNT. NGUYỄN THU HÀ  
TRUNG TÂM NỘI TIẾT, CHUYÊN HÓA, DI TRUYỀN VÀ LIỆU PHÁP PHÂN TỬ*

# NỘI DUNG

CHẨN ĐOÁN THIẾU HỤT GH Ở TRẺ EM

ĐIỀU TRỊ CHẨN ĐOÁN THIẾU HỤT GH Ở TRẺ EM

GIAI ĐOẠN CHUYỂN TIẾP

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ THIẾU HỤT GH Ở NGƯỜI LỚN

# THIẾU HỤT GH PHỐI HỢP

- Thiếu hụt GH phối hợp = thiếu GH + ít nhất một hormon khác của vùng tuyến yên
- Triệu chứng:
  - **Hạ đường huyết (ngay sau bữa)**
    - Tái diễn
    - Do thiếu GH +/- Cortisol
    - Dấu hiệu: ngừng thở, co giật, bú kém ...
  - **Vàng da kéo dài**
    - Thiếu thyroxin gây tăng bilirubin gián tiếp
    - Thiếu GH + ACTH gây tăng tăng bilirubin trực tiếp
    - Thiếu GH gây giảm tổng hợp acid mật và bất thường cấu trúc ống mật
    - Cần phân biệt với teo mật bẩm sinh

# THIẾU HỤT GH PHỔI HỢP



- **Triệu chứng (tiếp)**

- **Dương vật nhỏ**

- Chiều dài dương vật < -2,5SD
    - Có thể do thiếu Gonadotropin
    - Có thể cải thiện sau khi điều trị GH.

- **Bất thường về cơ, xương**

- Chậm tăng trưởng
    - Thóp chậm liền
    - Răng mọc chậm
    - Thiếu sản tầng giữa mặt
    - Giảm cơ, tăng mỡ trung tâm
    - Do thiếu GH



# THIẾU HỤT GH ĐƠN THUẦN

- Biểu hiện lâm sàng phụ thuộc vào độ tuổi khởi phát
- Triệu chứng nghèo nàn nên thường bị bỏ qua hoặc chẩn đoán muộn.
- Tốc độ tăng trưởng chậm:  $-2 \rightarrow -5SD$
- Ảnh hưởng hệ cơ và xương
- Tỷ lệ nhỏ trẻ GHD  $\rightarrow$  CPHD theo thời gian

# CẦN NGHĨ ĐẾN TRẺ BỊ THIẾU HỤT GH KHI:

- **Chiều cao**

- Dưới -3 SD so với quần thể (cùng chủng tộc)
- Dưới - 1,5 SD so với chiều cao di truyền
- Dưới - 2 SD so với quần thể (cùng chủng tộc) và tốc độ tăng chiều cao mỗi năm  $< - 1$  SD theo tuổi

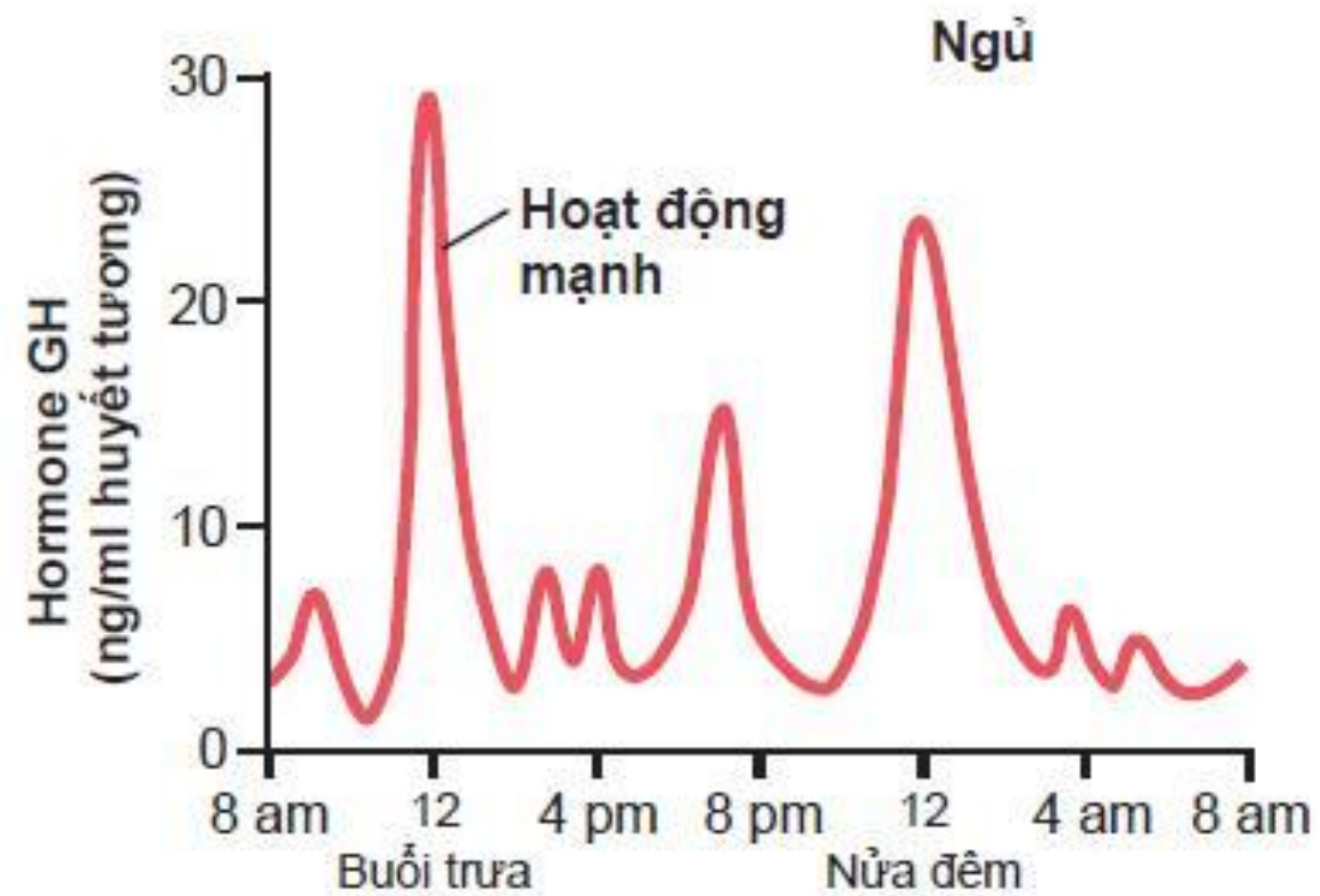
- **Tốc độ tăng trưởng**

- Dưới -2 SD trong hơn 1 năm
- Dưới - 1,5 SD duy trì trong 2 năm

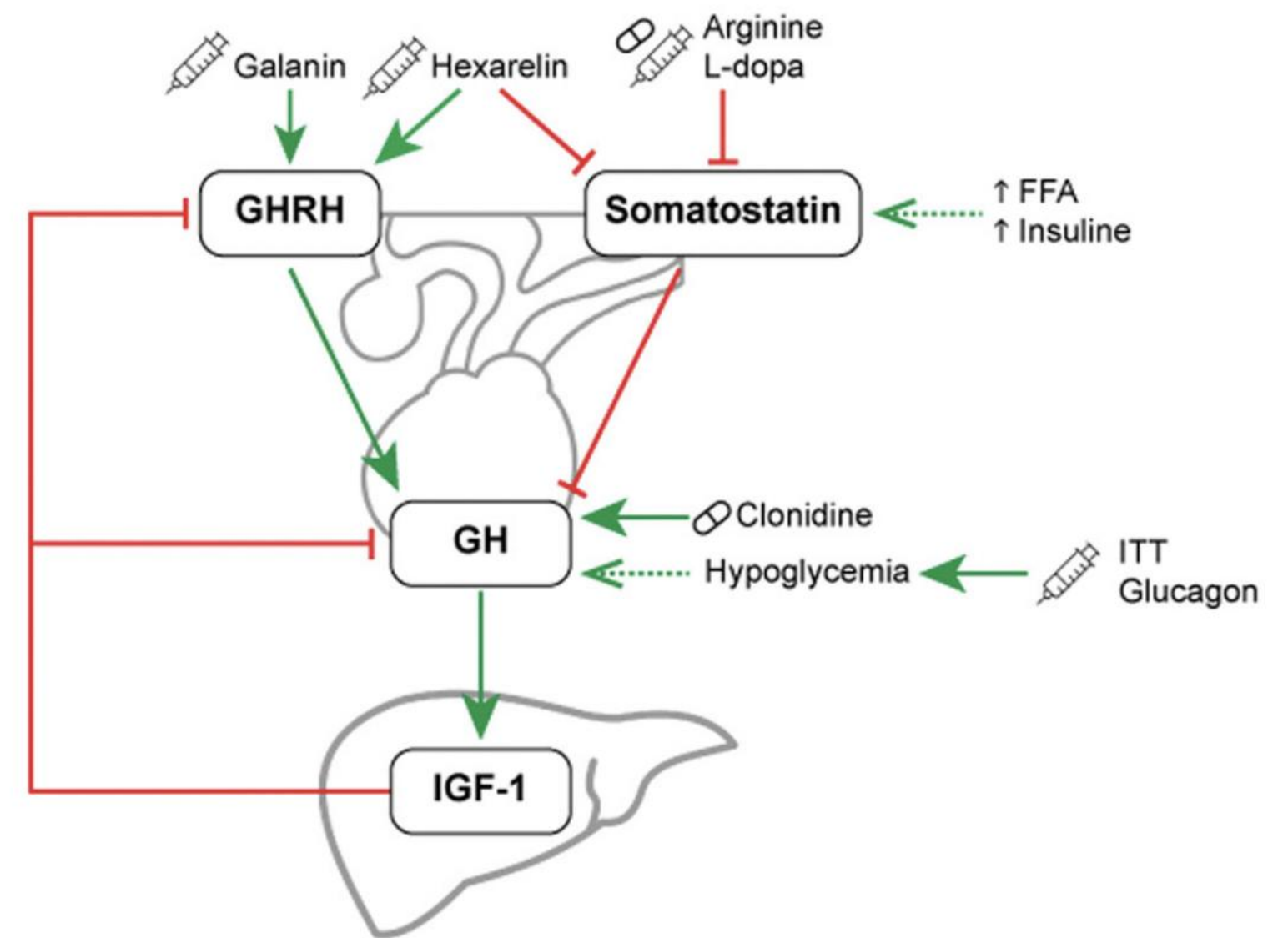
# ĐỊNH LƯỢNG GH

- Lần đầu thực hiện trên xương chày của chuột
- Năm 1963, xét nghiệm miễn dịch I<sup>131</sup> dùng để định lượng GH
- Ngày nay, dùng nhiều xét nghiệm miễn dịch khác, có thể trên máu giấy thấm, quang phổ khối.
- Đo GH ngẫu nhiên: giai đoạn sơ sinh
- Ngoài giai đoạn sơ sinh: sử dụng nghiệm pháp kích thích bài tiết GH
- Nghiệm pháp kích thích bài tiết GH **không phải là tiêu chuẩn vàng**

# NGUYÊN TẮC VÀ CƠ CHẾ CỦA NGHIỆM PHÁP KÍCH THÍCH



Hình 76-6. Sự dao động điển hình quá trình bài tiết hormone GH trong ngày, cho thấy ảnh hưởng rất lớn của hoạt động mạnh và sự bài tiết GH cũng tăng cao trong những giờ đầu tiên của giấc ngủ sâu.



# NGHIỆM PHÁP KÍCH THÍCH – NHỮNG THÁCH THỨC

- Thiếu đồng thuận về mức đỉnh GH để phân biệt giữa thiếu và không thiếu GH
  - Năm 1960: GH <5 ug/l
  - Sau năm 1960: GH <7 ug/l
  - Sau năm 1990: GH < 10ug/l
- Không có nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng nào đánh giá liên quan giữa GH đỉnh với đáp ứng điều trị lên chiều cao trưởng thành

# NGHIỆM PHÁP KÍCH THÍCH – NHỮNG THÁCH THỨC

- Hạn chế khi so sánh đáp ứng GH đỉnh giữa các nghiệm pháp kích thích
- Các nghiệm pháp dùng các tác nhân kích thích khác nhau sẽ có giá trị cut-off GH đỉnh khác nhau
- Dùng 1 nghiệm pháp: tỉ lệ dương tính giả 8,9-49% tùy thuộc vào ngưỡng chẩn đoán (7  $\mu\text{g/L}$  hoặc 10  $\mu\text{g/L}$ ) và tác nhân kích thích được sử dụng
- Chỉ 40 – 60% bệnh nhân đạt kết quả tương tự sau 1,5 năm.

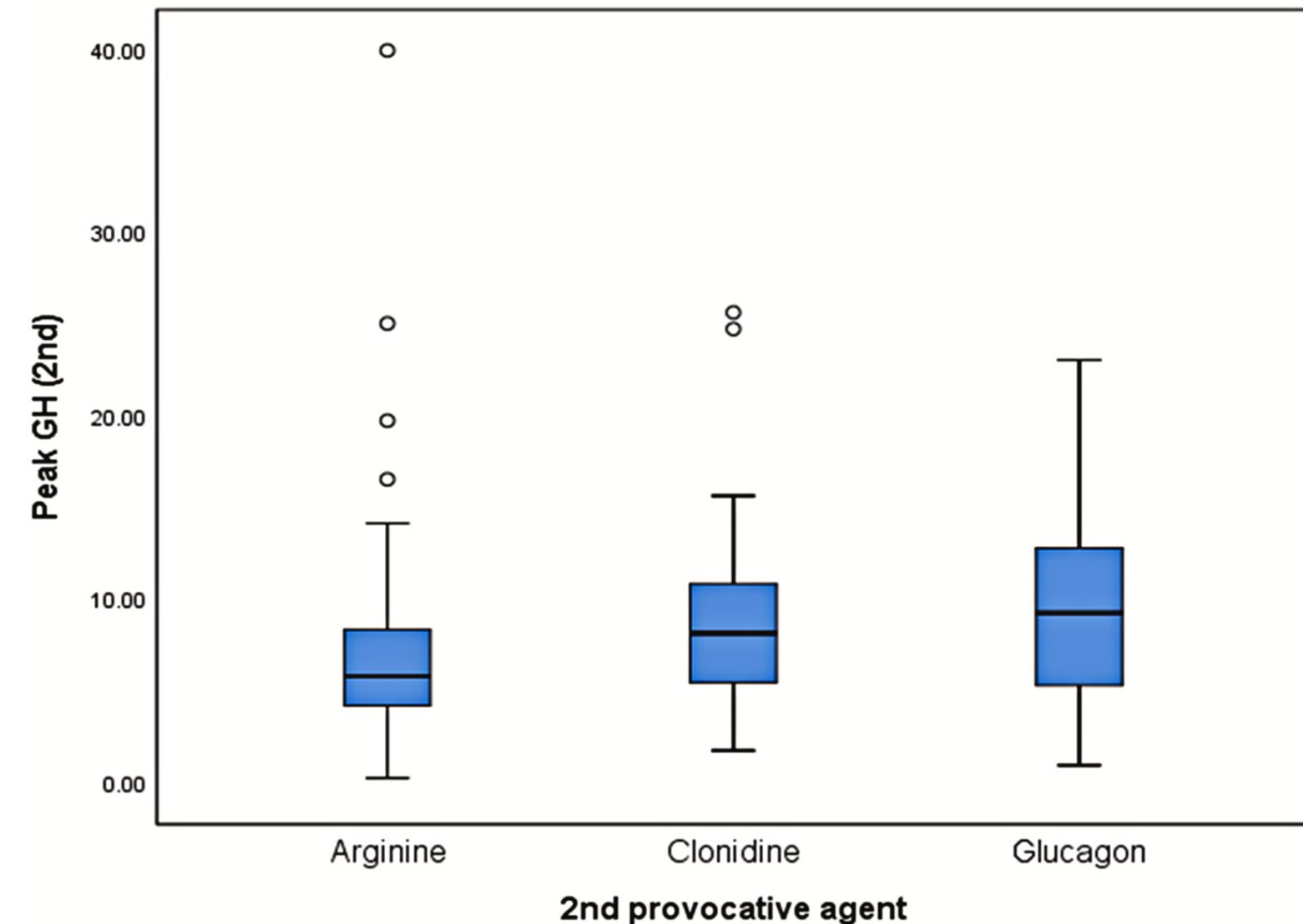
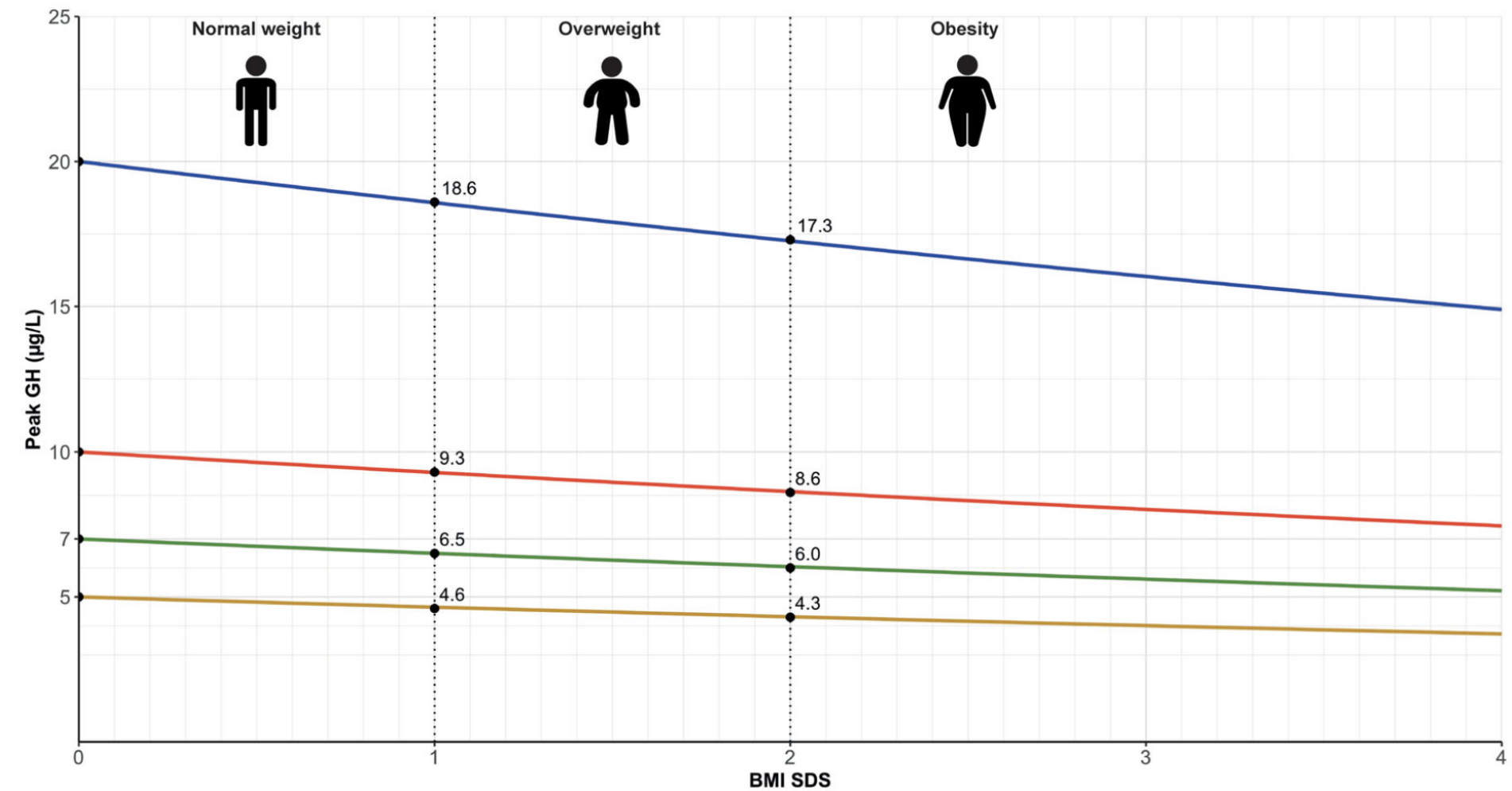
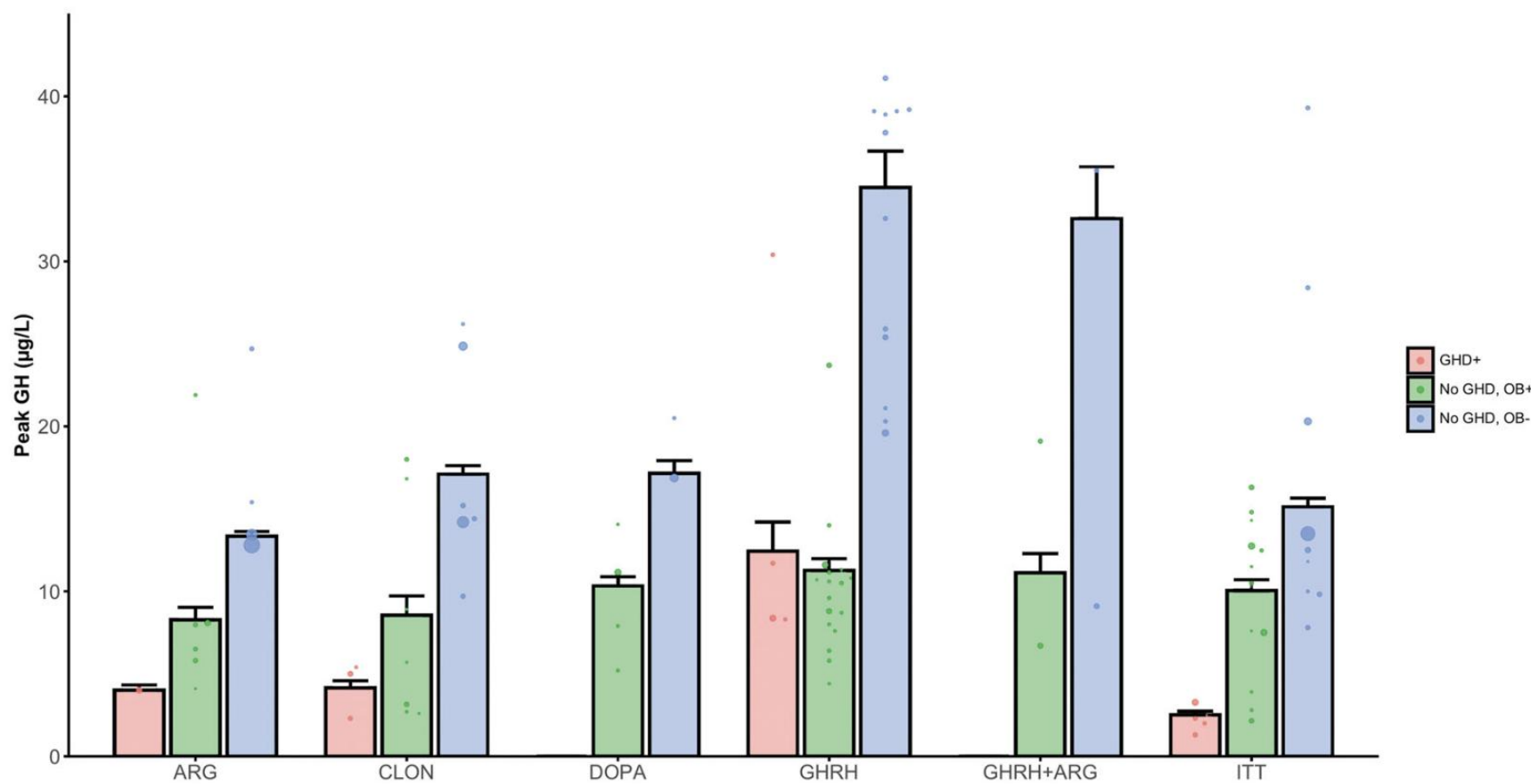


Fig. 4. Correlation between the stimulating agent and peak GH in the second GHST.

Eyal Ben Dori (2020) Growth Hormone & IGF Research

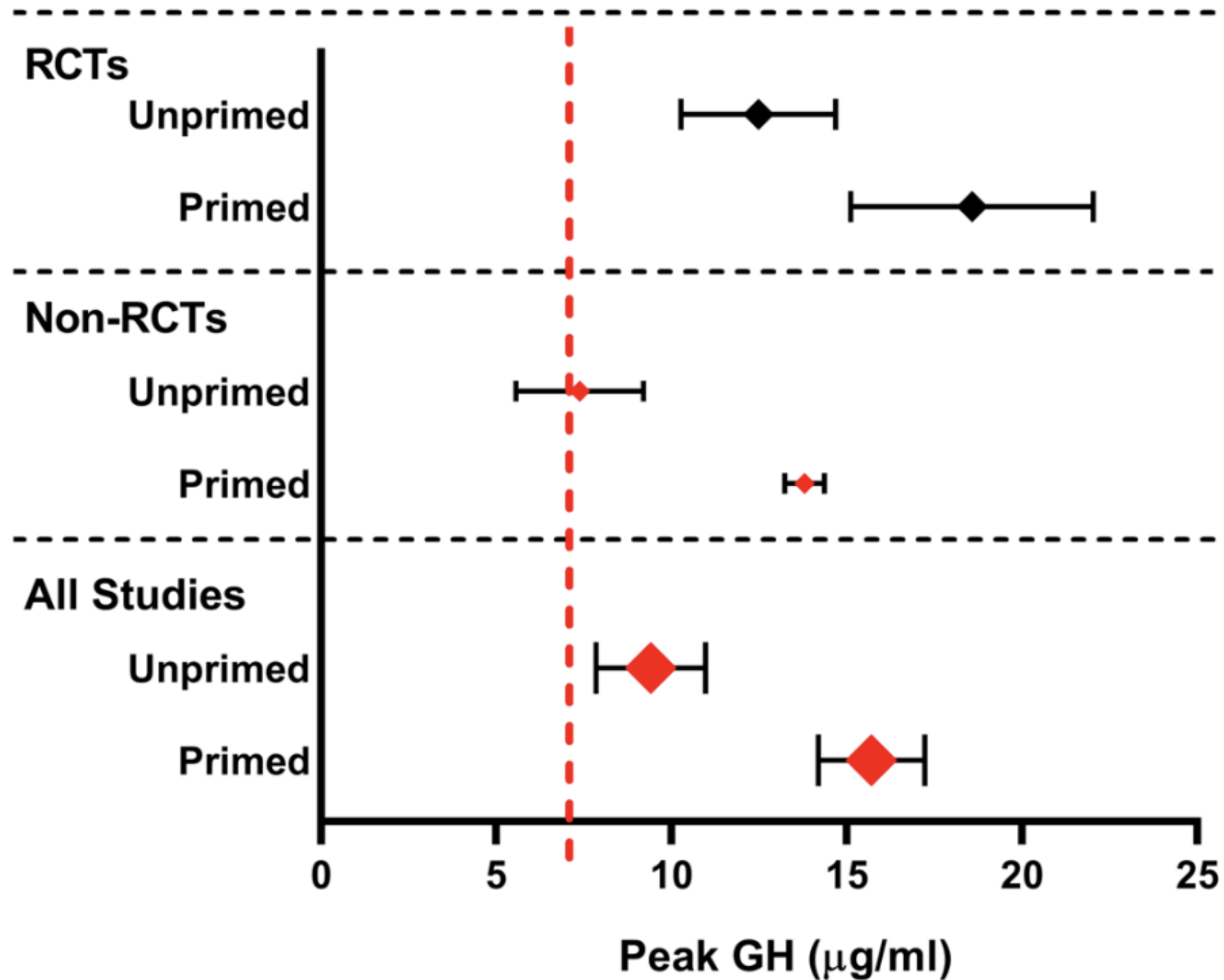
# CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN NGHIỆM PHÁP – BÉO PHÌ



- Cơ chế có thể: insulin lưu hành cao có thể ngăn chặn sự tổng hợp và giải phóng GH hay leptin do tế bào mỡ tiết ra ảnh hưởng đến việc điều chỉnh GH

Ozair Abawi (2021) *Critical reviews in clinical laboratory sciences*

# CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN NGHIỆM PHÁP – DẬY THÌ



Việc sử dụng mỗi steroid sinh dục trong chẩn đoán thiếu GH dựa trên ba cân nhắc:

A) Nồng độ GH tăng sinh lý ở tuổi dậy thì.

B) Steroid sinh dục điều hòa sự tiết và hoạt động của GH, cả trực tiếp hoặc gián tiếp thông qua các tín hiệu cận tiết hoặc nội tiết

C) Steroid sinh dục ngoại sinh kích thích tổng hợp, giải phóng và hoạt động GH.

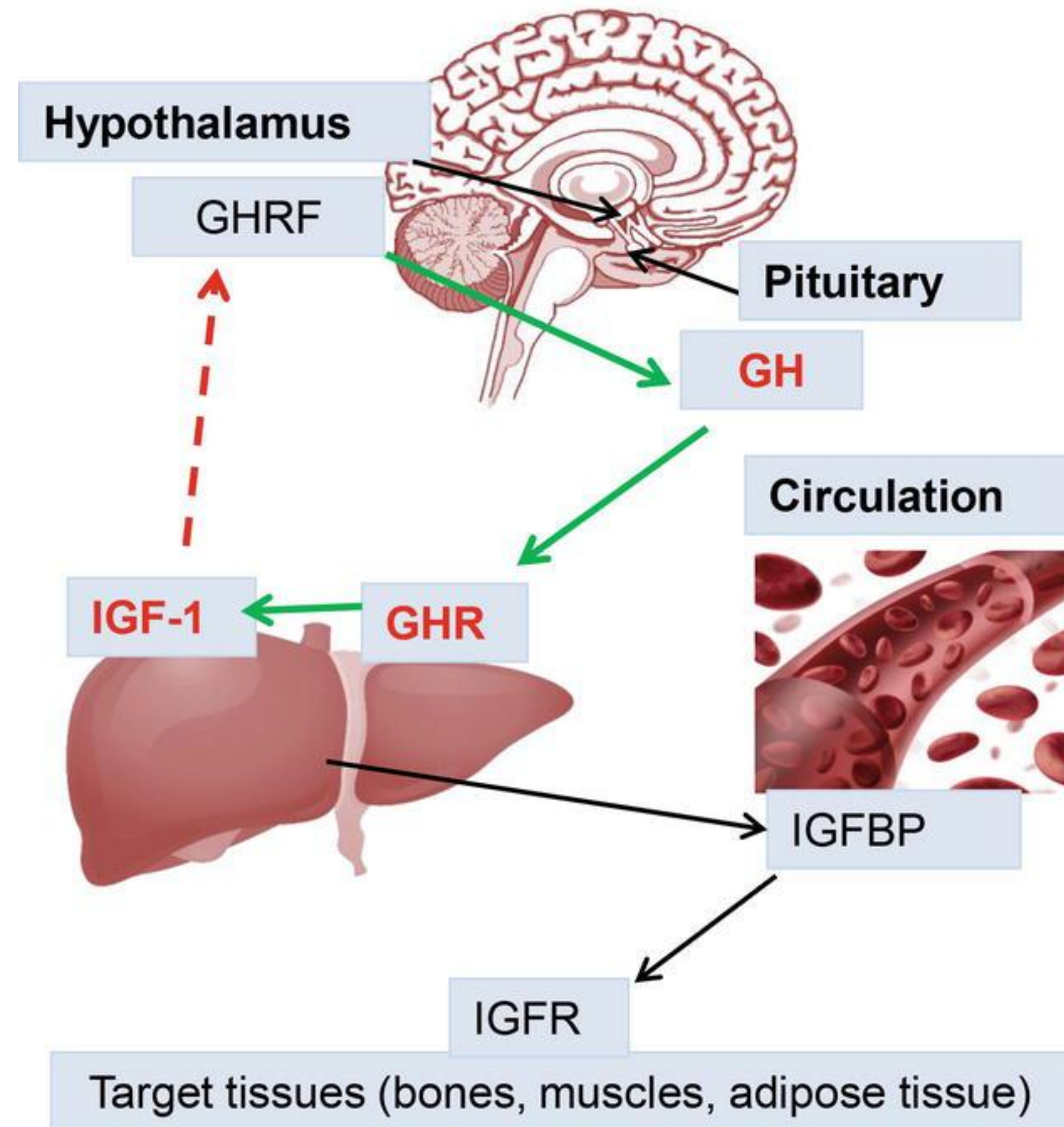
*Clinical Endocrinology. 2023;98:527–535*

# ***DO VẬY ...***

- Khuyến nghị sử dụng 2 nghiệm pháp kích thích
- Phiên giải kết quả: “mềm mại” hơn từ thiếu GH nặng cần điều trị GH ngay đến thiếu GH vừa phải hoặc tạm thời để xem xét các liệu pháp thay thế và theo dõi tăng trưởng thêm.
- Xem xét lại các điểm cut-off đối với GH đỉnh dựa trên tác nhân kích thích

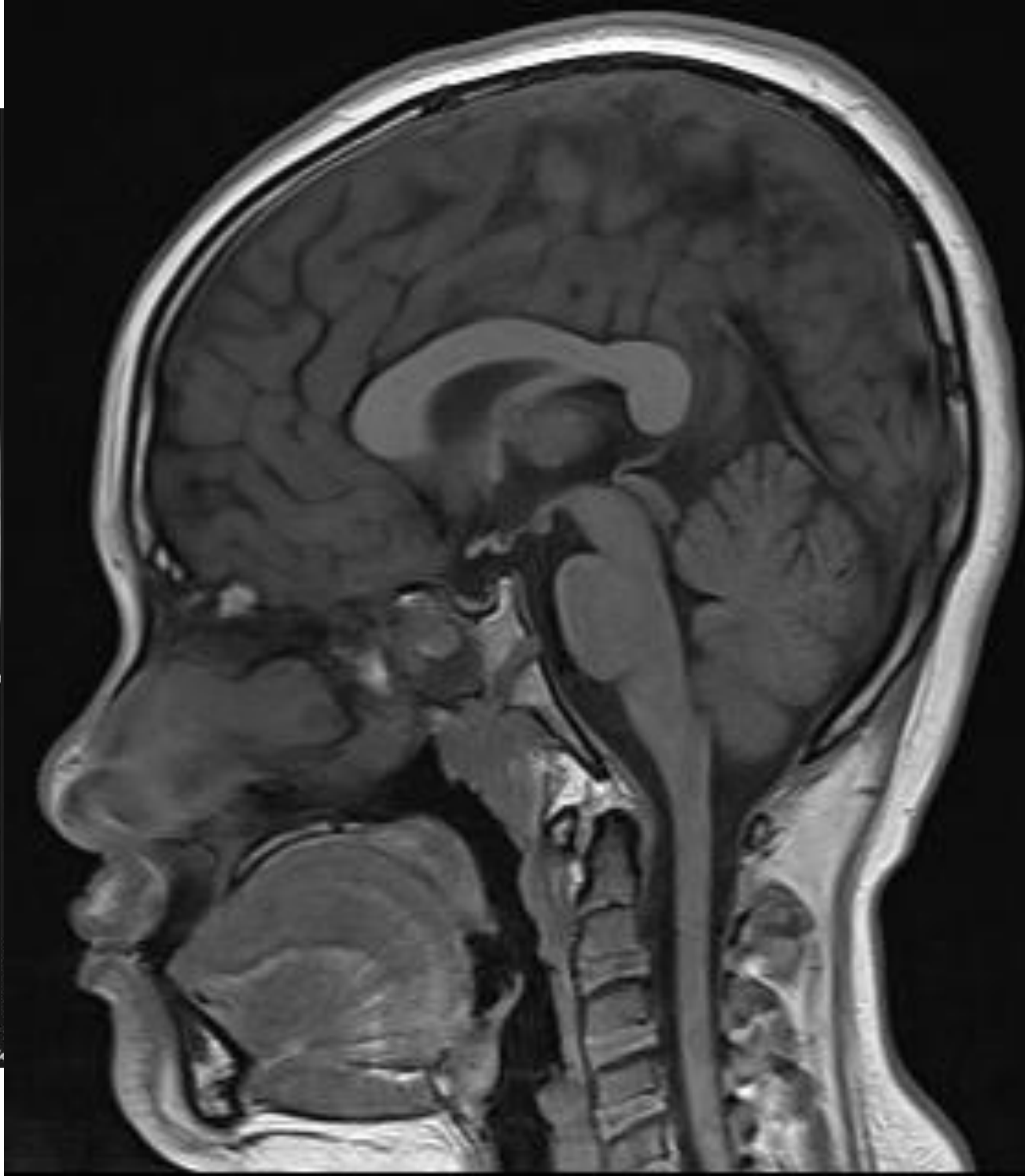
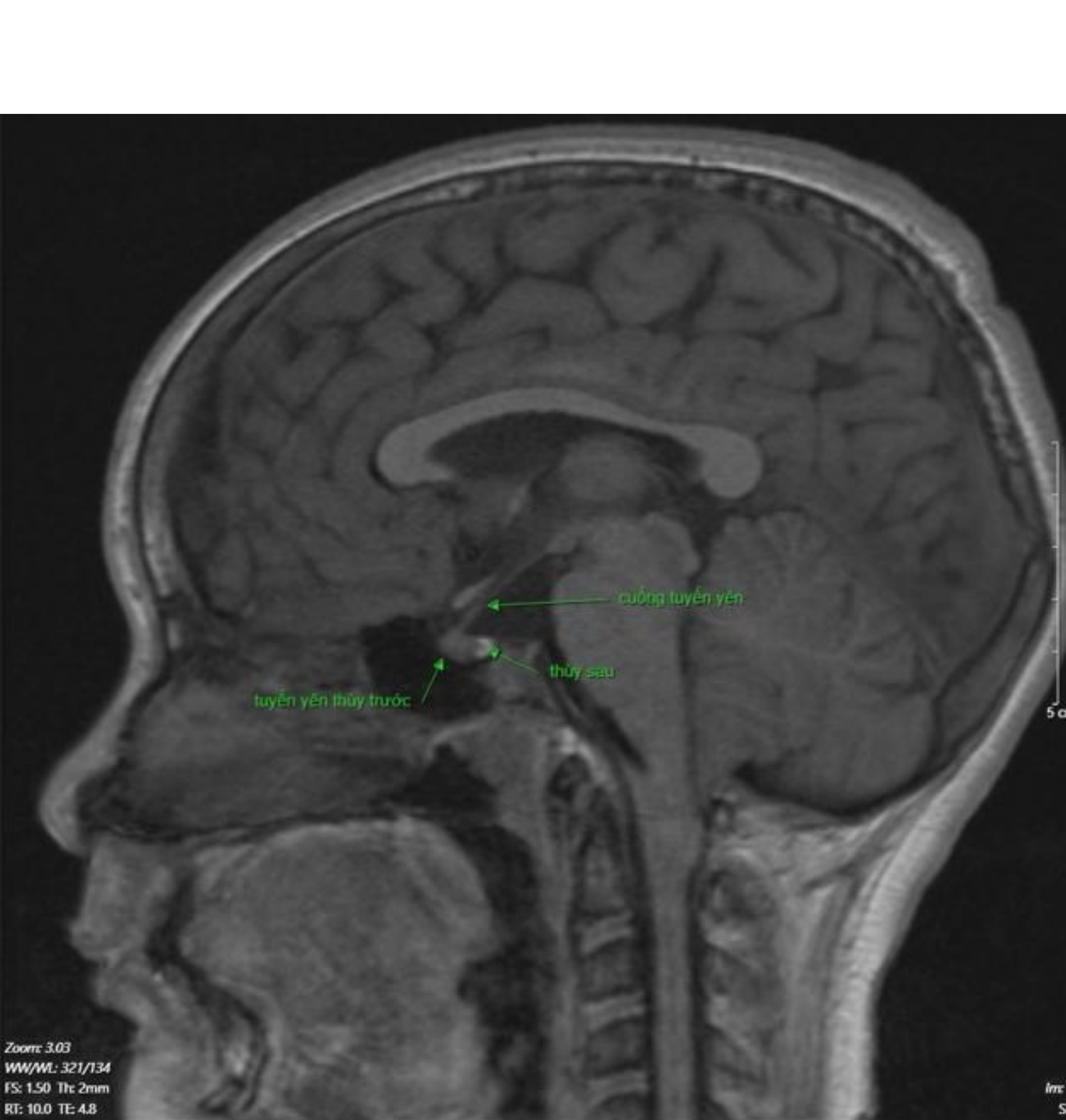
# IGF-1

- Thay đổi theo tuổi và giai đoạn dậy thì
- IGF-1 luôn thấp trong ít nhất 15–18 tháng đầu đời.
- IGF-1 có độ đặc hiệu cao (>90%), độ nhạy thấp (50-70%) (< 5 tuổi)
- Yếu tố làm giảm IGF-1 như dinh dưỡng kém, suy giáp, bệnh mãn tính, suy thận và tiểu đường



# MRI TUYẾN YÊN

- Bộ ba hình ảnh điển hình gợi ý thiếu hụt hormon tuyến yên:
  - lạc chỗ thùy sau tuyến yên
  - thiếu sản thùy trước tuyến yên
  - Giảm đoạn cuống tuyến yên.
- Đặc biệt, kích thước tuyến yên nhỏ và lạc chỗ thùy sau tuyến yên là yếu tố dự đoán sự xuất hiện của CPHD sau này
- Có hình ảnh mạch máu ở cuống tuyến yên (trên MRI) là yếu tố tiên lượng tốt về lâm sàng
- Bất thường về cấu trúc vùng dưới đồi-tuyến yên dự đoán đáp ứng tốt về tăng trưởng
  - Lạc chỗ thùy sau tuyến đáp ứng tốt hơn tuyến yên trước bình thường hoặc giảm sản trên MRI



# CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

## THIẾU GH PHỐI HỢP

- Có đặc điểm hình thể phù hợp với chẩn đoán GHD
- Có khiếm khuyết vùng dưới đồi-tuyến yên (bao gồm hình ảnh gián đoạn cuống tuyến yên, khối u hoặc sau xạ trị)<sup>17</sup>
- Có thiếu hụt ít nhất một hormon thùy trước tuyến yên.

## THIẾU GH ĐƠN THUẦN

- Có bằng chứng của chậm tăng trưởng
- Có bằng chứng của sự giảm bài tiết hormon tăng trưởng bằng các test động
- Không có bệnh lý mạn tính hoặc bệnh lý mắc phải nào khác gây chậm tăng trưởng

# CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Các nguyên nhân khác gây chậm tăng trưởng như:
  - Loạn sản xương, loạn sản sụn
  - Bệnh lý hệ thống, mạn tính
  - Suy giáp trạng bẩm sinh, hội chứng Cushing
  - Lùn không rõ nguyên nhân.
  - Chậm phát triển thể chất – chậm tuổi xương.

# MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ

## Hướng dẫn đồng thuận của Hiệp hội Nghiên cứu Hormone Tăng trưởng

Mục tiêu điều trị trẻ GHD là thay thế lượng GH bị thiếu hụt để tăng trưởng, chuyển hóa và khỏe mạnh.<sup>1</sup>

**Thúc đẩy tăng trưởng là quan trọng nhất<sup>1</sup>**

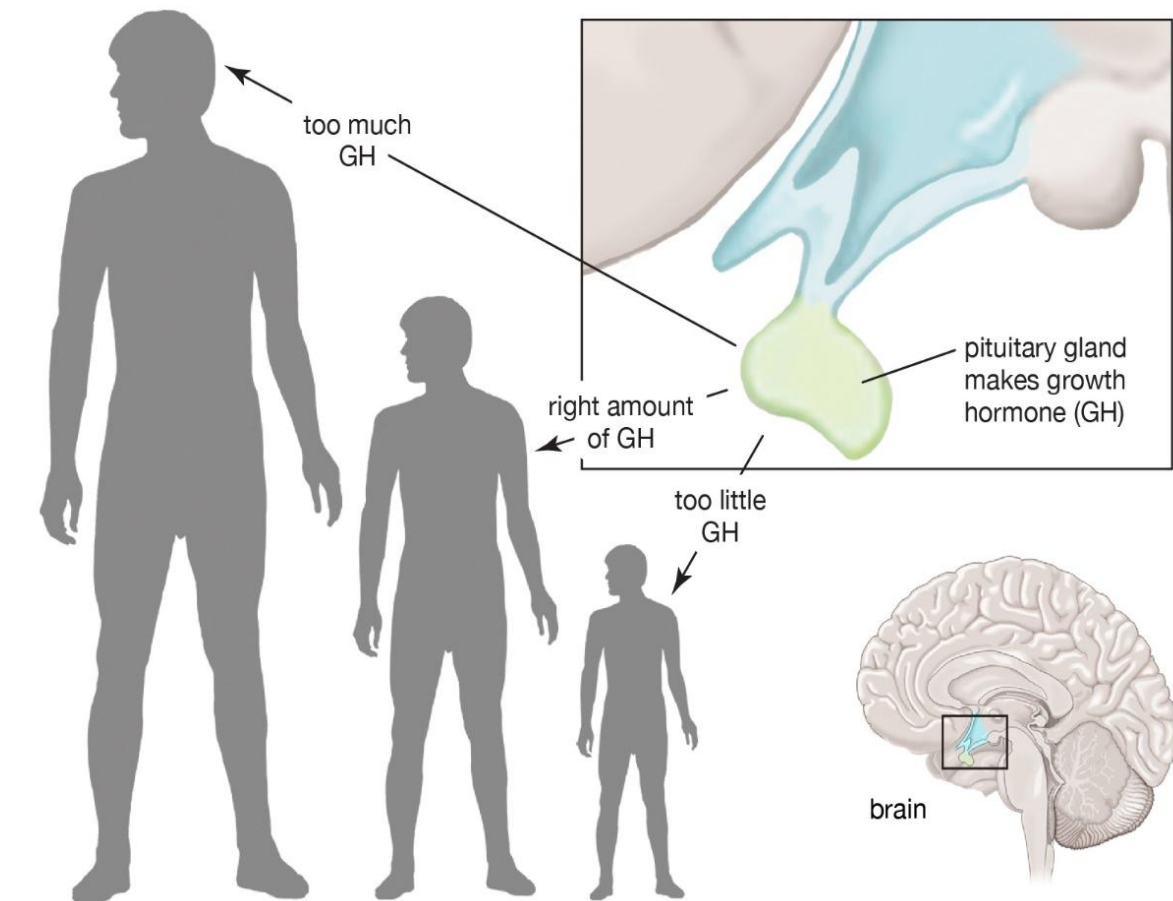
**Cần đạt được chiều cao bình thường càng sớm càng tốt, và được duy trì trong suốt thời kỳ tăng trưởng.**

- Tăng SDS chiều cao

**Dậy thì nên được bắt đầu vào thời điểm bình thường**

- Tăng trưởng và phát triển bình thường ở tuổi dậy thì

**Đạt được chiều cao trưởng thành bình thường.**



1. Collett-Solberg PF, et al. *Horm Res Paediatr.* 2019;92:1-14; 2. Ranke MB, et al. *Endocr Dev. Basel, Karger.* 2010;18:83-91.

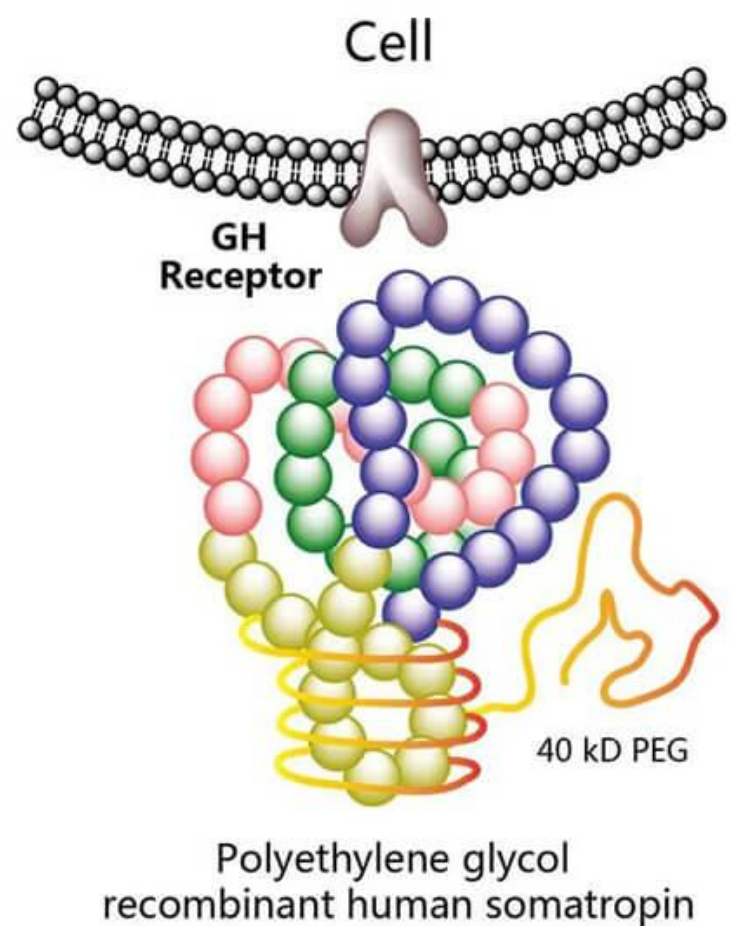
# LIỀU ĐIỀU TRỊ

- Liều khởi đầu và điều chỉnh liều dựa trên cân nặng hoặc diện tích da và đáp ứng tăng trưởng
- Cá thể hóa tùy theo khả năng đáp ứng của GH
- Liều rhGH khởi đầu là 22  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$
- Liều điều trị ban đầu nên dựa vào mức độ nặng của bệnh
  - GH đỉnh thấp hơn
  - IGF-1 thấp hơn
  - Biểu hiện lâm sàng nghiêm trọng hơn
- **Khuyến cáo sử dụng liều thấp nhất với hiệu quả**

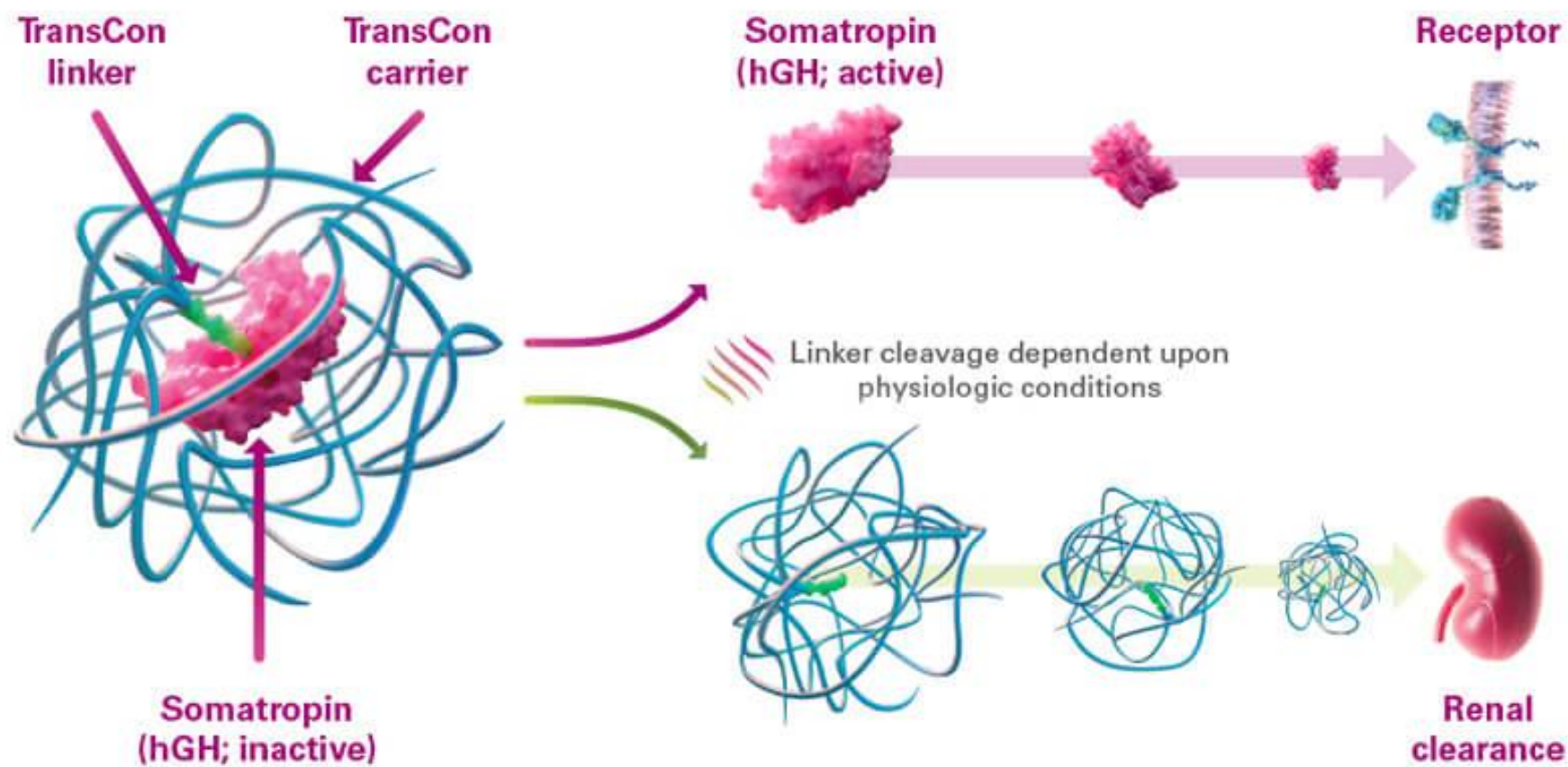
20

Liều thấp hơn

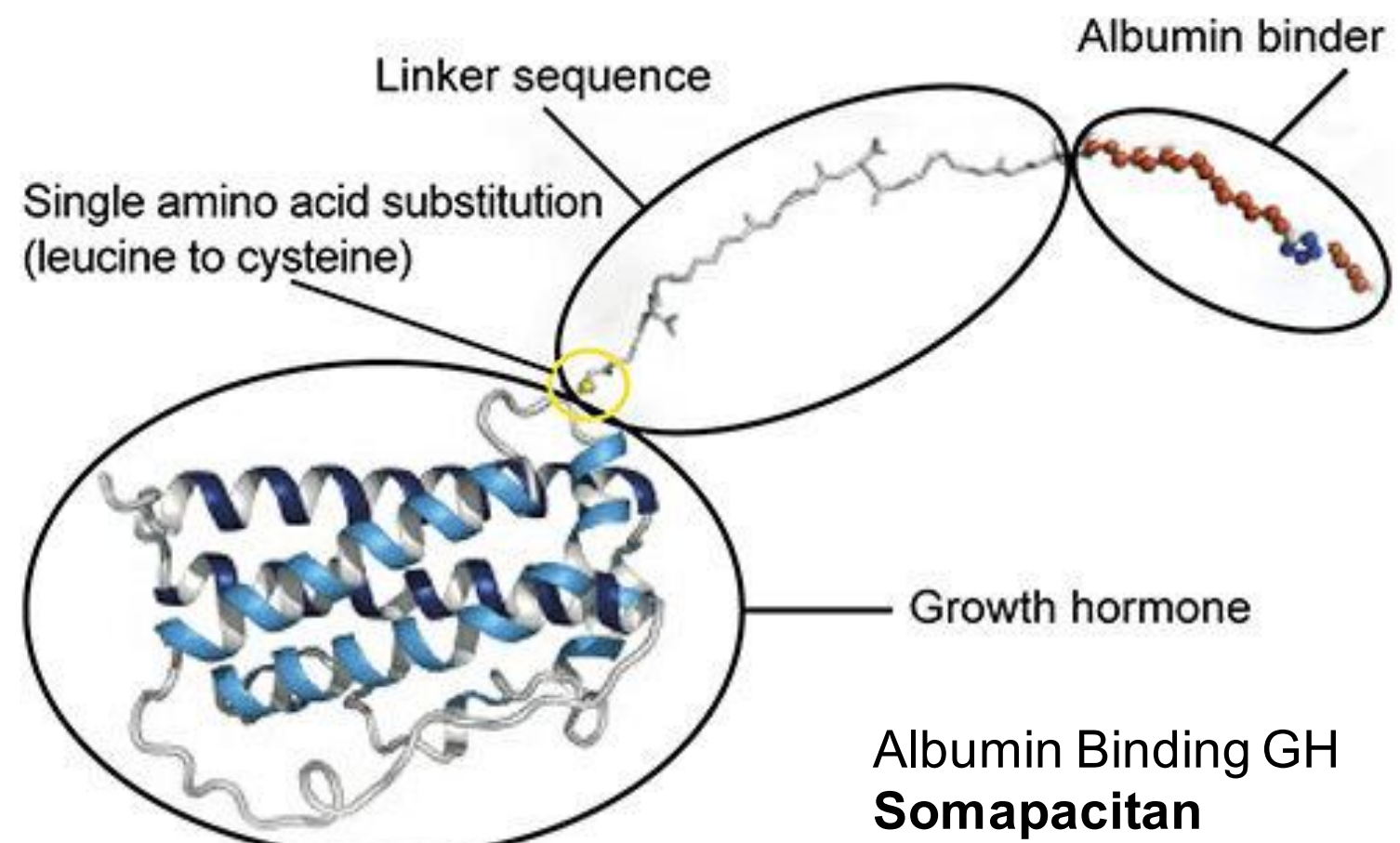
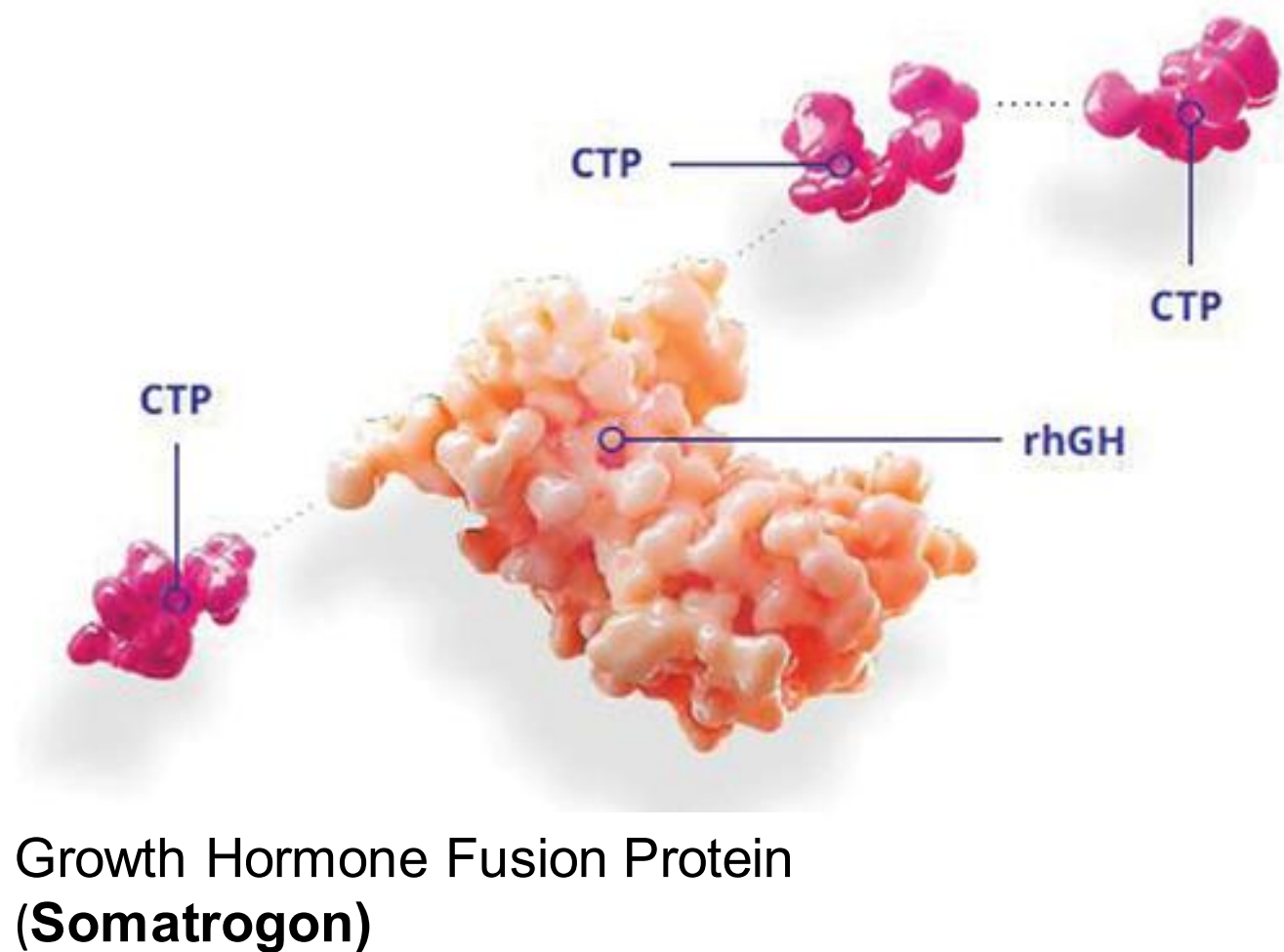
- Thuốc (
- Cấu
- Thuốc t



O



### Lonapegsomatropin-tcgd



# TÍNH AN TOÀN

- Năm 1985, FDA và EMA cấp phép sử dụng
- Hiện nay, GH được dùng cho thêm 8 bệnh khác nữa
- Nghiên cứu KIGS (2016): 80.000 từ 50 quốc gia, phân tích và tóm tắt dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả tích lũy
  - 23163 AE được báo cáo ở 14,4% bệnh nhân
    - AE phổ biến nhất là đau đầu (0,4%) và vẹo cột sống (0,2%)
    - Đau đầu có liên quan đến giới tính, tuổi bắt đầu điều trị, thời gian điều trị và liều
  - 3981 SAE đã được báo cáo trên 3,7% bệnh nhân
    - SAE phổ biến nhất là ung thư (0,2%)
  - 0,4% bệnh nhân tử vong trong thời gian nghiên cứu.
- Rủi ro tiềm ẩn cần được đánh giá dựa trên chẩn đoán nguyên nhân và cá thể hóa trước khi bắt đầu điều trị GH.
- Bệnh nhân cần được biết về các tác dụng phụ tiềm ẩn

# TÁC DỤNG PHỤ

- Tăng áp lực nội sọ
  - Tỷ lệ: 28/100.000 trẻ trên mỗi năm
  - 60% xảy ra trong vòng 6 tháng đầu
  - 22% xảy ra trong 2 năm tiếp theo
  - Gặp nhiều hơn ở các nhóm bệnh khác do suy thận mãn, HC Turner, IGHD có căn nguyên thực thể, ít gặp hơn ở bệnh nhân ISS
- Trượt chỏm xương đùi
  - Tỷ lệ mắc chung: 73/100.000 trong 1 năm
  - Phổ biến hơn ở nhóm khác như HC Turner, u não và ISS.
  - Thời gian xuất hiện: 0,4 – 2,5 năm
  - Tăng trưởng nhanh, béo phì và xạ trị là yếu tố tăng nặng
- Vẹo cột sống
  - Tỷ lệ khoảng 0,2% trẻ IGHD
  - Có thể do tăng trưởng nhanh

# TÁC DỤNG PHỤ

## Nguy cơ ung thư & tim mạch

- Không có bằng chứng nào: GH hoặc IGF-1 đóng vai trò là nguyên nhân chính trong quá trình biến đổi ác tính mới xảy ra
- Bằng chứng hiện tại không chứng minh được mối liên quan giữa điều trị bằng GH và tăng tỷ lệ tử vong do ung thư ở những bệnh nhân mắc IGHD sống sót sau ung thư.
- Nghiên cứu SAghE: Nguy cơ mắc các biến chứng tim mạch tăng lên có liên quan đến :
  - Liều tích lũy cao hơn
  - Thời gian điều trị dài hơn,
  - Không liên quan đến liều rhGH trung bình hàng ngày cao hơn

# TÁC DỤNG PHỤ - tóm lại

- (1) Một số tác dụng phụ nhất định có liên quan đến sự tăng trưởng nhanh (vẹo cột sống tiến triển và trượt chỏm xương đùi)*
- (2) Giảm độ nhạy của cơ thể với insulin, nhưng hiếm khi xảy ra tình trạng tăng đường huyết*
- (3) Nồng độ cortisol nội sinh có thể giảm do tác động của GH lên chuyển hóa glucocorticoid*
- (4) GH không làm tăng nguy cơ mắc các bệnh ác tính mới ở trẻ em không có yếu tố nguy cơ.*

# THẾ NÀO LÀ ĐÁP ỨNG KÉM VỚI ĐIỀU TRỊ

- Mức độ nặng của thiếu hụt GH quyết định phần lớn đến đáp ứng với điều trị GH trong năm đầu tiên và tăng trưởng trong năm đầu tiên có tương quan đáng kể với chiều cao cuối cùng đạt được.<sup>1</sup>

## Đáp ứng kém với điều trị trong năm đầu tiên<sup>2</sup>

### » Tăng SDS chiều cao $< 0.3$ hoặc $< 0.5$

(Hầu hết các chuyên gia công nhận  $+0.5 \Delta$  SDS chiều cao có thể chấp nhận được nhưng không phải là đáp ứng tốt với hormone tăng trưởng ở bệnh nhân GHD.<sup>2</sup>)

### » Tốc độ tăng chiều cao $< 2$ cm/năm

### » Tốc độ tăng SDS chiều cao $< 0$ SD so với trẻ khỏe

26

GH, growth hormone; GHD, growth hormone deficiency; IGF-I, insulin like growth factor-1; IGFBP-3, IGF binding protein-3; SD, standard deviation; SDS, standard deviation score

1. Cassorla F, et al. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011;9:554-65;

2. Bang P, et al. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:169-81.

# THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

- Dựa trên IGF-1
- Mức IGF-1 mục tiêu mang lại sự tăng trưởng tối ưu, giảm thiểu rủi ro lý thuyết
- Giữ nồng độ IGF-1 ở mức bình thường theo độ tuổi và tình trạng dậy thì
- IGF-1 < 0SD
  - Tuân thủ kém với điều trị bằng rhGH hoặc sai kỹ thuật tiêm thuốc.
  - Thiếu liều rhGH.
  - Bệnh nhân bị thiếu GH nhưng đồng thời cũng giảm nhạy cảm GH ở mức độ nhẹ
  - Xuất hiện kháng thể trung hòa với rhGH

27

CONSENSUS STATEMENT

# Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care

P E Clayton, R C Cuneo<sup>1</sup>, A Juul<sup>2</sup>, J P Monson<sup>3</sup>, S M Shalet<sup>4</sup> and M Tauber<sup>5</sup>

AAACE Guidelines

## AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR GROWTH HORMONE USE IN GROWTH HORMONE-DEFICIENT ADULTS AND TRANSITION PATIENTS – 2009 UPDATE

*David M. Cook, MD, FACE;*  
*Kevin C.J. Yuen, MD;*  
*Beverly M.K. Biller, MD;*  
*Stephen F. Kemp, MD, PhD, FACE;*  
*Mary Lee Vance, MD*

# GIAI ĐOẠN CHUYỂN TIẾP

- Giai đoạn chuyển tiếp: những thay đổi về thể chất và tâm lý, bắt đầu từ giai đoạn trẻ của dậy thì tới khi trưởng thành hoàn toàn.
- Từ giữa - cuối giai đoạn thanh thiếu niên cho đến 5 – 7 năm sau khi đạt được chiều cao gần trưởng thành

## Mục tiêu của việc quản lý

- Tái đánh giá tình trạng tuyến yên
- Tái đánh giá việc điều trị GH
- Đạt được sự phát triển toàn diện về thể trạng
- Hoàn thành dậy thì, trưởng thành giới tính và sinh sản
- Giảm nguy cơ chuyển hóa và nguy cơ tim mạch
- Đạt được sự phát triển tâm lý trưởng thành
- Giáo dục

*Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care - European Journal of Endocrinology (2005) 152 165–170*

## CONSENSUS STATEMENT

# Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia

Ken K Y Ho on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants

*Pituitary Research Unit, Garvan Institute of Medical Research, 384 Victoria Street, Darlinghurst, Sydney, NSW 2010, Australia*

*(Correspondence should be addressed to K K Y Ho; Email: k.ho@garvan.org.au)*

## Clinical Practice Guideline

## Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Mark E. Molitch, David R. Clemmons, Saul Malozowski, George R. Merriam, and Mary Lee Vance

Northwestern University Feinberg School of Medicine (M.E.M.), Chicago, Illinois 60611; University of North Carolina School of Medicine (D.R.C.), Chapel Hill, North Carolina 27599; National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease, National Institutes of Health (S.M.), Bethesda, Maryland 20892; Veterans Affairs Puget Sound Health Care System (G.R.M.), Seattle, Washington 98493; University of Washington School of Medicine (G.R.M.), Tacoma, Washington 98493; and University of Virginia Health Science Center (M.L.V.), Charlottesville, Virginia 22908

**Objective:** The aim was to update The Endocrine Society Clinical Practice Guideline on Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency (GHD) previously published in 2006.

## AAACE Guidelines

## AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR GROWTH HORMONE USE IN GROWTH HORMONE-DEFICIENT ADULTS AND TRANSITION PATIENTS – 2009 UPDATE

*David M. Cook, MD, FACE;*

*Kevin C.J. Yuen, MD;*

*Beverly M.K. Biller, MD;*

*Stephen F. Kemp, MD, PhD, FACE;*

*Mary Lee Vance, MD*

# NGUYÊN NHÂN

## **Thiếu hụt hormon tăng trưởng khởi phát ở người lớn (AGHD)**

- U tuyến yên và sau điều trị u tuyến yên
- U quanh tuyến yên: u sọ hầu, u màng não, u thần kinh đệm, di căn
- Xạ trị: sọ não, sọ - tủy, hoặc xạ trị toàn thân
- Hội chứng Sheehan
- Chấn thương sọ não
- Mạch máu: xuất huyết dưới nhện do phình mạch, phẫu thuật, đột quy
- Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương: viêm màng não do vi khuẩn/virus/nấm
- Bệnh thâm nhiễm: sarcoidosis, lao, mô bào
- Rối loạn miễn dịch: viêm tuyến yên lympho bào
- Hội chứng hố yên rộng
- Vô căn

## **Thiếu hụt hormon tăng trưởng khởi phát ở trẻ em (CGHD)**

- Dị tật bẩm sinh: bất thường giải phẫu, bất thường di truyền
- Rối loạn mắc phải: u, phẫu thuật, xạ trị, bệnh thâm nhiễm, chấn thương sọ não
- Vô căn

*Pituitary (2022) 25:211–228 (<https://doi.org/10.1007/s11102-022-01207-1>)*

# TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Bất thường lâm sàng	Ảnh hưởng của thiếu GH	Bất thường lâm sàng	Ảnh hưởng của thiếu GH
Thay đổi thành phần cơ thể	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tăng khối mỡ toàn thân và mỡ tạng</li> <li>- Giảm khối nạc cơ thể</li> <li>- Giảm mật độ khoáng xương (đặc biệt trong giai đoạn chuyển tiếp và người trưởng thành trẻ)</li> </ul>	Thay đổi khả năng thể chất	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Giảm sức mạnh cơ bắp</li> <li>- Giảm khả năng hấp thu oxy tối đa</li> <li>- Suy giảm chức năng tim</li> <li>- Giảm tiết mồ hôi</li> </ul>
Suy giảm chức năng nhận thức và tâm lý – xã hội (chất lượng cuộc sống kém)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mệt mỏi (năng lượng thấp, giảm sức sống)</li> <li>- Tự ti</li> <li>- Tâm trạng xấu</li> <li>- Giảm tập trung</li> <li>- Giảm trí nhớ</li> <li>- Tăng số ngày nghỉ ốm</li> <li>- Tăng cô lập xã hội</li> </ul>	Hiện diện các yếu tố nguy cơ tim mạch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rối loạn lipid máu</li> <li>- Kháng insulin (béo phì nội tạng)</li> <li>- Hoạt động tiêu sợi huyết bất thường</li> <li>- Tăng các dấu ấn tiền viêm</li> <li>- Tăng độ dày lớp nội</li> <li>- Trung mạc động mạch</li> </ul>

# AI NÊN ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN GHD?

- Tiền sử GHD khởi phát thời thơ ấu.
- Tổn thương cấu trúc hạ đồi – tuyến yên (u, phẫu thuật, xạ trị, chấn thương, bệnh thâm nhiễm, thiếu máu não, xuất huyết dưới nhện, hội chứng yên rỗng).
- Có thiếu hụt hormon tuyến yên khác (suy giáp, suy thượng thận, suy sinh dục...).

## CHẨN ĐOÁN GHD

Có nhiều test khác nhau, nhưng các hướng dẫn công nhận:

- Test dung nạp insulin (Insulin tolerance test – ITT)
- Test GHRH + arginin
- Test GHRH kết hợp với GHRP-6
- Test kích thích bằng glucagon (GST)
- Test Macimorelin

# CHẨN ĐOÁN GHD DỰA VÀO?

Tác nhân	Ngưỡng chẩn đoán GHD	Tác dụng phụ	Chống chỉ định	Khuyến cáo
<b>ITT</b> Insulin 0,05 – 0,15 IU/kg tĩnh mạch Lấy máu định lượng GH và glucose tại –30, 0, 30, 60, 120 phút	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucose phải giảm &lt; 40 mg/dL</li> <li>• GHRH 2007: GH &lt; 3 µg/L</li> <li>• ES 2011: GH &lt; 5,1 µg/L</li> <li>• ES 2016: GH ≤ 3–5 µg/L</li> <li>• AACE 2019: GH ≤ 5 µg/L</li> </ul>	Hạ đường huyết nặng kèm khó chịu, co giật, rối loạn ý thức	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mang thai</li> <li>- &gt; 65 tuổi</li> <li>- Động kinh</li> <li>- Bệnh tim mạch</li> </ul>	GHRH 2007 ES 2011 ES 2016 AACE 2019
<b>GHRH + Arginin</b> GHRH 1 – 44 µg/kg tĩnh mạch + truyền Arginine HCl 0,5 g/kg (tối đa 30 g) Lấy máu GH tại 30–45–60 phút	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GHRH 2007:</li> <li>• &lt; 11,0 µg/L nếu BMI &lt; 25;</li> <li>• &lt; 8 µg/L nếu BMI 25–30;</li> <li>• &lt; 4 µg/L nếu BMI &gt; 30</li> <li>- ES 2011: GH &lt; 4,1 µg/L</li> <li>- ES 2016: GH ≤ 4 µg/L (ngưỡng cần điều chỉnh theo BMI)</li> </ul>	Đỏ bừng, buồn nôn, thay đổi vị giác và khứu giác	Suy thận mạn	GHRH 2007 ES 2011 ES 2016
<b>GHRH + GHRP-6</b> GHRH 1–44 µg/kg tĩnh mạch + GHRP-6 1 µg/kg tĩnh mạch Lấy máu GH tại 0–15–30 phút	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GHRH 2007:</li> <li>• &lt;10 µg/L nếu BMI ≤ 35</li> <li>• &lt;5 µg/L nếu BMI &gt; 35</li> </ul>	Đỏ bừng	Không	GHRH 2007

# CHẨN ĐOÁN GHD DỰA VÀO?

Tác nhân	Ngưỡng chẩn đoán GHD	Tác dụng phụ	Chống chỉ định	Khuyến cáo
<b>GST (Glucagon Stimulation Test)</b> - Glucagon 1–1,5 mg tiêm bắp - Lấy máu GH và glucose tại 0–30–60–90–120–150–180–210–240 phút	- GHRS 2007: GH < 3 µg/L - ES 2011: GH < 2,5–3 µg/L - ES 2016: GH ≤ 3 µg/L (cần điều chỉnh theo BMI) - AACE 2019: • ≤3 µg/L nếu BMI < 25 hoặc 25–30 với xác suất tiền kiểm cao; • ≤1 µg/L nếu BMI 25–30 với xác suất tiền kiểm thấp hoặc BMI > 30	Buồn nôn, nôn, hạ đường huyết muộn	- Tăng đường huyết lúc đói - - Insulinoma	GHRS 2007 ES 2011 ES 2016 AACE 2019
<b>MACI (Macimorelin Test)</b> - Macimorelin 0,5 mg/kg trong 1 mL/kg uống - Lấy máu GH tại 30–45–60–90 phút	- AACE 2019: ≤2,8 µg/L	Rối loạn vị giác	Hội chứng QT dài	AACE 2019

# LƯU Ý KHI CHẨN ĐOÁN GHD Ở NGƯỜI LỚN

- Không có dấu ấn sinh học đặc hiệu → phụ thuộc test kích thích GH.
- Chưa có nghiệm pháp tối ưu; lựa chọn phụ thuộc nguồn lực và kinh nghiệm.
- Ngưỡng chẩn đoán khác nhau giữa các nghiên cứu và phụ thuộc phương pháp xét nghiệm.
- Kết quả có thể sai lệch nếu ngoại suy cut-off từ phòng xét nghiệm khác.

## TRƯỜNG HỢP KHÔNG CẦN LÀM TEST

- Bệnh nhân có tổn thương thực thể vùng hạ đồi – tuyến yên, **kèm** thiếu hụt hormon  $\geq 3$  tuyến yên khác **và** nồng độ IGF-I huyết thanh thấp ( $<-2$  SDS)
- Bệnh nhân có GHD khởi phát từ thời thơ ấu do các **khiếm khuyết di truyền** ảnh hưởng đến trục hạ đồi – tuyến yên.
- Bệnh nhân có GHD khởi phát từ thời thơ ấu do các **dị tật cấu trúc vùng hạ đồi – tuyến yên.**

# KHI NÀO ĐIỀU TRỊ GHD Ở NGƯỜI LỚN

- Nguyên tắc: thay thế GH sinh lý
- Mục tiêu: duy trì thành phần cơ thể, sức cơ, sức khỏe xương và QoL.
- Khuyến cáo: bắt đầu rhGH ngay khi chẩn đoán, nếu có triệu chứng GHD và không có chống chỉ định.
- Thực hành khác nhau:
  - Ở UK: cần chứng minh QoL nền giảm bằng bảng hỏi AGHDA trước khi khởi trị.
  - Ở nhiều nước khác: không yêu cầu bảng hỏi QoL, chỉ dựa theo hướng dẫn quốc tế.
- Thực tế (ESE audit 2021): 2/3 trung tâm vẫn yêu cầu IGF-I nền thấp mới bắt đầu điều trị, dù hướng dẫn nhấn mạnh IGF-I bình thường không loại trừ GHD.

# ĐIỀU TRỊ NHƯ THẾ NÀO?

## Nguyên tắc điều

- GH nội sinh ~0,5 mg/ngày, giảm theo tuổi.
- Phụ nữ dùng estrogen đường uống cần liều cao hơn.
- Khởi đầu liều thấp, tăng dần đến duy trì.

Hiệp hội khoa học	Liều khởi đầu khuyến cáo
<b>GRS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Nam và nữ trẻ: lần lượt 0,2 và 0,3 mg/ngày</li><li>- Người cao tuổi: 0,1 mg/ngày</li></ul>
<b>AACE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tuổi &lt; 30: 0,4 – 0,5 mg/ngày (có thể cao hơn ở bệnh nhân chuyển tiếp từ điều trị nhi khoa)</li><li>- Tuổi 30 – 60: 0,2 – 0,3 mg/ngày</li><li>- Tuổi &gt; 60: 0,1 - 0,2 mg/ngày</li><li>- Sử dụng liều GH thấp hơn (0,1 – 0,2 mg/ngày) ở tất cả bệnh nhân đái tháo đường hoặc có nguy cơ không dung nạp glucose</li></ul>
<b>ES</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tuổi &lt; 30: 0,4 – 0,5 mg/ngày (có thể cao hơn ở bệnh nhân chuyển tiếp từ điều trị nhi khoa)</li><li>- Tuổi 30 – 60: 0,2 – 0,3 mg/ngày</li><li>- Tuổi &gt; 60: 0,1 – 0,2 mg/ngày</li></ul>

# ĐIỀU TRỊ NHƯ THẾ NÀO?

## Theo dõi

- Tái khám mỗi 4 – 8 tuần khi chỉnh liều, sau đó 6 - 12 tháng/lần.
- IGF-I: chỉ số theo dõi chính, nhưng không phản ánh đầy đủ.
- Mục tiêu: IGF - I trong khoảng an toàn, không có tác dụng phụ.
- Đánh giá thêm: glucose, HbA1c, lipid, cân nặng, BMI, vòng eo/hông mỗi năm; DEXA mỗi 18 – 24 tháng nếu bất thường.

## Tương tác hormon

- GH làm lộ thiếu hụt cortisol tiềm ẩn → cần tăng liều hydrocortison.
- GH tăng thải fT4 → có thể cần tăng liều levothyroxine.
- Nên kiểm tra lại trực tiếp – thượng thận sau khởi trị/tăng liều.

## Ngừng điều trị

- Hiệu quả thường xuất hiện sau  $\geq 6$  tháng → nên duy trì ít nhất 1 năm trước khi cân nhắc ngừng.
- Nếu ngừng, tái khám sau 6 tháng; có thể tiếp tục nếu bệnh nhân thấy lợi ích.
- Không có lý do phải ngừng ở tuổi  $> 80$  nếu bệnh nhân dung nạp tốt.

# CHỐNG CHỈ ĐỊNH & LƯU Ý KHI KHỞI TRỊ rhGH Ở NGƯỜI LỚN

- **Ung thư hoạt động:** là chống chỉ định tuyệt đối.
- **Tiền sử ung thư:**
  - Nên chờ ít nhất 5 năm sau khi lui bệnh mới cân nhắc khởi trị rhGH liều thấp
  - Đây là khuyến cáo mang tính thực hành lâm sàng, chưa có bằng chứng mạnh về an toàn tuyệt đối.
- **U tuyến yên hoặc u sọ hầu đã điều trị**
  - Vẫn còn tranh cãi: có thể bắt đầu ngay sau khi đã điều chỉnh các thiếu hụt hormon khác.
  - Một số tác giả khuyến nghị nên chờ 12 tháng để an toàn hơn.
- **Bệnh di truyền đơn gen có nguy cơ ung thư cao:** ví dụ một số hội chứng ung thư gia đình → cần đặc biệt thận trọng.
- **Ảnh hưởng rhGH lên chuyển hóa glucose**
  - Bệnh nhân GHD có rối loạn giống hội chứng chuyển hóa → nguy cơ ĐTĐ cao.
  - rhGH giai đoạn đầu: thường gây kháng insulin.
  - Sau 1–2 năm: cải thiện thành phần cơ thể → có thể cân bằng lại độ nhạy insulin.
  - Kết quả nghiên cứu dài hạn: còn mâu thuẫn, nhưng xu hướng chung cho thấy lợi ích.
  - ĐTĐ không phải chống chỉ định, nhưng nên khởi liều thấp và kiểm soát đường huyết tốt trước điều trị.
  - Theo dõi sát: HbA1c + glucose đói buổi sáng (FMG). Lưu ý FMG có thể tăng nhẹ do tiêm buổi tối, nhưng không đồng nghĩa kiểm soát đường huyết xấu đi.

# LỢI ÍCH VÀ HẠN CHẾ CỦA LIỆU PHÁP rhGH Ở NGƯỜI LỚN

Yếu tố	Lợi ích	Hạn chế
<b>Góc nhìn bệnh nhân</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cải thiện QoL</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• - Tuân thủ không tối ưu có thể làm giảm hiệu quả</li></ul>
<b>Nguy cơ tim mạch</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Giảm LDL</li><li>• Giảm HA tâm trương</li><li>• Cải thiện chức năng thất trái</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• - Có thể làm xấu đi tình trạng đường huyết</li></ul>
<b>Tình trạng chuyển hóa</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cải thiện thành phần cơ thể</li><li>• Cải thiện khả năng gắng sức</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kháng insulin giai đoạn đầu</li><li>• Nguy cơ ĐTĐ dài hạn</li></ul>
<b>Sức khỏe xương</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cải thiện mật độ xương</li><li>• Một số bằng chứng giảm nguy cơ gãy xương</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Chưa có phương pháp theo dõi tối ưu</li><li>• Cần thêm bằng chứng về nguy cơ gãy xương</li></ul>
<b>Ung thư</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Không có dữ liệu cho thấy tăng nguy cơ ung thư</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lý thuyết sinh lý bệnh gợi ý nguy cơ khối u</li><li>• Chống chỉ định khi còn ung thư hoạt động</li><li>• Chưa rõ thời điểm tối ưu để khởi trị sau lui bệnh</li></ul>
<b>Tử vong</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• - Giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• - Chưa có dữ liệu cho thấy giảm tử vong chung</li></ul>

# NHU CẦU CHƯA ĐƯỢC ĐÁP ỨNG TRONG CHĂM SÓC CHUYỂN TIẾP

BS Nội tiết nhi	Bệnh nhân/người chăm sóc	BS Nội tiết người lớn
Thiếu giáo dục về tiếp tục điều trị sau khi đạt chiều cao cuối	Thiếu nhận thức về nhu cầu GH khi trưởng thành	Bệnh nhân không được chuyển đến đúng chuyên khoa
Thiếu mô hình chuyển tiếp hiệu quả	Thiếu chuẩn bị để tự quản lý bệnh	Bảo hiểm gây thiếu nhất quán trong xét nghiệm
Thiếu chuẩn hóa xét nghiệm IGF-I/GH	Tuân thủ kém tuổi dậy thì	Thiếu nhận thức về điều trị GHD người lớn
	Chi phí cao, ít lựa chọn ngoài tiêm	Thiếu dữ liệu lợi ích dài hạn, thiếu chuẩn hóa xét nghiệm
		Không thống nhất về việc xét nghiệm lại sau khi đạt chiều cao cuối

# HÀNH TRÌNH LÝ TƯỞNG CHO BỆNH NHÂN CGHD

## Nhi khoa

Test kích thích GH

Chẩn đoán GHD

Điều trị GH

Trao đổi thường xuyên về lợi ích của liệu pháp GH trong suốt cuộc đời



## Chăm sóc giai đoạn chuyển tiếp

*Bác sĩ nội tiết nhi hoặc nội tiết người lớn đều có thể giữ vai trò chính trong việc hoàn thành xét nghiệm, tùy theo mức độ thành thạo và khả năng tiếp cận các xét nghiệm.*

Trao đổi và phối hợp giữa bác sĩ nhi và người lớn - Đánh giá lại nguyên nhân GHD và chỉ định thay thế GH

### Xét nghiệm lại:

Tạm ngừng dùng GH.

Thực hiện test IGF-1 hoặc test kích thích GH.

### Dựa trên kết quả:

Nếu còn thiếu GH → tiếp tục hoặc điều chỉnh liều GH.

Nếu không thiếu GH → ngừng hẳn điều trị GH.



## Chăm sóc người lớn

Tiếp tục thay thế GH khi cần

Xét nghiệm lại bằng IGF-1 và/hoặc test kích thích GH khi cần

Khuyến cáo theo dõi hiệu quả lâm sàng và độ an toàn

Đảm bảo các xét nghiệm sàng lọc phù hợp theo lứa tuổi



**TRUNG TÂM NỘI TIẾT, CHUYỂN HOÁ,  
DI TRUYỀN VÀ LIỆU PHÁP PHÂN TỬ**

**THE CENTER FOR ENDOCRINOLOGY - METABOLISM - GENETICS AND MOLECULAR THERAPY**



**CẢM ƠN QUÝ ĐỒNG NGHIỆP ĐÃ LẮNG NGHE**