

ĐẶC ĐIỂM KIỂU HÌNH CỦA TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH THIẾU 21-HYDROXYLASE PHÁT HIỆN QUA SÀNG LỌC SƠ SINH

Bùi Thị Tâm¹, Lương Thị Phượng² và Vũ Chí Dũng^{3,✉}

¹Bệnh viện Bưu Điện

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Nhi Trung ương

Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh trên 45 trẻ mắc tăng sản thượng thận bẩm sinh (TSTTBS) do thiếu enzym 21-hydroxylase (21-OH) được phát hiện qua sàng lọc sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương (10/2022 -12/2025), với mục tiêu mô tả đặc điểm lâm sàng và hoá sinh của bệnh. Kết quả cho thấy tỷ lệ thể mất muối (SW) và không mất muối tương đương nhau (48,9% và 51,1%). Tuổi chẩn đoán trung vị ở nhóm SW cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không mất muối [12,0 ngày (IQR: 8,25 -14,0) so với 6,0 ngày (IQR: 5,0 -9,0); $p < 0,05$]. Tình trạng mất nước gặp ở nhóm SW (50,0%) so với nhóm không mất muối (4,3%) ($p < 0,05$). Tăng sắc tố vùng sinh dục gặp phổ biến ở cả hai nhóm; 78,9% trẻ nữ có mức độ nam hoá từ Prader III trở lên. Nhóm SW có rối loạn điện giải nặng hơn rõ rệt với hạ natri và tăng kali máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không mất muối ($p < 0,05$). Nồng độ 17-OHP máu và pregnanetriol niệu ở nhóm SW cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu nhấn mạnh vai trò quan trọng của sàng lọc sơ sinh trong phát hiện sớm TSTTBS, đặc biệt ở trẻ nam thể mất muối có nguy cơ suy thượng thận cấp.

Từ khoá: Tăng sản thượng thận bẩm sinh, thiếu 21-hydroxylase, sàng lọc sơ sinh, thể mất muối, thể nam hoá đơn thuần.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sản thượng thận bẩm sinh (TSTTBS) là nhóm bệnh lý nội tiết di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, do thiếu hụt các enzym tham gia tổng hợp cortisol của vỏ thượng thận, trong đó thiếu 21-hydroxylase (21-OH) chiếm tới 90 -95% các trường hợp. Bệnh hiện gồm hai thể lâm sàng chính là thể nặng (cổ điển) và thể nhẹ (không cổ điển, trong đó thể cổ điển lại chia thành hai thể nhỏ: thể mất muối (SW -Salt Wasting) chiếm khoảng 75%, đặc trưng bởi cơn suy thượng thận cấp đe dọa tính mạng trong giai đoạn sơ sinh; và thể nam hoá đơn thuần (SV -Simple Virilizing) chiếm 25%, gây

nam hoá cơ quan sinh dục ngoài ở trẻ gái và dậy thì sớm ngoại biên ở trẻ trai, nhưng không có biểu hiện mất muối rõ rệt. Nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời, tỷ lệ tử vong ở thể SW có thể lên đến 10%.^{1,2}

Trên thế giới, tỷ lệ mắc TSTTBS cổ điển thiếu 21-OH dao động 1/15.000 -1/20.000 trẻ sinh sống ở các nước phương Tây, trong khi tại Việt Nam, tỷ lệ phát hiện qua sàng lọc sơ sinh (SLSS) giai đoạn 2021 -2023 ước tính là 1/7.383.³ Chương trình SLSS bằng xét nghiệm 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) bệnh phẩm máu gót chân thấm khô đã góp phần làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong và biến chứng nặng do TSTTBS tại nhiều quốc gia. Tại Nhật Bản sau 30 năm triển khai SLSS toàn quốc không ghi nhận trường hợp tử vong nào liên quan đến TSTTBS cổ điển.⁴

Tác giả liên hệ: Vũ Chí Dũng

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dungvu@nch.gov.vn

Ngày nhận: 23/05/2026

Ngày được chấp nhận: 22/06/2026

Mặc dù SLSS giúp phát hiện sớm bệnh trước khi xuất hiện cơn suy thượng thận cấp, xong biểu hiện lâm sàng và mức độ rối loạn sinh hoá của TSTTBS vẫn rất đa dạng giữa các thể bệnh. Một số nghiên cứu cho thấy bệnh nhân thể SV vẫn có thể có biểu hiện thiếu hụt mineralocorticoid nhẹ hoặc rối loạn điện giải trong giai đoạn nhũ nhi.⁵ Tuy nhiên, các bằng chứng hiện có chủ yếu đến từ các nghiên cứu quốc tế, trong khi đó tại Việt Nam vẫn còn thiếu các nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa kiểu hình lâm sàng và mức độ rối loạn sinh hoá ở nhóm bệnh nhân được phát hiện qua SLSS. Việc làm rõ mối liên quan này có ý nghĩa quan trọng trong việc tiên lượng, theo dõi, xây dựng phác đồ điều trị phù hợp cho trẻ sơ sinh.

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, hoá sinh và mức độ nặng của mất muối ở trẻ mắc TSTTBS thể thiếu enzym 21-OH được chẩn đoán qua SLSS tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu gồm 45 trẻ được chẩn đoán mắc TSTTBS do thiếu 21-hydroxylase qua chương trình SLSS và được điều trị, theo dõi tại Trung tâm Nội tiết, Chuyển hoá, Di truyền và Liệu pháp phân tử, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Trẻ có kết quả sàng lọc dương tính với nồng độ 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) > 30 ng/ml trên mẫu máu gót chân thấm khô (DBS -dried blood spot) và được khẳng định bằng máu tĩnh mạch với nồng độ 17-OHP tăng cao hơn giá trị tham chiếu theo tuổi thai và tuổi sau sinh, kết hợp với các biểu hiện lâm sàng nam hóa gây mơ hồ giới tính ở trẻ gái khi sinh.^{6,7} Các ca có hóa sinh không rõ ràng được khẳng định chẩn đoán bằng phát hiện hai allele đột biến của gen *CYP21A2* mã hóa cho 21-OH.

- Phân loại thể mất muối (SW) và thể nam hoá đơn thuần (SV) theo tiêu chuẩn Pang & Clark (1993).⁸ Do toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu được phát hiện qua SLSS và được điều trị bằng hormone thay thế sớm trước khi xuất hiện đầy đủ triệu chứng mất muối trên lâm sàng, nên việc phân loại không chỉ dựa vào điện giải đồ tại thời điểm chẩn đoán mà còn dựa trên biểu hiện lâm sàng và hóa sinh trong thời gian theo dõi điều trị. Cụ thể bệnh nhân được xếp vào thể SW nếu thỏa mãn 1 trong 2 điều kiện sau: (1) Tại thời điểm chẩn đoán, trước khi điều trị hormone thay thế có bất thường điện giải phù hợp với thiếu hụt mineralocorticoid: Na^+ huyết thanh < 130 mmol/L hoặc Na^+ 130 - 135 mmol/L kèm theo K^+ huyết thanh > 5,5 mmol/L; hoặc (2) Trong quá trình theo dõi điều trị, xuất hiện cơn suy thượng thận cấp và/hoặc rối loạn điện giải đạt tiêu chuẩn trên dù tại thời điểm chẩn đoán ban đầu chưa ghi nhận bất thường.

- Các trường hợp còn lại: không có bất thường điện giải tại thời điểm chẩn đoán và không xuất hiện cơn suy thượng thận hoặc rối loạn điện giải trong thời gian theo dõi, được xếp vào nhóm không mất muối. Nhóm này được tiếp tục theo dõi định kỳ về lâm sàng và điện giải đồ để phát hiện kịp thời các trường hợp chuyển thành thể SW.

Tiêu chuẩn loại trừ

Trẻ có bệnh lý đi kèm ảnh hưởng điện giải (suy thận, tiêu chảy cấp nặng). Hồ sơ thiếu dữ liệu lâm sàng hoặc không thể liên hệ theo dõi. Người giám hộ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh, theo dõi dọc kết hợp hồi cứu (10/2022-7/2025) và tiến cứu (08/2025 -12/2025).

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Nội tiết,

Chuyển hoá, Di truyền và Liệu pháp phân tử, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 10/2022 đến tháng 12/2025.

Cỡ mẫu nghiên cứu

Toàn bộ 45 bệnh nhân được chẩn đoán TSTTBS thể thiếu 21-OH qua chương trình SLSS trong thời gian nghiên cứu đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn.

Kỹ thuật thực hiện

Kỹ thuật sàng lọc sơ sinh

Giai đoạn sàng lọc sơ cấp (first-tier): Mẫu máu mao mạch được thu thập từ gót chân trẻ sơ sinh trong vòng 24 -72 giờ sau sinh và nhỏ lên giấy thấm chuyên dụng. Xét nghiệm định lượng nồng độ 17-OHP được thực hiện bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang (FIA-Fluoroimmunoassay) hoặc miễn dịch enzyme (ELISA).

Kỹ thuật chẩn đoán xác định

Các bệnh nhân dương tính qua SLSS được đánh giá lâm sàng toàn diện bao gồm các dữ liệu: cân nặng khi sinh, cân nặng lúc chẩn đoán, mức độ mất nước, mức độ nam hóa bộ phận sinh dục ngoài Prader, xạm da. Các xét nghiệm hoá sinh máu bao gồm điện giải đồ, 17-OHP, cortisol, ACTH, hoạt độ renin, glucose, urea, creatinine, khí máu nếu có suy thượng thận cấp để xác định thể bệnh TSTTBS. Phân tích steroid niệu bằng kỹ thuật sắc ký khí phổ khối (Gas Chromatography -mass spectrometry: GC/MS) tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Các ca có xét nghiệm sinh hóa không điển hình được khẳng định lại chẩn đoán bằng phân tích đột biến gen *CYP21A2* bằng MLPA để phát hiện các đột biến mất đoạn lớn và giải trình tự trực tiếp tại Khoa Di truyền người và sinh học phân tử, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Kỹ thuật thu thập dữ liệu nghiên cứu

Dữ liệu được thu thập từ hồ sơ bệnh án gốc và thăm khám lâm sàng trực tiếp theo mẫu hồ sơ nghiên cứu thống nhất, bao gồm đặc điểm nhân khẩu học, các triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm. Các dữ liệu được mã hoá và nhập vào cơ sở dữ liệu của nghiên cứu để phân tích.

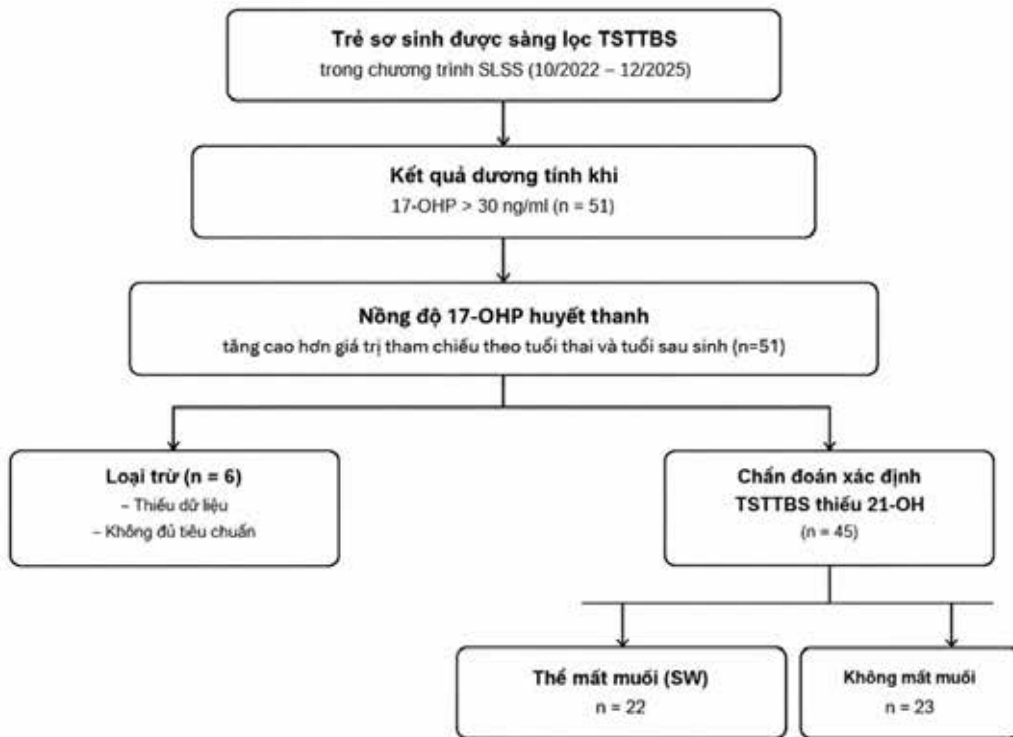
Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng SPSS 25.0. Biến liên tục không phân phối chuẩn mô tả bằng trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR); biến phân phối chuẩn mô tả bằng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. Biến phân loại mô tả bằng tần số và tỷ lệ %. So sánh giữa 2 nhóm bằng kiểm định Chi-square hoặc Fisher's exact test (khi tần số kì vọng < 5). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Phân loại thể bệnh SW/SV theo tiêu chuẩn Pang & Clark (1993).⁶

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng thông qua đề cương ngày 07 tháng 07 năm 2025. Toàn bộ người giám hộ hợp pháp của bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Giấy chứng nhận chấp thuận đề cương nghiên cứu theo quyết định số 637/BVNTW-HĐĐĐ ngày 26 tháng 8 năm 2025.



Sơ đồ 1. Sơ đồ tuyển chọn bệnh nhân

TSTTBS: tăng sản thượng thận bẩm sinh; SLSS: sàng lọc sơ sinh; 17-OHP: 17-hydroxyprogesterone; SW: thể mất muối (salt-wasting)

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung và kiểu hình lâm sàng

45 bệnh nhân trong nghiên cứu thuộc 43 gia đình riêng biệt, trong đó có 2 cặp song sinh cùng mắc bệnh. Không ghi nhận trường hợp nào có bố mẹ kết hôn cận huyết. 7/45 bệnh nhân (15,6%) có anh/chị/em ruột mắc TSTTBS, trong đó 4 trường hợp thuộc 2 cặp song sinh được

phát hiện đồng thời. 3/45 bệnh nhân (6,7%) có anh/chị/em đã được chẩn đoán TSTTBS trước đó, tuy nhiên chỉ có 2 trường hợp được thực hiện chẩn đoán trước sinh. Trong số 45 bệnh nhân thì có 12 trường hợp được khẳng định bằng xét nghiệm gen.

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học theo thể bệnh

Đặc điểm	Thể SW (n = 22)	Không mất muối (n = 23)	p
Giới tính nam	15 (68,2%)	11 (47,8%)	0,231
Giới tính nữ	7 (31,8%)	12 (52,2%)	
Tuổi chẩn đoán, trung vị -ngày (IQR)	12,0 (8,25 -14,0)	6,0 (5,0 -9,0)	0,003

Đặc điểm	Thể SW (n = 22)	Không mất muối (n = 23)	p
Chẩn đoán ≤ 14 ngày	17 (77,3%)	20 (87,0%)	0,693

IQR: khoảng tứ phân vị. Kiểm định: Chi-square hoặc Fisher's exact cho biến phân loại; Mann-Whitney U cho biến liên tục. Ngưỡng ý nghĩa thống kê: $p < 0,05$

Trong nghiên cứu, tỷ lệ nam ở nhóm SW và không mất muối lần lượt là 68,2% và 47,8%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p = 0,231$). Tuổi chẩn đoán trung vị ở nhóm SW cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không mất muối [12,0 ngày (IQR: 8,25 -14,0) so với 6,0 ngày (IQR: 5,0 -9,0); $p = 0,003$]. Tỷ

lệ được chẩn đoán trong vòng 14 ngày tuổi ở hai nhóm tương đối cao và không khác biệt có ý nghĩa thống kê (77,3% so với 87,0% tương ứng; $p = 0,693$). Toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu đều được phát hiện qua chương trình SLSS.

Bảng 2. Đặc điểm kiểu hình lâm sàng khi nhập viện theo thể bệnh (n = 45)

Đặc điểm	Thể SW (n = 22)	Không mất muối (n = 23)	p
Không mất nước khi nhập viện	11 (50,0%)	22 (95,7%)	0,002
Có mất nước	7 (31,8%)	1 (4,3%)	
Mất nước nặng	4 (18,2%)	0 (0%)	
Tăng sắc tố vùng sinh dục	20 (90,9%)	19 (82,6%)	0,665
Nam hoá ≥ Prader III (trẻ nữ)	7/7 (100%)	8/12 (66,7%)	0,245
Nam hoá < Prader III (trẻ nữ)	0/7 (0%)	4/12 (33,3%)	

Nhóm SW có tỷ lệ mất nước khi nhập viện cao hơn rõ rệt so với nhóm không mất muối với 31,8% có mất nước và 18,2% mất nước nặng, trong khi nhóm không mất muối chỉ ghi nhận 4,3% mất nước và không có trường hợp mất nước nặng ($p = 0,002$). Tỷ lệ tăng sắc tố vùng sinh dục ở cả hai nhóm đều cao và không khác

biệt có ý nghĩa thống kê (90,9% so với 82,6%; $p = 0,665$). Ở trẻ nữ, mức độ nam hoá ≥ Prader III gặp ở 100% trẻ nữ thể SW (7/7) và 66,7% thể không mất muối (8/12), tuy nhiên sự khác biệt này chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p = 0,245$).

2. Đặc điểm hoá sinh

Bảng 3. Nồng độ Natri và Kali máu theo thể bệnh (n = 45)

Chỉ số	Thể SW (n = 22)	Không mất muối (n = 23)	p
Natri máu -Na⁺ (mmol/L)			
Trung vị (IQR)	123,7 (116,2 -128,3)	135,3 (133,5 -136,9)	< 0,001
Bình thường (≥ 135)	0 (0,0%)	12 (52,2%)	—
Hạ nhẹ (130 -134)	3 (13,6%)	11 (47,8%)	—
Hạ trung bình (125 -129)	6 (27,3%)	0 (0,0%)	—
Hạ nặng (< 125)	13 (59,1%)	0 (0,0%)	—
Kali máu -K⁺ (mmol/L)			
Trung vị (IQR)	6,8 (5,8 -7,4)	5,0 (4,8 -5,3)	< 0,001
Bình thường (3,5 -5,0)	0 (0,0%)	14 (60,9%)	—
Tăng nhẹ (5,1 -5,9)	7 (31,8%)	8 (34,8%)	—
Tăng trung bình (6,0 -6,4)	2 (9,1%)	1 (4,3%)	—
Tăng nặng ($\geq 6,5$)	13 (59,1%)	0 (0,0%)	—

Nồng độ natri máu ở nhóm SW thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không mất muối (trung vị 123,7 so với 135,3 mmol/L, $p < 0,001$). Hạ natri nặng (< 125 mmol/L) gặp ở 59,1% bệnh nhân

SW. Nồng độ kali máu ở nhóm SW cao hơn rõ rệt so với nhóm không mất muối (trung vị 6,8 so với 5,0 mmol/L, $p < 0,001$), với 59,1% bệnh nhân SW có tăng kali nặng ($\geq 6,5$ mmol/L).

Bảng 4. Nồng độ 17-OHP, ACTH và Cortisol theo thể bệnh

Chỉ số	Thể SW (n = 22)	Không mất muối (n = 23)	p
17-OHP (nmol/L), trung vị (IQR) (n = 45)	692,0 (500,5 -966,2)	392,0 (162,5 -543,0)	0,005
ACTH (pmol/L), trung vị (IQR) (n = 43)	39,6 (26,0 -111,5)	14,3 (9,1 -70,2)	0,076
Cortisol (nmol/L), trung vị (IQR) (n = 21; SW n = 9, không mất muối n = 12)	140,0 (70,3 -194,5)	148,5 (87,0 -225,3)	0,915

Nồng độ 17-OHP ở nhóm SW cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không mất muối (trung vị 692,0 so với 392,0 nmol/L, $p = 0,005$). Nồng độ ACTH ở nhóm SW có xu hướng cao hơn nhóm không mất muối (39,6 so với 14,3

pmol/L) nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p = 0,076$). Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ cortisol giữa hai nhóm ($p = 0,915$).

Bảng 5. Steroid niệu theo thể bệnh (n = 34)

Chỉ số ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$ Creatinine), trung vị (IQR)	Thể SW (n = 15)	Không mất muối (n = 19)	p
Pregnanetriol	3,4 (1,0 -7,4)	0,4 (0,2 -1,0)	0,005
11-OH androsterone	0,6 (0,2 -1,6)	0,2 (0,0 -0,7)	0,099
Androsterone	0,2 (0,0 -0,4)	0,1 (0,0 -0,1)	0,323
Tetrahydrocortisol	1,2 (0,3 -3,6)	1,5 (0,6 -3,8)	0,415
DHEA	0,1 (0,0 -0,1)	0,1 (0,0 -0,1)	0,945

Trong số 34 bệnh nhân có xét nghiệm steroid niệu, nồng độ pregnanetriol ở nhóm SW cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không mất muối (trung vị 3,4 so với 0,4 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ Creatinine, $p = 0,005$). Các chỉ số còn lại bao gồm 11-OH androsterone, androsterone, tetrahydrocortisol và DHEA không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.

IV. BÀN LUẬN

Toàn bộ 45 bệnh nhân trong nghiên cứu được phát hiện qua chương trình SLSS, cho thấy vai trò quan trọng của SLSS trong chẩn đoán sớm TSTTBS. Điều này đặc biệt có ý nghĩa đối với trẻ nam thể SW do không có bất thường cơ quan sinh dục ngoài để gợi ý chẩn đoán trong giai đoạn sơ sinh. Speiser và cộng sự (2018) nhận định SLSS đối với TSTTBS nên được triển khai rộng rãi nhằm giảm nguy cơ suy thượng thận cấp và tử vong sớm.⁵ Đáng chú ý, những gia đình đã có con mắc bệnh xong chẩn đoán trước sinh vẫn chưa được thực hiện đầy đủ vì các lý do khác nhau, những trường hợp này cần được khám lâm sàng và xét nghiệm sàng lọc sớm sau sinh, có chẩn đoán kịp thời và điều trị sớm để phòng mất muối.⁸

Tỷ lệ thể SW và thể không mất muối tại thời điểm chẩn đoán tương đương nhau trong nghiên cứu có phần khác biệt so với y văn quốc tế, trong đó thể SW thường chiếm khoảng 70 -75% các

trường hợp.¹ Sự khác biệt này có thể liên quan đến việc toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu được phát hiện sớm qua SLSS, tỷ lệ cao các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị sớm bằng hormone thay thế nên các biểu hiện mất muối không xuất hiện. Do đó, nguy cơ phân loại chưa hoàn toàn chính xác giữa các thể, một số trẻ bản chất là thể SW nhưng được điều trị trước khi xuất hiện đầy đủ rối loạn điện giải hoặc cơn suy thượng thận cấp nên tại thời điểm chẩn đoán được xếp vào nhóm không mất muối. Để khẳng định các ca này thực sự có kiểu hình nam hóa đơn thuần (SV) hay kiểu hình mất muối nhưng được điều trị sớm thì cần theo dõi diễn biến trong tương lai và/hoặc chỉ định phân tích phát hiện đột biến gen *CYP21A2* để giúp dự báo kiểu hình dựa trên kiểu gen.

Tuổi chẩn đoán trong nghiên cứu thấp hơn rõ rệt so với nghiên cứu của Dương Thị Hồng Vân và cộng sự (2023) tại cùng Bệnh viện Nhi Trung ương (trung vị 21 ngày), cho thấy hiệu quả ngày càng được cải thiện của chương trình SLSS theo thời gian, đây là điểm mới của nghiên cứu so với giai đoạn trước, giúp phát hiện sớm hơn và can thiệp kịp thời, đồng thời thay đổi sự phân bố thể bệnh so với nghiên cứu trước đây.⁸ Nhóm SW được chẩn đoán muộn hơn nhóm không mất muối, tương tự kết quả nghiên cứu của Dương Thị Hồng Vân.⁸ Điều này có thể do dấu hiệu nam hoá ở trẻ nữ thể

không mất muối tại thời điểm chẩn đoán giúp định hướng chẩn đoán sớm hơn, trong khi biểu hiện mất muối ở trẻ nam thể SW thường xuất hiện muộn hơn khoảng tuần thứ hai và thứ ba sau sinh. Tuy nhiên, tỷ lệ chẩn đoán trong vòng 14 ngày tuổi ở cả hai nhóm đều cao.

Sự khác biệt rõ rệt về mức độ mất nước và rối loạn điện giải giữa hai nhóm phù hợp với cơ chế bệnh sinh của từng thể bệnh. Đáng lưu ý, một nửa số bệnh nhân SW nhập viện chưa có biểu hiện mất nước lâm sàng, cho thấy SLSS đã giúp can thiệp trước khi xảy ra tình trạng mất muối đe dọa tính mạng. Tỷ lệ tăng sắc tố vùng sinh dục cao ở cả hai nhóm và không khác biệt giữa hai thể, phù hợp với cơ chế tăng ACTH kích thích thụ thể melanocortin xảy ra ở cả hai. Nhóm SW ghi nhận hạ natri và tăng kali máu nặng hơn rõ rệt, tương tự các báo cáo trước đây và hướng dẫn của Hội Nội tiết Hoa Kỳ.^{5,9} Đáng chú ý, một phần bệnh nhân không mất muối vẫn ghi nhận tăng kali nhẹ, gợi ý ranh giới sinh hoá giữa hai thể bệnh không hoàn toàn tuyệt đối và cần theo dõi lâm sàng và xét nghiệm điện giải định kỳ ngay cả ở nhóm trẻ chưa có biểu hiện mất muối khi được chẩn đoán.

Nồng độ 17-OHP cao hơn ở nhóm SW phù hợp với mức độ thiếu hụt 21-OH nặng hơn, tương đồng với kết quả nghiên cứu của Atas và cộng sự (2025) tại Thổ Nhĩ Kỳ trên 97 bệnh nhân.¹⁰ Mặc dù, ACTH ở nhóm SW có xu hướng cao hơn, sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê, có thể liên quan đến cỡ mẫu còn hạn chế. Không ghi nhận sự khác biệt về cortisol giữa hai nhóm tương tự báo cáo của Atas và cộng sự, cho thấy cả hai thể bệnh đều có suy giảm chức năng glucocorticoid ở các mức độ khác nhau.¹⁰ Về steroid niệu, pregnanetriol niệu cao hơn rõ rệt ở nhóm SW, phù hợp với mức độ thiếu hụt 21-OH nặng hơn, gợi ý đây có thể là xét nghiệm hữu ích hỗ trợ đánh giá mức độ bệnh ngay trong giai đoạn sơ sinh. Các chỉ số

steroid niệu khác chưa cho thấy giá trị phân biệt rõ ràng giữa hai thể, có thể do cỡ mẫu nhỏ và ảnh hưởng của điều trị hormone đã bắt đầu trước khi lấy mẫu ở một số bệnh nhân.

Nghiên cứu có một số hạn chế. Đây là nghiên cứu đơn trung tâm với cỡ mẫu còn tương đối nhỏ, do đó khả năng khái quát hóa còn hạn chế. Ngoài ra, không phải tất cả bệnh nhân đều được thực hiện đầy đủ các xét nghiệm sinh hóa máu, steroid niệu và chưa có kết quả kiểu gen đầy đủ của các trẻ để phân tích mối tương quan kiểu gen - kiểu hình. Dữ liệu kiểu gen sẽ được đề cập trong các công bố tiếp theo. Các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn và theo dõi dài hạn là cần thiết để đánh giá đầy đủ hơn đặc điểm kiểu hình và tiên lượng của bệnh.

V. KẾT LUẬN

Sàng lọc sơ sinh đóng vai trò quan trọng trong phát hiện sớm TSTTBS do thiếu 21-hydroxylase, đặc biệt ở trẻ nam thể SW thường chưa có biểu hiện lâm sàng đặc hiệu trong giai đoạn sơ sinh. Đặc điểm lâm sàng và hoá sinh có sự khác biệt rõ giữa thể SW và không mất muối, trong đó thể SW có biểu hiện nặng nề hơn về rối loạn nước điện giải và các chỉ số nội tiết. Tuy nhiên, sự chồng lấp về sinh hoá giữa hai thể bệnh cho thấy cần theo dõi lâm sàng và điện giải định kỳ ngay cả ở bệnh nhân thể SV. Kết quả nghiên cứu góp phần khẳng định ý nghĩa của việc duy trì và mở rộng chương trình SLSS nhằm phát hiện sớm và phòng ngừa các biến chứng nặng của bệnh. Kết quả nghiên cứu góp phần khẳng định ý nghĩa của việc duy trì và mở rộng chương trình SLSS trên phạm vi rộng hơn nhằm phát hiện sớm và phòng ngừa các biến chứng nặng của bệnh. Cần có các nghiên cứu tiếp theo kết hợp dữ liệu kiểu gen để đánh giá đầy đủ mối liên quan kiểu gen - kiểu hình, làm cơ sở cho việc tư vấn và tiên lượng bệnh.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, tập thể Trung tâm Nội tiết, Chuyển hoá, Di truyền và Liệu pháp phân tử cùng nhân viên y tế Bệnh viện Nhi Trung ương đã tạo điều kiện thực hiện nghiên cứu. Đặc biệt cảm ơn các gia đình bệnh nhân đã đồng ý tham gia nghiên cứu. Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu này. Nghiên cứu không nhận tài trợ từ bất kỳ tổ chức nào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Burdea L, Sharma L, Mendez MD. 21-Hydroxylase Deficiency. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2025. Accessed May 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493164/>
2. Merke D, Kabbani M. Congenital adrenal hyperplasia: epidemiology, management and practical drug treatment. *Paediatr Drugs*. 2001; 3(8): 599-611. doi:10.2165/00128072-200103080-00005.
3. Therrell BL, Padilla CD, Abadingo ME, et al. Consolidated Newborn Bloodspot Screening Efforts in Developing Countries in the Asia Pacific-2024. *Int J Neonatal Screen*. 2025; 11(1): 2. doi:10.3390/ijns11010002.
4. Tsuji-Hosokawa A, Kashimada K. Thirty-Year Lessons from the Newborn Screening for CAH in Japan. *Int J Neonatal Screen*. 2021; 7(3): 53. doi:10.3390/ijns7030036.
5. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(11): 4043-4088. doi:10.1210/jc.2018-01865.
6. Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening*. 1993; 2:105-139.
7. de Hora MR, Heather NL, Patel T, Bresnahan LG, Webster D, Hofman PL. Measurement of 17-Hydroxyprogesterone by LC-MS/MS improves newborn screening for CAH due to 21-hydroxylase deficiency in New Zealand. *Int J Neonatal Screen*. 2020; 6(1): 1. doi:10.3390/ijns6010006.
8. Dương Thị Hồng Vân, Cấn Thị Bích Ngọc, Đặng Thị Kim Giang, Nguyễn Phú Minh, Trần Minh Đức, Vũ Chí Dũng. Kiểu hình và kiểu gen của trẻ mắc tăng sản thượng thận bẩm sinh thiếu 21-hydroxylase phát hiện qua sàng lọc sơ sinh. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023; 525(1A): 188-191. doi:10.51298/vmj.v525i1A.4970.
9. Lee CT, Tung YC, Hsiao PH, Lee JS, Tsai WY. Clinical characteristics of Taiwanese children with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency in the pre-screening era. *J Formos Med Assoc*. 2010; 109(2): 148-155. doi:10.1016/S0929-6646(10)60035-6.
10. Atas N, Karaoglan M, Nacarkahya G. Genotype-phenotype correlation in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency using next generation sequencing. *Mol Genet Genomic Med*. 2025; 13:e70110. doi:10.1002/mgg3.70110.

Summary

PHENOTYPIC SPECTRUM OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA DUE TO 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY IDENTIFIED VIA NEWBORN SCREENING

This case-series study enrolled 45 children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency with the aim to describe the clinical and biochemical characteristics of the disease; the condition was identified through newborn screening at Vietnam National Children's Hospital between October 2022 and December 2025. The proportions of the salt-wasting (SW) and non-salt-wasting forms were comparable (48.9% and 51.1%, respectively). The median age at diagnosis was significantly higher in the SW group than in the non-salt-wasting group [12.0 days (IQR: 8.25 – 14.0) versus 6.0 days (IQR: 5.0 – 9.0); $p < 0.05$]. Dehydration was observed predominantly in the SW group (50.0%) compared with the non-salt-wasting group (4.3%) ($p < 0.05$). Genital hyperpigmentation was common in both groups, and 78.9% of female patients had virilization of Prader stage III or higher. The SW group showed significantly more severe electrolyte disturbances, with lower sodium and higher potassium levels compared with the non-salt-wasting group ($p < 0.05$). Levels of 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) and urinary pregnanetriol were also significantly higher in the SW group. These findings highlight the important role of newborn screening in the early detection of CAH, particularly in male infants with the salt-wasting form who are at high risk of adrenal crisis.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, newborn screening, salt-wasting, simple virilizing.