

## LATE-PRESENTING 46,XX DISORDER OF SEX DEVELOPMENT DUE TO CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

Do Van Cong\*, Dinh Le Quy Van, Nguyen Hoang Tuong, Hoang Tien Dat, Hoang Khac Chuan

Department of Urology, Cho Ray Hospital - 201B Nguyen Chi Thanh, Cho Lon Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received: 15/09/2025

Revised: 27/09/2025; Accepted: 09/10/2025

### ABSTRACT

**Background:** Disorders of sex development in 46,XX individuals are most commonly caused by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Delayed diagnosis may result in severe virilization, psychosocial difficulties, and the development of adrenal tumors.

**Case presentation:** We report a 19-year-old phenotypic female with a 46,XX karyotype who presented with primary amenorrhea and marked virilization. Clinical findings included clitoromegaly and hyperpigmentation. Laboratory tests showed elevated ACTH, testosterone, and DHEA-S. Imaging revealed an infantile uterus and a 2 cm right adrenal mass. A one-stage laparoscopic right adrenalectomy and nerve-sparing clitoroplasty were performed. Histopathology confirmed a benign adrenocortical adenoma. Postoperatively, glucocorticoid and mineralocorticoid replacement were initiated. At 6-week follow-up, androgen levels normalized and external genital appearance improved.

**Discussion:** This case illustrates the consequences of late-diagnosed congenital adrenal hyperplasia and highlights the role of chronic ACTH elevation in adrenal tumor formation. Combined surgical and hormonal therapy provided favorable endocrine, anatomical, and psychological outcomes. Nerve-sparing clitoroplasty represents a modern approach that preserves sexual function while achieving cosmetic results.

**Conclusion:** In regions without newborn screening, congenital adrenal hyperplasia should be suspected in virilized females. Early recognition, timely hormonal therapy, and appropriate surgical intervention are essential to optimize clinical and psychosocial outcomes.

**Keywords:** 46,XX disorders of sex development, congenital adrenal hyperplasia, late diagnosis, clitoromegaly, adrenal tumor.

---

\*Corresponding author

Email: vancongbs@gmail.com Phone: (+84) 914177798 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD17.3424>

## RỐI LOẠN PHÁT TRIỂN GIỚI TÍNH 46,XX BIỂU HIỆN MUỘN DO TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH

Đỗ Văn Công\*, Đinh Lê Quý Văn, Nguyễn Hoàng Tường, Hoàng Tiến Đạt, Hoàng Khắc Chuẩn

Khoa Ngoại Tiết niệu, Bệnh viện Chợ Rẫy - 201B Nguyễn Chí Thanh, P. Chợ Lớn, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận: 15/09/2025

Ngày sửa: 27/09/2025; Ngày đăng: 09/10/2025

### ABSTRACT

**Đặt vấn đề:** Rối loạn phát triển giới tính ở người 46,XX thường gặp do tăng sản thượng thận bẩm sinh thể thiếu 21-hydroxylase. Nếu chẩn đoán muộn, bệnh nhân dễ bị nam hóa nặng, rối loạn tâm lý tăng sản thượng thận bẩm sinh xã hội và có nguy cơ hình thành khối u thượng thận.

**Ca bệnh:** Chúng tôi báo cáo bệnh nhân nữ 19 tuổi, karyotype 46,XX, nhập viện vì vô kinh nguyên phát và nam hóa rõ rệt. Khám lâm sàng ghi nhận phì đại âm vật, tăng sắc tố da; xét nghiệm cho thấy ACTH, testosterone và DHEA-S tăng cao. Siêu âm và MRI phát hiện tử cung nhũ nhi và khối u tuyến thượng thận phải 2 cm. Bệnh nhân được phẫu thuật một thì, gồm cắt tuyến thượng thận phải nội soi và tạo hình âm vật bảo tồn thần kinh. Giải phẫu bệnh xác định u tuyến vỏ thượng thận lành tính. Sau mổ, bệnh nhân được điều trị bổ sung glucocorticoid và mineralocorticoid. 6 tuần sau phẫu thuật, nội tiết trở về bình thường và hình thái cơ quan sinh dục ngoài cải thiện rõ.

**Bàn luận:** Trường hợp này minh họa hậu quả của tăng sản thượng thận bẩm sinh chẩn đoán muộn và vai trò của ACTH cao mạn tính trong hình thành u tuyến thượng thận. Điều trị phối hợp phẫu thuật và nội tiết mang lại kết quả tốt về nội tiết, hình thái và tâm lý. Tạo hình âm vật bảo tồn thần kinh là xu hướng hiện đại, giúp cải thiện thẩm mỹ và duy trì chức năng tình dục.

**Kết luận:** Ở những nơi chưa có sàng lọc sơ sinh, cần nghĩ đến tăng sản thượng thận bẩm sinh ở trẻ nữ có dấu hiệu nam hóa. Chẩn đoán sớm, điều trị nội tiết kịp thời và can thiệp phẫu thuật hợp lý sẽ giúp tối ưu hóa kết quả lâm sàng và tâm lý.

**Từ khóa:** Rối loạn phát triển giới tính 46,XX, tăng sản thượng thận bẩm sinh, chẩn đoán muộn, phì đại âm vật, u tuyến thượng thận.

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn phát triển giới tính ở người 46,XX chủ yếu liên quan đến tăng sản thượng thận bẩm sinh (congenital adrenal hyperplasia - CAH), một bệnh lý di truyền lặn thường do thiếu men 21-hydroxylase, chiếm khoảng 90-95% trường hợp. Sự thiếu hụt cortisol dẫn đến tăng ACTH và sản xuất quá mức androgen, gây nam hóa cơ quan sinh dục ngoài ở trẻ nữ. Tần suất CAH cổ điển được ước tính khoảng 1/10.000-1/20.000 trẻ sinh sống.

Trong thể điển hình, trẻ gái biểu hiện nam hóa ngay từ sơ sinh với phì đại âm vật và dính môi lớn, dễ bị chẩn đoán nhầm giới tính. Tuy nhiên, những trường hợp CAH không mất muối hoặc không được phát hiện sớm có thể diễn tiến âm thầm và chỉ được chẩn đoán khi dậy thì với các biểu hiện: phì đại âm vật, vô kinh, rậm lông và vóc dáng cơ bắp. Việc chẩn đoán

muộn gây nhiều hệ lụy về thể chất, tâm lý - xã hội và sức khỏe sinh sản.

Ngoài CAH, nam hóa ở nữ còn có thể do u tiết androgen từ buồng trứng hoặc tuyến thượng thận, nhưng đây là tình trạng hiếm gặp. Các khối u tuyến thượng thận thuần tiết androgen chỉ chiếm khoảng 0,1% tổng số u thượng thận, trong đó khoảng 25% có khả năng ác tính. Trong bối cảnh CAH không kiểm soát, hormon ACTH cao mạn tính có thể thúc đẩy hình thành các nốt tăng sản hoặc u tuyến thượng thận.

Tại Việt Nam, sàng lọc sơ sinh CAH chưa được triển khai rộng rãi, dẫn đến một số trường hợp chẩn đoán muộn. Những bệnh nhân này thường đến bệnh viện khi đã có biểu hiện nam hóa nặng, vô kinh hoặc kèm

\*Tác giả liên hệ

Email: vancongbbs@gmail.com Điện thoại: (+84) 914177798 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD17.3424>

khối u thượng thận, đòi hỏi tiếp cận đa chuyên khoa trong chẩn đoán và điều trị.

Chúng tôi trình bày một trường hợp nữ 19 tuổi với 46,XX rối loạn phát triển giới tính do CAH biểu hiện muộn kèm u tuyến thượng thận, được xử trí thành công bằng phẫu thuật một thì (adrenalectomy và tạo hình âm vật bảo tồn thần kinh), đồng thời bàn luận về ý nghĩa lâm sàng và y văn liên quan.

## 2. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ 19 tuổi, được xác định giới tính nữ từ khi sinh, đến Bệnh viện Chợ Rẫy vì vô kinh nguyên phát và nam hóa nặng. Tiền sử ghi nhận âm vật to dần từ nhỏ, chưa từng được chẩn đoán hoặc điều trị. Gia đình không ai có bệnh tương tự.

Khám lâm sàng cho thấy thể trạng cơ bắp, tăng sắc tố da, vú Tanner III-IV, lông mu dày, âm vật phì đại khoảng 3,5 cm với đỉnh môi lớn và lỗ niệu - đục chung. Không sờ thấy tinh hoàn vùng bẹn hoặc môi lớn.

Xét nghiệm nội tiết ghi nhận ACTH, testosterone và DHEA-S tăng cao, estradiol giảm, karyotype 46,XX. Siêu âm và MRI cho thấy tử cung nhỏ (nhũ nhi), buồng trứng hai bên bình thường, khối u tuyến thượng thận phải kích thước 2 cm.

Hội chẩn đa chuyên khoa (bác sĩ niệu khoa, bác sĩ nội tiết) chẩn đoán: 46,XX rối loạn phát triển giới tính do CAH biểu hiện muộn kèm u tuyến thượng thận phải. Bệnh nhân xác định bản dạng giới nữ và đồng ý phẫu thuật.

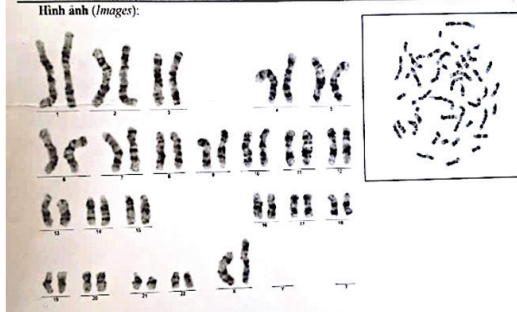
## 3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Phẫu thuật được tiến hành một thì dưới gây mê toàn thân, bao gồm cắt tuyến thượng thận phải nội soi sau phúc mạc và tạo hình âm vật bảo tồn thần kinh. Trong mổ phát hiện khối bướu tuyến thượng thận phải kích thước 2 × 1 cm, màu vàng nhạt, ranh giới rõ, không xâm lấn; được cắt trọn cùng tuyến, bờ an toàn, mất máu tối thiểu. Thời gian mổ khoảng 150 phút, không biến chứng.

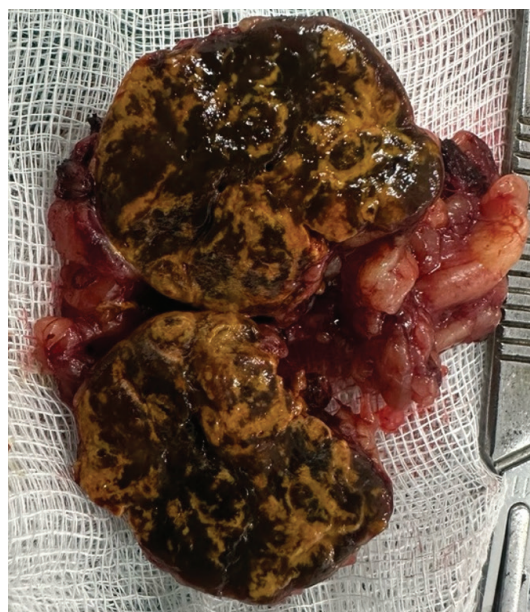
Tạo hình âm vật thực hiện đồng thời: bóc tách bảo tồn bó mạch - thần kinh lưng, cắt giảm thể hang, giữ quy đầu gắn mạch - thần kinh, tái tạo môi nhỏ và tăng sinh môn. Kết quả ngay sau mổ cho thấy âm vật giảm kích thước rõ rệt, hình thái âm hộ hài hòa.

Giải phẫu bệnh xác định u tuyến vỏ thượng thận lành tính; mô âm vật cho thấy thể hang phì đại, không ác tính.

Hậu phẫu, bệnh nhân được điều trị thay thế hydrocortison và fludrocortison. Diễn biến thuận lợi, rút dẫn lưu ngày thứ 2, xuất viện ngày thứ 7. Sau 6 tuần, nội tiết trở về bình thường, âm vật thu nhỏ, hình thái âm hộ cân đối, bệnh nhân hài lòng về kết quả thẩm mỹ và chức năng tiểu tiện.

| PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM CÔNG THỨC NIÊM SẮC THỂ<br>(KARYOTYPING REPORT)                                                         |                                           |                                              |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|
| Họ tên (Patient's name):                                                                                                        | TRẦN THỊ THU THẢO                         | SNV (ID):                                    | 220576693         |
| Năm sinh (Year of birth):                                                                                                       | 2006                                      | Giới tính (Gender):                          | Nữ                |
| BS chỉ định (Doctor's requirement):                                                                                             |                                           | Bệnh phẩm (Sample type):                     | Máu ngoại vi      |
| Chẩn đoán (Clinical diagnosis):                                                                                                 | U tuyến sinh không đặc chẩn               | Mã số mẫu (Sample ID):                       | 200325-1          |
| Người thực hiện (Carry out persons):                                                                                            | CKI Nguyễn Ngọc Mai<br>CN Phan Công Hoàng | Thời gian lấy mẫu (Collected time):          | 10h00, 20/03/2025 |
| Người phân tích (Analyzed):                                                                                                     | BS CKI. Vũ Thế Hà<br>CN Phan Công Hoàng   | Thời gian nhận mẫu (Received time):          | 10h30, 20/03/2025 |
| Thiết bị phân tích/ Mã quy trình (Instrument methods Procedure Code):                                                           | Nikon Eclipse Ni-U 69                     |                                              |                   |
| Hóa chất (Chemicals):                                                                                                           | PB-MAX™ Karyotyping                       | Phương pháp nhuộm băng (Bandings Technique): | Băng G            |
|                                                                                                                                 |                                           | Mức độ băng theo ISCN (Band level):          | 250               |
| Hình ảnh (Images):                                                                                                              |                                           |                                              |                   |
|                                               |                                           |                                              |                   |
| Kết quả (Results): 46,XX(30)<br>Không loạn trí các bất thường vi cấu trúc, các đột biến gen hoặc thể khảm mức độ thấp (nếu có). |                                           |                                              |                   |

Karyotype của bệnh nhân: 46 XX



Mô bướu thượng thận phải sau mổ



Phì đại âm vật trước PT





Phẫu thuật tạo hình âm vật



Tái khám sau phẫu thuật 6 tuần

#### 4. BÀN LUẬN

Trường hợp này minh họa CAH 46,XX chẩn đoán muộn với u thượng thận đồng thời và nam hóa nặng, hiếm gặp ở Việt Nam. Xử trí một thì (adrenalectomy và tạo hình âm vật bảo tồn thần kinh) mang lại kết quả nội tiết, giải phẫu, tâm lý tốt.

CAH muộn và u thượng thận: ở nơi không sàng lọc sơ sinh, thể nam hóa đơn thuần có thể thoát phát hiện do không mất muối. Bệnh nhân biểu hiện khi dậy thì: nam hóa, rối loạn kinh nguyệt. ACTH cao mạn ở CAH kiểm soát kém thúc đẩy tăng sản nốt/u tuyến vỏ thượng thận. Phần lớn lành tính, nhưng cần loại trừ ác tính, nhất là khi nam hóa nhanh hoặc khối u chiếm ưu thế. Ở ca này, kích thước 2 cm, mô học lành tính, phù hợp tăng sản/u tuyến do ACTH.

Phân biệt u và tăng sản: hình ảnh có thể khó phân

biệt tăng sản hai bên với u đơn thuần; thực hành ưu tiên đánh giá nội tiết, hình ảnh học và cân nhắc phẫu thuật khi có nốt trội, hoạt tính androgen, hoặc bản chất chưa rõ. Quyết định cắt bỏ là hợp lý để giảm androgen và có chẩn đoán mô học chắc chắn.

So sánh với u tiết androgen không do CAH: PASAT cực hiếm (khoảng 0,1% u thượng thận), nữ chiếm đa số; khoảng 26% ác tính. Biểu hiện thường rậm lông/virilization mạnh; testosterone tăng là dấu ấn nhạy, mức rất cao và  $u > 4$  cm gợi ý ác tính. Trường hợp này u nhỏ 2 cm, testosterone khoảng 4 ng/mL, mô học lành, phù hợp u tuyến [2].

#### Nguyên tắc điều trị

- Nội khoa: bổ sung glucocorticoid và mineralocorticoid theo khuyến cáo (Endocrine Society, 2018) để bình thường hóa steroid, bảo đảm tăng trưởng và ức chế ACTH. Ở ca này, hydrocortison 15 mg/m<sup>2</sup>/ngày và fludrocortison 0,1 mg/ngày được khởi động sớm [3].

- Ngoại khoa: adrenalectomy khi u có hoạt tính, kích thước, hoặc bản chất không rõ. Tạo hình âm vật bảo tồn thần kinh nhằm duy trì cảm giác, chức năng tình dục. Kết quả thẩm mỹ, chức năng tốt ngay cả khi thực hiện ở tuổi vị thành niên.

- Đa chuyên khoa: nội tiết - niệu/phẫu nhi - di truyền - tâm lý đóng vai trò then chốt trong tư vấn định hướng giới, quyết định phẫu thuật, và theo dõi lâu dài.

- Kết cục sinh sản: hồi phục kinh nguyệt sau giảm androgen và bổ sung steroid cho thấy trục hạ đồi - yên - sinh dục cải thiện; vẫn cần theo dõi khả năng rụng trứng và hỗ trợ sinh sản khi cần.

#### Kế hoạch điều trị đề xuất

Đòi hỏi tiếp cận toàn diện và đa chuyên khoa.

- Điều trị nội khoa là nền tảng, nhằm ức chế sản xuất androgen quá mức bằng liệu pháp bổ sung glucocorticoid, thường là hydrocortisone. Trong thể CAH cổ điển nặng có mất muối, mineralocorticoid (fludrocortisone) cũng được dùng để duy trì cân bằng điện giải. Việc theo dõi chặt chẽ nồng độ hormon như 17-hydroxyprogesterone và testosterone là rất quan trọng để điều chỉnh liều, tránh cường androgen hoặc tác dụng phụ. Liệu pháp hormon giúp ngăn âm vật to thêm nhưng thường không đảo ngược hoàn toàn kích thước phì đại đã có từ bào thai. Bệnh nhân cũng cần liều steroid tăng cường khi thực hiện phẫu thuật.

- Phẫu thuật tạo hình âm vật (clitoroplasty) được xem xét khi âm vật phì đại gây ảnh hưởng đáng kể đến tâm lý hoặc chức năng tình dục của bệnh nhân. Mục tiêu là thu nhỏ âm vật để đạt được hình thái nữ giới phù hợp, đồng thời bảo tồn tối đa chức năng cảm giác và khả năng tình dục. Các kỹ thuật hiện đại ưu tiên bảo tồn bó mạch thần kinh (nerve-sparing), tránh việc cắt bỏ hoàn toàn âm vật (clitoridectomy), vốn từng phổ biến nhưng gây mất cảm giác và hiện không được chấp nhận cho các trường hợp lành

tính. Các phương pháp bao gồm cắt bỏ một phần thể hang (reduction clitoroplasty) hoặc thu gọn âm vật (clitoral recession) nhằm giấu âm vật vào vị trí ít lộ hơn.

Về thời điểm phẫu thuật, các khuyến nghị hiện nay (Chicago Consensus, Endocrine Society) đề xuất trì hoãn phẫu thuật ở trẻ em có mức độ phì đại nhẹ (< 2 cm). Điều này cho phép bệnh nhân tham gia vào quyết định khi trưởng thành và bảo vệ chức năng tình dục lâu dài, tránh các biến chứng tiềm ẩn như giảm cảm giác. Đối với các trường hợp phì đại trung bình đến nặng, phẫu thuật do chuyên gia giàu kinh nghiệm được cân nhắc. Sự phối hợp của một nhóm đa chuyên khoa, bao gồm nội tiết niệu, phẫu thuật viên, chuyên gia tâm lý và di truyền, là yếu tố thiết yếu để cung cấp chăm sóc toàn diện, nhằm đảm bảo bệnh nhân có một cơ quan sinh dục thẩm mỹ và duy trì chức năng.

- Khía cạnh xã hội - y tế công cộng: trường hợp phản ánh nhu cầu cấp thiết của sàng lọc sơ sinh 17-OHP để phát hiện CAH sớm; tăng cường truyền thông giảm kỳ thị, đào tạo tuyến cơ sở nhận biết bộ phận sinh dục mơ hồ và chuyển tuyến. Các trung tâm chuyên sâu và khung pháp lý về xác định lại giới tính ở Việt Nam hỗ trợ điều trị đúng hướng; tuy nhiên, tiếp cận còn không đồng đều, đặc biệt ở vùng xa.

## 5. KẾT LUẬN

- Phát hiện sớm: sàng lọc sơ sinh CAH và giáo dục cộng đồng giúp định hướng giới kịp thời, phòng ngừa hóa nặng và hậu quả tâm lý.

- Đánh giá toàn diện: karyotype, xét nghiệm nội tiết, hình ảnh học cần thiết để phân biệt CAH với u tiết androgen khác.

- Điều trị phối hợp: adrenalectomy khi có chỉ định; tạo hình âm vật bảo tồn thần kinh giúp tối ưu thẩm mỹ, chức năng; liệu pháp glucocorticoid và mineralocorticoid suốt đời với hướng dẫn "stress-dose".

- Theo dõi lâu dài: đánh giá nội tiết định kỳ, tầm soát tái phát/tổn thương thượng thận đối bên, hỗ trợ sinh sản khi cần.

- Tác động hệ thống: tăng cường mạng lưới chăm sóc rối loạn phát triển giới tính, chuẩn hóa quy trình tư vấn - điều trị - theo dõi đa chuyên khoa nhằm giảm các ca chẩn đoán muộn tương tự.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Sharma L, Momodu I.I, Singh G. Congenital adrenal hyperplasia. In StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2023.
- [2] Liao Z, Gao Y, Zhao Y, Wang Z, Wang X, Zhou J, Zhang Y. Pure androgen-secreting adrenal tumor (PASAT): A rare case report of bilateral

- PASATs and a systematic review. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14, 1138114.
- [3] Krishnan G.D, Yahaya N. Case report of an adult female with neglected congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, 2018, 33 (2), 199-201.
- [4] Speiser P.W, Arlt W, Auchus R.J, Baskin L.S, Conway G.S, Merke D.P, Meyer-Bahlburg H.F.L, Miller W.L, Murad M.H, Oberfield S.E, White P.C. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018, 103 (11), 4043-4088.
- [5] Sailo S.L, Sailo L. Primary amenorrhoea & virilization induced by pure testosterone-secreting adrenocortical adenoma. *Indian Journal of Medical Research*, 2020, 152 (Suppl 1), S53-S54.
- [6] Kaefer M, Rink R.C. Treatment of the enlarged clitoris. *Frontiers in Pediatrics*, 2017, 5, 125.
- [7] Iezzi M.L, Lasorella S, Varriale G, Zagaroli L, Ambrosi M, Verrotti A. Clitoromegaly in childhood and adolescence: Behind one clinical sign, a clinical sea. *Sexual Development*, 2018, 12 (4), 163-174.
- [8] Fux-Otta, C., Fuster, M., & Ramos, N. (2022). Clitoromegaly due to an epidermal inclusion cyst: A case report. *Case Reports in Women's Health*, 35, e00432. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2022.e00432>
- [9] Chong T.W, Umpaichitra V. A case of unusual clitoromegaly. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2018, 31 (5), 543-545.
- [10] Karaci S, Kulaksiz D, Sekerci C.A. A rare cause of clitoromegaly: Epidermoid cyst. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 2019, 91 (2).
- [11] Fahmy M.A.B. Female genital anomalies: Clitoris. In M.A.B. Fahmy (Ed.), *Rare Congenital Genitourinary Anomalies: An Illustrated Reference Guide*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2015, pp. 133-144.
- [12] Copcu E, Aktas A, Sivrioglu N, Copcu O, Oztan Y. Idiopathic isolated clitoromegaly: A report of two cases. *Reproductive Health*, 2004, 1 (1), 4.
- [13] Horejsi J. Acquired clitoral enlargement: Diagnosis and treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1997, 816 (1), 369-372.
- [14] Sönmezer M. Neurovascular bundle-sparing ventral clitoroplasty in adult patients: Description of the technique and long-term outcome on clitoral functions. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*, 2023, 24 (2), 109-113.