

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN MINH HÙNG

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA
TỰ KHÁNG THỂ TRAB VÀ MỘT SỐ
THÔNG SỐ SINH HỌC ĐẾN KẾT QUẢ
ĐIỀU TRỊ BỆNH BASEDOW BẰNG
METHIMAZOLE Ở TRẺ EM**

Chuyên ngành: Nhi khoa

Mã số : 62720135

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2015

Công trình được hoàn thành tại:

Trường Đại học Y Hà Nội

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS. TS. Nguyễn Phú Đạt

2. TS. Hoàng Kim Ước

Phản biện 1: PGS. TS. Nguyễn Thị Phượng

Phản biện 2: PGS. TS. Đỗ Trung Quân

Phản biện 3: PGS. TS. Nguyễn Thị Hoàn

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi: giờ ngày tháng năm 2015

Có thể tìm hiểu Luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện thông tin Y học Trung ương

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cường giáp ở trẻ em hầu hết là bệnh Basedow, đây là bệnh tự miễn, do tự kháng thể TRAb kích thích tế bào tuyến giáp làm tăng tổng hợp và giải phóng hormone tuyến giáp vào máu, gây nên các biểu hiện nhiễm độc giáp.

Thông qua tác dụng của TRAb lên tế bào tuyến giáp và một số tổ chức khác, tự kháng thể TRAb quyết định quá trình tổng hợp và giải phóng hormone tuyến giáp vào máu, gây nên các biểu hiện tự miễn đặc trưng trên lâm sàng như biểu hiện ở mắt, phù niêm... ảnh hưởng đến mức độ nặng, nhẹ của bệnh. TRAb tăng ở 95-100% bệnh nhân mắc bệnh Basedow tại thời điểm chẩn đoán.

Trẻ em cơ thể đang phát triển cả về thể chất và tâm thần, trẻ mắc bệnh bị rối loạn tăng trưởng và tâm thần, đáp ứng của trẻ với điều trị nội khoa tốt hơn người lớn, vì thế người ta ưu tiên sử dụng điều trị nội khoa bằng thuốc kháng giáp tổng hợp (KGTTH). Điều trị nội khoa ít gây suy giáp trường diễn nên ít ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất và trí tuệ của trẻ. FDA khuyến cáo sử dụng thuốc KGTTH nhóm Methimazole điều trị cho trẻ em có chỉ định điều trị nội khoa, không sử dụng PTU trong điều trị ban đầu cho trẻ em vì: Methimazole tác dụng mạnh ít nhất gấp 10 lần so với PTU, thời gian bán hủy kéo dài, chỉ cần sử dụng 1 lần/ngày, nên cải thiện được sự tuân thủ của người bệnh. Methimazole ít gây tác dụng không mong muốn và nhanh đưa trẻ trở về tình trạng bình giáp hơn so với PTU.

Thuốc KGTTH có tác dụng ức chế miễn dịch, ức chế sản xuất tự kháng thể TRAb nhưng không ức chế được hoàn toàn quá trình sản xuất tự kháng thể TRAb, nên tỷ lệ tái phát sau khi ngừng điều trị khá cao tới 50-60%.

Một số thông số sinh học khác như: tuổi mắc bệnh, thể tích tuyến giáp, mức độ nặng của bệnh, các biểu hiện tự miễn,

sự tuân thủ điều trị của người bệnh... cũng ảnh hưởng đến kết quả điều trị và tái phát bệnh Basedow ở trẻ em.

Trên thế giới có nhiều nghiên cứu ở các khía cạnh khác nhau về bệnh Basedow như nghiên cứu của Carlocappelli (2007) tại Italia về vai trò của TRAb và một số chỉ số sinh học đến kết quả điều trị và tái phát bệnh Basedow cho thấy nếu bệnh nhân có nồng độ TRAb lúc chẩn đoán $\geq 46,5$ U/L thì không thể đạt được sự thuyên giảm bệnh bằng điều trị nội khoa.

Ở Việt Nam, trong lĩnh vực Nhi khoa hiện chưa có nghiên cứu về mối liên quan giữa tự kháng thể TRAb và một số thông số sinh học đến kết quả điều trị và tái phát bệnh Basedow ở trẻ em điều trị nội khoa. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhi mắc bệnh Basedow.*
2. *Đánh giá kết quả điều trị bệnh Basedow ở trẻ em bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp nhóm Methimazole.*
3. *Khảo sát và đánh giá sự thay đổi nồng độ TRAb và một số thông số lâm sàng, cận lâm sàng liên quan đến kết quả điều trị và tái phát bệnh Basedow ở trẻ em.*

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Nghiên cứu đã mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ TRAb ở trẻ em mắc bệnh Basedow, thời gian điều trị tấn công cần thiết để đưa trẻ về trạng thái bình giáp và tỷ lệ tái phát bệnh sau 1 năm theo dõi.

Nghiên cứu xác định được mối liên quan giữa nồng độ của TRAb ở thời điểm chẩn đoán với tái phát. Đặc biệt nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị với tái phát.

Xác định một số thông số sinh học như tuổi lúc chẩn đoán, thể tích tuyến giáp, nồng độ T3 lúc chẩn đoán... có liên quan tới kết quả điều trị và tái phát bệnh Basedow ở trẻ em.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án dài 99 trang (không kể phần phụ lục và tài liệu tham khảo bao gồm 6 phần: Đặt vấn đề (3 trang), tổng quan (30 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (14 trang), kết quả nghiên cứu (24 trang), bản luận (25 trang), kết luận (3 trang) và khuyến nghị (1 trang). Luận án có 6 phụ lục, 33 bảng, 8 biểu đồ và 82 tài liệu tham khảo trong đó 10 tài liệu tiếng Việt và 72 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Định nghĩa, danh pháp, dịch tễ học

Định nghĩa: Basedow là bệnh tự miễn do các tự kháng thể kích thích tế bào nang giáp làm tăng tổng hợp và giải phóng hormone tuyến giáp vào máu gây nên biểu hiện nhiễm độc giáp trên lâm sàng.

Danh pháp: Các quốc gia nói tiếng Anh gọi là bệnh Graves, còn ở các quốc gia khác ở châu Âu thường gọi là bệnh Basedow, Việt Nam gọi là "bệnh Basedow".

Dịch tễ: Bệnh hiếm gặp ở trẻ dưới 5 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi, nữ gặp nhiều hơn nam.

1.2. Cơ chế bệnh sinh

1.2.1. Thuyết miễn dịch

Do xuất hiện tự kháng nguyên HLA-DR nhóm 2 tại màng tế bào tuyến giáp kích thích cơ thể sản xuất ra tự kháng thể TRAb, TRAb gắn vào thụ thể của TSH ở màng tế bào tuyến giáp kích thích tế bào tuyến giáp tương tự như TSH làm tăng cường tổng hợp và giải phóng hormone tuyến giáp vào máu gây nên các biểu hiện nhiễm độc giáp và các biểu hiện tự miễn.

Miễn dịch qua trung gian tế bào:

Đặc trưng chủ yếu là giảm số lượng và chức năng tế bào Ts tại tuyến giáp, làm cho các tế bào Th đặc hiệu được giải phóng kích thích các tế bào đơn nhân làm tăng tổng hợp IFN- γ . IFN- γ kích thích tế bào tuyến giáp làm bộc lộ tự kháng nguyên

HLA nhóm 2 tại màng tế bào tuyến giáp. Tế bào Th đặc hiệu cũng kích thích các tế bào lympho B làm tăng sản xuất tự kháng thể TRAb.

1.2.2. Cơ chế bệnh sinh bệnh lý mắt trong bệnh Basedow

Bệnh lý mắt do Basedow nằm trong bệnh cảnh chung cơ chế bệnh sinh của bệnh Basedow, xuất hiện độc lập với các biểu hiện lâm sàng. Người ta sử dụng phân độ NO SPECS² để đánh giá mức độ tổn thương mắt trong bệnh Basedow.

1.2.3. Các yếu tố khác

- *Yếu tố di truyền*: hai trẻ sinh đôi cùng trứng nếu 1 trẻ bị bệnh Basedow thì trẻ kia tăng nguy cơ mắc bệnh Basedow tới 20% - 30%.

- *Stress*: đóng vai trò quan trọng trong khởi phát và duy trì quá trình bệnh lý.

- *Tuổi*: tỷ lệ mắc bệnh Basedow tăng dần theo tuổi.

- *Giới*: tỷ lệ nữ mắc bệnh nhiều hơn nam.

- *I-ốt và một số thuốc chứa i-ốt*: có thể thúc đẩy phát sinh bệnh hoặc gây tái phát ở những cá thể nhạy cảm.

1.3. Lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán

1.3.1. Lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng có một vài điểm khác biệt so với người lớn: rối loạn về tăng trưởng, thay đổi tính tình, hay hờn rỗi, biểu hiện về mắt ít gặp hơn và thường nhẹ, phù niêm trước xương chày hay to đầu chi rất hiếm gặp, ít gặp biến chứng tim mạch, đáp ứng tốt với điều trị nội khoa. Điều trị nội khoa ít gây suy giáp trường diễn vì thế hầu hết các nhà Nội tiết Nhi đều ưu tiên sử dụng biện pháp điều trị nội khoa cho trẻ mắc bệnh Basedow.

1.3.2. Cận lâm sàng

- *Xét nghiệm hormone*: TSH giảm, T3, FT4 tăng.

- *Xét nghiệm tự kháng thể*: nồng độ TRAb tăng.

- *Siêu âm*: tuyến giáp to, giảm âm không đều.

- *Siêu âm Doppler tuyến giáp*: tăng sinh mạch, tăng tốc độ dòng chảy, tăng chỉ số kháng.

- *Điện tim*: nhịp nhanh xoang, có thể có rung nhĩ, loạn nhịp, dày thất và hoặc block nhánh

Xét nghiệm khác: công thức máu, enzym gan (GOT, GPT), glucose máu, điện giải đồ

1.3.4. Chẩn đoán

Dựa vào lâm sàng, xét nghiệm có giá trị quyết định:

- Nồng độ TSH máu giảm $< 0,1 \mu\text{UI/mL}$, FT4 tăng $> 25 \text{ pmol/L}$ và/hoặc T3 tăng $> 3 \text{ nmol/L}$

- Nồng độ máu TRAb tăng.

1.3.5. Điều trị

1.3.5.1. Ưu, nhược điểm của các phương pháp điều trị

Điều trị nội khoa bằng thuốc KGTTH trạng tổng hợp

Là lựa chọn hàng đầu ở trẻ em, ít gây suy giáp trường diễn, đáp ứng tốt với điều trị nội khoa.

Hạn chế: thời gian điều trị kéo dài, tỷ lệ tái phát cao tới 50-60%, có thể bị các tác dụng không mong muốn do thuốc.

Điều trị xạ bằng I^{131} : Là lựa chọn thứ 2 ở trẻ > 10 tuổi, kiểm soát tốt cường giáp, an toàn, tránh nguy cơ biến chứng suy tim.

Hạn chế: tỷ lệ suy giáp trường diễn cao.

Phẫu thuật cắt gần toàn bộ tuyến giáp: Kiểm soát nhanh chóng cường giáp, thích hợp cho bệnh nhân nhỏ tuổi, không có điều kiện điều trị nội khoa.

Hạn chế: nguy cơ bị suy giáp trường diễn, hoặc tái phát. Có thể bị tai biến do phẫu thuật.

1.3.5.2. Điều trị nội khoa bệnh Basedow ở trẻ em

Cơ chế tác dụng: thuốc KGTTH được vận chuyển tích cực vào tuyến giáp, tại đây thuốc ức chế enzym TPO nên ức chế toàn bộ các khâu trong quá trình tổng hợp hormone tuyến giáp.

Thời gian điều trị

Điều trị kéo dài làm tăng tỷ lệ lui bệnh, nhiều nghiên cứu khuyến cáo điều trị kéo dài để cải thiện tỷ lệ lui bệnh và làm giảm nguy cơ tái phát.

Tỷ lệ thuyên giảm bệnh và tái phát

Tỷ lệ ổn định bệnh hoãn toàn bằng điều trị nội khoa cao (90-100%) tại thời điểm kết thúc điều trị. Tỷ lệ trẻ còn bình giáp sau 1 năm thay đổi từ 25-65%.

1.4. TRAb và một số thông số sinh học với kết quả điều trị

1.4.1. TRAb và sự thay đổi của nó trong quá trình điều trị

Trong bệnh Basedow người ta thấy xuất hiện tự kháng nguyên HLA nhóm 2 ở bề mặt tế bào tuyến giáp, kích thích hệ thống miễn dịch sản xuất ra tự kháng thể TRAb chống lại tự kháng nguyên. Đây là điểm mấu chốt trong bệnh sinh và diễn biến của bệnh Basedow ở trẻ em.

Sự thay đổi của TRAb trong quá trình điều trị nội khoa

Thuốc KGTTH làm giảm bộc lộ tự kháng nguyên HLA nhóm 2, ức chế hệ thống miễn dịch làm giảm sản xuất tự kháng thể TRAb sau điều trị nội khoa bằng thuốc KGTTH.

1.4.2. TRAb và một số thông số sinh học với kết quả điều trị

1.4.2.1. TRAb với nồng độ TSH, T3, T4 và tỷ số T3/T4

TRAb kích thích làm tăng tổng hợp và giải phóng T3, T4 vào máu, làm cho tỷ lệ T3/T4 tăng (> 20). Tỷ lệ T3/T4 tăng tương đồng với tăng nồng độ TRAb và tăng nguy cơ tái phát.

1.4.2.2. TRAb và bệnh lý mắt nặng với kết quả điều trị

Trẻ bị bệnh lý mắt nặng có nồng độ TRAb cao và có nguy cơ tái phát cao sau điều trị nội khoa.

1.4.2.3. TRAb và biểu hiện tim mạch với kết quả điều trị

Mức độ các biểu hiện lâm sàng về tim mạch thường tương đồng với nồng độ hormone tuyến giáp và nồng độ tự kháng thể TRAb. Trẻ có biểu hiện tim mạch nặng thường có nồng độ TRAb cao và tăng nguy cơ tái phát.

1.4.2.4. Liên quan giữa TRAb và bướu cổ với kết quả điều trị

Tự kháng thể TRAb kích thích làm tế bào tuyến giáp tăng sinh gây bướu cổ. Trẻ có bướu cổ to có nồng độ TRAb cao và tăng nguy cơ tái phát.

1.5. Một số công trình nghiên cứu trong nước về mối liên quan giữa TRAb và kết quả điều trị bệnh Basedow

Nghiên cứu của Bùi Thanh Huyền năm 2002 về sự thay đổi nồng độ TRAb ở bệnh nhân Basedow người lớn trước và sau điều trị I^{131} đưa ra kết luận: nồng độ TRAb giảm rõ rệt ở nhóm bình giáp hoặc còn cường giáp sau điều trị bằng I^{131} .

Nghiên cứu của Phan Huy Anh Vũ năm 2008 về giá trị định lượng TRAb trong chẩn đoán và theo dõi tái phát sau điều trị nội khoa bệnh nhân Basedow người lớn đưa ra kết luận: tại thời điểm chẩn đoán nồng độ TRAb trung bình cao ($36,4 \pm 65,9$ U/L). Nồng độ TRAb $\geq 4,05$ U/L tại thời điểm kết thúc điều trị có giá trị tiên đoán tái phát với độ nhạy là 78,8% và độ đặc hiệu là 79,8%.

Nghiên cứu của Ngô Thị Phụng năm 2008 tại Học viện Quân Y về nồng độ TRAb, TPOAb, TGAb ở bệnh nhân người lớn mắc bệnh Basedow điều trị nội khoa bằng PTU đưa ra kết luận: nồng độ TRAb ở nhóm bệnh nhân có bệnh lý mắt cao hơn nhóm bệnh nhân không có bệnh lý mắt. Nồng độ TRAb tăng cao song hành với thể tích tuyến giáp và giảm rõ rệt tại thời điểm kết thúc điều trị.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng và địa điểm nghiên cứu:

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc bệnh Basedow ở độ tuổi từ 18 tuổi trở xuống đến khám và điều trị tại bệnh viện Nội tiết Trung ương, có chỉ định điều trị nội khoa.

2.1.2. Thời gian nghiên cứu: Từ 01/01/2010 - 01/06/2014

2.1.3. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc bệnh Basedow có chỉ định điều trị nội khoa:

Có biểu hiện lâm sàng của nhiễm độc giáp

Xét nghiệm có giá trị quyết định chẩn đoán: TSH giảm $< 0,1$ μ UI/mL, FT4 tăng > 25 pmol/L và/hoặc T3 tăng > 3 nmol/L, tự kháng thể TRAb tăng.

2.1.4. Tiêu chuẩn loại trừ

Basedow nặng, có biến chứng tim, nhiễm độc giáp không phải do Basedow, bệnh lý kết hợp như suy gan, có kèm bệnh mạn tính khác...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Sử dụng phương pháp nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng. Cỡ mẫu tính theo công thức.

$$n = \left(z_{1-\alpha/2} \lambda_0 + z_{1-\beta} \lambda_a \right)^2 / (\lambda_0 - \lambda_a)^2$$

$n = 108$. Để tránh mất mẫu cỡ mẫu tăng lên khoảng 50%, tổng cỡ mẫu cho 3 mục tiêu nghiên cứu là 158.

2.3. Các biến số nghiên cứu

2.3.1. Biến số đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Tuổi, giới, thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi được chẩn đoán.

- Lý do đến khám, các dấu hiệu lâm sàng.

- Các dấu hiệu cận lâm sàng

2.3.2. Biến số đánh giá kết quả điều trị

- Thời gian điều trị tấn công, thời gian điều trị bằng Methimazole, liều thuốc điều trị tấn công.

- Liều thuốc củng cố trước khi ngừng thuốc, tác dụng không mong muốn của Methimazole.

- Tỷ lệ tái phát trong thời gian theo dõi 12 tháng.

2.3.3. Biến số về mối liên quan giữa TRAb và một số thông số sinh học với kết quả điều trị

- Nồng độ TRAb ở thời điểm chẩn đoán và thời điểm ngừng thuốc.

- Tuổi, giới, thời gian điều trị.

- Độ to của bướu cổ, thể tích tuyến giáp

- Bướu mạch, biểu hiện về mắt.

- Biểu hiện tim mạch, nồng độ T3, T4

Quy trình theo dõi trong quá trình điều trị:

- *Tùy theo giai đoạn điều trị*: trẻ được hẹn tái khám định kỳ về lâm sàng, xét nghiệm T3, FT4, TSH và các xét nghiệm cần thiết khác để đánh giá tiến triển của bệnh.

- *Phát hiện sớm các tác dụng không mong muốn của Methimazole*: thông báo ngay cho bác sỹ nếu xuất hiện các tác dụng không mong muốn.

2.4. *Đánh giá kết quả điều trị và yếu tố liên quan*

+ Tỷ lệ trẻ mắc bệnh Basedow ổn định khi ngừng thuốc cả về lâm sàng và xét nghiệm.

+ Tỷ lệ tái phát trong thời gian theo dõi

+ Mối liên quan giữa TRAb và một số chỉ số sinh học với kết quả điều trị

2.5. *Xử lý số liệu*

Số liệu được xử lý bằng các thuật toán thống kê cơ bản của phần mềm SPSS 19.0. Đánh giá bằng thuật toán phân tích đơn biến, phân tích hồi quy đa biến.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đối tượng nghiên cứu*

162 trẻ mắc bệnh Basedow được chẩn đoán, điều trị và theo dõi đánh giá tái phát tại bệnh viện Nội tiết Trung ương có đặc điểm về tuổi, giới như sau:

Bảng 3.1. Tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi (năm)	Giới				Tỷ lệ chung (%)
	Nam		Nữ		
	n	%	n	%	
< 5 Tuổi	0	0	1	0,6	0,6
Từ 5 đến 9 tuổi	2	1,3	15	9,4	10,7
Từ 10- 14 tuổi	10	5,6	49	30,0	35,6
Từ 15 - 18 tuổi	13	8,1	72	45,0	53,1
Tổng số	25	15,0	137	85,0	100
Trung bình	16,3 ± 4,1				

Bảng 3.2. Tần suất các triệu chứng cơ năng

Biểu hiện cơ năng	n (162)	Tỷ lệ (%)
Mệt mỏi	151	94,4
Hồi hộp	159	94,4
Run tay	141	87,6
Nhiều mồ hôi	114	71,3
Ăn nhiều	117	73,1
Sút cân	114	71,3
Uống nhiều	103	64,8
Ngủ ít	80	50,6
Rối loạn kinh nguyệt	52	33,1

Bảng 3.3. Thể tích tuyến giáp trên siêu âm ở đối tượng nghiên cứu so với thể tích tuyến giáp bình thường theo Gutertkunst

Tuổi (năm)	Thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi (cm³)	n (161)	Thể tích tuyến giáp trung bình theo tuổi ở đối tượng nghiên cứu (cm³)	p
6	3,5	1	12,5	< 0,05
7	4	2	12,3	< 0,05
8	4,5	6	13,4	< 0,05
9	5	8	19,6	<0,05
10	6	12	21,3	< 0,01
11	7	11	25,1	< 0,01
12	8	4	20,6	< 0,01
13	9	6	22	< 0,01
14	10,5	26	22	< 0,01
15	12	12	22	< 0,05
16	14	11	22	< 0,05
17	16	62	22	< 0,05

Bảng 3.4. Nồng độ hormone tuyến giáp và TRAb lúc chẩn đoán

Chỉ số	Bình thường	Kết quả			
		n	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất	Trung bình
TSH (μ UI/L)	0,35-5	162	- ^(*)	- ^(*)	- ^(*)
FT4 (pmol/L)	9-24	162	27,4	143,2	69,3 \pm 27,5
T3 (nmol/L)	1-3	162	3,2	91,0	7,9 \pm 7,2
TRAb (U/L)	< 1,58	162	1,30	40,0	28,9 \pm 11,2

3.2. Kết quả điều trị bằng Methimazole

Bảng 3.5. Thời gian điều trị tấn công

Thời gian (tuần)	n	Tỷ lệ %
4 - 6	157	96,9
7 - 12	5	3,1
Tổng số	162	100
Trung bình	6,4 ± 1,1 tuần	

Bảng 3.6. Liều Methimazole điều trị giai đoạn tấn công

Liều Methimazole (mg/kg/ngày)	n	Thấp nhất	Cao nhất	Trung bình
< 9 tuổi	18	0,33	1,32	0,86 ± 0,25
10 - 14 tuổi	57	0,32	0,96	0,58 ± 0,16
15 - 18 tuổi	85	0,22	0,87	0,60 ± 0,14
Chung	162	0,22	1,32	0,64 ± 0,20

Bảng 3.7. Tác dụng không mong muốn của Methimazole

Tác dụng không mong muốn	n	Tỷ lệ %
Có	11	6,8
Không	151	93,2
Tổng số	162	100

Bảng 3.8. Thời gian điều trị bằng Methimazole

Thời gian điều trị (tháng)	n	Tỷ lệ %
< 18 tháng	15	9,3
18 - 30 tháng	93	57,4
> 30 tháng	54	33,3
Tổng số	162	100
Thời gian điều trị trung bình	27,57 ± 8,78	
Thời gian điều trị ngắn nhất	17	
Thời gian điều trị dài nhất	42	

Bảng 3.9. Liều Methimazole củng cố trước khi ngừng thuốc

Liều Methimazole (mg/ngày)	n	Thấp nhất	Cao nhất	Trung bình
< 9 tuổi	18	2,5	5,0	3,67 ± 1,89
10 - 14 tuổi	57	2,5	5,0	3,34 ± 1,43
15 - 18 tuổi	85	2,5	5,0	3,91 ± 1,23
Chung	162	2,5	5,0	3,69 ± 1,62
p > 0,05				

Bảng 3.10. Tỷ lệ tái phát

Thời gian	Tái phát	n	Tỷ lệ %
< 3 tháng	18	162	11,1
3 - 6 tháng	30	144	20,8
7 - 9 tháng	22	114	19,3
10 - 12 tháng	21	92	22,8
Tổng số	91	162	56,2

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ TRAb và một số chỉ số sinh học với kết quả điều trị

Bảng 3.11. Sự thay đổi nồng độ TRAb trước và sau điều trị

Thời điểm	n	Nồng độ TRAb trung bình (U/L)	Chênh lệch (U/L)	p
Chẩn đoán	162	28,9 ± 11,2	20	< 0,05
Kết thúc điều trị	162	8,9 ± 6,9		

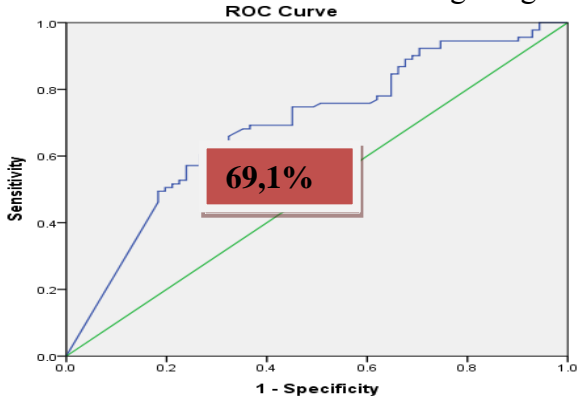
Bảng 3.12. Nồng độ TRAb lúc chẩn đoán với tái phát

Tái phát	n	Nồng độ TRAb trung bình (U/L)	p
Có	91	32,2 ± 9,9	< 0,05
Không	71	24,8 ± 11,3	

Bảng 3.13. Nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị với tái phát

Tái phát	N	Nồng độ TRAb trung bình (U/L)	p
Có	91	10,8 ± 7,6	< 0,05
Không	71	6,6 ± 5,3	

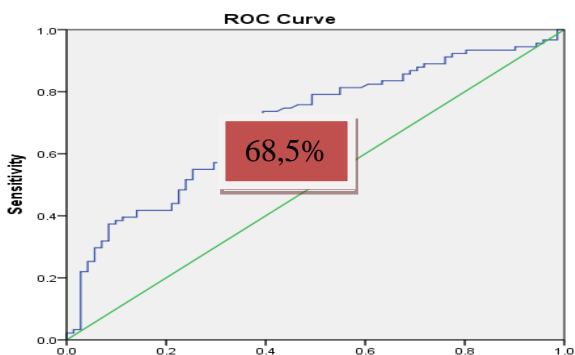
Đường cong ROC



Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) nồng độ TRAb lúc chẩn đoán với tái phát

Bảng 3.14. Đường cong ROC TRAb lúc chẩn đoán với tái phát

Nồng độ TRAb	AUC (%)	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV	p
Lúc chẩn đoán	69,1	31,8	62,6	65,5	63,9	<0,001
		39,8	46,2	82,0		



1- độ đặc hiệu

Biểu đồ 3.2. Đường cong ROC nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị với tái phát

Bảng 3.15. Đường cong ROC TRAb lúc kết thúc với tái phát

Nồng độ TRAb	AUC (%)	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV	p
Lúc kết thúc điều trị	68,5	5,19	72,5	59,2	63,7	<0,001
		10,72	38,5	90,0		

Bảng 3.16. Liên quan giữa nồng độ TRAb tại thời điểm chẩn đoán theo điểm cắt đường cong ROC với tái phát

Nồng độ TRAb U/L	Tái phát			
	Có		Không	
	n	%	n	%
≥ 39,8	42	76,4	13	23,6
< 39,8	49	45,8	58	54,2
Tổng số	91	56,2	71	43,8
OR = 2,29 (1,38 - 3,80); p < 0,01				

Bảng 3.17. Liên quan giữa nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị theo điểm cắt đường cong ROC với tái phát

Nồng độ TRAb (U/L)	Tái phát			
	Có		Không	
	n	%	n	%
≥ 10,72	35	81,4	8	18,6
<10,72	56	47,1	63	52,9
Tổng số	91	56,2	71	43,8
OR = 2,85 (1,49 - 5,43); p < 0,01				

Bảng 3.18. Nhóm tuổi lúc chẩn đoán với tái phát

Tuổi (năm)	Tái phát			
	Có		Không	
	n	%	n	%
< 12	27	73,0	10	27,0
≥ 12	64	51,2	61	48,8
Tổng số	91	56,2	71	43,8
OR = 2,57 (1,15 - 5,76); p < 0,05				

Bảng 3.19. Liên quan giữa thời gian điều trị với tái phát

Thời gian điều trị	Tái phát			
	Có		Không	
	n (91)	%	n (71)	%
< 18 tháng (n = 15)	10	66,7	5	33,3
18 - 30 tháng (n = 93)	54	58,1	39	41,9
> 30 tháng (n = 54)	27	50	27	50
$\chi^2 = 1,64$, $p < 0,05$				

Bảng 3.20. Độ bước cổ lâm sàng lúc chẩn đoán với tái phát

Độ bước	Tái phát			
	Có		Không	
	n	%	n	%
Độ 2	53	65,4	28	34,6
Độ 1	38	46,9	43	53,1
Tổng số	91	56,2	71	43,8
OR = 1,54 (1,07 – 2,20); p < 0,05				

Bảng 3.21. Thể tích tuyến giáp lúc chẩn đoán với tái phát

Thể tích tuyến giáp bệnh nhân so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi	Tái phát			
	Có		Không	
	n	%	n	%
Lớn hơn $\geq 2,5$ lần	66	77,6	19	22,4
Lớn hơn < 2,5 lần	25	32,5	52	67,5
Tổng số	91	56,2	71	43,8
OR = 7,22 (3,59 – 14,53); p < 0,01				

Bảng 3.22. Nồng độ T3 cao lúc chẩn đoán với tái phát

Nồng độ T3 (nmol/L)	Tái phát			
	Có		Không	
	n	%	n	%
> 9	47	62,7	28	37,3
≤ 9	44	50,5	43	49,5
Tổng số	91	56,2	71	43,8
OR = 1,32 (0,92 – 1,90); p < 0,05				

Bảng 3.23. Nồng độ T3 lúc kết thúc điều trị với tái phát.

Tái phát	Nồng độ T3 trung bình (nmol/L)	p
Có	2,51 ± 2,31	< 0,05
Không	2,42 ± 2,90	

Bảng 3.24. Nồng độ TRAb lúc chẩn đoán và một số biến số với tái phát

Biến số	p	Partial Eta Squared
Mô hình chung	> 0,05	0,094
Nồng độ TRAb lúc chẩn đoán	< 0,05	0,045
Tuổi < 12 và ≥ 12	< 0,05	0,011
Thời gian điều trị	> 0,05	0,017
Thể tích tuyến giáp	< 0,05	0,005

Ghi chú: Partial Eta Squared: Hệ số Eta riêng phần bình phương (Mức độ ảnh hưởng của biến số trong mô hình)

Bảng 3.25. Nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị và một số biến số với tái phát

Biến số	p	Partial Eta Squared
Mô hình chung	< 0,05	0,176
Nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị	< 0,05	0,097
Thời gian điều trị	> 0,05	0,009

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Nghiên cứu được thực hiện trên 162 trẻ mắc bệnh Basedow theo dõi điều trị tại bệnh viện Nội tiết Trung ương từ năm 2010 đến năm 2014 tuân thủ điều trị từ khi chẩn đoán được theo dõi điều trị đến khi ổn định bệnh và ngừng thuốc tiếp tục theo dõi đánh giá tái phát.

Tuổi mắc bệnh: Tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi, cao nhất ở nhóm tuổi từ 15-18 tuổi chiếm 53,1%, nữ mắc nhiều hơn nam, tỷ lệ nam/nữ là 1/5,75.

Hầu hết trẻ mắc bệnh Basedow có dấu hiệu tăng chuyển hóa, kích thích thần kinh giao cảm, thay đổi tính tình, 100% có bướu cổ chủ yếu là độ 1b và độ 2, 97,5% có bướu cổ lan tỏa và 2,5% có bướu cổ thể nhân. Hầu hết các trường hợp có mạch nhanh theo tuổi.

Nồng độ T3, FT4, TSH và TRAb tại thời điểm chẩn đoán: Kết quả nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán nồng độ nồng độ TSH đều ở mức không định lượng được (< 0,03 UI/L), nồng độ FT4 trung bình ở đối tượng nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán là 69,3 pmol/L, nồng độ T3 trung bình ở đối tượng nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán là 7,9 nmol/L, nồng độ tự

kháng thể TRAb trung bình tại thời điểm chẩn đoán là 28,9 UI/L (giá trị ngưỡng là 1,58 U/L), phản ánh cơ thể ở tình trạng nhiễm độc hormone tuyến giáp dưới tác động của TRAb.

4.2. Kết quả điều trị nội khoa bằng Methimazole

Điều trị nội khoa bệnh Basedow thực hiện qua 3 giai đoạn: Tấn công - Duy trì - Củng cố, rồi ngừng điều trị.

Liều Methimazole tấn công: Liều thuốc Methimazole giai đoạn điều trị tấn công áp dụng trong nghiên cứu trung bình là 0,64 mg/kg/ngày.

Thời gian điều trị tấn công: Trung bình là 6,4 tuần, trong đó 96,9 % số trẻ có thời gian điều trị tấn công trung bình 4-6 tuần và 3,1% số trẻ có thời gian điều trị tấn công trung bình kéo dài 7-12 tuần.

Tác dụng không mong muốn do Methimazole: Có 11/162 trẻ bị tác dụng phụ khi sử dụng thuốc KGTTH nhóm Methimazole chiếm 6,8 % và đều nhẹ như phát ban, buồn nôn, rụng tóc..., không có trường hợp nào bị tác dụng phụ nặng như tuyệt nạp bạch cầu, viêm gan hay suy gan.

Thời gian điều trị: Điều trị nội khoa kéo dài làm giảm nguy cơ tái phát sau ngừng thuốc. Thời gian trẻ được theo dõi điều trị nội khoa trung bình là 27,57 tháng, Trong đó 9,3% số đối tượng điều trị < 18 tháng, 57,4% số trẻ điều trị từ 18-30 tháng và 33,3% số trẻ được điều trị > 30 tháng. Thời gian điều trị ngắn nhất là 17 tháng và dài nhất là 42 tháng.

Có nhiều yếu tố liên quan đến kết quả điều trị và tái phát bệnh như mức độ nặng của bệnh, biểu hiện tự miễn, độ bướt cổ, thời gian điều trị, sự tuân thủ của trẻ và gia đình... Hơn nữa thuốc KGTTH không ức chế được hoàn toàn căn nguyên tự miễn nên tỷ lệ tái phát sau điều trị nội khoa khá cao. Kết quả nghiên cứu theo dõi 1 năm sau khi ngừng thuốc có 56,2% trẻ bị tái phát.

4.3. Mối liên quan giữa nồng độ TRAb và một số chỉ số sinh học với kết quả điều trị và tái phát

Sự thay đổi nồng độ TRAb trước và sau điều trị: Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ TRAb trước điều trị là 28,9 U/L, giảm khá mạnh tại thời điểm kết thúc điều trị còn 8,9 UI/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nồng độ TRAb tại thời điểm trước điều trị có giá trị tiên lượng tái phát: Nồng độ TRAb ban đầu ở nhóm tái phát bệnh cao hơn (32,2U/L) so với nồng độ TRAb ở nhóm không tái phát trong thời gian theo dõi (24,8U/L), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị có giá trị tiên lượng tái phát: Nhóm trẻ bị tái phát có nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị cao hơn, tương ứng là 10,8U/L so với 6,5U/L ở nhóm trẻ không tái phát, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Giá trị đường cong ROC nồng độ TRAb lúc chẩn đoán có ý nghĩa tiên lượng tái phát: Đối với điểm cắt đường cong ROC là 39,8 U/L thì giá trị tiên đoán tái phát là 63,9% với độ nhạy là 46,2% và độ đặc hiệu là 82%.

Giá trị đường cong ROC nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị có giá trị tiên lượng tái phát: Với điểm cắt là 10,72 U/L thì giá trị tiên đoán tái phát là 63,7% với độ nhạy là 38,5% và độ đặc hiệu là 90%.

Tuổi mắc bệnh là yếu tố tiên đoán tái phát: tuổi mắc bệnh càng nhỏ thì nguy cơ tái phát bệnh càng cao sau khi ngừng thuốc. Tỷ lệ tái phát ở nhóm trẻ < 12 tuổi cao hơn hẳn so với nhóm tuổi từ 12 tuổi trở lên (tương ứng là 73% và 51,2%). Nhóm trẻ < 12 tuổi tăng nguy cơ tái phát gấp 2,57 lần so với nhóm trẻ từ 12 tuổi trở lên.

Thời gian điều trị kéo dài làm tăng tỷ lệ lui bệnh: Tỷ lệ tái phát ở nhóm điều trị < 18 tháng là 66,7%, giảm xuống còn 58,1% ở nhóm có thời gian điều trị từ 18-30 tháng và tiếp tục giảm xuống 50% ở nhóm có thời gian điều trị trên 30 tháng.

Bước cổ to tăng nguy cơ tái phát bệnh: 65,4% số trẻ bước cổ độ 2 bị tái phát bệnh so với chỉ có 46,9% số trẻ có

bướu cổ độ 1 bị tái phát. Tỷ lệ tái phát ở nhóm có thể tích tuyến giáp lúc chẩn đoán $\geq 2,5$ lần so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi cao hơn hẳn so với nhóm có thể tích tuyến giáp to nhưng $< 2,5$ lần so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi (tương ứng là 77,6% và 32,5%).

Nồng độ T3 lúc chẩn đoán cao làm tăng nguy cơ tái phát: nồng độ T3 lúc chẩn đoán ở nhóm tái phát > 9 nmol/L cao hơn so với nhóm có nồng độ T3 lúc chẩn đoán ≤ 9 nmol/L tương ứng là 62,7% và 50,5%.

Mô hình phân tích đa biến nồng độ TRAb lúc chẩn đoán: Nồng độ TRAb lúc chẩn đoán $\geq 39,8$ UI/L có nguy cơ tái phát cao sau ngừng thuốc với $p < 0,05$.

Mô hình phân tích đa biến: nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị tăng có liên quan với tái phát có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Bệnh hiếm gặp ở trẻ dưới 5 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi, cao nhất ở nhóm 15-18 tuổi, nữ mắc nhiều hơn nam, tỷ lệ 5,75/1.

- Trên 70% số trẻ được chẩn đoán muộn hơn 3 tháng kể từ khi có dấu hiệu mắc bệnh ban đầu. Các dấu hiệu mệt mỏi, cổ to ra, sút cân là các lý do chính khiến trẻ đi khám bệnh.

- Hầu hết trẻ có các biểu hiện tăng chuyển hóa, cường giao cảm và biểu hiện kích thích hệ thần kinh trung ương. Trên 50% số trẻ có thể trạng gầy tại thời điểm chẩn đoán.

- 100% trẻ mắc bệnh có bướu cổ, chủ yếu là độ 1b và độ 2. 97,5% bướu cổ thể lan tỏa, 2,5% có bướu cổ thể nhân.

- Biểu hiện về mắt nhẹ, tỷ lệ trẻ mắc bệnh có lồi mắt chiếm 4,3%. 94,4% số trẻ có mạch nhanh tại thời điểm chẩn đoán

- Tốc độ dòng chảy tăng cả thì tâm thu và tâm trương, số đốm mạch/1 cm^2 mặt cắt tăng, 94,4 % trẻ có mạch nhanh tại thời điểm chẩn đoán.

- Tại thời điểm chẩn đoán: nồng độ T3 tăng, trung bình là 7,9 nmol/L. Nồng độ FT4 tăng, trung bình là 69,3 pmol/L và nồng độ TSH thấp đến mức không đo được.

- Tại thời điểm chẩn đoán: nồng độ TRAb huyết thanh tăng, trung bình là 28,9 UI/L.

2. Kết quả điều trị nội khoa bằng Methimazole

Thời gian điều trị trung bình là 27,6 tháng, thời gian điều trị tấn công trung bình là 6,4 tuần, liều Methimazole điều trị tấn công trung bình là 0,64 mg/kg/ngày. Tỷ lệ tái phát là 56,2% trong thời gian theo dõi 1 năm.

3. Mối liên quan giữa TRAb và một số thông số sinh học với kết quả điều trị

- *Nồng độ TRAb tại thời điểm chẩn đoán*:: nhóm có nồng độ TRAb $\geq 39,8$ UI/L có 76,4% tái phát so với 45,8% tái phát ở nhóm có nồng độ TRAb $< 39,8$ UI/L.

- *Nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị*: nhóm có nồng độ TRAb $\geq 10,7$ UI/L có 81,4% tái phát so với 47,1% tái phát ở nhóm có nồng độ TRAb $< 10,7$ UI/L.

- Tuổi: tuổi lúc chẩn đoán < 12 có 73% tái phát so với 51,2% tái phát ở nhóm lúc mắc bệnh ≥ 12 tuổi.

- Thời gian điều trị nội khoa: tỷ lệ tái phát ở nhóm điều trị < 18 tháng là 66,7%, giảm xuống 58,1% ở nhóm điều trị từ 18-30 tháng, giảm xuống còn 50% ở nhóm điều trị > 30 tháng.

- Trẻ có bướu cổ to, thể tích tuyến giáp to tăng nguy cơ tái phát: tỷ lệ tái phát ở nhóm có thể tích tuyến giáp to $\geq 2,5$ lần là 77,6% giảm xuống còn 32,5% ở nhóm có thể tích tuyến giáp to nhưng $< 2,5$ lần so với thể tích tuyến giáp bình thường.

- Nồng độ T3 lúc chẩn đoán: tỷ lệ tái phát ở nhóm có nồng độ T3 cao > 9 nmol/L là 62,7% giảm xuống còn 50,5% ở nhóm có nồng độ T3 < 9 nmol/L.

- Nồng độ T3 tại thời điểm kết thúc điều trị: nhóm có nồng độ T3 lúc kết thúc điều trị trung bình 2,51 nmol/L tái phát cao hơn nhóm có nồng độ T3 lúc kết thúc điều trị trung bình 2,42 nmol/L.

KHUYẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi khuyến nghị một số vấn đề sau:

- Định lượng nồng độ TRAb lúc chẩn đoán giúp chẩn đoán xác định bệnh Basedow và tiên đoán tái phát.

- Nồng độ TRAb máu tại thời điểm kết thúc điều trị có giá trị nhất trong tiên đoán kết quả điều trị và tái phát, cần định lượng nồng độ TRAb trước khi quyết định ngừng thuốc hoặc giúp lựa chọn biện pháp điều trị khác.

- Đối với các cơ sở Y tế không có điều kiện định lượng nồng độ TRAb, cần căn cứ vào một số chỉ số sinh học để lựa chọn biện pháp điều trị và tiên đoán tái phát như: tuổi lúc mắc bệnh (< 12 tuổi), bướu cổ to (độ 2 trở lên), thể tích tuyến giáp lúc chẩn đoán to (> 2,5 lần so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi), nồng độ T3 lúc chẩn đoán cao (> 9 nmol/L) cần điều trị kéo dài hơn nhằm làm giảm nguy cơ tái phát sau ngừng thuốc hoặc lựa chọn biện pháp điều trị phù hợp hơn.

- Cần có nghiên cứu tiếp theo, thời gian nghiên cứu dài hơn để đánh giá kết quả điều trị và vai trò của TRAb trong bệnh Basedow ở trẻ em.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Minh Hùng, Nguyễn Phú Đạt, Hoàng Kim Ước (2011) *"Mối liên quan giữa tự kháng thể TRAb với một số biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng trong bệnh Basedow ở trẻ em"*, Tạp chí Y học thực hành số 773 tháng 7/2011, tr 13-17.

2. Nguyễn Minh Hùng, Nguyễn Phú Đạt, Hoàng Kim Ước (2012) *"Nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ TRAb, FT4, T3 với huyết động mạch tuyến giáp ở bệnh Basedow trẻ em"*, Tạp chí Y học thực hành số 807 tháng 2 năm 2012.

**MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING MINISTRY OF HEALTH
HA NOI MEDICAL UNIVERSITY**



HUNG NGUYEN MINH

**STUDY ON CORRELATION OF
AUTOANTIBODY TSH RECEPTOR AND
SOME BIOLOGICAL PARAMETERS TO THE
RESULT OF TREATMENT GRAVES DISEASE BY
METHIMAZOLE IN CHILDREN**

Departement: Pediatric

Code: 62.72.01.35

Abstract thesis of Doctor of Philosophy

HA NOI – 2015

The work was completed at:

Hanoi Medical University

Scientific instructor:

1. Associate Professor PhD. Dat Nguyen Phu

2. PhD. Uoc Hoang Kim

Objection 1:

Objection 2:

Objection 3:

The dissertation will be defended at the Council meeting spot at the school level thesis

Hanoi Medical University.

In return: hour day on month 2015

The thesis can be found at:

- National Library**
- Library Hanoi Medical University**
- Library Central Medical Information**

INTRODUCTION

Hyperthyroidism in children mostly Graves' disease, which is an autoimmune disease, caused by TSH receptor autoantibodies (TRAb) stimulates thyroid cells increase the synthesis and release of thyroid hormones in the blood, causing symptoms thyrotoxicosis does.

Through the effects of TRAb on thyroid cells and some other organizations, autoantibodies TRAb decided the synthesis and release of thyroid hormones in the blood, causing an autoimmune manifestations clinically characterized as ocular signs, consistent posting... affect the severity, the disease lightly. TRAb increase in 95-100% Graves' disease patients at the time of diagnosis.

Children growing body both physically and mentally, they are suffer from Graves' disease, suffer growth disorders and psychiatric disorders affect the health and learning of children, however they are good response to internal treatment, so it is preferred to use internal medical therapy with anti - thyroid drugs. Internal treatment is less likely to cause prolonged hypothyroidism so should be little impact on the development of physical and intellectual young. United State Food and Drug Administration recommends using methimazole therapy for children who have indication with internal treatment, not use Propilthiouracil (PTU) for the initial treatment of children because: Methimazole effects 10 folds more potent than PTU, prolonged half-life, just use once time per day, improve patient compliance. Methimazole has fewer side effects and quickly take the children euthyroid state than PTU.

Antithyroid drugs have immunosuppressive effect, inhibiting autoantibody production TRAb but not completely

inhibit the production of autoantibodies TRAb, so the relapse rate after treatment discontinuation is quite high 50-60 %.

Some other biological parameters such as age disease, thyroid volume, disease severity, autoimmune manifestations, treatment compliance of patient... also affect the result of treatment and relapse rate in children.

Worldwide, many studies in various aspects of Graves's disease as well as the role of TRAb and biological parameters to treatment result and relapse were conducted. In Vietnam, in the field of Pediatrics have no studies on the association between autoantibodies TRAb and some biological parameters to treatment result and relapse in children who get internal treatment. So we studied the subject with the following aims:

- 1. Describe the clinical and subclinical characteristics in patients with Graves' disease.*
- 2. Evaluation of Graves' disease treatment in children by anti-thyroid drug methimazole group synthesis.*
- 3. Survey and evaluate change TRAb levels and some clinical parameters, subclinical concerning treatment outcome and recurrence in children with Graves' disease.*

NEW CONTRIBUTION OF THE STUDY

The study described the clinical characteristics, subclinical and TRAb concentrations in children with Graves's disease, duration of treatment necessary to attack the child in euthyroid and recurrence rate after 1 year follow up.

The study identified an association between concentrations of TRAb at the time of diagnosis with relapse. Especially TRAb levels at the end of therapy with recurrence. Identify some biological parameters such as age at diagnosis, thyroid volume, concentration... T3 at diagnosis related to treatment outcome and recurrence in children with Graves..

STRUCTURE OF THE THESIS

The thesis including 99 pages (not including appendices and references) consists of 6 parts: Introduction 3 pages, overview 30 pages, object and method of the study 14 pages, results of study 24 pages, discussions 25 pages, conclusions 3 pages) and recommendations 1 page. the thesis has eight appendices, 33 tables, 8 charts and 82 references, of which 10 Vietnamese references and 72 English references.

Chapter 1. OVERVIEW

1.1. Definitions, nomenclature, epidemiology

Definition: Graves's disease is an autoimmune disease caused by autoantibodies stimulate the thyroid follicular cells increases the synthesis and release of thyroid hormones in the blood causes thyrotoxicosis manifest clinically.

Nomenclature: The English-speaking countries known as Graves' disease, while in other countries in Europe known as Graves's disease, Vietnam called "Graves's disease".

Epidemiology: The disease is rare in children under 5 year old, the prevalance of the Graves's disease increases with age, women are more likely to meet than man.

1.2. Pathogenesis

1.2.1. Immune theory

Due to appear self-antigens HLA-DR group 2 on the thyroid cell membrane, stimulating the production of autoantibodies TRAb, TRAb attached TSH receptor on the thyroid cell membrane stimulating thyroid cells similar as TSH enhances synthesis and release of thyroid hormones in the blood causes thyrotoxicosis expression and manifestations of autoimmune.

Mediated immune cells:

Characterized reducing the number and function of T_s cells in the thyroid gland, making specific Th cells are released to stimulate mononuclear cells increased IFN- γ synthesis. IFN- γ stimulates thyroid cells do express HLA group 2 on their membranes. Th cells also stimulate lymphocytes B increases TRAb autoantibody production.

1.2.2. The pathogenesis of the disease ophtalmia Graves

Graves disease eye illness common in the pathogenesis of Graves' disease, independent of the appearance of clinical symptoms. It uses staging NO SPECS2 to assess the degree of eye damage in Graves' disease.

1.2.3. Other factors

- *Genetic factor:* If one identical twins suffer from Graves' disease, the other increased risk of 20% - 30% to suffer from Graves's disease.

- *Stress:* play an important role in the onset and maintenance of the diseases.

- *Age:* The prevalence of Grave' disease increases with age, the highest in the age of prepuberty and puberty.

- *Gender:* the prevalence of Grave' disease in girls are higher than boys.

- *Iodine and drugs containing iodine:* may promote or cause relapse in susceptible individuals.

1.3. Clinical, paraclinical and diagnosis

1.3.1. Clinical

Clinical symptoms have some differences compared to adults: growth disorders, mood changes, or kissing, of eye manifestations are less frequent and usually mild, consistent posting before tibia or to the extremities very rare, rare cardiovascular complications, respond well to medical therapy. Medical treatment is less likely to cause prolonged hypothyroidism, so most of the Pediatric Endocrinology have priority use of medical treatment for children with Graves.

1.3.2. Paraclinical

- *Hormone*: TSH decrease, T3, FT4 increase.
- *Autoantibody examination*: TRAb increase.
- *Ultrasound*: thyroid gland, irregular hypoechoic
- *Thyroid ultrasound doppler*: angiogenesis, increase the flow velocity, increasing resistance index.
- . - *ECG*: tachycardia, atrial fibrillation, arrhythmia and or bundle block...

Others test: CBC, transaminase (GOT, GPT), glucose fasting, electrolyte...

1.3.4. Diagnosis

Based on clinical, laboratory valuable decision:

- Serum concentration δ TSH decrease $< 0,1 \mu\text{UI/mL}$, FT4 increase $> 25 \text{ pmol/L}$ and/or T3 increase $> 3 \text{ nmol/L}$
- Serum concentration of TRAb increase.

1.3.5. Treatment

1.3.5.1. Advantages and disadvantages of the method of treatments

Internal treatment with Antithyroid drug: It is the first choice in children, rarely causes persistent hypothyroidism

Disadvantages: prolong duration of therapy, high relapse rate as high as 50 - 60%, may be the unwanted effects caused by medications.

Radioiodine therapy: It is the second choice in children more than 10 years old, good control hyperthyroidism, safe, avoiding the risk of heart complications.

Disadvantages: high rate of persistent hypothyroidism.

Near total thyroidectomy: Rapid control of hyperthyroidism, suitable for younger children, there is no internal treatment conditions.

Disadvantages: risk of persistent hypothyroidism, or relapse, surgical complications

1.3.5.2. Antithyroid drug therapy in children

Mechanism of action: medicine KGTH actively transported into the thyroid gland, where they inhibit TPO enzyme so inhibit all stages in the synthesis of thyroid hormones.

Treatment duration:

Prolonged treatment increased the odds of remission, Many studies recommended prolonged treatment to improve remission rate and decrease the risk of relapse.

Remission rate and relapse:

Permanent remission by internal therapy is high rate (90 - 100%) at the end of treatment. The percentage of children still euthyroid after 1 year changes 25 - 65 %.

1.4. TRAb and biological parameters with treatment result

1.4.1. TRAb and its changes during treatment

Antithyroid drug reduces self - disclosure group 2 HLA antigens, inhibits the immune system and reduce autoantibody production TRAb, therefore TRAb concentration will decline after treatment with antithyroid drugs. TRAb are the most important biological factors in predicting relapse Graves's disease. High TRAb concentration at the time of diagnosis or even increased at the end of treatment, the children increased the risk of relapse after stopping medication.

1.4.2. Some other biological parameters with treatment result

1.4.2.1. Concentrations of T3, T4 and ratio T3/T4

TRAb stimulate increased synthesis and release T3, T4 into the blood stream, making the ratio of T3 / T4 increases (> 20). The ratio T3/T4 increased similarities with increased levels TRAb and increased risk of recurrence.

1.4.2.2. Ophthalmopathy with treatment result.

Children with severe ophthalmopathy have high TRAb concentration and high risk of relapse after internal therapy.

1.4.2.3. Cardiac manifestations with treatment result

The degree of clinical manifestations of cardiovascular homologous with hormone levels and TRAb levels. Children

with severe cardiovascular manifestations often have high levels of TRAb and increased risk of recurrence.

1.4.2.4. Goiter with treatment result

TRAb stimulates thyroid cell proliferation cause goiter. children have large goiter with high TRAb concentration and increased risk of relapse.

1.5. Several studies in our country on the relationship between TRAb and treatment results Graves' disease

Bui Thanh Huyen study in 2002 about the change of TRAb concentrations in adult patients with Graves before and after treatment I¹³¹ concluded: TRAb levels were significantly reduced in euthyroid group or sill hyperthyroidism after treatment with I¹³¹.

Research by Phan Huy Anh Vu 2008 TRAb quantitative value in the diagnosis and monitoring of recurrence after medical therapy in adult patients with Graves's disease conclusions: at the time of diagnosis of high average levels of TRAb ($36,4 \pm 65,9$ U/L). TRAb concentrations $\geq 4,05$ U / L at the end of treatment with recurrence predictive value was 78,8% sensitivity and 79,8% specificity.

Ngo Thi Phuong' research in 2008 at the Military Medical Academy in concentration TRAb, TPOAb, TGAAb in adult patients with Graves's disease medical treatment with PTU concluded: TRAb concentrations in patients with pathologies eye Higher patients without eye pathology. TRAb concentrations increased in parallel with the thyroid volume and decreased markedly at the end of treatment.

Chapter 2. SUBJECTS AND METHODS

2.1. Subjects

2.1.1. Subject and location of study: all patients were diagnosed identify Graves's disease between ages 18 and under to examination and treatment in National Hospital of Endocrinology, has appointed internal treatment.

2.1.2. *Study duration:* January 01st, 2010 to June 01st, 2014

2.1.3. *Selection criteria:* The patient was diagnosed with Graves's disease have specified medical treatment:

There are clinical signs of thyrotoxicosis

Tests valuable diagnostic decision: TSH decreased < 0,1 μ UI/mL, FT4 increased > 25 pmol/L and/or T3 increases > 3 nmol / L, autoantibodies TRAb increased.

2.1.4. *Exclusion criteria:*

Graves severe, cardiac complications, thyrotoxicosis not by Graves, pathology combined as liver failure, with other chronic diseases...

2.2. *Methods:* using the methodology of clinical trials are not controlled. Sample size calculation formula is as followed:

$$n = \left(z_{1-\alpha/2} \lambda_0 + z_{1-\beta} \lambda_a \right)^2 / \left(\lambda_0 - \lambda_a \right)^2$$

n = 108. To avoid loss of sample, sample size increased about 50%. The total sample size for this study is 158.

2.3. *The variables studies*

2.3.1. *Variables evaluated clinical characteristics, paraclinical*

- Age, sex, time from onset of first symptoms until diagnosis.

- Reason for visit, the clinical signs.

- The paraclinical signs

2.3.2. *Variables evaluates treatment results*

- Duration of attack treatment, duration of treatment with Methimazole, the dose attack treatment

- Consolidate dose before stopping drugs, side effects of Methimazole

- Relapse rate in 12 months follow - up

2.3.3. *Variables on the relationship between TRAb and some biological parameters with treatment outcomes.*

- TRAb concentration at diagnosis and at stopping drugs

- Age at diagnosis, gender.

- The duration of treatment
- Goiter (Grade, volume, nature)
- Ocular manifestations, cardiac manifestations.
- Serum T3, FT4 concentrations

Process monitoring during treatment:

- Depending on the stage of treatment: children up appointments periodic clinical, laboratory T3, FT4, TSH and other necessary tests to assess disease progression.

- Early detection of unwanted effect of methimazole: immediately notify your doctor if these effects appear undesirable.

2.4. Assess treatment outcomes and related factors

+ The percentage of children with Graves' disease stabilization when stop the medications, both clinical and laboratory.

+ The rate of relapse during follow-up

+ The relationship between TRAb and some biological index with treatment outcomes

2.5. Data processing

The data is processed by the algorithm's basic statistical software SPSS 19.0. Reviewed by univariate analysis algorithms, multivariate regression analysis.

Chapter 3. RESULTS

3.1. Features of clinical and subclinical study subjects

162 children are diagnosed with Graves's disease were treated and relapse monitoring at the National Hospital of Endocrinology. Their characteristics of age, sex are shown as followed

Table 3.1. Age and gender of the subjects studies

Age group (year)	Gender				Payoffs (%)
	Male		Female		
	n	%	n	%	
< 5 years old	0	0	1	0,6	0,6
5-9 years old	2	1,3	15	9,4	10,7
10- 14 years old	10	5,6	49	30,0	35,6
15-18 years old	13	8,1	72	45,0	53,1
Total	25	15,0	137	85,0	100
Average	16,3 ± 4,1				

Table 3.2. The frequency of functional symptoms

Functional expression	n (162)	Proportion (%)
Tired	151	94,4
Susense	159	94,4
Trembling hands	141	87,6
More sweat	114	71,3
Eat more	117	73,1
Weight loss	114	71,3
Drink lots	103	64,8
Sleeping less	80	50,6
Menstrual disorders	52	33,1

Table 3.3. The volume of thyroid ultrasonography in the study subjects compared with normal thyroid volume under Gutertkunst

Age (year)	normal thyroid volume for age (cm ³)	n (161)	The volume of thyroid median age in the study subjects (cm ³)	p
6	3,5	1	12,5	< 0,05
7	4	2	12,3	< 0,05
8	4,5	6	13,4	< 0,05
9	5	8	19,6	<0,05
10	6	12	21,3	< 0,01
11	7	11	25,1	< 0,01
12	8	4	20,6	< 0,01
13	9	6	22	< 0,01
14	10,5	26	22	< 0,01
15	12	12	22	< 0,05
16	14	11	22	< 0,05
17	16	62	22	< 0,05

Table 3.4. Thyroid hormone levels and TRAb at diagnosis

Index	Normal	Results			
		n	minimum value	maximum value	Average
TSH (μUI/L)	0,35-5	162	- (*)	- (*)	- (*)
FT4 (pmol/L)	9-24	162	27,4	143,2	69,3 ± 27,5
T3 (nmol/L)	1-3	162	3,2	91,0	7,9 ± 7,2
TRAb (U/L)	< 1,58	162	1,30	40,0	28,9 ±11,2

3.2. Results of Methimazole treatment

Table 3.5. Treatment time attack

Time (week)	n	Proportion %
4 - 6	157	96,9
7 - 12	5	3,1
Total	162	100
Average	6,4 ± 1,1 weels	

Table 3.6. Methimazole dose treatment phase attack

Methimazole dose (mg/kg/day)	n	Min	Max	Mean
< 9 year	18	0,33	1,32	0,86 ± 0,25
10 - 14 year	57	0,32	0,96	0,58 ± 0,16
15 - 18 year	85	0,22	0,87	0,60 ± 0,14
Total	162	0,22	1,32	0,64 ± 0,20

Table 3.7. Side effects of methimazole

Side effects	n	Percentage (%)
Yes	11	6,8
No	151	93,2
Total	162	100

Table 3.8. Duration treatment with Methimazole

Time of treatment (month)	n	Percentage (%)
< 18 months	15	9,3
18 - 30 months	93	57,4
> 30 months	54	33,3
Total	162	100
Mean duration treatment	27,57 ± 8,78 (month)	
Duration treatment shortest	17 (month)	
Duration treatment longest	42 (month)	

Table 3.9. Methimazole dose before before cessation drugs

Methimazole dose (mg/day)	n	Min	Max	Mean
< 9 year	18	2,5	5,0	3,67 ± 1,89
10 - 14 year	57	2,5	5,0	3,34 ± 1,43
15 - 18 year	85	2,5	5,0	3,91 ± 1,23
Total	162	2,5	5,0	3,69 ± 1,62
P > 0,05				

Table 3.10. Relapse rate

Time	Relapse	n	%
< 3 months	18	162	11,1
3 - 6 months	30	144	20,8
7 - 9 months	22	114	19,3
10 - 12 months	21	92	22,8
Total	91	162	56,2

3.3. Relationship between TRAb concentration and some biological parameters with treatment result

Table 3.11. The change of TRAb concentrations before and after treatment

Time	Mean serum TRAb (U/L)	Diference (U/L)	p
Diagnosis	28,9 ± 11,2	20	< 0,05
End of treatment	8,9 ± 6,9		

Table 3.12. TRAb concentrations at diagnosis with relapse

Relapse	Mean serum TRAb (U/L)	p
Yes	32,2 ± 9,9	< 0,05
No	24,8 ± 11,3	

Table 3.13. TRAb concentrations at cessation of treatment with relapse

Relapse	Mean serum TRAb (U/L)	p
Yes	10,8 ± 7,6	< 0,05
No	6,6 ± 5,3	

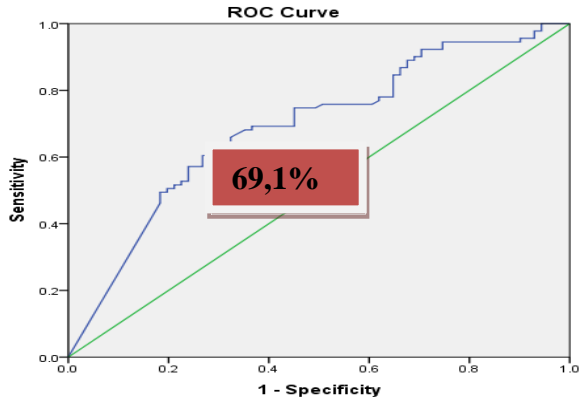


Figure 3.1. ROC (Receiver Operating Characteristic) TRAb concentration at diagnosis with relapse

Table 3.14. ROC TRAb at diagnosis with relapse

Serum TRAb	AUC (%)	Cut off	Se (%)	Sp (%)	PPV	p
At diagnosis	69,1	31,8	62,6	65,5	63,9	< 0,001
		39,8	46,2	82,0		

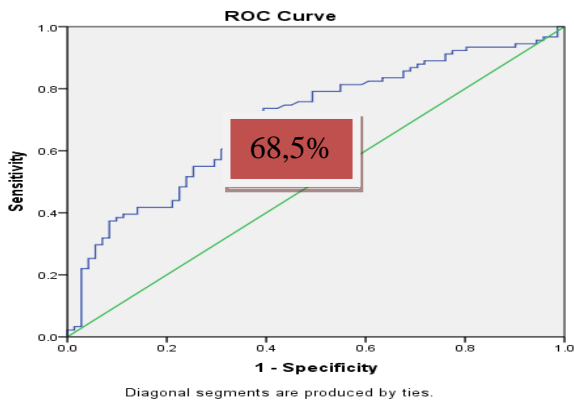


Figure 3.2. ROC TRAb concentration at cessation of treatment with relapse

Table 3.15. ROC TRAb at cessation of treatment with relapse

Serum TRAb	AUC (%)	Cut off	Se (%)	Sp (%)	PPV	p
Cessation of treatment	68,5	5,19	72,5	59,2	63,7	< 0,001
		10,7	38,5	90,0		

Table 3.16. Relationship between TRAb concentration at diagnosis according to the ROC curve cut off point with relapse

Serum TRAb (U/L)	Relapse			
	Yes		No	
	n	Percentage (%)	n	Percentage (%)
≥ 39,8	42	76,4	13	23,6
< 39,8	49	45,8	58	54,2
Total	91	56,2	71	43,8
OR = 2,29 (1,38 - 3,80); p < 0,01				

Table 3.17. Relationship between TRAb concentration at cessation of treatment according to the ROC curve cut off point with relapse

Serum TRAb (U/L)	Relapse			
	Yes		No	
	n	Percentage (%)	n	Percentage (%)
≥ 10,7	35	81,4	8	18,6
< 10,7	56	47,1	63	52,9
Total	91	56,2	71	43,8
OR = 2,85 (1,49 - 5,43); p < 0,01				

Table 3.18. Age group at diagnosis with relapse

Age (year)	Relapse			
	Yes		No	
	n	Percentage (%)	n	Percentage (%)
< 12	27	73,0	10	27,0
≥ 12	64	51,2	61	48,8
Total	91	56,2	71	43,8
OR = 2,57 (1,15 – 5,76); p < 0,05				

Table 3.19. Relationship between duration treatment with relapse

Treatment duration	Relapse			
	Yes		No	
	n (91)	Percentage (%)	n (71)	Percentage (%)
< 18 months (n = 15)	10	66,7	5	33,3
18 - 30 months (n = 93)	54	58,1	39	41,9
> 30 months (n = 54)	27	50	27	50
$\chi^2 = 1,64$, p < 0,05				

Table 3.20. Grade of goiter at diagnosis with relapse

Grade of goiter	Relapse			
	Yes		No	
	n	Percentage (%)	n	Percentage (%)
Grade 2	53	65,4	28	34,6
Grade 1	38	46,9	43	53,1
Total	91	56,2	71	43,8
OR = 1,54 (1,07 – 2,20); p < 0,05				

Table 3.21. Thyroid volume at diagnosis with relapse

Thyroid patient volumes compared with normal thyroid volume for age	Relapse			
	Yes		No	
	n	Percentage (%)	n	Percentage (%)
≥ 2,5 folds	66	77,6	19	22,4
< 2,5 folds	25	32,5	52	67,5
Total	91	56,2	71	43,8
OR = 7,22 (3,59 – 14,53); p < 0,01				

Table 3.22. High T3 concentration at diagnosis with relapse

Serum T3 (nmol/L)	Relapse			
	Yes		No	
	n	Percentage (%)	n	Percentage (%)
> 9	47	62,7	28	37,3
≤ 9	44	50,5	43	49,5
Total	91	56,2	71	43,8
OR = 1,32 (0,92 – 1,90); p < 0,05				

Table 3.23. T3 concentration at the cessation of treatment with relapse

Relapse	Mean serum T3 (nmol/L)	p
Yes	2,51 ± 2,31	< 0,05
No	2,42 ± 2,90	

Table 324. TRAb concentration at diagnosis and some biological parameters with relapse

Variant	p	Partial Eta Squared
General model	> 0,05	0,094
Serum TRAb at diagnosis	< 0,05	0,045
Age < 12 and ≥ 12	> 0,05	0,011
Time of treatment	> 0,05	0,017
Volume of thyroid	> 0,05	0,005

Note: Partial Eta Squared coefficient partial Eta squared (Level sunshine of variables in the model)

Table 3.21. TRAb concentration at end of treatment and some parameters with relapse

Variant	p	Partial Eta Squared
General model	< 0,05	0,176
Serum TRAb at end of treatment	< 0,05	0,097
Time of treatment	> 0,05	0,009

Chapter 4. DISCUSSION

4.1. *Clinical and subclinical characteristics*

The study was conducted on 162 children with Graves's disease treatment monitoring in National Hospital of Endocrinology from 2010 to 2014 compliance since diagnosis were follow up until a stable treatment and cessation drug, continue to follow up and evaluate relapse.

Infected age: Incidence increases with age, the highest in the age group 15-18 years old accounted for 53,1%, and women suffer more than men, the proportion of male/female 1/5,75.

Most children has signs Graves' disease increases metabolism, stimulate the sympathetic nervous, mood changes, 100% have goitre mainly of 1b and grade 2, 97,5% had diffuse goiter and 2,5% there's goiter. Most cases hae fast circuit with age.

The concentration of T3, FT4, TSH and TRAb at the time of diagnosis: findings at the time of diagnosis of TSH concentration levels are not quantifiable levels (<0.03 IU / L), medium FT4 levels average in the study subjects at the time of diagnosis was 69,3 pmol / L, the average concentration of T3 in the study subjects at the time of diagnosis was 7,9 nmol /L, the concentration of average TRAb at the time of diagnosis was 28,9 IU /L (threshold value of 1,58 U / L), reflecting the body in the state of intoxication under the action of TRAb.

4.2. *The result of methimazole treatment*

Grave' disease medical treatment divided in 3 periods: attack, maintain, consolidate, then cessation of treatment.

Methimazole dose attack period: Methimazole dose attack period: no different by age, the average daily dose of Methimazole was 0,64 mg/kg/day.

Treatment time attack: average of 6,4 weeks, 96,9 % of patients with treatment duration about 4 - 6 weeks and 3,1 % of patients with treatment attack duration about 7 - 12 weeks.

The side effects of methimazole: few and mild, the most common side effects included rash, nausea, hair loss... which were seen in 11/162 (6,8 %). No cases of severe side effects such as hepatotoxicity, liver failure, agranulocytosis...

Duration of treatment: prolonged medical therapy reduced the risk of relapse after cessation of therapy with statistical significance at $p < 0,05$. Time children followed medical treatment average of 27,5 months, of which 9,3% of subjects treated < 18 months, 57,4 % of patients from 18 - 30 months of treatment and 33,3 % of patients treated > 30 months. Treatment duration was 17 months shortest and longest was 42 months.

There are many factors related to treatment result and relapse as the severity of the disease, autoimmune manifestations, grade of goiter, treatment duration, the compliance of the patients and their family... moreover, antithyroid do not completely inhibit the autoimmune etiology so the relapse rate after medical treatment is high. The study results following 1 year after cessation drug showed relapse rate increases with time, after 1 year has 56,2 % of patients relapse.

4.3. Relationship between TRAb concentration and biological parameters with treatment result and relapse.

The change in TRAb concentration before and after treatment: results of study showed that TRAb concentration before treatment was 28,9 U/L fell sharply at the cessation of treatment was 8,9 IU/L differences were statistically significant ($p < 0,05$).

TRAb concentration before treatment may predict relapse: TRAb concentration at diagnosis in relapse group

(32,2 U/L) was higher than the non-relapse group (24,8 U/L), in time following ($p < 0,05$).

TRAb concentration at cessation treatment may predict relapse: relapse patients group TRAb concentrations at the higher cessation treatment, respectively 10,8U/L compared with 6,5 U/L in patients group not relapse, ($p < 0,05$).

ROC curve value TRAb concentration at diagnosis has prognostic significance recurrence: for ROC curve cut off point was 39,8 U/L, the predictive value was 63,9 % relapse with a sensitivity of 46,2 % and specificity was 82 %.

ROC curve value TRAb concentration at cessation treatment with prognostic value of relapse: the cut off point was 10,7 U/L, the predictive value was 63,7 % recurrence with a sensitivity of 38,5 % and specificity was 90 %.

Infected age predictors of relapse: the infected children aged smaller the risk of higher relapse after stopping medication. The relapse rate in children < 12 years of age is much higher than the group aged 12 and older (73 % respectively and 51,2 %). Children < 12 years of age increases the risk of relapse compared with 2,57 times higher for children 12 and older.

Prolonged treatment time increases the remission rate: relapse rates in treatment groups < 18 months was 66,7 %, 58,1 % fell in the group with treatment duration of 18-30 months and continued to decline 50 % in the group with treatment duration of 30 months.

Large goiter increased risk of relapse: 65,4 % of children grade goiter 2 relapse compared with 46,9 % of the children grade goiter 1 relapse. The relapse rate in those with thyroid volume at diagnosis big $\geq 2,5$ times the normal thyroid volume for age is much higher than the group with thyroid volume big but $< 2,5$ times normal thyroid volume for age (77,6 % respectively and 32,5 %).

T3 concentrations high at diagnosis increases the risk of relapse: T3 concentrations at diagnosis on relapse group > 9 nmol/L higher than the concentrations of T3 group at diagnosis \leq 9 nmol/L, respectively, 62,7 % and 50,5 %.

Multivariate analysis model TRAb concentration at diagnosis: TRAb concentration at diagnosis in the group \geq 39,8 U/L have a high risk of relapse with ($p < 0,05$).

Multivariate analysis model: TRAb concentration at the end of treatment was associated with increased recurrence of statistically significant at $p < 0,05$.

CONCLUSIONS

1. *The clinical, subclinical characteristics-*

The disease is rare in children under 5 traveling, incidence increases with age, the highest in the age group of 15-18, women suffer more than men, the ratio of 5,75/1.

- Over 70% of children are diagnosed later than 3 months after their initial sign of disease. The signs of fatigue, enlarged neck, weight loss is the main reason why young doctor.

- Most children have increased metabolic manifestations, agonists and expression stimulates the central nervous system. Over 50% of children lean condition at the time of diagnosis.

- 100% of children with Graves hve goiter, mainly the 97,5% diffuse goiter, 2,5% had goiter nodlul

- Expression of light eyes, the proportion of children infected with prostosis eyes was 4,3%. 94,4% of all children have a rapid pulse at the time of diagnosis

- Flow rates increased both systole and diastole, the spot vessel/1 cm² cross section increase, 94.4% of children with fast circuit at the time of diagnosis.

- At the time of diagnosis: T3 concentrations increase, the average was 7.9 nmol / L. FT4 concentration increased, the

average was 69.3 pmol/L and low TSH concentrations to levels not measured.

- At the time of diagnosis: serum TRAb levels increased, the average was 28,9 IU / L.

2. *The results treatment with Methimazole*

The mean duration of treatment was 27,6 months, while the mean duration of attack treatment was 6,4 weeks, mean duration of maintenance treatment was 24 months, mean methimazole dose of attack treatment was 0,64 mg/kg/day. The relapse rate was 56,2 % in 1 year follow up.

3. *The relationship between TRAb concentration and some biological parameters with treatment result*

- *TRAb levels at time of diagnosis* : group TRAb levels $\geq 39,8$ IU/L with 76,4% compared with 45,8% recurrent relapses among TRAb levels $< 39,8$ UI/L.

- *TRAb levels at the end of treatment*: group TRAb levels $\geq 10,7$ IU/L with 81,4% compared with 47,1% recurrent relapses among TRAb levels $< 10,7$ UI / L.

- *Age*: age at diagnosis < 12 have 73% versus 51,2% recurrence in the group ≥ 12 years of age at diagnosis

- *Duration of medical treatment*: relapse rates in treatment groups < 18 months was 66,7%, 58,1% decreased in the treatment group from 18-30 months, fell to 50% in treatment group > 30 months.

- Children with large goiter, large thyroid volume to an increased risk of recurrence: relapse rates in those with thyroid volume $\geq 2,5$ times is 77,6% reduced to 32,5% in group thyroid volume loud but $< 2,5$ times compare the normal volume of the thyroid gland.

- T3 concentrations at diagnosis: recurrence rate in the group with high levels of T3 > 9 nmol / L was 62, 7%, fell 50,5% in group T3 concentrations < 9 nmol /L at diagnosis.

- The concentration of T3 at the end of treatment: group concentration at the end of treatment T3 Average 2,51 nmol/L

higher recurrence compare T3 concentration group at end of treatment average of 2,42 nmol / L.

RECOMMENDATION

From the study result, we recommend some following issues:

- Quantification of TRAb concentrations at diagnosis to help determine Graves's disease diagnosis and prediction of relapse.

- Serum TRAb concentration at cessation treatment most valuable in predicting treatment result and relapse, to quantify concentrations of TRAb before deciding to stop treatment or help choosing other treatments.

- For the health facilities without conditions to quantify TRAb concentrations, should be based on some biological parameters to choose treatments and predict relapse, such as age at diagnosis (< 12 years old) , large goiter (grade 2 or higher), thyroid volume at diagnosis (> 2,5 times the normal thyroid volume for age), high T3 concentration at diagnosis (> 9 nmol/L) required more prolonged treatment to reduce the risk of relapse after cessation medication or treatment option moresuitable.

- Further studies are needed, a longer study period to assess treatment outcomes and the role of TRAb in Graves's disease in children.

**LIST OF RESEARCH PROJECTS
RELATED TO THE STUDY**

- 1. Hung Minh Nguyen, Dat Phu Nguyen, Uoc Kim Hoang (2011) " Relationship between trab autoantibody with some clinical manifestations and some biologies in basdow disease in children ", Journal of Medical Practice 7/2011 No. 773, p 13-17.**
- 2. Hung Minh Nguyen, Dat Phu Nguyen, Uoc Kim Hoang (2012) "Relationship between concentration of trab, FT4, T3 with some hemodynamic characteristics in the thyroid in Graves's disease in children", Journal of Medical Practice No. 807 2/2012, p 3 -7.**