

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cường giáp ở trẻ em hầu hết là bệnh Basedow, đây là bệnh tự miễn, có nhiều yếu tố tác động như: miễn dịch, môi trường, yếu tố gen... làm thay đổi tính kháng nguyên, trình diện tự kháng nguyên lên bề mặt tế bào tuyến giáp kích thích hệ miễn dịch sản xuất ra tự kháng thể TRAb. TRAb gắn vào thụ thể của TSH tại màng tế bào tuyến giáp kích thích gây tăng sinh tế bào tuyến giáp, tăng cường hoạt động chức năng, tổng hợp và giải phóng nhiều hormone tuyến giáp vào máu, gây nên các biểu hiện nhiễm độc giáp trên lâm sàng [1],[2].

TRAb là thuật ngữ chung chỉ 3 loại tự kháng thể xuất hiện trong bệnh Basedow là: TRSAb có tác dụng kích thích tế bào tuyến giáp, TRBAb có tác dụng phong bế hoạt động của tế bào tuyến giáp và TRNAb không ảnh hưởng đến hoạt động chức năng của tế bào tuyến giáp. Tác dụng sinh học khác nhau của 3 loại tự kháng thể này là do cấu trúc phân tử của chúng có điểm khác nhau nên cách gắn vào thụ thể của TSH tại màng tế bào tuyến giáp khác nhau gây nên các tác dụng sinh học khác nhau [2]. Với kỹ thuật xét nghiệm hiện nay chỉ phát hiện được TRAb nói chung (gồm TRSAb, TRBAb và TRNAb), không phân tách được từng loại tự kháng thể. Trong bệnh Basedow tự kháng thể TRSAb được sản xuất nhiều dẫn đến hoạt động cường chức năng tuyến giáp. Mức độ nặng hay nhẹ của bệnh phụ thuộc vào tỷ lệ giữa TRSAb/TRBAb, tỷ lệ này càng tăng thì biểu hiện nhiễm độc giáp càng nặng và ngược lại.

Thông qua tác dụng của tự kháng thể 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 lồi mắt, phù niêm... với các xét nghiệm siêu nhạy, có thể

phát hiện TRAb tăng ở 95-100% bệnh nhân mắc bệnh Basedow tại thời điểm chẩn đoán.

Basedow là bệnh thường gặp trong các bệnh nội tiết ở trẻ em, chiếm khoảng 2,6% bệnh lý nội tiết và 10-30% các bệnh lý tuyến giáp. Bệnh hiếm gặp ở trẻ dưới 5 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi, tỷ lệ mắc cao nhất ở tuổi vị thành niên, nữ mắc nhiều hơn nam [2], [3].

Trẻ em cơ thể đang phát triển cả về thể chất và tâm thần, trẻ mắc bệnh Basedow bị rối loạn tăng trưởng và rối loạn tâm thần, đáp ứng tốt với điều trị nội khoa, vì thế người ta ưu tiên sử dụng biện pháp điều trị nội khoa bằng thuốc KGTTH hơn là lựa chọn biện pháp điều trị khác. Điều trị nội khoa ít gây suy giáp trường diễn nên ít ảnh hưởng đến phát triển thể chất và tâm thần của trẻ [4].

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 điều trị ban đầu cho trẻ em vì: Methimazole có tác dụng dược lý mạnh hơn ít nhất 10 lần so với PTU, thời gian bán hủy của Methimazole kéo dài hơn PTU, 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 hơn so với PTU, đặc biệt ít độc với tế bào gan và tế bào máu, nhanh đưa trẻ trở về tình trạng bình giáp hơn so với PTU.

Ngoài tác dụng ức chế quá trình tổng hợp hormone tuyến giáp, thuốc KGTTH còn làm giảm số lượng và chức năng các tế bào lympho, ức chế sản xuất tự kháng thể TRAb từ các tế bào lympho. Tuy nhiên thuốc KGTTH 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% [5], [6], [7].

Ngoài vai trò của TRAb, một số thông số sinh học khác cũng ảnh hưởng đến tỷ lệ ổn định bệnh và tái phát như: tuổi mắc bệnh, thể tích tuyến giáp, biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng, 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 sau điều trị nội khoa ở trẻ em [8].

Trên thế giới có nhiều công trình nghiên cứu về vai trò của tự kháng thể TRAb trong cơ chế bệnh sinh, biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng cũng như kết quả điều trị bệnh Basedow [9].

Ở Việt Nam, trong lĩnh vực Nhi khoa mới có một số nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh Basedow, tỷ lệ mắc bệnh Basedow, nhận xét kết quả điều trị bệnh Basedow và một số yếu tố liên quan.

Như vậy ở nước ta trong lĩnh vực Nhi khoa chưa có nghiên cứu nào đề cập đến 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.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Định nghĩa, danh pháp, dịch tễ học

Định nghĩa: Basedow là bệnh tự miễn, đặc trưng bởi cường chức năng tuyến giáp do xuất hiện các tự kháng thể lưu hành trong máu kích thích tế bào nang giáp làm tăng cường tổng hợp và giải phóng hormone tuyến giáp vào máu gây nên các biểu hiện nhiễm độc giáp trên lâm sàng [10].

Danh pháp: bệnh Basedow được mô tả đầu tiên bởi Caleb Parry. Năm 1835 Robert Graves, thầy thuốc người Ailen đã công bố chính thức những đặc điểm chính của bệnh đó là cường chức năng tuyến giáp kết hợp với bướu giáp phì đại lan toả, có thể kèm với lồi mắt và phù niêm trước xương chày. Cũng vào thời gian này, bác sỹ người Đức Von Basedow (1799-1854) cũng mô tả căn bệnh này. Vì thế ở các quốc gia nói tiếng Anh thường gọi là bệnh Graves, còn ở các quốc gia khác ở châu Âu thường gọi là bệnh Basedow. Ở Việt Nam thường sử dụng thuật ngữ “bệnh Basedow” [11], [12], [13].

Dịch tễ: bệnh Basedow là nguyên nhân phổ biến nhất gây cường giáp. Ở Việt Nam hiện vẫn chưa rõ tỷ lệ mắc bệnh trong cộng đồng, theo Lê Huy Liệu bệnh Basedow chiếm 2,6% số bệnh nhân mắc bệnh nội khoa điều trị tại bệnh viện Bạch Mai. Theo Mai Thế Trạch bệnh Basedow chiếm 10-30% các bệnh nhân có bệnh lý tuyến giáp đến khám tại bệnh viện.

Tỷ lệ trẻ sơ sinh bị nhiễm độc giáp chiếm khoảng 1% các trường hợp nhiễm độc giáp ở trẻ em. Bệnh hiếm gặp ở trẻ dưới 5 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ em dưới 15 tuổi chiếm khoảng 0,02%, nữ mắc bệnh nhiều hơn nam. Theo Nguyễn Thu Nhạn (1996), tỷ lệ nam/nữ là 1/6. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Bán năm 2001 tại bệnh viện Nhi Trung

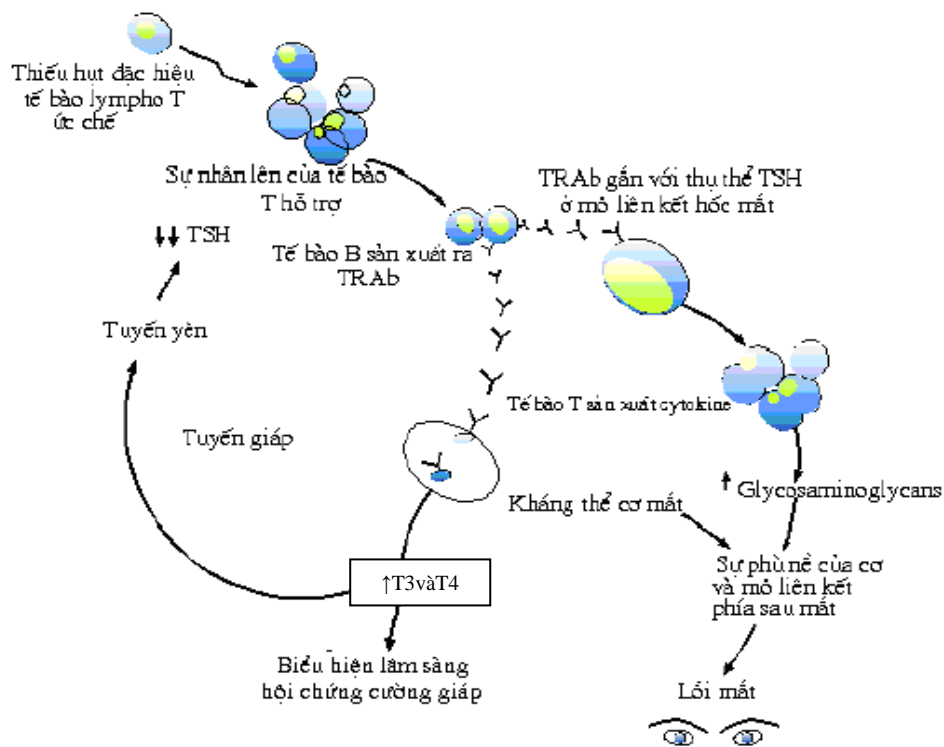
ương, tỷ lệ trẻ mắc bệnh Basedow chiếm 6,67% số trẻ bị bệnh lý tuyến giáp, trong đó nam chiếm 22,94% và nữ chiếm 77,06% [14].

1.2. Cơ chế bệnh sinh

1.2.1. Thuyết miễn dịch

Basedow là bệnh tự miễn, do sự xuất hiện tự kháng nguyên HLA-DR nhóm 2 tại màng tế bào tuyến giáp, kích thích hệ miễn dịch sản xuất ra tự kháng thể TRAb, TRAb gắn cạnh tranh với TSH tại thụ thể của TSH ở màng tế bào tuyến giáp kích thích tế bào tuyến giáp tương tự như TSH, làm tế bào tuyến giáp phát triển về mặt số lượng gây bướu cổ, tăng cường hoạt động chức năng, tổng hợp và giải phóng nhiều hormone tuyến giáp vào máu gây nên các biểu hiện nhiễm độc giáp và các biểu hiện tự miễn.

Ginsberg J (2003) khái quát cơ chế bệnh sinh của bệnh Basedow bằng sơ đồ tương tự như Volpe R (1992) như sau [15].



Sơ đồ 1.1. Cơ chế bệnh sinh bệnh Basedow

Nguồn Ginsberg Jody (2003) [15]

Trong quá trình hình thành bào thai, hệ miễn dịch bào thai nhận diện và kiểm soát toàn bộ các kháng nguyên của cơ thể. Trong quá trình tương tác giữa cơ thể với môi trường (stress, nhiễm trùng, chấn thương...), một hoặc nhiều kháng nguyên của cơ thể có thể bị thay đổi tính kháng nguyên và trở thành tự kháng nguyên.

Trong bệnh Basedow người ta thấy xuất hiện tự kháng nguyên HLA-DR nhóm 2 tại bề mặt màng tế bào tuyến giáp, kết hợp với giảm số lượng tế bào T ức chế đặc hiệu tại tuyến giáp (Ts - T suppressor) làm giảm khả năng ức chế các tế bào T hỗ trợ đặc hiệu (Th - T helper). Các tế bào Th đặc hiệu được giải phóng kích thích đặc hiệu lên các bạch cầu đơn nhân làm tăng sản xuất interferon γ (IFN- γ), IFN- γ kích thích tế bào tuyến giáp làm bộc lộ tự kháng nguyên HLA-DR nhóm 2 lên bề mặt tế bào tuyến giáp.

Các tế bào Th đặc hiệu được giải phóng cũng kích thích các tế bào lympho B làm tăng sản xuất tự kháng thể kích thích tuyến giáp (TRSAb). TRSAb gắn cạnh tranh với TSH vào thụ thể của TSH ở màng tế bào tuyến giáp kích thích làm tăng trình diện tự kháng nguyên HLA-DR nhóm 2 lên bề mặt tế bào tuyến giáp, làm cho tế bào tuyến giáp trở thành tế bào trình diện kháng nguyên và kích thích các tế bào Th đặc hiệu để duy trì quá trình bệnh lý. Nồng độ T3, T4 tăng trong máu có tác dụng làm giảm số lượng và chức năng tế bào Ts, vì thế tế bào Th lại tiếp tục được giải phóng và quá trình bệnh lý được duy trì.

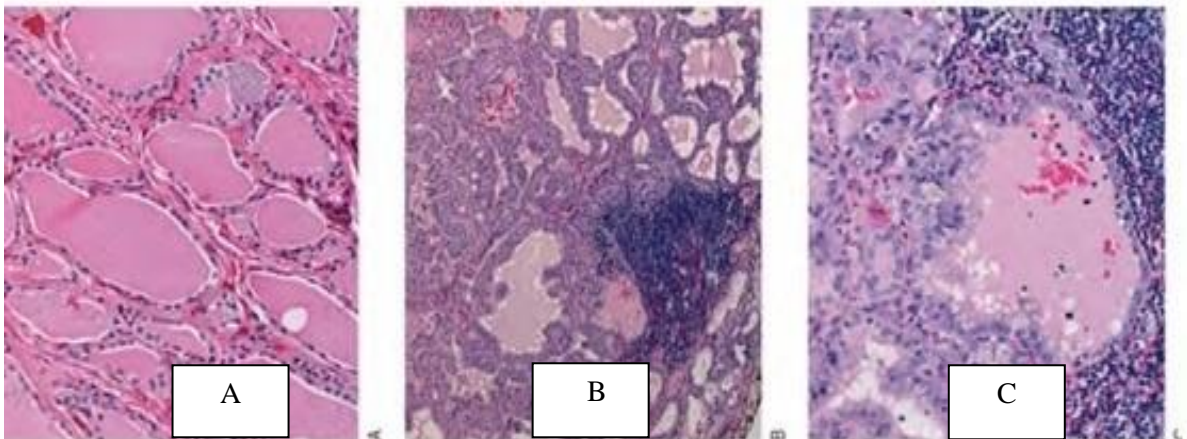
Dưới tác dụng kích thích của TRSAb, tế bào tuyến giáp tăng sinh về số lượng, tăng cường hoạt động chức năng, cần nhiều oxy và chất dinh dưỡng dẫn tới phản ứng tăng sinh mạch máu, mở các shunt động - động mạch, động mạch - tĩnh mạch để đáp ứng với nhu cầu gia tăng hoạt động của tế bào tuyến. T3, T4 tăng trong máu làm cho trẻ ở trạng thái cường giao cảm, nhịp tim nhanh, cung lượng tim tăng, tốc độ dòng máu chảy qua tuyến giáp tăng cao,

máu từ chỗ rộng đi qua chỗ hẹp, tốc độ dòng chảy tăng, gây nên biểu hiện bứơ mạch (rung mur, tiếng thổi tâm thu, tiếng thổi liên tục).

Miễn dịch qua trung gian tế bào ở bệnh nhân Basedow

Đặc trưng chủ yếu trong bệnh Basedow là sự thay đổi số lượng và chức năng các tế bào có thẩm quyền miễn dịch Ts tại tuyến giáp. Ở người bình thường, các tế bào Ts đặc hiệu có tác dụng ức chế các tế bào Th đặc hiệu tại tuyến giáp.

Dưới tác động của các yếu tố bên ngoài cũng như tổn thương tại chỗ dẫn đến giảm số lượng và chức năng tế bào Ts đặc hiệu tại tuyến giáp, các tế bào Th đặc hiệu tại tuyến giáp được giải phóng kích thích các tế bào bạch cầu 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 lên bề mặt 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. Sự thâm nhiễm các tế bào lympho vào tuyến giáp trong bệnh Basedow không đồng nhất và không thấy hiện tượng phá hủy nang giáp [16].



Ảnh 1.1. Mô bệnh học tuyến giáp bình thường và trong bệnh Basedow [7].

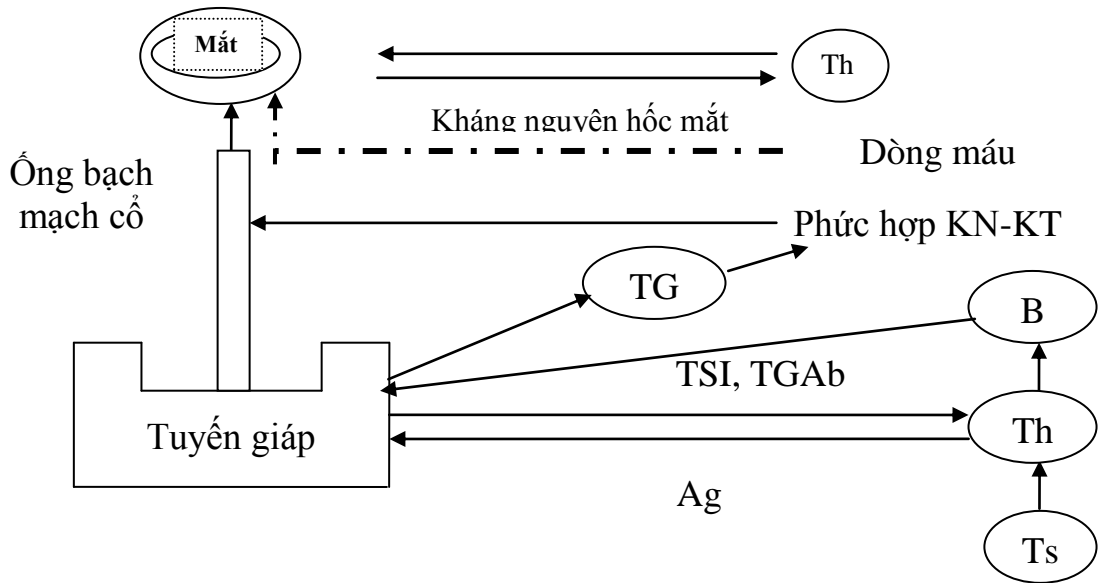
(Ảnh A là hình ảnh tế bào tuyến giáp bình thường. Ảnh B và C là hình ảnh mô bệnh học tế bào tuyến giáp trong bệnh Basedow).

1.2.2. Cơ chế bệnh sinh của 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, có thể xuất hiện trước các biểu hiện lâm sàng hoặc xuất hiện trong hay sau quá trình điều trị. Đây là biểu hiện tự miễn trong bệnh Basedow mà TRAb đóng vai trò quyết định [17], [18], [19].

Kahaly G.J, Bang H, Berg W (2005) [20] cho rằng các tế bào mô cơ, mô mỡ quanh mắt và hậu nhãn cầu có tính kháng nguyên tương tự như tự kháng nguyên HLA nhóm 2 của tế bào tuyến giáp, kích thích các tế bào Th làm tăng sản xuất INF- γ làm tăng sản xuất tự kháng thể TRAb, phản ứng giữa TRAb với các tự kháng nguyên ở mô cơ, mô mỡ ở hậu nhãn cầu và các cơ quanh mắt gây ứ đọng chất glycosaminoglican gây phì đại mô cơ, mô mỡ ở cơ quanh mắt, cơ vận nhãn và hậu nhãn cầu, làm giảm thể tích hốc mắt và tăng áp lực trong hốc mắt, làm giảm lưu thông máu ở hệ tĩnh mạch, đẩy nhãn cầu ra phía trước gây lồi mắt [20].

Các cơ mi mắt bị phù nề, thâm nhiễm tế bào lympho, xơ hóa, giảm chức năng, hạn chế cử động, mất đồng vận động gây nên các biểu hiện như nhìn đôi, co kéo cơ mi. Tổn thương cơ mi mắt kết hợp với mất Kali qua thận làm giảm Kali máu có thể gây sụp mi. Co kéo cơ mi phối hợp với lồi mắt làm cho diện tiếp xúc của nhãn cầu với môi trường tăng lên làm tăng nguy cơ gây viêm giác kết mạc do tiếp xúc. Tăng áp lực ổ mắt cộng với phì đại cơ hốc mắt có thể gây chèn ép dây thần kinh thị giác làm giảm thị lực, thậm chí mất thị lực. Cơ chế bệnh sinh bệnh lý mắt do Basedow trình bày ở sơ đồ dưới đây [6].



Sơ đồ 1.2. Sinh bệnh học bệnh lý mắt trong bệnh Basedow [6].

Về lâm sàng, người ta sử dụng phân độ NO SPECS để đánh giá mức độ tổn thương mắt trong bệnh Basedow.

Bảng 1.1. Phân độ NO SPECS mức độ tổn thương mắt trong bệnh Basedow

Độ		Biểu hiện
0	N	Không có biểu hiện gì
1	O	Co kéo cơ mi (dấu hiệu Dalrymple, Von Graefe, Stare, Lid lag)
2	S	Viêm, phù nề cơ quanh mắt
3	P	Lồi mắt
4	E	Song thị do tổn thương cơ vận nhãn, lồi mắt không đều
5	C	Viêm giác kết mạc
6	S	Tổn thương dây thần kinh thị giác gây mất thị lực

Ghi chú: N: No signs or symptom (không có biểu hiện). O: Only signs (một vài biểu hiện) (limited to upper lid retraction: co kéo cơ mi) S: Soft tissue involvement (viêm phù nề mi mắt). P: proptosis (lồi mắt). E: extraocular muscle involvement (tổn thương cơ vận nhãn). C: Corneal involvement (viêm giác kết mạc). S: sight loss (mất thị lực).

1.2.3. Cơ chế bệnh sinh phù niêm trong bệnh Basedow

Phù niêm do Basedow hiếm gặp ở trẻ em, thường thấy ở mặt trước xương chày, do các nguyên bào sợi, tế bào mỡ, tế bào cơ, tế bào lympho có tính kháng nguyên tương tự như tự kháng nguyên HLA nhóm 2 của tuyến giáp, phản ứng giữa TRAb với các nguyên bào sợi gây hoạt hóa lymphokin làm lắng đọng acid hyaluronic và chondroitin sulfate ở lớp hạ bì gây ứ đọng bạch huyết và phù không ấn lõm. 99% trẻ bị phù niêm có nồng độ TRAb rất cao và có bệnh lý mắt nặng [21].

1.2.4. Cơ chế bệnh sinh của to đầu chi trong bệnh Basedow

To đầu chi do Basedow rất hiếm gặp ở trẻ em, nhưng có ý nghĩa lâm sàng tương tự như bệnh lý mắt và phù niêm do Basedow, trẻ mắc bệnh Basedow có to đầu chi có nồng độ TRAb cao. Phản ứng giữa TRAb với các nguyên bào sợi ở các dây chằng gây lắng đọng acid hyaluronic và chondroitin sulfate ở tổ chức lỏng lẻo gây phù giống phù niêm khu trú, da ở những vị trí này bị rối loạn sắc tố và bị sừng hóa.

1.2.5. Các yếu tố khác

- *Yếu tố di truyền*: bản thân trẻ mắc bệnh Basedow và những người có quan hệ huyết thống với trẻ tăng nguy cơ mắc các bệnh tự miễn tới 11,6%. Hai trẻ sinh đôi cùng trứng nếu 1 trẻ bị bệnh Basedow thì trẻ kia tăng nguy cơ mắc bệnh Basedow tới 20% - 30% so với hai trẻ sinh đôi khác trứng (< 5%) [22].

- *Stress*: là cơ chế không trực tiếp, nhưng đóng vai trò quan trọng trong khởi phát và duy trì quá trình bệnh lý. Người ta cho rằng stress tác động lên hệ thống thần kinh - nội tiết, ức chế toàn bộ hệ thống miễn dịch thông qua tăng bài tiết CRH, ACTH và cortisol. Trẻ có kiểu hình thần kinh không ổn định có nguy cơ mắc bệnh Basedow cao hơn [23], [24], [25].

- *Tuổi*: bệnh hiếm gặp ở trẻ dưới 5 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh Basedow tăng dần theo tuổi: theo Douglas trẻ 0-5 tuổi chiếm 10%, 6 – 10 tuổi chiếm 30%, 11 -15 tuổi chiếm 60%. Theo Nguyễn Bích Hoàng 2005 [26] trẻ em 6-10 tuổi chiếm 31,4%, 11 -16 tuổi chiếm 66,6 % trường hợp.

- *Giới*: tỷ lệ nữ mắc bệnh nhiều hơn nam (khoảng 5/1), thường gặp ở tuổi vị thành niên. Hormone giới tính đóng vai trò quan trọng trong sự khác biệt này: testosterone ở nam có tác dụng làm giảm nguy cơ mắc bệnh tuyến giáp tự miễn, ngược lại estrogen ở nữ lại có tác dụng kích thích hệ thống miễn dịch, đặc biệt với tế bào lympho B và được coi là nguyên nhân làm tăng nguy cơ mắc bệnh ở trẻ gái. Tỷ lệ mắc bệnh ở nữ/nam là 11/1 (theo Nguyễn Thu Nhạn) và 7/1 (theo Blunck) [27].

- *I-ốt và một số thuốc chứa i-ốt*: sử dụng i-ốt liều cao hoặc một số thuốc giàu i-ốt như amiodarone, các thuốc cản quang dùng trong chẩn đoán hình ảnh có thể thúc đẩy phát sinh bệnh Basedow hoặc gây tái phát bệnh Basedow ở những cá thể nhạy cảm [28], [29].

1.3. Lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán

1.3.1. Lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của bệnh Basedow thường âm thầm, không đặc hiệu, thường khởi bệnh 6-12 tháng trước khi được chẩn đoán.

- *Các biểu hiện tâm thần*: trẻ thường bị rối loạn cảm xúc, ngủ ít, tăng hoạt động, nói nhiều, dễ bị kích thích, học hành giảm sút, hay quên.

- *Các dấu hiệu cường giao cảm*: người nóng bức, ra nhiều mồ hôi, run tay, hồi hộp đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, co kéo cơ mi mắt.

- *Các dấu hiệu tăng chuyển hóa*: trẻ thường ăn nhiều, rối loạn tiêu hóa, đi ngoài nhiều lần trong ngày, sút cân, người mệt mỏi, yếu cơ, ít kinh hoặc mất kinh ở trẻ gái đã dậy thì.

- *Dấu hiệu thực thể*: thể trạng gầy, da nóng ẩm, nhiều mồ hôi, run tay biên độ nhỏ tần số nhanh, bướu cổ thường độ 2 lan tỏa, nhịp tim nhanh, có thể có dấu hiệu mạch kích động...

- *Một số biểu hiện lâm sàng đặc trưng hướng tới chẩn đoán Basedow*

Bướu mạch: đặt mu bàn tay vào vị trí tuyến giáp có thể thấy rung mur, nghe bằng ống nghe có thể thấy tiếng thổi tâm thu hoặc tiếng thổi liên tục.

Biểu hiện về mắt: tùy mức độ theo phân độ NO SPECS. Có thể gặp phù niêm trước xương chày hay to đầu chi do Basedow.

Một số điểm khác với người lớn

Về cơ chế bệnh sinh bệnh Basedow ở trẻ em và ở người lớn là giống nhau. *Về lâm sàng có một số khác biệt*: trẻ em cơ thể đang phát triển, trẻ mắc bệnh bị rối loạn tăng trưởng, giai đoạn đầu sẽ lớn nhanh nhưng quá trình cốt hóa các sụn khớp tại đầu các xương dài xảy ra nhanh hơn so với trẻ cùng lứa tuổi, vì thế trẻ có nguy cơ có thể trạng thấp ở tuổi trưởng thành. Quá trình cốt hóa xương sọ cũng xảy ra nhanh hơn ảnh hưởng đến sự phát triển của não. Bên cạnh đó hormone tuyến giáp có tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương làm cho trẻ bị rối loạn tâm thần, dễ bị kích thích, hay quên, ảnh hưởng đến việc học tập của trẻ. Biểu hiện về mắt ít gặp và thường nhẹ hơn so với người lớn. Biểu hiện phù niêm trước xương chày hay to đầu chi rất hiếm gặp. Biến chứng tim cũng ít gặp hơn so với người lớn. Đáp ứng tốt với điều trị nội khoa, vì thế hầu hết các nhà Nội tiết Nhi đều ưu tiên sử dụng biện pháp điều trị nội khoa cho trẻ em mắc bệnh Basedow.

1.3.2. Cận lâm sàng

- *Xét nghiệm hormone*: nồng độ TSH thấp hoặc không đo được, nồng độ T3, FT4 tăng, tỷ lệ T3/T4 tăng do tuyến giáp sử dụng tiết kiệm i-ốt.

- *Xét nghiệm tự kháng thể*: nồng độ TRAb tăng ở 95-100% trẻ mắc bệnh Basedow tại thời điểm chẩn đoán.

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

- *Siêu âm Doppler mạch tuyến giáp*: thấy tăng sinh mạch, tăng tốc độ dòng chảy cả ở thì tâm thu và thì tâm trương, tăng chỉ số kháng.

- *Điện tim*: nhịp nhanh xoang, có thể có biến chứng như rung nhĩ, loạn nhịp, dày thất, block nhánh...

- *Xét nghiệm khác*

Glucose máu: có thể tăng nhẹ, cholesterol giảm hoặc bình thường

Công thức máu: số lượng bạch cầu: nếu $< 4000/\text{mm}^3$ là giảm bạch cầu, $< 2000/\text{mm}^3$ là giảm nặng. Số lượng bạch cầu trung tính: $< 2000/\text{mm}^3$ là giảm, $< 1000/\text{mm}^3$ là giảm nặng, $< 500/\text{mm}^3$ là tuyệt lập bạch cầu. Giảm bạch cầu trong Basedow có thể gặp ngay khi mới chẩn đoán do tự kháng thể TRAb ức chế tủy xương hoặc do tác dụng không mong muốn của thuốc KGTTH.

Enzym gan (GOT, GPT): có thể bình thường hoặc tăng nhẹ, xét nghiệm này cũng dùng để theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc KGTTH lên tế bào gan trong quá trình điều trị.

Điện giải đồ: nhiều trường hợp thấy giảm Kali máu vì hormone tuyến giáp tăng trong máu kích thích làm tăng hoạt động chức năng của tuyến vỏ thượng thận nên gây tăng đào thải Kali qua nước tiểu.

1.3.3. Chẩn đoán

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

- *Lâm sàng*: rối loạn tâm thần, rối loạn thần kinh thực vật, tăng chuyển hóa, bứt cổ, nhịp tim nhanh, lồi mắt...

- *Cận lâm sàng*: nồng độ TSH giảm $< 0,1 \mu\text{UI/mL}$, nồng độ FT4 tăng $> 25 \text{ pmol/L}$ và/hoặc T3 tăng $> 3 \text{ nmol/L}$.

- Tự kháng thể TRAb tăng.

Chẩn đoán phân biệt

- *Viêm tuyến giáp bán cấp*: đau tại tuyến giáp, đau lan lên hai tai, có sốt nhẹ, có các biểu hiện nhiễm độc giáp. Xét nghiệm thấy nồng độ TSH giảm, FT4 tăng và/hoặc T3 tăng vừa phải. Xét nghiệm tế bào tuyến giáp thấy tổn thương đặc hiệu dạng tế bào khổng lồ tập trung tại tuyến giáp.

- *Viêm giáp tự miễn Hashimoto*: tuyến giáp to, rắn chắc, có thể có đau tại tuyến giáp. Xét nghiệm thấy TSH giảm, FT4 tăng và/hoặc T3 tăng vừa phải, TPOAb và/hoặc TGAb tăng, xét nghiệm tế bào tuyến giáp thấy tổn thương đặc hiệu dạng nang lympho.

1.3.4. Điều trị

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

Điều trị nội khoa bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp

Điều trị nội khoa là lựa chọn hàng đầu ở trẻ em mắc bệnh Basedow, vì trẻ em cơ thể đang phát triển cả về thể chất và tâm thần. Điều trị nội khoa ít gây suy giáp trường diễn nên ít ảnh hưởng đến phát triển thể chất và tâm thần của trẻ. Trẻ em mắc bệnh Basedow đáp ứng tốt với điều trị nội khoa.

Một số hạn chế của điều trị nội khoa: thời gian điều trị kéo dài, ảnh hưởng đến tâm lý và sự tuân thủ của người bệnh. Thuốc KGTTH không ức chế được hoàn toàn căn nguyên tự miễn nên tỷ lệ tái phát sau điều trị nội khoa cao tới 50-60%. Bên cạnh đó trẻ sử dụng thuốc KGTTH có thể bị các tác dụng không mong muốn nguy hiểm như tuyệt lập bạch cầu hay suy gan có thể nguy hiểm đến tính mạng nếu không phát hiện và xử lý kịp thời. Điều trị nội khoa có thể làm cho tình trạng lồi mắt tiến triển nặng lên nếu trong quá trình điều trị để trẻ rơi vào tình trạng suy giáp kéo dài do sử dụng thuốc KGTTH, vì khi trẻ bị suy giáp nồng độ T3, FT4 trong máu thấp sẽ kích thích tuyến yên làm tăng bài tiết TSH, nồng độ TSH trong máu tăng sẽ kích thích tế bào tuyến giáp làm tăng bộc lộ tự kháng nguyên HLA nhóm 2, làm tăng bài tiết tự

kháng thể TRAb, phản ứng giữa TRAb với tổ chức hậu nhãn cầu và tổ chức hốc mắt sẽ đẩy nhãn cầu ra phía trước gây lồi mắt hoặc làm cho tình trạng lồi mắt nặng lên.

Điều trị xạ bằng I^{131}

Điều trị xạ là lựa chọn thứ 2 ở trẻ > 10 tuổi, xạ trị có tác dụng kiểm soát tốt cường giáp, là lựa chọn hàng đầu trong các biện pháp điều trị bệnh Basedow ở Hoa Kỳ vì đây là biện pháp điều trị an toàn, đặc biệt tránh cho trẻ nguy cơ biến chứng suy tim và kiểm soát suy giáp dễ hơn và an toàn hơn kiểm soát cường giáp.

Hạn chế của biện pháp điều trị xạ bằng I^{131} : tỷ lệ trẻ bị suy giáp trường diễn sau điều trị xạ cao và phải điều trị hormone thay thế suốt đời. Người ta lo ngại điều trị xạ bằng I^{131} cho trẻ nhỏ có thể làm tăng nguy cơ gây ung thư tuyến giáp sau này. Vì thế chỉ áp dụng điều trị xạ cho trẻ > 10 tuổi mắc bệnh Basedow bị biến chứng hoặc bị tái phát nhiều lần sau điều trị nội khoa. Ngoài ra, điều trị xạ bằng I^{131} có thể gây tác dụng không mong muốn như gây viêm tuyến nước bọt hay gây biến chứng con nhiễm độc giáp cấp nếu không điều trị nội khoa đưa trẻ về tình trạng bình giáp trước điều trị xạ. Điều trị xạ làm tăng nguy cơ suy giáp trường diễn nên tăng nguy cơ gây lồi mắt nặng lên sau điều trị xạ nếu không kiểm soát tốt suy giáp sau điều trị xạ.

Phẫu thuật cắt gân toàn bộ tuyến giáp

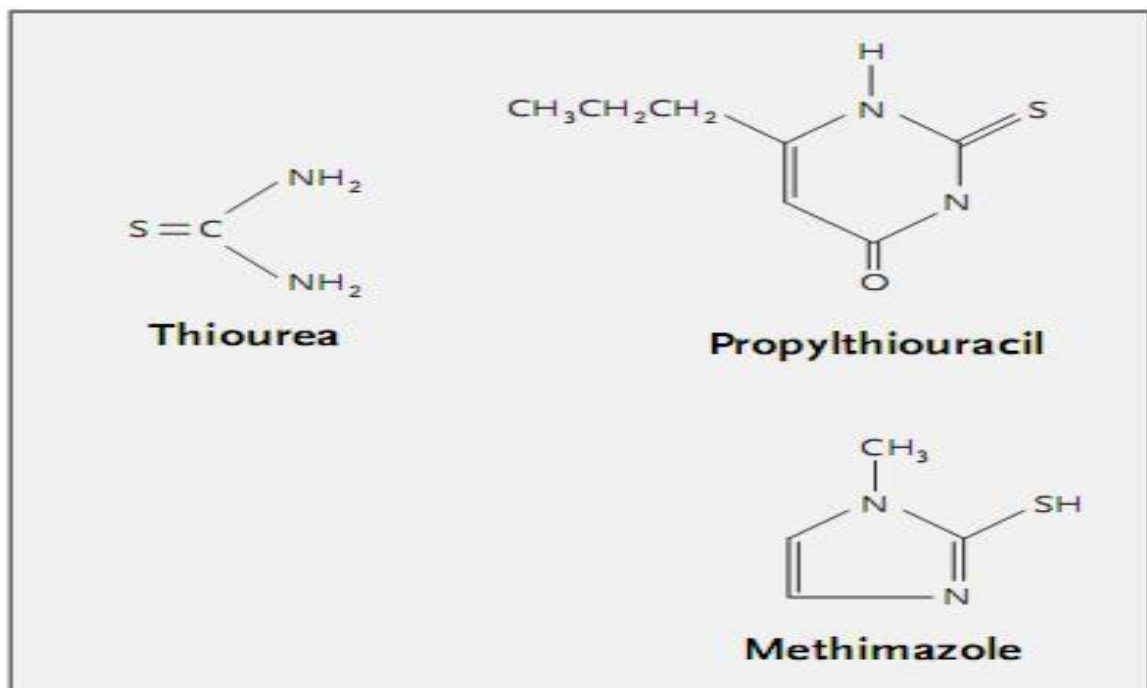
Điều trị phẫu thuật cắt gân toàn bộ tuyến giáp là giải pháp kiểm soát nhanh chóng cường giáp, thích hợp cho bệnh nhân nhỏ tuổi, không có điều kiện điều trị nội khoa.

Hạn chế của phương pháp điều trị phẫu thuật: trẻ có nguy cơ bị suy giáp trường diễn sau phẫu thuật, phải điều trị hormone thay thế suốt đời nếu phẫu thuật để lại quá ít mô giáp. Hoặc có nguy cơ tái phát nếu phẫu thuật để lại quá nhiều mô giáp. Phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp có thể gây một số tai biến

như: cắt phải dây thần kinh quặt ngược gây mất giọng, khàn tiếng, chảy máu, cắt mất tuyến cận giáp gây tetanie. Chỉ định phẫu thuật thường chỉ áp dụng cho trẻ < 10 tuổi thất bại với điều trị nội khoa hoặc trẻ có bướu giáp quá to [30], [31].

1.3.4.2. Điều trị nội khoa bệnh Basedow ở trẻ em

Thuốc KGTTH gốc Thiouracil được tổng hợp từ năm 1943. Hiện có 3 nhóm thuốc được sử dụng rộng rãi là Methimazole, Carbimazol và PTU. Trong máu Carbimazol được chuyển hóa thành Methimazole. Vì thế có thể coi có hai nhóm thuốc KGTTH được sử dụng hiện nay là Methimazole (Tapazole) và PTU.



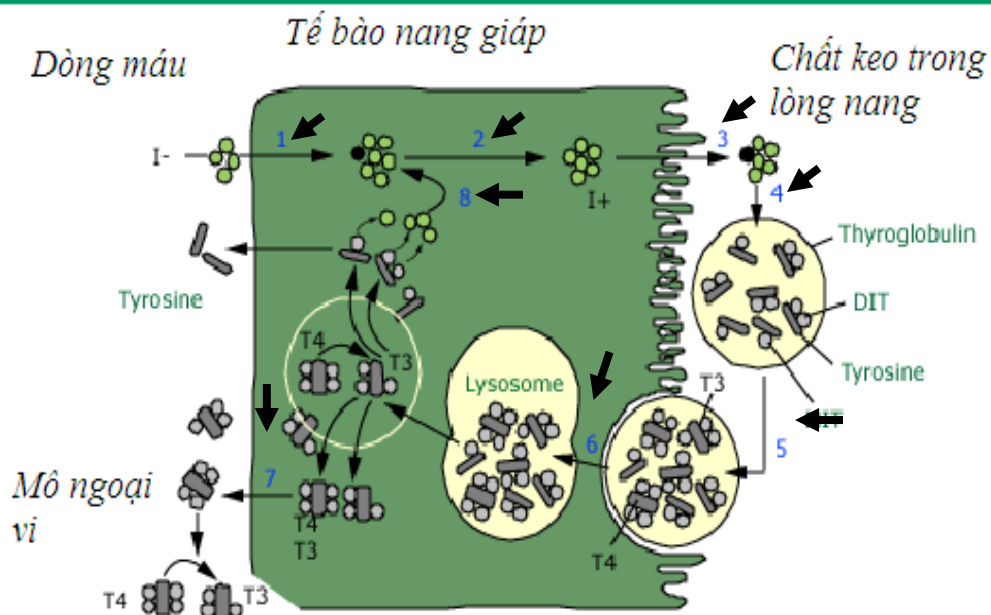
Sơ đồ 1.3. Cấu trúc của PTU, Methimazole và Thiourea.

Cơ chế tác dụng của thuốc kháng giáp trạng tổng hợp

Thuốc KGTTH được sử dụng đường uống, trong máu thuốc được vận chuyển tích cực vào tuyến giáp và tập trung chủ yếu tại tuyến giáp, tại đây thuốc KGTTH có tác dụng ức chế enzyme TPO nên ức chế toàn bộ các khâu

trong quá trình tổng hợp hormone tuyến giáp: ức chế quá trình hữu cơ hóa i-ốt, ức chế quá trình gắn i-ốt với acid amin tyrozin, ức chế quá trình kẹp đôi giữa MIT với DIT và giữa DIT với DIT. PTU chỉ ức chế một phần enzym TPO còn Methimazole có tác dụng ức chế toàn bộ hoạt động của enzym này. Chi tiết các khâu trong quá trình tổng hợp hormone tuyến giáp và vị trí tác dụng của thuốc KGTTH được mô tả ở sơ đồ dưới đây [32]. Điểm khác nhau giữa các loại thuốc KGTTH là khả năng tác dụng, thời gian tác dụng và tác dụng không mong muốn của chúng.

Tổng hợp hormon tuyến giáp



Sơ đồ 1.4. Tổng hợp hormone tuyến giáp và vị trí tác dụng của thuốc KGTTH (mũi tên chỉ vị trí tác dụng của thuốc KGTTH) [33].

Tác dụng ngoại tuyến giáp

PTU có tác dụng ức chế một phần quá trình khử một nguyên tử i-ốt trên phân tử T4 ở gan và mô ngoại vi để tạo thành T3, Methimazole không có tác dụng này.

Tác dụng không mong muốn của thuốc kháng giáp trạng tổng hợp

- Tác dụng không mong muốn thường gặp

Thuốc KGTTH có thể gây dị ứng, ngứa, phát ban, nổi mề đay, đau khớp, viêm khớp, sốt, rối loạn vị giác, buồn nôn, nôn. Khoảng 13% bệnh nhân sử dụng thuốc KGTTH bị tác dụng không mong muốn. Tác dụng không mong muốn do thuốc thường xuất hiện sau khi dùng thuốc 1-3 tuần, bệnh nhân bị tác dụng không mong muốn do một loại thuốc KGTTH có thể sử dụng loại thuốc KGTTH khác thay thế, tuy nhiên có khoảng 50% bệnh nhân có nhạy cảm chéo giữa các loại thuốc KGTTH. Các biểu hiện rối loạn dạ dày, ruột phụ thuộc vào liều dùng, vì thế nên chia liều nếu sử dụng liều cao ở giai đoạn điều trị tấn công [34], [35].

- Tổn thương gan nhiễm độc

Thường gặp khi sử dụng thuốc ở liều tấn công (tuy vậy có thể xảy ra ở bất cứ liều nào). PTU có tác dụng độc trực tiếp với tế bào gan, có thể gây viêm hoại tử vùng trung tâm tiểu thùy gan, thậm chí gây suy gan và tử vong. Methimazole cũng gây tổn thương gan nhưng chủ yếu tác dụng không mong muốn trên đường mật gây viêm tắc mật, ít độc với tế bào gan hơn so với PTU [36], [35].

- Tuyệt lập bạch cầu

Hiếm gặp nhưng là tác dụng không mong muốn nguy hiểm của thuốc KGTTH, chiếm khoảng 0,2 - 0,5% trường hợp. Tuyệt lập bạch cầu gặp nhiều hơn ở bệnh nhân sử dụng PTU so với sử dụng Methimazole. Một nghiên cứu ở Nhật cho thấy tuyệt lập bạch cầu xảy ra độc lập với liều dùng, tuổi, thời gian điều trị ở bệnh nhân sử dụng PTU. Bệnh nhân sử dụng Methimazole nếu bị tuyệt lập bạch cầu thì thường bị tuyệt lập bạch cầu ở giai đoạn điều trị tấn công [37], [38], [39].

- *Kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính*: gây viêm mạch máu liên quan đến sử dụng PTU, 64% trẻ em sử dụng PTU có ANCA dương tính so với không có trường hợp nào có ANCA dương tính ở nhóm sử dụng Methimazole [40], [41], [42].

Lựa chọn thuốc kháng giáp trạng tổng hợp điều trị nội khoa bệnh Basedow ở trẻ em

FDA khuyến cáo sử dụng Methimazole (hoặc Carbimazol) để điều trị cho trẻ em mắc bệnh Basedow, không dùng PTU điều trị cho trẻ em mắc bệnh Basedow ngay khi mới chẩn đoán vì một số lý do dưới đây:

- PTU có thời gian tác dụng ngắn (thời gian bán hủy 75 phút), phải sử dụng nhiều lần trong ngày nên ảnh hưởng đến sự tuân thủ của người bệnh. Methimazole có thời gian tác dụng kéo dài (thời gian bán hủy 8 - 12 giờ), chỉ cần sử dụng 1 lần/ngày nên cải thiện sự tuân thủ của người bệnh. Điều này cũng giúp làm tăng tỷ lệ lui bệnh ở bệnh nhân sử dụng Methimazole hơn so với sử dụng PTU.

- Methimazole có tác dụng sinh học mạnh hơn so với PTU ít nhất 10 lần, nồng độ Methimazole tập trung tại tuyến giáp cao gấp 100 lần so với nồng độ Methimazole trong máu, tác dụng sinh học kéo dài tới 20 giờ, dài hơn nhiều so với PTU nên nhanh đưa trẻ về tình trạng bình giáp hơn so với sử dụng PTU.

- Tác dụng không mong muốn của Methimazole ít hơn so với PTU, đặc biệt là tác dụng không mong muốn với tế bào gan. Methimazole thường gây tuyệt lập bạch cầu ở liều tấn công trong khi đó PTU có thể gây tuyệt lập bạch cầu ở bất cứ liều nào [43].

Liều Methimazole

Liều Methimazole sử dụng tấn công thay đổi từ 0,2 - 1mg/kg/24 giờ tùy theo mức độ bệnh trên lâm sàng và nồng độ hormone tuyến giáp trong máu.

Thời gian điều trị tấn công trung bình kéo dài khoảng 4 - 6 tuần cho đến khi bệnh nhân hoàn toàn trở về bình giáp cả về lâm sàng và xét nghiệm thì bắt đầu giảm liều.

Thời gian điều trị

Có nhiều yếu tố liên quan đến kết quả điều trị và tái phát như: nồng độ TRAb lúc chẩn đoán, sự thay đổi nồng độ TRAb trong quá trình điều trị, nồng độ T3, FT4 lúc chẩn đoán, thể tích tuyến giáp, tuổi mắc bệnh... thời gian điều trị kéo dài làm tăng tỷ lệ ổn định bệnh sau khi ngừng thuốc KGTTH. Nhiều nghiên cứu khuyến cáo thời gian điều trị bệnh Basedow cho trẻ em kéo dài để cải thiện tỷ lệ ổn định bệnh và giảm nguy cơ tái phát [30], [31].

Tỷ lệ ổn định bệnh và tái phát sau điều trị nội khoa

Trẻ em mắc bệnh Basedow điều trị nội khoa có tỷ lệ ổn định bệnh hoàn toàn cao (90-100%) tại thời điểm kết thúc điều trị. Tỷ lệ trẻ còn ổn định bệnh trong thời gian theo dõi 1 năm kể từ khi kết thúc điều trị nội khoa thay đổi từ 25 - 65% ở những nghiên cứu khác nhau [44], [45].

Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Bích Hoàng năm 2005 tại bệnh viện Nhi Trung ương thấy tỷ lệ tái phát bệnh là 41,2% [26].

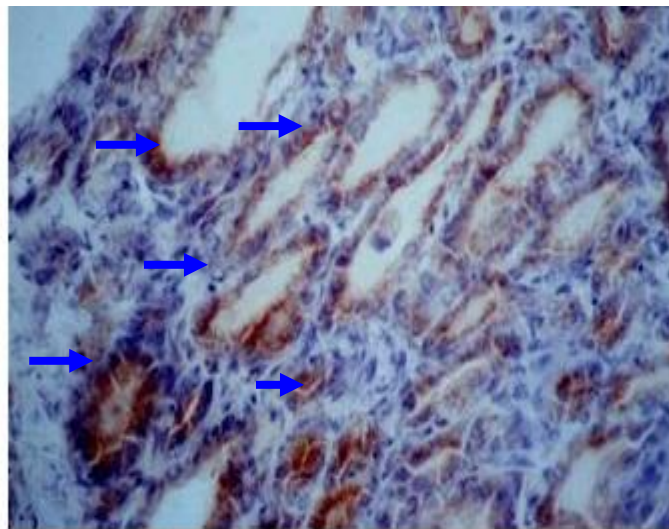
Lippe, Landau EM, Kaplan SA (1987) [46] nghiên cứu điều trị thuốc KGTTH ở trẻ em đưa ra kết luận: sử dụng thuốc KGTTH kéo dài làm tăng tỷ lệ ổn định bệnh Basedow ở trẻ em, 25% trẻ mắc bệnh Basedow ổn định bệnh mỗi 2 năm, 50% ổn định bệnh tại thời điểm 4,5 năm điều trị. Như vậy, trẻ em mắc bệnh Basedow nên điều trị thuốc KGTTH kéo dài để có tỷ lệ ổn định bệnh lâu dài cao hơn. Thời gian điều trị thuốc KGTTH ở hầu hết bệnh nhân thường kéo dài 18-24 tháng. Đối với trẻ em, đặc biệt trẻ tiền dậy thì nên điều trị kéo dài hơn trẻ dậy thì để đạt được ổn định bệnh [46].

Nghiên cứu của Gorton C, Sadaghi-Nejad A, Senior B (1987) [47] cho thấy 29% trẻ em đạt được ổn định bệnh. Bước cổ nhỏ đi và BMI tăng lên trong quá trình điều trị là yếu tố tiên lượng sớm cho ổn định bệnh [47].

Nguy cơ tái phát cao hơn ở những chủng tộc không phải là người da trắng và có nồng độ T4 lúc chẩn đoán cao, nguy cơ tái phát giảm dần khi tuổi tăng lên và thời gian điều trị thuốc KGTTH kéo dài [48].

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

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



Ảnh 1.2. Sự hiện diện của HLA nhóm 2 trong bệnh Basedow [7].

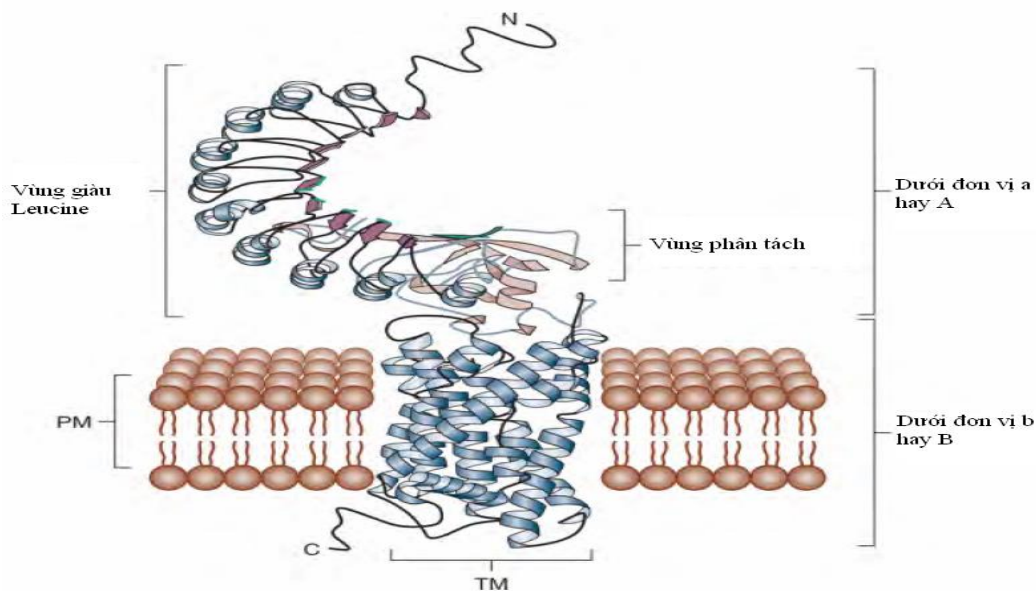
(Mũi tên chỉ vào phần nhuộm màu nâu chỉ sự hiện diện của HLA nhóm 2 theo Terry F Davies 2013)

Trong quá trình tương tác giữa cơ thể với môi trường, dưới tác động của các tác nhân từ môi trường như chấn thương, nhiễm trùng, stress... một số kháng nguyên của cơ thể có thể bị thay đổi tính kháng nguyên và trở thành tự kháng nguyên. Trong bệnh Basedow người ta thấy xuất hiện tự kháng nguyên HLA nhóm 2 ở bề mặt tế bào tuyến giáp. Tự kháng nguyên HLA nhóm 2 xuất hiện kích thích hệ thống miễn dịch của cơ thể sản xuất ra tự kháng thể TRAb

chống lại tự kháng nguyên [7]. Đây là điểm mấu chốt trong bệnh sinh và diễn biến của bệnh Basedow ở trẻ em.

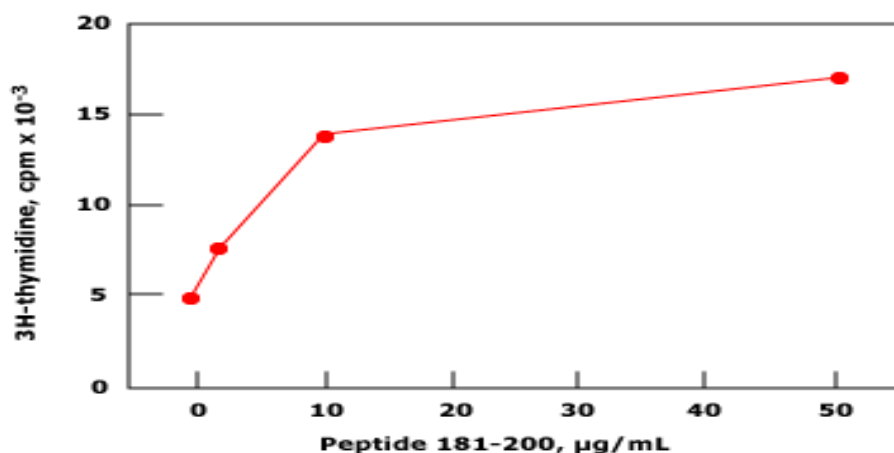
Tự kháng nguyên HLA nhóm 2 xuất hiện chủ yếu tại thụ thể của TSH (TSHR), vì thế TSHR là tự kháng nguyên chủ yếu trong bệnh Basedow và tuyến giáp là nơi chủ yếu sản xuất ra các tự kháng thể TRAb.

TSHR cũng xuất hiện ở một số mô khác như: nguyên bào sợi, tế bào mỡ, tế bào cơ, tế bào lympho, tế bào tủy xương và tế bào tuyến yên, nên các mô này cũng là nơi sản xuất ra tự kháng thể TRAb. Cấu trúc phân tử của TSHR ở người được mô phỏng ở sơ đồ dưới đây.



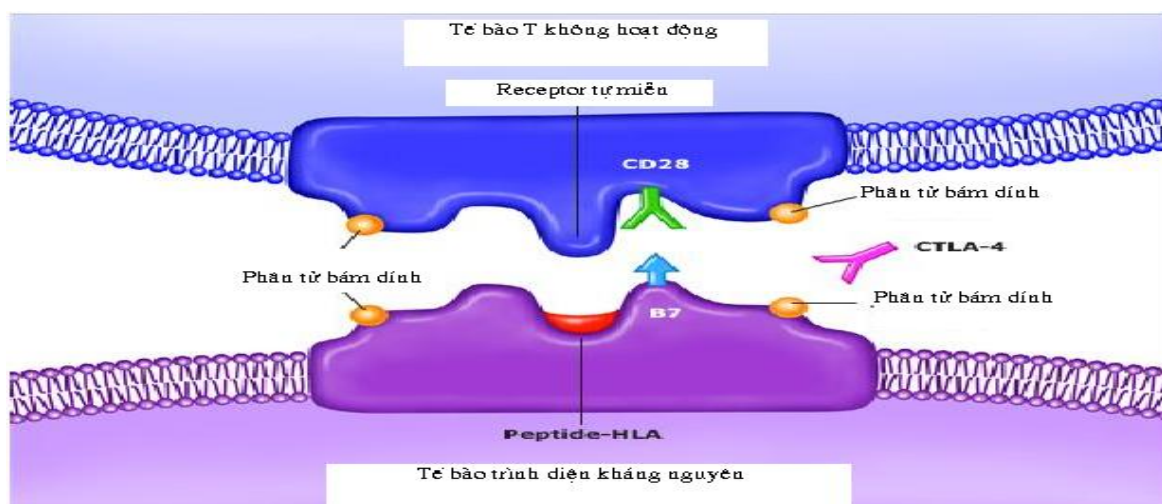
Sơ đồ 1.5. Cấu trúc phân tử thụ thể của TSH ở người [7].

Thụ thể của TSH có 7 domain màng, domain lớn ở mặt ngoài màng tế bào và domain nhỏ nằm mặt trong màng tế bào. Thụ thể có 2 dưới đơn vị là subunit A và subunit B, sau khi hoạt hóa một subunit bị bật ra khỏi bề mặt tế bào. PM (Plasma Membrane): màng bào tương, TMD (Transmembrane Domain): domain truyền tin xuyên màng.



Sơ đồ 1.6. Các tế bào T ở bệnh nhân Basedow phản ứng với các mẫu peptide từ các kháng nguyên tuyến giáp [7].

Các peptide lạ hiện diện ở tế bào tuyến giáp kích thích hệ miễn dịch làm tăng sinh các tế bào T hoạt động sản xuất ra các tự kháng thể kháng tuyến giáp như TRSAb, TRBAb, TRNAb.

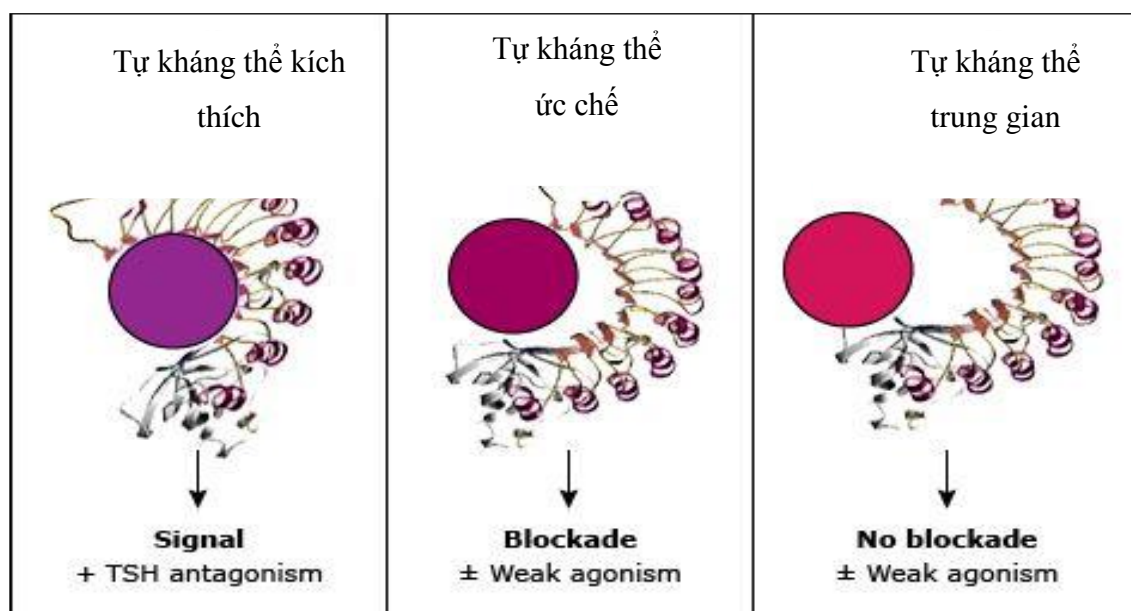


Sơ đồ 1.7. Tế bào trình diện kháng nguyên trong bệnh Basedow [7].

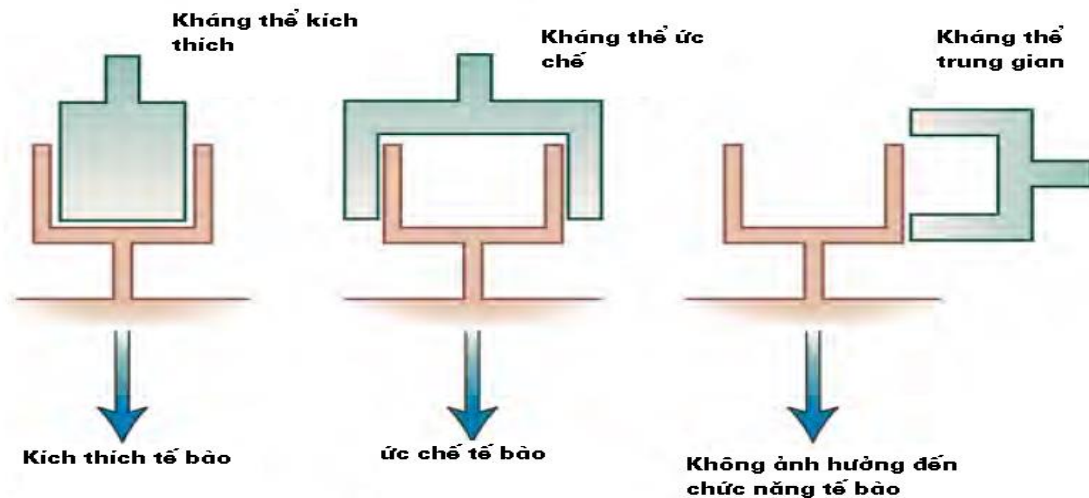
Sơ đồ trên minh họa sự hiện diện một mẫu peptide gắn với HLA tạo nên một “synap miễn dịch” với thụ thể miễn dịch của tế bào T. Sự hiện diện của hệ thống tín hiệu thứ 2 như tế bào CD-28 và phân tử B7 áp sát cho phép đáp ứng của tế bào T. Các phân tử bám dính giúp cho synap được ổn định.

Ba loại tự kháng thể xuất hiện trong bệnh Basedow là TRSAb, TRBAb và TRNAb, cấu trúc phân tử của chúng có điểm khác nhau dẫn đến cách gắn của chúng với thụ thể của TSH tại màng tế bào tuyến giáp khác nhau. TRNAb là tự kháng thể trung gian không gắn cạnh tranh với TSH và không ảnh hưởng đến chức năng tế bào tuyến giáp. Còn TRBAb và TRSAb là hai tự kháng thể gắn cạnh tranh với TSH và ảnh hưởng đến hoạt động chức năng của tế bào tuyến giáp.

Mức độ nặng của bệnh phụ thuộc vào tỷ lệ giữa TRSAb/TRBAb, tỷ lệ này càng tăng thì các biểu hiện của bệnh càng nặng và ngược lại. Nồng độ TRAb và tỷ lệ các thành phần TRSAb/TRBAb thay đổi trong quá trình điều trị bằng thuốc KGTTH. Tỷ lệ giữa TRSAb/TRBAb có khuynh hướng giảm trong quá trình điều trị nội khoa. Vì thế có khoảng 15% trẻ mắc bệnh Basedow sẽ bị suy giáp trường diễn sau này do nồng độ TRBAb tăng.



Sơ đồ 1.8. Cấu trúc phân tử của 3 loại tự kháng thể TRSAb, TRBAb và TRNAb trong bệnh Basedow [7].



Sơ đồ 1.9. Cách gắn của các tự kháng thể TRAb lên thụ thể của TSH [7].

Rối loạn miễn dịch dịch thể trong bệnh Basedow bao gồm tăng tỷ lệ nồng độ gamma globulin trong máu và xuất hiện các globulin miễn dịch tác dụng lên tuyến giáp. Tự kháng thể TRSAb có tác dụng kích thích tế bào tuyến giáp, về bản chất tự kháng thể này là một loại IgG nên người ta gọi là TSI (Thyroid Stimulating Immunoglobulin - Globulin miễn dịch kích thích tuyến giáp). Sự xuất hiện tự kháng nguyên HLA-DR nhóm 2 tại thụ thể của TSH ở màng tế bào tuyến giáp và một số tổ chức khác là điều kiện tiên quyết khởi động quá trình bệnh lý trong bệnh Basedow.

Tự kháng thể TRAb trong máu được phát hiện đầu tiên bởi Adams và Purves vào năm 1956, hai tác giả này phát hiện trong huyết thanh bệnh nhân mắc bệnh Basedow có chất có tác dụng kích thích tuyến giáp nhưng không phải là TSH, chất này kích thích tuyến giáp chậm và kéo dài nên đặt tên là yếu tố LATS. Năm 1964 Kriss xác định LATS là một loại IgG, Manley (1974) và Enzymdi (1975) phát hiện LATS có tác dụng ức chế quá trình gắn TSH vào thụ thể của tế bào tuyến giáp và LATS gắn cạnh tranh vào receptor của TSH kích thích tế bào tuyến giáp làm tăng sản xuất AMPc tương tự như tác dụng của TSH. Vì LATS có bản chất là globulin miễn dịch nên gọi là TSI.

Hiệp hội tuyến giáp học Hoa Kỳ đề nghị đổi tên TSI thành TRAb để chỉ trực tiếp vị trí gắn của nó.

TRSAb gắn vào thụ thể của TSH kích thích tế bào tuyến giáp làm tăng sản xuất AMPc, AMPc là chất trung gian truyền tin trong tế bào làm tăng tổng hợp và giải phóng T3, T4 vào máu gây nên các biểu hiện nhiễm độc giáp trên lâm sàng. Ngược lại TRBAb lại có tác dụng phong bế thụ thể của TSH, làm giảm hoạt động chức năng của tế bào tuyến giáp, có thể gây teo tuyến giáp và các biểu hiện suy giáp trên lâm sàng.

Sự ra đời của phương pháp xét nghiệm phóng xạ nhưng vẫn giữ nguyên được hoạt tính sinh học đã phát hiện được thụ thể của TSH tại màng tế bào tuyến giáp và hoạt tính sinh học của tự kháng thể IgG trong huyết thanh bệnh nhân mắc bệnh Basedow và quan sát được sự cạnh tranh giữa tự kháng thể IgG với TSH trong việc gắn với thụ thể của TSH tại màng tế bào tuyến giáp, chứng tỏ IgG chứa các thành phần có tác dụng hoạt hóa thụ thể của TSH. Vì thế trong bệnh Basedow, hoạt động chức năng của tuyến giáp không chịu sự kiểm soát của TSH từ tuyến yên mà chịu sự kiểm soát của tự kháng thể kích thích tuyến giáp tương tự như TSH [49].

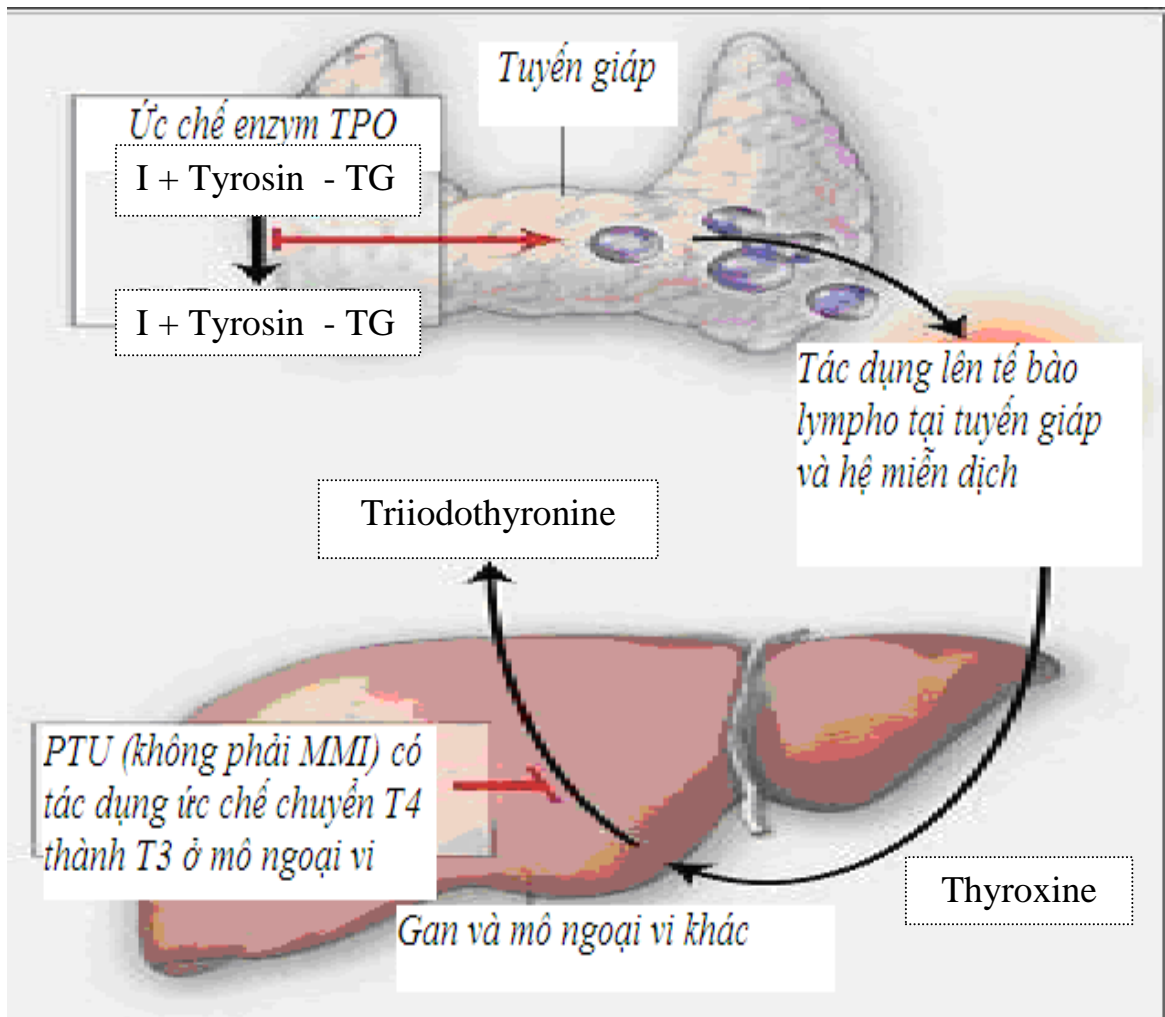
Terry E Davies cho rằng tự kháng nguyên chính kích thích hệ miễn dịch tổng hợp nên TRAb là thụ thể của TSH (TSHR), TSHR là một protein G, khi TSHR bị kích thích sẽ tăng tổng hợp AMPc, AMPc và chu trình phosphoinositol đóng vai trò dẫn truyền tín hiệu trong tế bào. HoloTSHR người (*holo là một nhóm chức kết hợp với một protein giả như glucose, vitamin, lipid, muối khoáng, ion...*) là tự kháng nguyên chính trong bệnh Basedow. Các RNA thông tin của TSHR và các protein của thụ thể TSH có thể tìm thấy ở nhiều mô khác như tế bào mỡ, tế bào cơ quanh hốc mắt, trước xương chày, tuyến yên, tủy xương... vai trò sinh lý cũng như bệnh lý của các TSHR ở các vị trí ngoài tuyến giáp còn chưa hoàn toàn sáng tỏ [7].

Sự thay đổi nồng độ TRAb trong quá trình điều trị bệnh Basedow bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp.

Thông qua tác dụng ức chế tổng hợp hormone tuyến giáp, thuốc KGTTH làm giảm hoạt động chức năng tế bào tuyến giáp nên làm giảm bộc lộ tự kháng nguyên HLA nhóm 2. Bên cạnh đó thuốc KGTTH còn có tác dụng ức chế hệ thống miễn dịch, làm giảm hoạt động chức năng của các tế bào lympho, mono, bạch cầu đa nhân trung tính, ức chế các tế bào Th đặc hiệu làm giảm bài tiết INF- γ , làm giảm trình diện tự kháng nguyên HLA-DR nhóm 2 nên làm giảm sản xuất tự kháng thể TRAb, vì thế làm giảm tổng hợp hormone tuyến giáp và đưa bệnh nhân về tình trạng bình giáp [50].

Thuốc KGTTH có tác dụng làm tăng số lượng tế bào Ts đặc hiệu. Nghiên cứu của Totterman và Cs cho thấy sử dụng thuốc KGGTH làm tăng nhanh số lượng tế bào Ts trong máu [51]. Leslie J. DeGroot (2005) chứng minh số lượng tế bào Ts trở lại bình thường ở hầu hết bệnh nhân mắc bệnh Basedow sau khi sử dụng thuốc KGTTH.

Thuốc KGTTH không ức chế được hoàn toàn căn nguyên tự miễn nên không ức chế hoàn toàn quá trình tổng hợp tự kháng thể TRAb. Nên sau khi ngừng thuốc KGTTH, quá trình sản xuất TRAb ở một số cá thể tăng trở lại, vì thế tỷ lệ tái phát sau điều trị nội khoa khá cao tới 50-60% trong năm đầu sau khi ngừng thuốc. Tại thời điểm kết thúc điều trị nếu nồng độ TRAb còn tăng thì khả năng tái phát bệnh cao. Ngược lại nếu nồng độ TRAb âm tính ở thời điểm kết thúc điều trị thì khả năng tái phát bệnh Basedow rất thấp.



Sơ đồ 1.10. Tác dụng ức chế miễn dịch của thuốc KGTTH [32].

Tự kháng thể TRAb có giá trị quan trọng nhất để tiên lượng ổn định bệnh, nghiên cứu của Gorton C, Sadaghi-Nejad A, Senior B (1987) [47] cho thấy 100% trẻ sẽ bị tái phát sau khi ngừng thuốc KGTTH nếu nồng độ TRAb còn tăng tại thời điểm kết thúc điều trị. Ngược lại 78% trẻ ổn định bệnh nếu tại thời điểm ngừng thuốc không phát hiện được TRAb [47].

Nghiên cứu của Ngô Thị Phượng năm 2008 về sự thay đổi nồng độ TRAb ở bệnh nhân người lớn mắc bệnh Basedow trước và sau điều trị bằng PTU đưa ra kết luận: nồng độ TRAb giảm rõ rệt sau điều trị và giảm dần theo thời gian điều trị. Sau 3 tháng và 9 tháng điều trị tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ TRAb trở lại bình thường tương ứng là 14% và 40,7% [52].

Nghiên cứu của Carlo Ceccarelli và cộng sự năm 2007 ở Italia về giá trị của TRAb trong tiên lượng thuyên giảm bệnh ở bệnh nhân điều trị nội khoa bằng Methimazole đưa ra kết luận: có khoảng 30-60% bệnh nhân mắc bệnh Basedow điều trị bằng thuốc KGTTH bị tái phát trong vòng 2 năm kể từ khi ngừng thuốc. Tại thời điểm chẩn đoán, nếu nồng độ TRAb $\geq 46,5$ UI/L có thể xác định bệnh nhân sẽ không bao giờ đạt được thuyên giảm bệnh lâu dài bằng điều trị nội khoa với độ nhạy 52% và độ đặc hiệu 78%. Tỷ lệ nồng độ TRAb giảm lúc 6 tháng và lúc kết thúc điều trị cũng có giá trị tiên đoán kết quả điều trị, nồng độ TRAb giảm trên 50% lúc kết thúc điều trị có giá trị tiên đoán tái phát với độ nhạy là 57%, độ đặc hiệu là 83,3% ($p < 0,001$). Tại thời điểm 6 tháng sau khi kết thúc điều trị nếu nồng độ TRAb tăng lên có thể xác định bệnh nhân sẽ không thể thuyên giảm bệnh lâu dài với độ nhạy 55% và độ đặc hiệu là 79,1% [53].

1.4.2. Một số thông số sinh học khác với kết quả điều trị

1.4.2.1. Nồng độ T3, T4 và tỷ số T3/T4 với kết quả điều trị

Tự kháng thể TRAb kích thích tế bào tuyến giáp làm tăng tổng hợp và giải phóng T3, T4 vào máu. Nồng độ T3, T4 tăng có tác dụng ức chế bài tiết TSH từ tuyến yên. Vì thế trẻ mắc bệnh Basedow thường có nồng độ TSH rất thấp hoặc không phát hiện được tại thời điểm chẩn đoán.

Khi tuyến giáp bị kích thích và tăng cường hoạt động chức năng, tế bào tuyến giáp có khuynh hướng sử dụng tiết kiệm i-ốt, tổng hợp nhiều T3 hơn T4 làm cho tỷ lệ T3/T4 tăng (> 20). Nồng độ T3 và tỷ lệ giữa T3/T4 tăng cũng tương đồng với tăng nồng độ tự kháng thể TRAb. Vì thế nồng độ T3 cao và tỷ lệ T3/T4 tăng có giá trị tiên đoán tái phát tăng. Nồng độ T3 và tỷ số giữa T3/T4 giảm trong quá trình sử dụng thuốc KGTTH là yếu tố tiên đoán ổn định bệnh. Nếu tỷ số T3/T4 không giảm trong quá trình điều trị bằng thuốc KGTTH thì trẻ tăng nguy cơ tái phát sau ngừng thuốc KGTTH.

1.4.2.2. Bệnh lý mắt với kết quả điều trị

Bệnh lý mắt do Basedow ở trẻ em ít gặp và ít nghiêm trọng hơn so với bệnh lý mắt do Basedow ở người lớn. Trẻ mắc bệnh Basedow bị bệnh lý mắt nặng có nồng độ TRAb cao và có nguy cơ tái phát cao sau điều trị nội khoa. Trong quá trình điều trị nếu để trẻ bị suy giáp kéo dài do thuốc KGTTH làm cho nguy cơ lồi mắt tăng lên vì khi trẻ bị suy giáp kéo dài, nồng độ T3, FT4 giảm sẽ kích thích tuyến yên làm tăng bài tiết TSH vào máu. TSH kích thích tế bào tuyến giáp làm bộc lộ nhiều tự kháng nguyên HLA nhóm 2 kích thích làm tăng tổng hợp tự kháng thể TRAb. Phản ứng giữa TRAb với kháng nguyên ở hốc mắt và hậu nhãn cầu làm hẹp hốc mắt và tăng áp lực hốc mắt đẩy nhãn cầu ra phía trước gây lồi mắt hoặc lồi mắt nặng lên.

1.4.2.3. Biểu hiện tim mạch với kết quả điều trị

Tự kháng thể TRAb kích thích làm tăng tổng hợp và giải phóng hormone tuyến giáp vào máu, hormone tuyến giáp có tác dụng như một amin giao cảm, kích thích hệ tim mạch làm tăng nhịp tim, tăng cung lượng tim. Mức độ các biểu hiện tim mạch thường tương đồng với nồng độ hormone tuyến giáp trong máu và nồng độ tự kháng thể TRAb. Nồng độ hormone tuyến giáp trong máu cao, nồng độ TRAb cao làm cho biểu hiện tim mạch nặng làm tăng nguy cơ tái phát bệnh sau ngừng thuốc.

1.4.2.4. Bướu cổ với kết quả điều trị

Tự kháng thể TRAb kích thích làm tế bào tuyến giáp tăng sinh về mặt số lượng, tăng cường hoạt động chức năng, tăng sinh mạch máu, tăng tốc độ dòng chảy, tăng tưới máu gây nên các biểu hiện: bướu cổ lan tỏa, thường to độ 2 và có bướu mạch. Trẻ có bướu cổ to, mật độ tuyến giáp chắc, đặc biệt nếu có tiếng thổi tâm thu hay liên tục tại tuyến giáp có nồng độ TRAb cao và tăng nguy cơ tái phát sau điều trị nội khoa.

Trong quá trình điều trị nội khoa nếu thể tích tuyến giáp nhỏ đi trẻ có tiên lượng tái phát thấp, ngược lại nếu tuyến giáp to lên trong quá trình điều trị thì trẻ tăng nguy cơ bị tái phát sau ngừng thuốc. Tuyến giáp to lên trong quá trình điều trị nội khoa có thể do điều trị để trẻ bị suy giáp kéo dài hoặc do nồng độ tự kháng thể TRAb không giảm mà tăng lên.

1.4.2.5. Một số yếu tố khác với kết quả điều trị

Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Bích Hoàng năm 2005 cho thấy tỷ lệ tái phát bệnh ở nữ cao hơn ở nam (46,2% so với 25%). Tỷ lệ tái phát ở nhóm bướu cổ to độ 3 cao hơn ở nhóm có bướu cổ độ 1, độ 2 (tương ứng là 80% và 31,7%). Ngoài ra các yếu tố khác như stress cũng tác động không nhỏ đến tỷ lệ tái phát bệnh. Sự tuân thủ của người bệnh, uống thuốc đúng giờ và đều đặn cũng góp phần không nhỏ vào tỷ lệ tái phát bệnh.

- Thời gian điều trị kéo dài làm tăng tỷ lệ thuyên giảm bệnh. Theo Nguyễn Bích Hoàng 2005 tỷ lệ tái phát là 100% ở trẻ có thời gian điều trị < 2 năm, 88,9% ở trẻ điều trị 2 - 3 năm và 50% ở trẻ điều trị > 4 năm.

- Liệu thuốc: sử dụng liều thuốc KGTTH cao (liều thuốc Methimazole > 40 mg/ngày ở người lớn, > 1 mg/kg/ngày ở trẻ em) làm tăng tỷ lệ ổn định bệnh [54]. Một số nghiên cứu khác lại cho thấy tỷ lệ ổn định bệnh là tương đương và sử dụng thuốc KGTTH liều cao làm tăng nguy cơ bị tác dụng không mong muốn do thuốc KGTTH [55], [56].

- Phối hợp thuốc KGTTH với L-Thyroxine: nhằm duy trì nồng độ TSH ở mức thấp, làm giảm bộc lộ tự kháng nguyên HLA nhóm 2, vì thế làm giảm nồng độ TRAb và cải thiện tỷ lệ lui bệnh. Một nghiên cứu ở Nhật năm 1991 cho thấy 97% bệnh nhân điều trị kết hợp thuốc KGTTH với T4 trong 18 tháng còn lui bệnh sau 3 năm so với 62% còn lui bệnh ở nhóm chỉ sử dụng thuốc KGTTH [57]. Tuy nhiên các nghiên cứu khác ở Anh, Canada, Đức... lại cho thấy tỷ lệ lui bệnh tương tự giữa 2 nhóm [58], [59], [60].

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} . Tuy nhiên nồng độ TRAb thay đổi không có sự khác biệt ở nhóm bị suy giáp sau điều trị bằng I^{131} [61].

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), có sự khác biệt rõ rệt giữa người bình thường và người mắc bệnh Basedow. Giá trị ngưỡng giữa bình thường và mắc bệnh là 2,2 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% [62].

Nghiên cứu của Ngô Thị Phương 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 nồng độ TRAb giảm rõ rệt khi so sánh giá trị trước điều trị bằng PTU và tại thời điểm kết thúc điều trị [52].

Basedow là bệnh tự miễn, tự kháng thể TRAb là nguyên nhân gây bệnh, TRAb đóng vai trò quyết định trong cơ chế bệnh sinh của bệnh, gây ra các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng và các biểu hiện tự miễn đặc trưng. TRAb cũng là yếu tố quan trọng nhất trong việc tiên đoán ổn định bệnh và tái phát ở bệnh nhân mắc bệnh Basedow điều trị nội khoa. Bên cạnh đó một số thông số sinh học khác như tuổi mắc bệnh, độ bướu cổ, thể tích tuyến giáp,

thời gian điều trị, nồng độ hormone tuyến giáp... cũng là các yếu tố liên quan đến tỷ lệ ổn định bệnh và tái phát sau điều trị nội khoa. Hầu hết các nhà Nội tiết Nhi đều ưu tiên sử dụng biện pháp điều trị nội khoa cho trẻ em mắc bệnh Basedow. Tuy nhiên tỷ lệ trẻ bị tái phát sau điều trị nội khoa khá cao tới 50-60%. Ở Việt Nam, trong lĩnh vực Nhi khoa hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá đầy đủ vai trò của TRAb và một số thông số sinh học đến ổn định bệnh và tái phát ở trẻ em mắc bệnh Basedow điều trị nội khoa.

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 tại thời điểm chẩn đoán, có chỉ định điều trị nội khoa tại bệnh viện Nội tiết Trung ương.

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.

- Chẩn đoán xác định mắc bệnh Basedow: dựa vào lâm sàng và cận lâm sàng, các biểu hiện lâm sàng có giá trị gợi ý chẩn đoán, các xét nghiệm cận lâm sàng có giá trị quyết định chẩn đoán [63]:

Có biểu hiện lâm sàng của nhiễm độc giáp: rối loạn tâm thần, rối loạn thần kinh thực vật, tăng chuyển hóa, bướu cổ, mạch nhanh, lồi mắt...

Xét nghiệm có giá trị quyết định chẩn đoán: TSH giảm $< 0,1 \mu\text{UI/mL}$, FT4 tăng $> 25 \text{ pmol/L}$ và/hoặc T3 tăng $> 3 \text{ nmol/L}$, TRAb tăng [63].

2.1.4. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh Basedow nặng: có biến chứng tim, cơn nhiễm độc giáp, phải điều trị ngoại khoa hoặc tia xạ vì mắc bệnh khác...

- Nhiễm độc giáp không phải do Basedow: bướu đơn nhân độc, bướu đa nhân độc, viêm tuyến giáp bán cấp giai đoạn nhiễm độc giáp, viêm tuyến giáp tự miễn Hashimoto giai đoạn nhiễm độc giáp, nhiễm độc giáp do sử dụng L-Thyroxine.

- Trẻ mắc bệnh Basedow có bệnh lý kết hợp như: suy gan, suy thận, suy tim, bệnh hệ thống...

- Trẻ mắc bệnh Basedow có kèm bệnh mạn tính khác như đái tháo đường...
- Mắc bệnh khác đang phải điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch như corticoid, endoxan, mecaptopurin, cyclosporin, globulin miễn dịch...
- Bệnh nhân không hợp tác nghiên cứu, không có điều kiện để theo dõi điều trị nội khoa.

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 [64]:

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

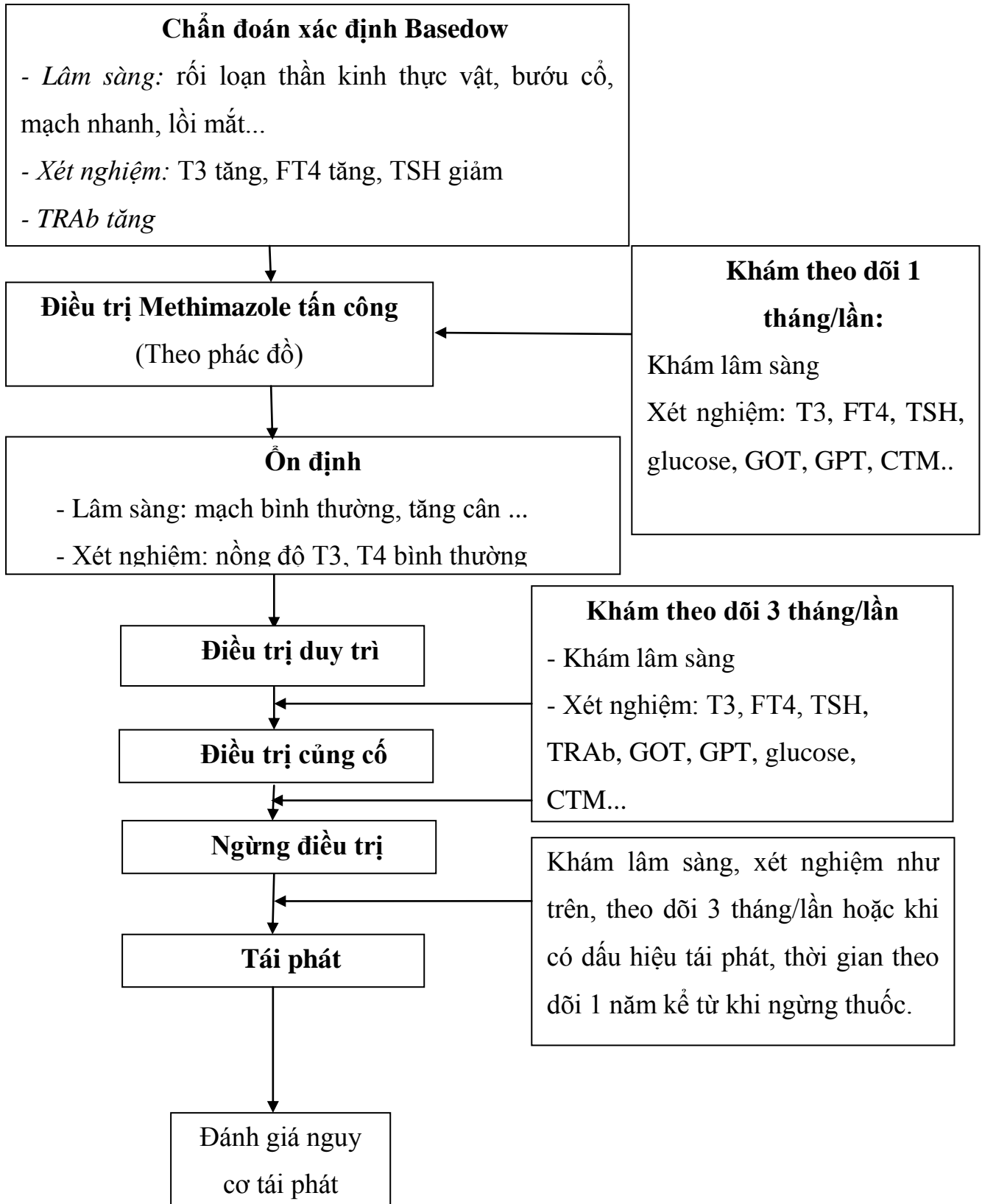
$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ tương ứng độ tin cậy 95%

$Z_{1-\beta} = 0,84$ tương đương với lực mẫu 80%

λ_0 : Tỷ lệ tái phát ước tính là 45% trong 1 năm

λ_a : Tỷ lệ tái phát thực của quần thể nghiên cứu ước tính là 35%

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



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.3. Các thông số nghiên cứu

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

- Tuổi của trẻ lúc chẩn đoán.
- Giới tính.
- Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi chẩn đoán.
- Lý do đến khám.
- Các dấu hiệu lâm sàng của bệnh Basedow.
- Các dấu hiệu cận lâm sàng: siêu âm tuyến giáp, điện tim, xét nghiệm nồng độ T3, FT4, TSH, TRAb, enzym gan, điện giải đồ, glucose máu...

2.3.2. Thông số đánh giá kết quả điều trị: với tiêu chí đánh giá tái phát và không tái phát trong thời gian theo dõi sau điều trị nội khoa. Nghiên cứu tập trung đánh giá tỷ lệ tái phát ở những trẻ được chỉ định điều trị nội khoa đến ổn định bệnh và ngừng thuốc, sau đó theo dõi đánh giá tỷ lệ tái phát trong thời gian 1 năm. Với mục tiêu 2, nghiên cứu tập trung vào một số chỉ số:

- 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. Thông số về mối liên quan giữa TRAb và một số thông số sinh học khác với kết quả điều trị

- Nồng độ TRAb ở thời điểm chẩn đoán và thời điểm ngừng thuốc.
- Tuổi lúc chẩn đoán.
- Giới tính.
- Thời gian điều trị.
- Độ to của bướu cổ lâm sàng.

- Thẻ tích tuyến giáp.
- Bướu mạch.
- Biểu hiện về mắt.
- Biểu hiện tim mạch.
- Nồng độ T3, T4.

2.4. Phương pháp thu thập số liệu và đánh giá

Mỗi bệnh nhân có 1 bệnh án nghiên cứu theo dõi đánh giá định kỳ tại bệnh viện Nội tiết Trung ương.

2.4.1. Tuổi lúc chẩn đoán

Thu thập theo phương pháp hỏi bệnh, tính tuổi theo cách tính tròn của tổ chức Y tế thế giới. Ví dụ một trẻ 4 tuổi phải đủ 48 tháng kể từ ngày sinh của trẻ đến lúc khám chẩn đoán. Trong nghiên cứu tuổi được phân ra thành 4 nhóm: nhóm < 5 tuổi, nhóm 5-9 tuổi, nhóm 10-14 tuổi và nhóm 15-18 tuổi.

2.4.2. Giới: thu thập theo phương pháp hỏi, quan sát.

Đánh giá: tỷ lệ mắc bệnh theo giới.

2.4.3. Thời gian từ khi có dấu hiệu mắc bệnh đến khi đến khám chẩn đoán

Hỏi bệnh để xác định từ khi có dấu hiệu mắc bệnh đầu tiên của trẻ cho tới khi được cha mẹ đưa trẻ đến khám chẩn đoán. Thời gian được chia ra 3 mức: < 3 tháng, 3-6 tháng và > 6 tháng.

Đánh giá: xác định tỷ lệ theo thời gian từ khi xuất hiện dấu hiệu mắc bệnh đầu tiên đến khi trẻ đến khám và chẩn đoán.

2.4.4. Lý do đến khám

Hỏi trẻ và cha mẹ trẻ để xác định lý do chính khiến cha mẹ trẻ phải đưa trẻ đến khám.

Đánh giá: xác định các lý do chủ yếu khiến trẻ phải đi khám bệnh.

2.4.5. Khám lâm sàng

- *Cân nặng*: sử dụng cân đồng hồ có độ chính xác đến 0,1 kg. Cân khi trẻ đã bỏ các vật dụng trên người và quần áo, chỉ mặc quần áo mỏng. Cân chính xác tới 0,1 kg.

- *Đo chiều cao*: sử dụng thước dây vạch trên tường phẳng với độ chính xác tới 0,1 cm. Bỏ búi tóc, giày dép, đứng thẳng với 4 điểm gồm: gót chân, mông, bả vai và gáy phải chạm tường, dùng thước thẳng bằng đo để xác định chiều cao.

Tính chỉ số khối cơ thể (BMI) theo công thức:

$$\text{BMI} = \text{Cân nặng (kg)} / (\text{Chiều cao})^2 \text{ (mét)}$$

Đơn vị tính: kg/m² diện tích cơ thể.

Thể trạng của đối tượng nghiên cứu theo quy định của tổ chức Y tế Thế giới năm 2007 cho trẻ từ 5-19 theo tuổi và giới (chi tiết ở phụ lục 1). Trẻ gầy khi BMI = (- 2SD) đến (- 3SD). Thể trạng bình thường khi BMI = (\pm 1SD). Thừa cân khi BMI = (+ 2SD) đến (+ 3SD).

Đánh giá: xác định thể trạng của trẻ tại thời điểm chẩn đoán.

- *Khám run tay*: trẻ ngồi nhắm mắt, hai tay đưa ra trước ngang với vai, quan sát hoặc để tờ giấy lên hai bàn tay trẻ để xác định dấu hiệu run tay.

- *Khám mắt*: bằng phương pháp hỏi bệnh, quan sát, khám lâm sàng, sử dụng phân độ NO SPECS để đánh giá tổn thương mắt (chi tiết ở phụ lục 2).

Đánh giá: dựa vào phân độ NO SPECS đánh mức độ tổn thương mắt.

- *Khám bướu cổ*: quan sát, khám bằng tay, thầy thuốc ngồi đối diện với trẻ khám xác định độ bướu cổ. Sử dụng tiêu chuẩn phân độ bướu cổ lâm sàng theo WHO, ICCIDD (chi tiết ở phụ lục 3).

Sờ xác định xem có dấu hiệu rung muru không, dùng ống nghe nghe xem có tiếng thổi tâm thu hoặc tiếng thổi liên tục không.

Phân thể bướu cổ

- Thể lan toả: bướu mềm đều, không có nhân cả về lâm sàng và siêu âm.

- Thể nhân: sờ thấy nhân và/hoặc siêu âm xác định nhân, có thể có một hay nhiều nhân.

Đánh giá: dựa vào phân độ bướu cổ để chẩn đoán độ bướu và thể bướu.

- *Khám tim mạch:* cho trẻ ngồi nghỉ khoảng 5 phút rồi bắt mạch quay, nghe tim, đếm nhịp tim và các dấu hiệu tim mạch khác. Đo huyết áp cánh tay ở tư thế ngồi để xác định huyết áp.

- Nhịp tim bình thường ở trẻ < 5 tuổi là 100 l/p, 5 tuổi là 90 l/p và > 5 tuổi là 80 l/p.

- Huyết áp bình thường theo tuổi, giới theo tiêu chuẩn của WHO (chi tiết tại phụ lục 6).

Trẻ > 5 tuổi nếu mạch > 90 l/p là mạch nhanh. Khoảng cách giữa HA tối đa và tối thiểu > 40 mmHg là tăng.

2.4.6. Cận lâm sàng

- *Siêu âm đo thể tích tuyến giáp:* sử dụng máy siêu âm ALOKA của Nhật tại khoa chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Nội tiết Trung ương; đo thể tích tuyến giáp, đánh giá mật độ, kích thước và bản chất nhân tuyến giáp. Thể tích tuyến giáp được tính theo quy định của WHO/ICCIDD và Gutekunts. Công thức tính như sau:

$$V \text{ 1 thùy} = \text{chiều dài} \times \text{chiều rộng} \times \text{chiều dày} \times 0,479 \text{ (cm}^3\text{)}$$

(cộng thể tích hai thùy lại được thể tích tuyến giáp)

Thể tích tuyến giáp đo được lớn hơn thể tích tuyến giáp theo tuổi là có bướu cổ (chi tiết ở phụ lục 4).

- *Siêu âm Doppler mạch tuyến giáp:* sử dụng máy siêu âm Aloka α 7, đầu dò chuyên làm mạch, phẳng và đa tần tại khoa chẩn đoán hình ảnh bệnh

viện Nội tiết Trung ương. Đo tốc độ dòng chảy, đếm số đốm mạch/1 cm² mặt cắt, tính chỉ số kháng. Trẻ mắc bệnh Basedow thường thấy:

- Vs tăng (Vs = Velocity systolic: tốc độ dòng chảy cuối thì tâm thu, bình thường < 9,8 cm/s).

- Vd tăng (Vd = Velocity diastolic: tốc độ dòng chảy cuối thì tâm trương, bình thường < 5 cm/s).

- Số đốm mạch/1cm² mặt cắt tăng (Spot flat, bình thường \leq 2 đốm).

- RI tăng (RI = Resistant index - chỉ số sức cản, bình thường < 0,6).

Chỉ số sức cản được tính theo công thức $RI = (Vs - Vd)/Vs$.

Đánh giá: xác định tốc độ dòng chảy trung bình cuối thì tâm thu, cuối thì tâm trương so sánh với tốc độ dòng chảy ở trẻ bình thường. Đếm số đốm mạch/1 cm² mặt cắt nhằm xác định tình trạng tăng sinh mạch ở trẻ mắc bệnh Basedow so với số đốm mạch ở trẻ bình thường.

- *Điện tim:* sử dụng máy đo điện tim NIHONKOH DEN 9020K, 6 cần, 12 đạo trình cơ bản tại khoa Chẩn đoán Hình ảnh bệnh viện Nội tiết Trung ương đánh giá nhịp tim, trục điện tim, rối loạn dẫn truyền, rung nhĩ...

Xét nghiệm miễn dịch

- *Định lượng TRAb huyết thanh:* trên máy bán tự động BERTHOL của Đức bằng phương pháp thụ thể phóng xạ (RRA-Radioreceptor Assay) tại khoa Sinh hóa bệnh viện Nội tiết Trung ương, sử dụng bộ Kit TR-AB-CT. Giá trị ngưỡng là 1,58 UI/L.

Đánh giá: nồng độ TRAb máu > 1,58 UI/L là tăng.

Nồng độ TRAb huyết thanh được định lượng lúc chẩn đoán, lúc kết thúc điều trị, lúc tái phát nhằm đánh giá vai trò của TRAb với kết quả điều trị và tái phát cũng như vai trò của TRAb và một số thông số sinh học với kết quả điều trị.

- *Định lượng nồng độ T3, FT4, TSH huyết thanh:* định lượng nồng độ T3 và nồng độ FT4 bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang cạnh tranh (Chemiluminescence Immuno Assay - CLIA). Định lượng TSH máu bằng phương pháp đo miễn dịch hóa phát quang (Immuno Chemiluminescence Metric Assay - ICLMA), định lượng các hormone trên máy tự động ELECYC của hãng Roche của Nhật tại khoa Sinh hóa bệnh viện Nội tiết Trung ương.

Giá trị bình thường: T3: 1 - 3 nmol/L

FT4: 9 - 24 pmol/L

TSH: 0,35 - 5,5 U/mL

Định lượng T3, FT4, TSH lúc chẩn đoán, trong thời gian theo dõi, lúc kết thúc điều trị và trong quá trình theo dõi đánh giá tái phát.

Đánh giá: nồng độ T3 máu > 3 nmol/L là tăng, > 9 nmol/L là cao [65].

Nồng độ FT4 máu > 24 pmol/L là tăng, > 50 pmol/L là cao [8].

Nồng độ TSH < 0,35 U/mL là thấp.

- *Các xét nghiệm khác:*

Công thức máu: là xét nghiệm thường quy khi mới chẩn đoán, trong quá trình theo dõi điều trị để đánh giá tác động của bệnh lên cơ quan tạo máu và theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc KGTTH. Ở trẻ em số lượng bạch cầu và tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính thay đổi theo tuổi, bình thường:

Trẻ 6 tháng đến 6 tuổi: số lượng bạch cầu khoảng 10.000/mm³, tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính khoảng 45%.

Trẻ 7-12 tuổi: số lượng bạch cầu khoảng 8.000/mm³, tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính khoảng 55%.

Trẻ > 12 tuổi: số lượng bạch cầu khoảng 7.500/mm³, tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính khoảng 55 - 60% tương tự như người lớn.

Đánh giá:

Số lượng bạch cầu $< 4.000/\text{mm}^3$ là giảm, $< 2.000/\text{mm}^3$ là giảm nặng, $< 1.000/\text{mm}^3$ là tuyệt lập bạch cầu.

Số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính $< 2.000/\text{mm}^3$ là giảm, $< 1.000/\text{mm}^3$ là giảm nặng, $< 500/\text{mm}^3$ là tuyệt lập bạch cầu.

Lượng Hemoglobin máu (Hb):

Bình thường: 110-120 g/L

Thiếu máu nhẹ: 90-110 g/L

Thiếu máu vừa: 60-90 g/L

Thiếu máu nặng: < 60 g/L

Nồng độ enzym GOT, GPT trong máu: là xét nghiệm thường quy thực hiện ngay khi chẩn đoán và trong quá trình điều trị nhằm đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc KGTTH với tế bào gan.

Giá trị bình thường: nồng độ GOT ≤ 40 U/L ở nhiệt độ 37°C , nồng độ GPT ≤ 40 U/L ở nhiệt độ 37°C . Nồng độ enzym gan lớn hơn giá trị ngưỡng là tăng và được đánh giá tăng thực sự khi lớn hơn 2,5 lần so với giá trị giới hạn trên của bình thường.

Định lượng điện giải đồ trong máu: nhằm xác định nồng độ điện giải, đặc biệt nồng độ Kali máu. Nồng độ Kali máu bình thường: 3,5-5 mmol/L

Đánh giá: nồng độ Kali máu $< 3,5$ mmol/L là giảm.

Định lượng nồng độ glucose máu lúc đói: bình thường $< 5,6$ mmol/L, rối loạn glucose máu lúc đói khi nồng độ glucose từ 5,6 - 7 mmol/L, đái tháo đường khi nồng độ glucose $\geq 7,1$ mmol/L.

Có thể phải làm thêm các xét nghiệm khác tùy thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng.

2.5. Điều trị nội khoa bằng Methimazole

Điều trị nội khoa theo hướng dẫn của Hiệp hội Tuyến giáp học Hoa Kỳ năm 2010 [8] (chi tiết ở phụ lục 5). Nghiên cứu sử dụng thuốc KGTTH nhóm Methimazole biệt dược Thyrozol viên 5mg do Hãng Merck KGaA của Cộng Hòa Liên Bang Đức sản xuất đóng gói vỉ 10 viên.

Quy trình theo dõi trong quá trình điều trị:

- *Tùy theo giai đoạn điều trị:* tấn công, duy trì hay củng cố, trẻ được hẹn tái khám định kỳ về lâm sàng nhằm đánh giá các dấu hiệu cải thiện hoặc không cải thiện về lâm sàng. Xét nghiệm nồng độ T3, FT4, TSH và các xét nghiệm cần thiết khác để đánh giá tiến triển của bệnh và quyết định liều Methimazole sử dụng tiếp theo. Giai đoạn tấn công hẹn tái khám 1 tháng/lần, giai đoạn duy trì hẹn tái khám 3 tháng/lần và giai đoạn củng cố hẹn tái khám 3 tháng/lần. Sau khi ngừng thuốc hẹn tái khám 3 tháng/lần hoặc thời gian bất kỳ nếu có dấu hiệu tái phát.

- *Phát hiện sớm các tác dụng không mong muốn của thuốc kháng giáp trạng tổng hợp:* đặc biệt trong giai đoạn điều trị tấn công, trẻ và cha mẹ trẻ được căn dặn chi tiết về tác dụng không mong muốn có thể gặp do sử dụng Methimazole như sốt, đau họng, vàng da, dị ứng, ngứa, rụng tóc, rối loạn tiêu hóa... bình thường cho trẻ đến khám định kỳ theo hẹn. Tuy nhiên cần thông báo ngay cho bác sỹ điều trị và đến tái khám ngay nếu thấy xuất hiện các tác dụng không mong muốn do thuốc Methimazole như đã hướng dẫn.

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

Đánh giá tình trạng bệnh của trẻ cả về lâm sàng và xét nghiệm trước khi ngừng thuốc:

Tiêu chuẩn điều trị ổn định: trẻ hết hoàn toàn các dấu hiệu nhiễm độc giáp về lâm sàng: tăng cân, nhịp tim bình thường, xét nghiệm: nồng độ T3, T4, TSH trở về bình thường.

Basedow chưa ổn định: tại thời điểm 18-24 tháng điều trị trẻ còn cường giáp hoặc bình giáp nhưng liều Methimazole sử dụng còn trên 5 mg/ngày.

+ Tỷ lệ tái phát trong thời gian theo dõi 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng và tổng số tái phát trong 1 năm sau ngừng thuốc.

- *Tiêu chuẩn chẩn đoán tái phát:* trong thời gian theo dõi, trẻ xuất hiện các triệu chứng nhiễm độc giáp trở lại như: sút cân, mạch nhanh, run tay... xét nghiệm thấy nồng độ T3 tăng, FT4 tăng, TSH giảm và TRAb tăng.

+ *Dựa vào tỷ lệ tái phát để tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị và tái phát:*

- Nồng độ TRAb máu lúc chẩn đoán, lúc kết thúc điều trị với kết quả điều trị và tái phát.

- Một số thông số sinh học khác: tập trung phân tích một số thông số sinh học với kết quả điều trị và tái phát như:

Tuổi: yếu tố nguy cơ về tuổi lúc chẩn đoán với tái phát. Nghiên cứu sẽ so sánh tỷ lệ tái phát và nguy cơ tái phát ở nhóm tuổi lúc chẩn đoán < 12 tuổi và ≥ 12 tuổi theo khuyến cáo của Hiệp hội Tuyến giáp học Hoa Kỳ năm 2010 [8].

Giới: so sánh tỷ lệ tái phát theo giới, nguy cơ về giới tính với tái phát.

Độ bướu cổ: so tỷ lệ tái phát theo độ bướu cổ lâm sàng

Thể tích tuyến giáp: nguy cơ tái phát ở nhóm có thể tích tuyến giáp to $\geq 2,5$ lần và < 2,5 lần so với thể tích tuyến giáp trẻ bình thường theo tuổi theo khuyến cáo của hiệp hội tuyến giáp học Hoa Kỳ năm 2010 [8].

Bướu mạch: so sánh tỷ lệ tái phát ở nhóm có bướu mạch với nhóm không có bướu mạch.

Biểu hiện về mắt: so sánh tỷ lệ tái phát giữa nhóm có biểu hiện về mắt với nhóm không có biểu hiện về mắt.

Nồng độ T3: so sánh tỷ lệ tái phát giữa nhóm có nồng độ tại thời điểm chẩn đoán > 9 mmol/L và nhóm có nồng độ T3 ≤ 9 mmol/L. So sánh nồng độ T3 trung bình tại thời điểm kết thúc điều trị ở nhóm tái phát và không tái phát.

Nồng độ FT4: so sánh tỷ lệ tái phát ở nhóm có nồng độ FT4 tại thời điểm chẩn đoán cao ≥ 50 pmol/L với nhóm có nồng độ FT4 tại thời điểm chẩn đoán < 50 pmol/L theo khuyến cáo của Hiệp hội Tuyến giáp học Hoa Kỳ năm 2010 [8].

Thời gian điều trị: so sánh tỷ lệ tái phát theo thời gian điều trị, nhằm khuyến cáo thời gian điều trị phù hợp.

2.7. Xử lý số liệu

Số liệu thu thập được mã hóa vào máy tính bằng chương trình EPI DATA 3.0. Sau đó số liệu được làm sạch và kiểm tra về tính chính xác bằng phần mềm SPSS 19.0. Các số liệu về tần suất và đặc điểm, thông tin chung của đối tượng, các thông số sinh học về lâm sàng và cận lâm sàng, kết quả điều trị Basedow bằng thuốc KGTTH nhóm Methimazole được xử lý bằng các thuật toán thống kê cơ bản của phần mềm SPSS 19.0. Việc đánh giá mối liên quan giữa nồng độ TRAb và một số thông số sinh học với kết quả điều trị được tính riêng rẽ cho từng yếu tố bằng thuật toán phân tích đơn biến (univariate analysis). Tỷ lệ khác biệt của các thuật toán này chỉ được coi là có ý nghĩa khi cả hai giá trị trên và dưới của khoảng tin cậy 95% của tỷ số chênh OR (95% CI) của nó vượt ra ngoài khoảng OR của thông số tham chiếu. Tuy nhiên, để không bỏ sót những thông số có khả năng liên quan tới kết quả điều trị khi tương tác với các yếu tố khác, chúng tôi đưa các thông số này vào phân tích hồi quy đa biến (multivariate logistic regression). Từ đó xác định được các yếu tố liên quan chặt chẽ và loại bỏ các yếu tố nhiễu. Ngoài ra, đối với thông số nghiên cứu chính TRAb, luận án có phân tích đường cong ROC

(ROC curve) của phần mềm SPSS 19.0 sử dụng nồng độ TRAb vào tiên đoán kết quả điều trị và tái phát.

2.8. *Khía cạnh đạo đức của đề tài*

Đề tài nghiên cứu kết quả điều trị nội khoa bệnh Basedow, xác định tỷ lệ ổn định, tỷ lệ tái phát và nghiên cứu mối liên quan giữa tự kháng thể kích giáp tố và một số thông số sinh học đến kết quả điều trị, giúp thầy thuốc lựa chọn biện pháp điều trị, theo dõi, tiên lượng phù hợp đặc biệt với các trường hợp có nguy cơ tái phát cao.

- Tất cả các bệnh nhi mắc bệnh Basedow tham gia nghiên cứu sẽ được giải thích cụ thể về mục đích, nội dung của nghiên cứu và đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- Mọi thông tin của đối tượng nghiên cứu đều được giữ bí mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

- Tất cả các bệnh nhi và gia đình đều được động viên và được tư vấn hướng dẫn cách tự theo dõi, điều trị bệnh, được chỉ định điều trị theo phác đồ.

- Tất cả các bệnh nhi mắc bệnh Basedow tham gia và không tham gia nghiên cứu đều được theo dõi điều trị và chỉ định điều trị như nhau.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở đối tượng nghiên cứu

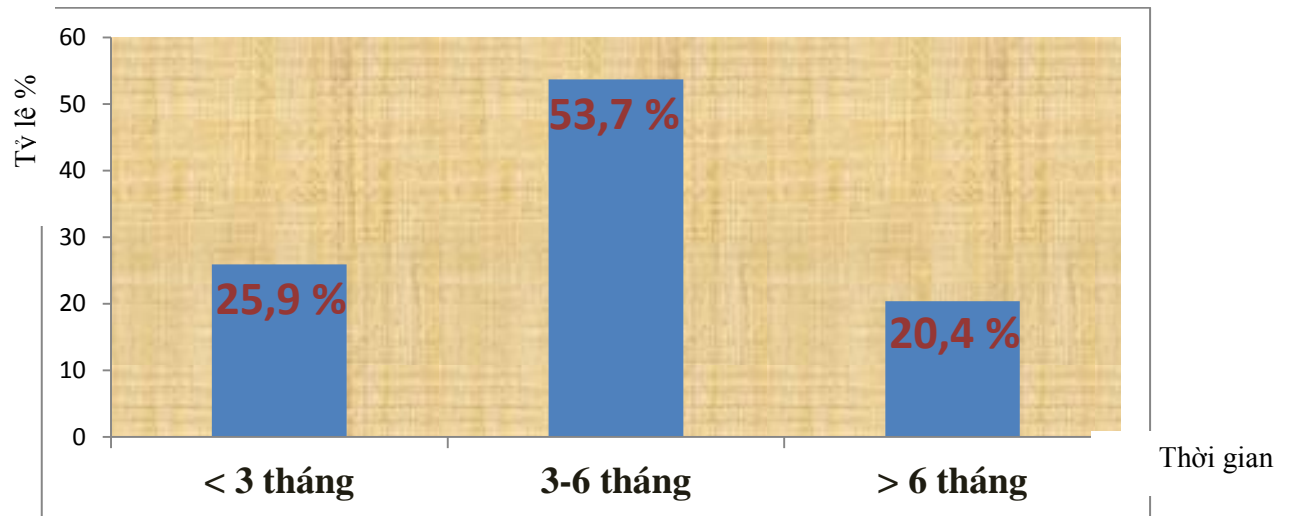
Nghiên cứu được tiến hành tại bệnh viện Nội tiết Trung ương, tổng số có 197 đối tượng tham gia nghiên cứu. Trong quá trình theo dõi điều trị có 35 trẻ bị loại do bỏ cuộc vì không tuân thủ điều trị hoặc phải lựa chọn biện pháp điều trị khác (17,7%). 162 trẻ tuân thủ điều trị được theo dõi từ lúc chẩn đoán điều trị đến ổn định bệnh hoàn toàn, ngừng thuốc và theo dõi đánh giá tái phát (82,3 %) 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	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
< 5 Tuổi	0	0	1	0,6	0,6
Từ 5 - 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
Tuổi trung bình	16,3 ± 4,1 tuổi				

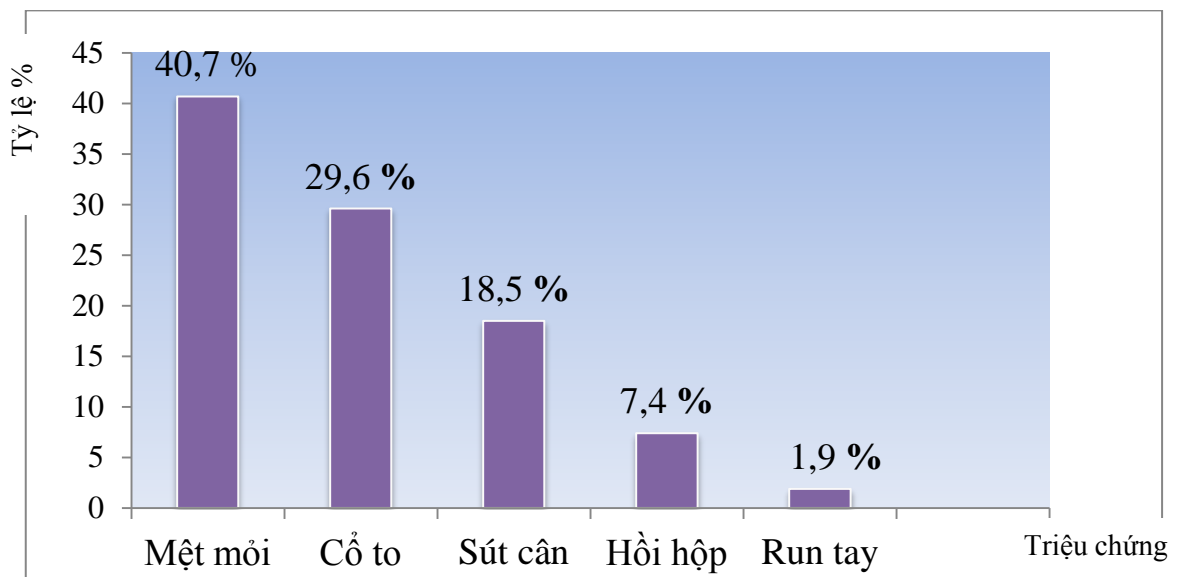
Nhận xét: bệnh hiếm gặp ở trẻ dưới 5 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi, tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm 15-18 tuổi.

Bệnh chủ yếu gặp ở trẻ gái, tỷ lệ mắc bệnh giữa nữ/nam là 5,75 /1.



Biểu đồ 3.1. Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng đến khi được chẩn đoán

Nhận xét: trên 70% số trẻ đi khám và được chẩn đoán bệnh muộn hơn 3 tháng kể từ khi có dấu hiệu mắc bệnh ban đầu. Số trẻ được chẩn đoán trước 3 tháng kể từ khi khởi bệnh chiếm tỷ lệ thấp (25,9%).



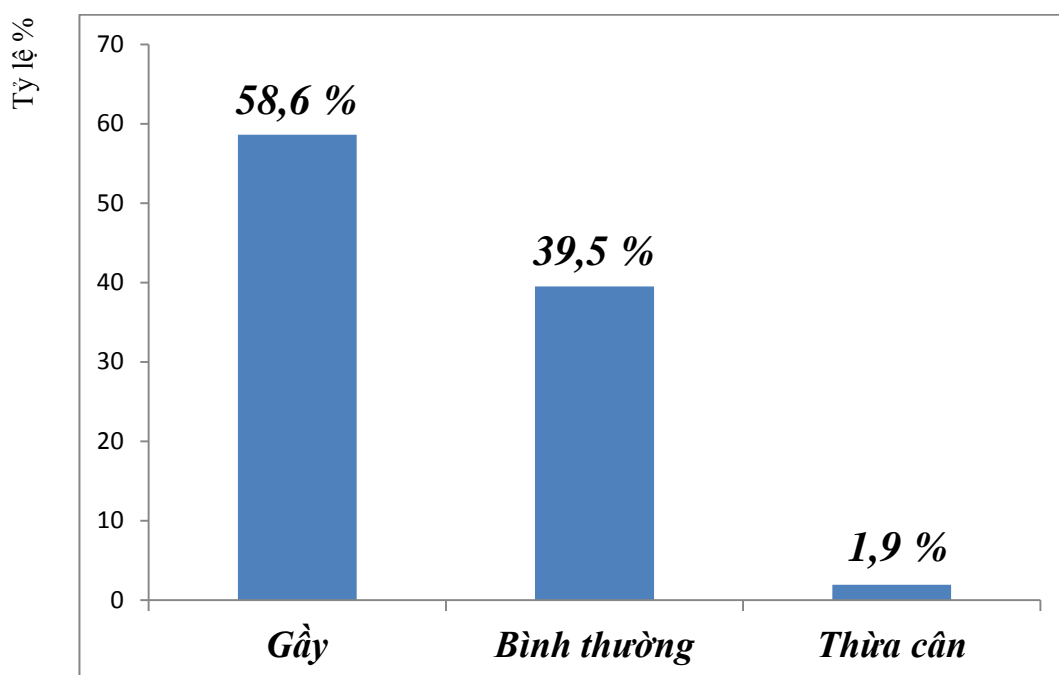
Biểu đồ 3.2. Lý do vào viện của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: các triệu chứng như mệt mỏi, cổ to ra, sút cân là những lý do chủ yếu khiến cha mẹ đưa trẻ đi khám bệnh.

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

Nhận xét: hầu hết trẻ mắc bệnh Basedow có các dấu hiệu về tình trạng tăng chuyển hóa (ăn nhiều, sút cân...) biểu hiện kích thích hệ thần kinh giao cảm (run tay, ra nhiều mồ hôi...) và các biểu hiện kích thích thần kinh trung ương (thay đổi tính tình, ngủ ít...).



Biểu đồ 3.3. Chỉ số khối cơ thể (BMI) ở đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: trên 50% số trẻ có thể trạng gầy, BMI thấp tại thời điểm chẩn đoán.

Bảng 3.3. Tỷ lệ bướu cổ trên lâm sàng ở đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n	Tỷ lệ (%)
Có bướu cổ		162	100
Độ bướu	1a	16	7,3
	1b	68	42,4
	2	78	49,0
	3	2	1,3
Thể bướu	Thể lan tỏa	158	97,5
	Thể nhân	4	2,5

Nhận xét: 100% trẻ mắc bệnh Basedow có bướu cổ, hầu hết có bướu cổ độ 1b và độ 2. Số trẻ có bướu cổ nhỏ độ 1a hoặc to độ 3 chiếm tỷ lệ thấp. Hầu hết có bướu cổ lan tỏa, chỉ có 2,5% có bướu cổ thể nhân.

Bảng 3.4. 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

Ghi chú: có 1 trẻ < 5 tuổi không so sánh được vì không có thể tích để so sánh.

Nhận xét: thể tích tuyến giáp ở trẻ mắc Basedow theo tuổi đều lớn hơn so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tất cả các lứa tuổi.

Bảng 3.5. Chỉ số huyết động trên siêu âm Doppler mạch tuyến giáp

Chỉ số	Bình thường (cm/s)	Kết quả (cm/s)
Tốc độ đỉnh tâm thu (Vs) (cm/s)	< 9,8	111,3 ± 52,3
Tốc độ cuối tâm trương (Vd) (cm/s)	< 5	31,5 ± 17,4
Chỉ số kháng (RI)	< 0,6	0,9 ± 0,6
Số đốm mạch/1cm ² mặt cắt	≤ 2	3,8 ± 1,5

Nhận xét: tốc độ dòng chảy tăng cả ở thì tâm thu và thì tâm trương, số đốm mạch trên một cm² mặt cắt tăng, chỉ số kháng trở tăng.

Bảng 3.6. Tổn thương mắt theo phân độ NO SPECS

Phân độ NO SPECS	n	Tỷ lệ (%)
Độ 0	57	35,2
Độ 1	61	37,7
Độ 2	37	22,8
Độ 3	7	4,3
Tổng số	162	100

Nhận xét: trên 50% đối tượng nghiên cứu có biểu hiện về mắt nhẹ. Số trẻ mắc bệnh Basedow có lồi mắt (Nospecc độ 3) chỉ chiếm 4,3%.

Bảng 3.7. Huyết áp và nhịp tim đối tượng nghiên cứu

Huyết áp tâm thu (mmHg)	109 ± 13
Huyết áp tâm trương (mmHg)	66 ± 8
Huyết áp hiệu (mmHg)	44 ± 9
Nhịp tim trên điện tim (l/p)	118 ± 25

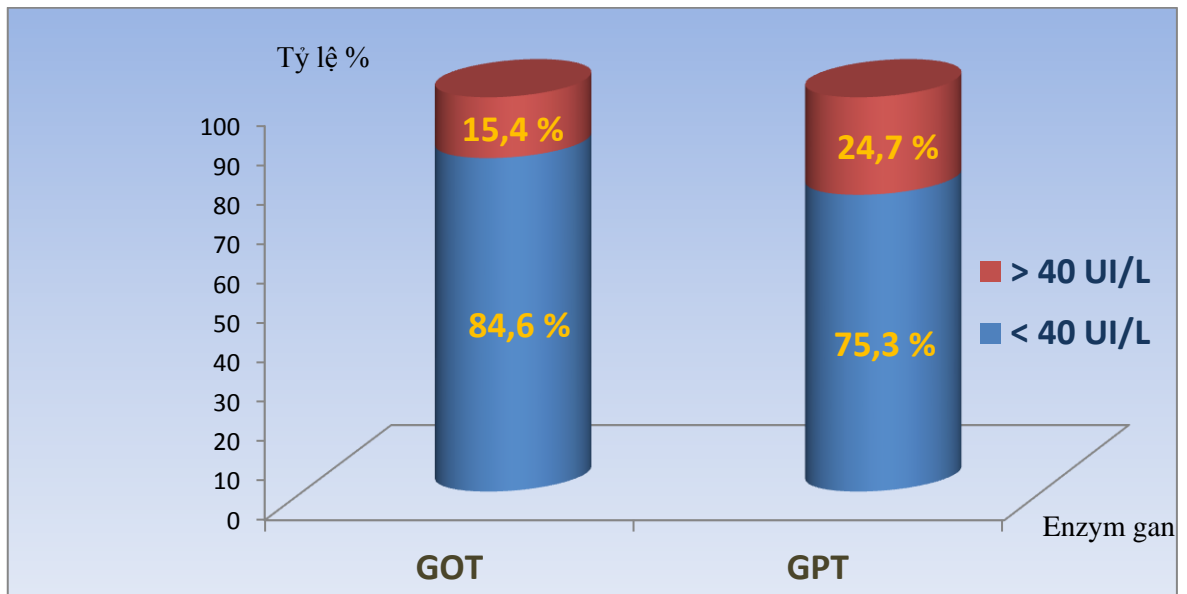
Nhận xét: tại thời điểm chẩn đoán hầu hết trẻ có nhịp tim theo tuổi nhanh, nhịp tim trung bình ở đối tượng nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán là 118 ± 25 l/p. Huyết áp của trẻ theo tuổi và giới không tăng, huyết áp tâm thu trung bình ở đối tượng nghiên cứu là 109 mmHg và huyết áp tâm trương trung bình là 66 mmHg, khoảng cách giữa huyết áp tối đa và tối thiểu tăng nhẹ, trung bình là 44 mmHg.

Bảng 3.8. Nồng độ hormone tuyến giáp và TRAb tại thời điểm 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	$28,9 \pm 11,2$

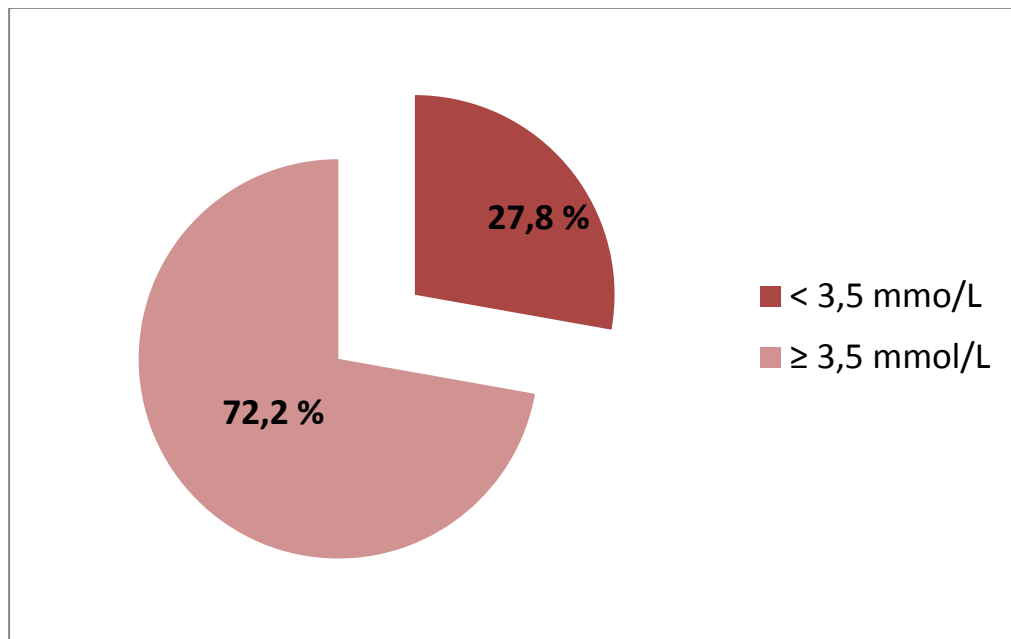
(*): Không có giá trị vì không đo được

Nhận xét: tại thời điểm chẩn đoán hầu hết trẻ mắc bệnh có nồng độ TRAb máu tăng, nồng độ T3, FT4 máu tăng và nồng độ TSH máu thấp đến mức không đo được.



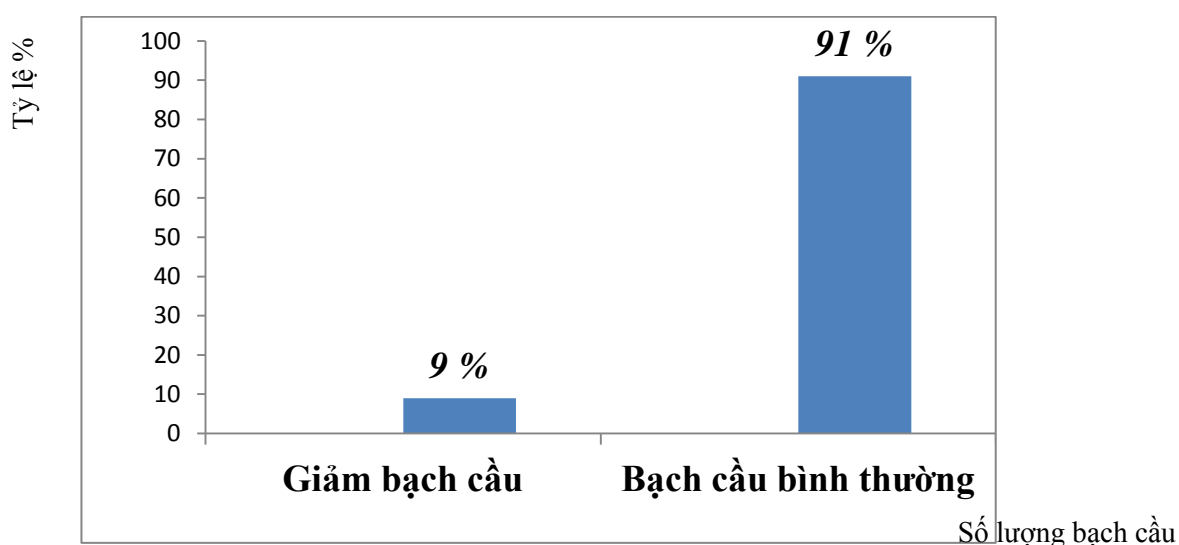
Biểu đồ 3.4. Nồng độ enzym gan ở đối tượng tại thời điểm chẩn đoán

Nhận xét: khoảng 1/4 số trẻ mắc bệnh Basedow có tăng enzym gan tại thời điểm chẩn đoán.



Biểu đồ 3.5. Nồng độ Kali máu ở đối tượng nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán

Nhận xét: trên 25% số trẻ mắc bệnh Basedow có nồng độ Kali máu giảm dưới 3,5 mmol/L tại thời điểm chẩn đoán.



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ giảm bạch cầu ở đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: 9% số trẻ bị giảm bạch cầu tại thời điểm chẩn đoán.

3.2. Kết quả điều trị bằng Methimazole

Tổng số đối tượng tham gia nghiên cứu là 197 trẻ, trong đó 35 trẻ loại khỏi nghiên cứu (17,7%). Trong số 35 trẻ loại khỏi nghiên cứu có 7 trẻ bỏ cuộc (3,5%) và 28 trẻ chưa ổn định bệnh sau 2 năm điều trị (14,2%). Còn lại 162 trẻ (82,3%) tuân thủ điều trị được theo dõi điều trị đến ổn định bệnh cả về lâm sàng và cận lâm sàng, ngừng thuốc để theo dõi đánh giá tái phát.

Bảng 3.9. 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	

Nhận xét: hầu hết trẻ mắc bệnh Basedow phải điều trị tấn công từ 4 đến 6 tuần (96,9%) để đạt được bình giáp, thời gian điều trị tấn công trung bình là 6,4 tuần.

Bảng 3.10. Liều Methimazole điều trị giai đoạn tấn công

Liều Methimazole (mg/kg/ngày)	n	Thấp nhất (mg/kg/ngày)	Cao nhất (mg/kg/ngày)	Trung bình (mg/kg/ngày)
< 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

Nhận xét: tuổi càng nhỏ thì liều Methimazole điều trị giai đoạn tấn công ban đầu/kg cân nặng càng cao, liều điều trị tấn công trung bình là 0,64 mg/kg/ngày, sự khác biệt về liều Methimazole sử dụng giai đoạn tấn công giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.11. 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

Nhận xét: số trẻ bị tác dụng không mong muốn do thuốc Methimazole chiếm tỷ lệ thấp (6,8%), hầu hết bị tác dụng không mong muốn nhẹ như đau đầu, rụng tóc, rối loạn vị giác, rối loạn tiêu hóa... không có trường hợp nào bị tác dụng không mong muốn nặng như tuyệt lập bạch cầu, suy gan do Methimazole trong nghiên cứu.

Bảng 3.12. Thời gian điều trị bằng Methimazole

Thời gian điều trị	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 (tháng)	27,6 ± 8,8	
Thời gian điều trị ngắn nhất (tháng)	17	
Thời gian điều trị dài nhất (tháng)	42	

Nhận xét: thời gian điều trị trung bình là 27,6 tháng. Hầu hết đối tượng có thời gian điều trị nội khoa trên 18 tháng (90,7%).

Bảng 3.13. Liều Memthimazole củng cố trước khi ngừng thuốc

Liều Methimazole (mg/ngày)	n	Thấp nhất (mg)	Cao nhất (mg)	Trung bình (mg)
< 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				

Nhận xét: liều thuốc Methimazole củng cố trong thời gian ít nhất 3 tháng trước khi ngừng thuốc đồng đều ở các nhóm tuổi, trong khoảng từ 2,5-5mg Methimazole/ngày, sự khác biệt về liều Methimazole củng cố trước khi ngừng thuốc giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Bảng 3.14. Tỷ lệ tái phát giữa các khoảng thời gian theo dõi

Thời gian	Số 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

Nhận xét: tỷ lệ tái phát chung trong thời gian theo dõi một năm là 56,2%, tỷ lệ tái phát tăng dần theo thời gian, cao nhất ở khoảng thời gian 10 - 12 tháng sau khi ngừng thuốc, sự khác biệt về thời gian tái phát giữa các khoảng thời gian không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

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

Bảng 3.15. Sự thay đổi nồng độ TRAb trước và sau điều trị Methimazole

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		

Nhận xét: nồng độ TRAb giảm mạnh ở thời điểm kết thúc điều trị, sự khác biệt về nồng độ TRAb ở thời điểm chẩn đoán và thời điểm kết thúc điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.16. Liên quan giữa nồng độ TRAb lúc chẩn đoán với tái phát

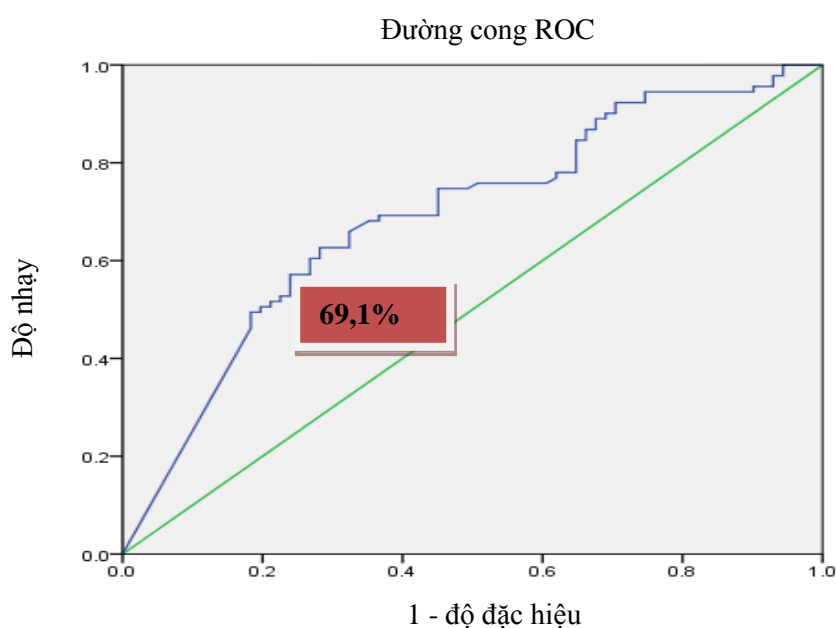
Tái phát	n	Nồng độ TRAb lúc chẩn đoán (U/L)	p
Có	91	32,2 ± 9,9	< 0,05
Không	71	24,8 ± 11,3	

Nhận xét: nồng độ TRAb trung bình tại thời điểm chẩn đoán ở nhóm tái phát cao hơn so với nồng độ TRAb ở nhóm không tái phát, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.17. Liên quan giữa nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị với tái phát

Tái phát	n	Nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị (U/L)	p
Có	91	10,8 ± 7,6	< 0,05
Không	71	6,6 ± 5,3	

Nhận xét: nồng độ TRAb trung bình tại thời điểm kết thúc điều trị ở nhóm tái phát cao hơn so với nhóm không tái phát, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



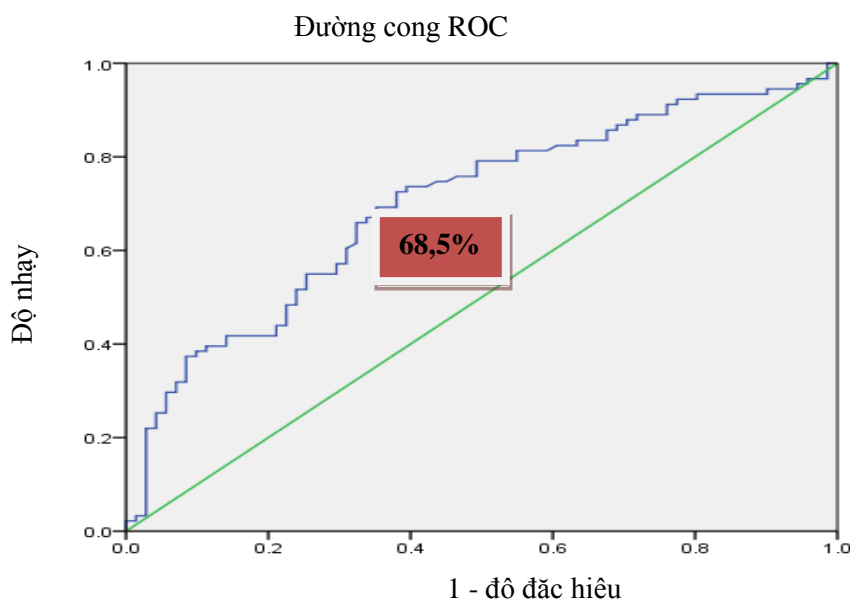
Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) nồng độ TRAb lúc chẩn đoán với tái phát

Bảng 3.18. Đường cong ROC nồng độ TRAb lúc chẩn đoán với tái phát

Nồng độ TRAb (U/L)	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		

Nhận xét: giá trị diện tích dưới đường cong (Area Under Curve: AUC) ROC là 69,1%, cho thấy xác suất nồng độ TRAb có thể tiên đoán tình trạng tái phát ở đối tượng nghiên cứu là 69,1%. Đối với điểm cắt là 31,8 tương ứng với nồng độ TRAb lúc chẩn đoán là 31,8 U/L thì giá trị tiên đoán tái phát PPV (Positive predictive value) là 63,9% với độ nhạy là 62,6% và độ đặc hiệu là 65,5%.

Đối với điểm cắt là 39,8 tương ứng giá trị TRAb lúc chẩn đoán là 39,8 U/L thì giá trị tiên đoán tái phát PPV là 63,9% với độ nhạy là 46,2% và độ đặc hiệu là 82,0%. Giá trị đường cong ROC nồng độ TRAb lúc chẩn đoán với tái phát có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.8. Đường cong ROC nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị với tái phát

Bảng 3.19. Đường cong ROC nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị với tái phát

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

Nhận xét: giá trị diện tích dưới đường cong ROC là 68,5%, xác suất nồng độ TRAb có thể tiên lượng tình trạng tái phát ở đối tượng nghiên cứu là 68,5%. Đối với điểm cắt là 5,2 tương ứng với nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị là 5,2 U/L thì giá trị tiên đoán tái phát (PPV) là 63,7% với độ nhạy là 72,5% và độ đặc hiệu là 59,2%.

Đối với điểm cắt là 10,7 tương ứng với nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị là 10,7 U/L thì giá trị tiên đoán tái phát (PPV) là 63,7% với độ nhạy là 38,5% và độ đặc hiệu là 90,0%. Giá trị đường cong ROC nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị với tái phát có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.20. 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	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
≥ 39,8	59	76,4	18	23,6
< 39,8	32	45,8	53	54,2
Tổng số	91	56,2	71	43,8
OR = 2,29 (1,38 - 3,80); p < 0,01				

Nhận xét: tỷ lệ tái phát ở nhóm có nồng độ TRAb từ điểm cắt đường cong ROC lúc chẩn đoán 39,8 U/L trở lên cao hơn so với nhóm có nồng độ TRAb dưới đường cong ROC tại thời điểm chẩn đoán. Trẻ có nồng độ TRAb máu tại thời điểm chẩn đoán ≥ 39,8 U/L tăng nguy cơ tái phát gấp 2,29 lần so với trẻ có nồng độ TRAb máu < 39,8 U/L tại thời điểm chẩn đoán, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.21. 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	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
≥ 10,7	35	81,4	8	18,6
< 10,7	56	47,1	63	52,9
Tổng số	91	56,2	71	43,8
OR = 2,85 (1,49 - 5,43); p < 0,01				

Nhận xét: tỷ lệ tái phát ở nhóm có nồng độ TRAb máu trên điểm cắt đường cong ROC tại thời điểm kết thúc điều trị cao hơn so với nhóm có nồng độ TRAb máu dưới đường cong ROC. Nhóm trẻ có nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị ≥ 10,7 U/l tăng nguy cơ tái phát cao gấp 2,85 lần so với nhóm trẻ có nồng độ TRAb < 10,7 U/L tại thời điểm kết thúc điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

Bảng 3.22. Liên quan giữa tuổi lúc chẩn đoán với tái phát

Tuổi (năm)	Tái phát			
	Có		Không	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
< 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				

Nhận xét: tỷ lệ tái phát ở nhóm tuổi lúc chẩn đoán dưới 12 tuổi cao hơn so với nhóm tuổi lúc chẩn đoán từ 12 tuổi trở lên. Nhóm tuổi lúc chẩn đoán < 12 tăng nguy cơ tái phát gấp 2,57 lần so với nhóm từ 12 tuổi trở lên lúc chẩn đoán, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.23. Liên quan giữa giới tính với tái phát

Giới	Tái phát			
	Có		Không	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Nữ	78	56,5	60	43,5
Nam	13	52,2	11	47,8
Tổng số	91	56,2	71	43,8
OR = 1,06 (0,66 - 1,70); p > 0,05				

Nhận xét: trẻ gái có nguy cơ tái phát cao hơn trẻ trai, tuy nhiên sự khác biệt về giới với tỷ lệ tái phát không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.24. Liên quan giữa thời gian điều trị với tái phát

Thời gian điều trị	Tái phát			
	Có		Không	
	n (91)	Tỷ lệ (%)	n (71)	Tỷ lệ (%)
< 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				

Nhận xét: điều trị nội khoa kéo dài làm giảm nguy cơ tái phát. Tỷ lệ tái phát cao nhất ở nhóm điều trị dưới 18 tháng và thấp nhất ở nhóm có thời gian điều trị trên 30 tháng, sự khác biệt về thời gian điều trị với tái phát giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.25. Liên quan giữa độ bướu cổ lâm sàng lúc chẩn đoán với tái phát

Độ bướu	Tái phát			
	Có		Không	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
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				

Nhận xét: tại thời điểm chẩn đoán nhóm trẻ có bướu cổ độ 2 tăng nguy cơ tái phát gấp 1,54 lần so với nhóm trẻ có bướu cổ độ 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.26. Liên quan giữa thể tích tuyến giáp trên siêu âm 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	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
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 = 7,2 (3,59 – 14,53); p < 0,01				

Nhận xét: tỷ lệ tái phát ở nhóm có thể tích tuyến giáp trên siêu âm lớn hơn 2,5 lần so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi cao hơn hẳn so với nhóm có thể tích tuyến giáp lớn hơn không quá 2,5 lần so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi. Trẻ có thể tích tuyến giáp to gấp $\geq 2,5$ lần so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi tăng nguy cơ tái phát gấp 7,2 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.27. Liên quan giữa bướu mạch với tái phát bệnh

Bướu mạch	Tái phát			
	Có		Không	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Có	50	58,1	36	41,9
Không	41	53,9	35	46,1
Tổng số	91	56,2	71	43,8
OR = 1,18 (0,63 –2,21) ; p > 0,05				

Nhận xét: tỷ lệ tái phát ở nhóm có bướu mạch cao hơn so với nhóm không có bướu mạch, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.28. Liên quan giữa dấu hiệu về mắt với tái phát

Dấu hiệu về mắt	Tái phát			
	Có		Không	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Có	35	61,4	22	38,6
Không	56	53,3	49	46,7
Tổng số	91	56,2	71	43,8
OR = 1,39 (0,72 - 2,67); p > 0,05				

Nhận xét: tỷ lệ tái phát ở nhóm có dấu hiệu về mắt cao hơn so với nhóm không có dấu hiệu về mắt, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.29. Liên quan giữa nồng độ FT4 lúc chẩn đoán với tái phát

Nồng độ FT4 (pmol/L)	Tái phát			
	Có		Không	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
≥ 50	68	58,1	49	41,9
< 50	23	51,1	22	48,9
Tổng số	91	56,2	71	43,8
OR = 1,17 (0,81 – 1,70); $p > 0,05$				

Nhận xét: tỷ lệ tái phát ở nhóm trẻ có nồng độ FT4 lúc chẩn đoán ≥ 50 pmol/L cao hơn nhóm trẻ có nồng độ FT4 < 50 pmol/L lúc chẩn đoán (58,1% so với 51,1%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.30. Liên quan giữa nồng độ T3 lúc chẩn đoán với tái phát

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

Nhận xét: tỷ lệ tái phát ở nhóm trẻ có nồng độ T3 cao lúc chẩn đoán > 9 nmol/L cao gấp 1,3 lần so với nhóm trẻ có nồng độ T3 lúc chẩn đoán ≤ 9 nmol/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.31. Liên quan giữa tỷ số T3/T4 lúc chẩn đoán với tái phát

Tỷ số T3/T4	Tái phát			
	Có		Không	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
> 20	80	56,4	62	43,6
≤ 20	11	55,0	9	45,0
Tổng số	91	56,2	71	43,8
OR = 1,03 (0,61 – 1,73); p > 0,05				

Nhận xét: tỷ lệ tái phát ở nhóm có tỷ số T3/T4 lúc chẩn đoán cao > 20 và ≤ 20 tương tự nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.32. Liên quan giữa nồng độ T3 lúc kết thúc điều trị với tái phát.

Tái phát	Nồng độ T3 lúc kết thúc điều trị (nmol/L)	p
Có	2,51 ± 2,31	< 0,05
Không	2,42 ± 2,90	

Nhận xét: nồng độ T3 tại thời điểm kết thúc điều trị ở nhóm tái phát cao hơn so với nhóm không tái phát, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.33. Liên quan giữa nồng độ TRAb lúc chẩn đoán và một số thông số với tái phát

Thông 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 lúc chẩn đoán	< 0,05	0,011
Thời gian điều trị	> 0,05	0,017
Thể tích tuyến giáp trên siêu âm	< 0,05	0,005

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

Nhận xét: mô hình phân tích đa biến với biến phụ thuộc là "Tái phát" (có và không) và các biến độc lập gồm: nồng độ TRAb lúc chẩn đoán (U/L), tuổi của trẻ lúc chẩn đoán (< 12 và ≥ 12 tuổi), thời gian điều trị (< 18 tháng, 18 - 30 tháng, > 30 tháng), thể tích tuyến giáp lúc chẩn đoán ($\geq 28,9 \text{ cm}^3$ và $< 28,9 \text{ cm}^3$). Kết quả cho thấy nồng độ TRAb lúc chẩn đoán, tuổi và thể tích tuyến giáp liên quan với tái phát có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.34. Liên quan giữa nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị và một số thông số với tái phát

Thông 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

Nhận xét: mô hình phân tích đa biến với biến phụ thuộc là "Tái phát" (có và không) và các biến độc lập gồm: nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị (U/L), thời gian điều trị nội khoa (< 18 tháng, từ 18 - 30 tháng, > 30 tháng). Kết quả cho thấy nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị liên quan với tái phát có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 197 trẻ mắc bệnh Basedow theo dõi điều trị tại bệnh viện Nội tiết Trung ương từ năm 2010 đến năm 2014 trong đó có 35 trẻ (chiếm 17,7%) loại ra khỏi nghiên cứu vì không tuân thủ điều trị hoặc phải lựa chọn biện pháp điều trị khác. 162 trẻ tuân thủ điều trị từ khi được chẩn đoán được theo dõi điều trị đến khi ổn định bệnh và ngừng thuốc, tiếp tục theo dõi đánh giá tái phát (83,3%).

Tuổi mắc bệnh: kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh hiếm gặp ở trẻ nhỏ < 5 tuổi, chỉ có 1 trẻ < 5 tuổi mắc bệnh chiếm 0,6% (Bảng 3.1). Nghiên cứu của Lavard L, Ranløv I, Perrild H và cộng sự [66] tại các bệnh viện Nhi ở Đan Mạch từ 1982-1988 trên 56 trẻ được chẩn đoán xác định mắc bệnh Basedow cho thấy tỷ lệ trẻ mắc bệnh Basedow ở độ tuổi < 5 tuổi rất thấp (1/1.000.000 trẻ) và không thấy sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh theo giới ở nhóm tuổi dưới 5 tuổi [66].

Tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi, kết quả nghiên cứu (Bảng 3.1), tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm ≤ 9 tuổi chiếm 11,3%, nhóm 10 - 14 tuổi chiếm 35,6%. Tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm tuổi từ 15 - 18 tuổi chiếm 53,1%. Tuổi mắc bệnh trung bình là 16,3 tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như tác giả Nguyễn Bích Hoàng (2005) [26], nghiên cứu trên 51 trẻ mắc bệnh Basedow tại bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy chỉ có 2% trẻ dưới 5 tuổi mắc bệnh, tăng lên 31,4% ở nhóm 6-10 tuổi và 66,6% ở nhóm 10-15 tuổi.

Tuổi của trẻ càng lớn thì thời gian phơi nhiễm với các yếu tố môi trường càng nhiều, càng tăng nguy cơ bị thay đổi tính kháng nguyên tại các cơ quan trong cơ thể, vì thế càng tăng nguy cơ mắc các bệnh tự miễn nói

chung và bệnh Basedow nói riêng. Theo Lavard L, Ranløv I, Perrild H và cộng sự tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ trai tuổi từ 10 - 14 tuổi là 4,8/1.000.000 trẻ mỗi năm. Tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ gái từ 5 - 9 tuổi là 9,6/1.000.000 trẻ, tăng lên 30,1/1.000.000 trẻ mỗi năm ở tuổi từ 10-14 tuổi [66].

Tỷ lệ mắc bệnh theo giới: bệnh Basedow thường gặp ở trẻ gái hơn ở trẻ trai. Nghiên cứu của Yin X, Latif R, Tomer Y, Davies TF năm 2007 đưa ra kết luận estrogen đóng vai trò quan trọng trong sự phát sinh bệnh tuyến giáp tự miễn ở trẻ gái [67]. Kết quả nghiên cứu (Bảng 3.1) cho thấy 85% trẻ gái mắc bệnh so với chỉ có 15% trẻ trai mắc bệnh. Trong số trẻ gái mắc bệnh có 30% số trẻ độ tuổi từ 10 - 14 tuổi và 45% trẻ mắc bệnh tuổi từ 15 - 18 tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nữ/nam là 5,75 nữ/1 nam. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Bích Hoàng năm 2005 [26] cũng cho kết quả tương tự, 76,5% trẻ gái và 23,5% trẻ trai mắc bệnh.

Nghiên cứu của Cassio A, Corrias A, Gualandi S, và cộng sự (2006) [68] tại Italia trên 101 trẻ mắc bệnh Basedow có 23 trẻ trai mắc bệnh chiếm 23,2% và 78 trẻ nữ chiếm 76,8% [68]. Nghiên cứu của Lavard L từ năm 1982-1988 tại bệnh viện Nhi tại Đan Mạch trên tổng số 56 bệnh nhi có 48 bệnh nhi mắc bệnh Basedow là nữ chiếm 86%, 8 bệnh nhi là nam chiếm 14%, tỷ lệ mắc bệnh nữ/nam là 6,7/1 [66].

Terry F Davies 2013 [7] cho rằng nữ có nguy cơ bị Basedow hơn nam với tỷ lệ khoảng 7/1, do ảnh hưởng của nội tiết tố sinh dục nữ estrogen lên hệ miễn dịch và làm tăng nguy cơ mắc bệnh tự miễn hơn so với nam [67].

Thời gian từ khi có dấu hiệu lâm sàng đến khi trẻ được khám và chẩn đoán: triệu chứng lâm sàng của bệnh Basedow thường âm thầm, không đặc hiệu, các biểu hiện như ăn nhiều, sút cân, hồi hộp... của trẻ không điển hình khiến bản thân trẻ và cha mẹ trẻ không nhận biết được để đưa trẻ đi khám, vì thế trẻ thường được đưa đi khám và chẩn đoán muộn. Các triệu chứng của

bệnh Basedow ở trẻ em có thể gặp ở các bệnh lý khác như bệnh tim mạch, cường giao cảm, đái tháo đường, rối loạn tâm thần... kết quả nghiên cứu cho thấy (biểu đồ 3.1) có 25,9 % số trẻ được chẩn đoán trong thời gian < 3 tháng kể từ khi có dấu hiệu lâm sàng, 53,7% được chẩn đoán trong thời gian 3 - 6 tháng kể từ khi có dấu hiệu lâm sàng và 20,4% số trẻ được chẩn đoán sau 6 tháng từ khi có dấu hiệu lâm sàng đầu tiên.

Lý do đến khám: có nhiều lý do khiến cha mẹ trẻ đưa trẻ đi khám bệnh, kết quả nghiên cứu (biểu đồ 3.2), các lý do mệt mỏi, cô to ra, sút cân là các lý do chủ yếu khiến cha mẹ trẻ đưa trẻ đến khám để phát hiện bệnh, tương ứng là 40,7%, 29,6% và 18,5%, ba lý do này chiếm 88,8%. Các lý do đến khám khác như hồi hộp, run tay... chỉ chiếm 12,2%.

Biểu hiện cơ năng: trẻ bị nhiễm độc hormone tuyến giáp có nhiều biểu hiện lâm sàng về tăng chuyển hóa và rối loạn thần kinh nhưng không đặc trưng cho bệnh như:

- *Biểu hiện tăng chuyển hóa:* trẻ ăn nhiều, sút cân, người nóng bức ra nhiều mồ hôi... kết quả nghiên cứu (Bảng 3.2) có 94,4% trẻ có biểu hiện mệt mỏi, 90,6% trẻ có biểu hiện nóng bức, 73,1% trẻ có biểu hiện ăn khỏe, 71,3% trẻ có biểu hiện ra nhiều mồ hôi.

- *Các biểu hiện về thần kinh:* hệ thần kinh của trẻ bị kích thích do nhiễm độc hormone tuyến giáp gây nên những thay đổi thần kinh như mất ngủ, hay cáu gắt, học kém, hay hờn dỗi, hay quên... kết quả nghiên cứu (Bảng 3.2) cho thấy 52% trẻ có biểu hiện ngủ ít.

- *Các biểu hiện về tim mạch:* trẻ bị nhiễm độc giáp, hệ thần kinh giao cảm bị kích thích gây nên các biểu hiện tim mạch như hồi hộp, nhịp tim nhanh, có thể rối loạn nhịp như rung nhĩ, thậm chí suy tim cung lượng tăng... kết quả nghiên cứu (Bảng 3.2) có 94,4% trẻ mắc bệnh có dấu hiệu hồi hộp đánh trống ngực.

Thể trạng của trẻ tại thời điểm chẩn đoán: trẻ mắc bệnh Basedow ở trạng thái tăng chuyển hóa, ăn nhiều, sút cân, nóng bức. Kết quả nghiên cứu (Biểu đồ 3.3) 58,6% số trẻ mắc bệnh có chỉ số khối cơ thể gây theo quy định của WHO đối với trẻ từ 5 - 19 tuổi tại thời điểm chẩn đoán, 39,5% số trẻ có BMI ở mức trung bình. Nghiên cứu của Saxena KM (1964) cho thấy có 67% trẻ mắc bệnh bị gây tại thời điểm chẩn đoán [69].

Bướu cổ lâm sàng: tự kháng thể TRAb gắn vào thụ thể của TSH tại màng tế bào tuyến giáp kích thích gây tăng sinh, tăng kích thước tế bào tuyến giáp, tuyến giáp bị phì đại, gây biểu hiện bướu cổ trên lâm sàng. Kết quả nghiên cứu (Bảng 3.3) cho thấy 100% số trẻ mắc bệnh Basedow có bướu cổ, trong đó chỉ có 7,3% số trẻ có bướu cổ độ 1a, tỷ lệ trẻ có bướu cổ độ 1b và độ 2 chiếm hầu hết các trường hợp, tương ứng 42,4% có bướu cổ độ 1b và 49% có bướu cổ độ 2, chỉ có 1,3% có bướu cổ to độ 3.

TRAb kích thích lan tỏa toàn bộ các tế bào của các nang giáp gây tăng sinh và phát triển tổ chức tuyến giáp lan tỏa và hầu hết các trường hợp trẻ mắc bệnh Basedow có bướu cổ lan tỏa, cường chức năng. Một số trẻ có thể có bướu cổ thể nhân trước khi mắc bệnh Basedow. Vì thế vẫn có thể có trẻ mắc bệnh Basedow có bướu cổ thể nhân. Kết quả nghiên cứu (Bảng 3.3) cho thấy hầu hết (97,5%) trẻ mắc bệnh Basedow có bướu cổ lan tỏa và một tỷ lệ nhỏ (2,5%) số trẻ mắc bệnh Basedow có bướu cổ thể nhân.

Thể tích tuyến giáp: nghiên cứu áp dụng cách đo thể tích tuyến giáp trên siêu âm theo Gutekunst đã được Tổ chức Y tế thế giới công nhận. So sánh kết quả nghiên cứu (Bảng 3.4) giữa thể tích tuyến giáp theo tuổi ở đối tượng mắc bệnh Basedow so với trẻ bình thường nhận thấy thể tích tuyến giáp ở trẻ mắc bệnh Basedow theo tuổi ở tất cả các lứa tuổi đều lớn hơn so với thể tích tuyến giáp ở trẻ bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tất cả các nhóm tuổi với $p < 0,05$ và $p < 0,01$.

Huyết động học tại tuyến giáp ở thời điểm chẩn đoán: TRAb kích thích tế bào tuyến giáp làm cho tế bào tuyến tăng sinh về mặt số lượng, tăng cường hoạt động chức năng, tăng nhu cầu oxy và chất dinh dưỡng gây phản ứng tăng sinh mạch máu [7]. Hormone tuyến giáp kích thích hệ tim mạch làm tăng nhịp tim, tăng lực co bóp cơ tim gây tăng tốc độ dòng chảy trong hệ tuần hoàn và tại tuyến giáp. Kết quả nghiên cứu về siêu âm doppler mạch tuyến giáp ở đối tượng nghiên cứu (Bảng 3.5) cho thấy tốc độ dòng chảy trung bình cả đỉnh tâm thu và cuối tâm trương đều tăng, tương ứng là 111,3 cm/s và 31,5 cm/s (bình thường tốc độ dòng chảy cuối tâm thu < 9,8 cm/s và tốc độ dòng chảy cuối tâm trương < 5 cm/s). Chỉ số kháng tăng (RI) [$RI = (Vs - Vd)/Vs$] tới 0,9 (bình thường < 0,6). Có hiện tượng tăng sinh mạch rõ rệt với số đếm mạch là 3,8 đếm/1 cm² mặt cắt (bình thường < 2 đếm/1 cm² mặt cắt). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với tác giả Jin Ook Chung và một số tác giả khác [70], [71], [72].

Tổn thương mắt: một số tổ chức ngoài tuyến giáp như mô cơ và mô mỡ ở cơ quanh mắt và hậu nhãn cầu có tính kháng nguyên tương tự như tính kháng nguyên của tế bào tuyến giáp dẫn đến phản ứng giữa TRAb với tổ chức quanh mắt và hậu nhãn cầu. Trẻ ở trạng thái cường giao cảm gây co kéo cơ mi (dấu hiệu Dalrymple, Von Graefe, stare, lid lag). Phản ứng giữa TRAb với cơ mi mắt gây phù nề cơ quanh mắt. Kết quả nghiên cứu (Bảng 3.6) cho thấy hầu hết có dấu hiệu về mắt nhẹ: 37,7 % có co kéo cơ mi mắt (NO SPECS độ 1), 22,8% có NO SPECS độ 2, chỉ có 4,3 % số trẻ có lồi mắt. Như vậy bệnh lý mắt do Basedow ở trẻ em nhẹ và ít nghiêm trọng.

Biểu hiện tim mạch: trẻ mắc bệnh Basedow ở trạng thái cường giao cảm, nhịp tim nhanh, cung lượng tim tăng, trương lực thành mạch giảm làm cho huyết áp tâm thu tăng nhẹ, huyết áp tâm trương giảm nhẹ và huyết áp hiệu số tăng nhẹ [73]. Kết quả nghiên cứu cho thấy huyết áp của trẻ theo tuổi

không tăng, tuy nhiên khoảng cách giữa huyết áp tối đa và tối thiểu tăng nhẹ, huyết áp hiệu số giữa tâm thu và tâm trương ở đối tượng nghiên cứu là 43,5 mmHg, 94,4% số trẻ có mạch nhanh, trung bình là 118 l/phút.

Hoạt động chức năng của tuyến giáp trong bệnh Basedow: không tuân theo hoạt động điều chỉnh sinh lý bình thường của hệ trục: dưới đồi - tuyến yên - tuyến giáp. Tự kháng thể TRAb gắn cạnh tranh với TSH tại thụ thể của tế bào tuyến giáp kích thích tế bào kích thích làm tăng tổng hợp và giải phóng T3, FT4 vào máu. Nồng độ T3, nồng độ FT4 trong máu tăng ($T3 > 3 \text{ nmol/L}$, $FT4 > 24 \text{ pmol/L}$) có tác dụng ức chế bài tiết TSH từ tuyến yên, vì thế bệnh nhân mắc bệnh Basedow có nồng độ TSH máu rất thấp ($< 0,1 \text{ U/mL}$), thậm chí không phát hiện được. Kết quả nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán (Bảng 3.8) nồng độ TSH đều $< 0,03 \text{ UI/L}$ (không phát hiện được), nồng độ FT4 trung bình ở đối tượng nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán là 69,3 pmol/L và 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 tự kháng thể TRAb.

Tình trạng nhiễm độc tế bào gan tại thời điểm chẩn đoán: nồng độ hormone tuyến giáp tăng cao trong máu làm cho cơ thể rơi vào tình trạng nhiễm độc hormone tuyến giáp, tăng chuyển hóa, gan bị nhiễm độc hormone tuyến giáp gây tăng phân hủy tế bào gan, tuy nhiên nồng độ enzym gan thường tăng nhẹ. Kết quả nghiên cứu (Biểu đồ 3.4) cho thấy tại thời điểm chẩn đoán có 15,4% số trẻ có tăng GOT và 24,7% số trẻ có tăng GPT.

Ảnh hưởng của nhiễm độc giáp lên chuyển hóa Kali: hormone tuyến giáp có tác dụng làm tăng hoạt động chức năng của hầu hết các tuyến nội tiết khác như tuyến tụy, tuyến thượng thận. Tác động lên tuyến thượng thận vô làm tăng cường hoạt động chức năng, tăng tổng hợp và bài tiết aldosterol và

cortisol vào máu, thông qua tác dụng sinh học của cortisol và aldosterol gây tăng giữ Na và tăng thải Kali qua thận làm giảm nồng độ Kali trong máu gây nên các biểu hiện lâm sàng như liệt ruột, yếu cơ thậm chí bị liệt cơ vân do giảm Kali máu [7]. Kết quả nghiên cứu (Biểu đồ 3.5) cho thấy có 27,8% số trẻ có nồng độ Kali máu thấp $< 3,5$ mmol/L tại thời điểm chẩn đoán.

Tác động của TRAb lên tế bào máu: tự kháng thể TRAb tác động ức chế hoạt động tạo máu tại tủy xương, đặc biệt tác động ức chế quá trình sản xuất dòng bạch cầu hạt, có thể gây giảm số lượng bạch cầu và số lượng bạch cầu hạt gây nhiễm trùng cơ hội [7]. Giảm bạch cầu được định nghĩa là tổng lượng bạch cầu ở tế bào máu ngoại vi dưới $4000/\text{mm}^3$ và/hoặc số lượng bạch cầu đa nhân trung tính dưới $2000/\text{mm}^3$. Kết quả nghiên cứu (Biểu đồ 3.6) có 9% số trẻ bị giảm bạch cầu tại thời điểm chẩn đoán.

4.2. Kết quả điều trị nội khoa bằng Methimazole

Điều trị bệnh Basedow bằng thuốc KGTTH nhóm Methimazole trong nghiên cứu thực hiện qua 3 giai đoạn: tấn công, duy trì và củng cố rồi ngừng điều trị theo khuyến cáo của Hiệp hội Tuyên giáp học Hoa Kỳ năm 2010 [8].

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. Mục đích của giai đoạn điều trị tấn công là đưa trẻ về tình trạng bình giáp, tiêu chuẩn xác định trẻ đã bình giáp là: về lâm sàng trẻ tăng cân, nhịp tim trở về bình thường, hết run tay... về cận lâm sàng xét nghiệm nồng độ T3, FT4 trong máu trở lại mức bình thường, nồng độ TSH trong máu có thể vẫn còn thấp.

Giai đoạn điều trị tấn công định kỳ khoảng 4 tuần trẻ được khám đánh giá lại về lâm sàng, xét nghiệm định lượng hormone tuyến giáp trong máu một lần. Nếu triệu chứng lâm sàng và nồng độ hormone giáp không cải thiện hoặc cải thiện ít, chúng tôi tăng liều thuốc lên $0,25$ mg /kg/ngày cho đến khi trẻ trở về tình trạng bình giáp.

Thời gian điều trị tấn công bằng Methimazole: trung bình khoảng 4 - 6 tuần, tại thời điểm kết thúc giai đoạn điều trị tấn công, chuyển sang giai đoạn điều trị duy trì, liều Methimazole được cho giảm dần mỗi 3 tháng căn cứ vào diễn biến lâm sàng, xét nghiệm nồng độ hormone tuyến giáp T3, FT4 và cho thêm L-Thyroxine liều bổ xung (khoảng 0,1 - 0,2 mcg/kg/ngày) nhằm giữ nồng độ TSH máu ở mức thấp, tránh cho trẻ nguy cơ suy giáp và tránh cho trẻ nguy cơ xuất hiện lồi mắt hoặc lồi mắt nặng lên. Kết quả nghiên cứu (Bảng 3.9) có 96,9 % số trẻ có thời gian điều trị tấn công trung bình từ 4-6 tuần và 3,1% số trẻ có thời gian điều trị tấn công trung bình kéo dài 7 - 12 tuần.

Theo Stephen LaFranchi (2013) [74], liều Methimazole sử dụng giai đoạn điều trị tấn công từ 0,25 - 1 mg/kg/ngày dựa vào mức độ bệnh trên lâm sàng, độ bướu cổ và nồng độ hormone tuyến giáp. Trẻ có biểu hiện lâm sàng nhẹ, bướu cổ nhỏ và nồng độ T3, T4 tăng vừa phải thì khởi đầu với liều nhỏ hơn (khoảng 0,25 mg/kg/ngày). Đối với trẻ có biểu hiện lâm sàng nặng hơn, bướu cổ to, nồng độ T3, T4 tăng cao trong máu thì sử dụng liều ban đầu cao hơn (0,5 - 1 mg/kg/ngày). Định lượng nồng độ FT4 và T3 4 - 6 tuần/lần, nếu nồng độ T3, FT4 còn cao thì tăng liều lên khoảng 0,25 mg/kg/ngày cho đến khi trẻ trở về bình giáp thì bắt đầu giảm liều [30].

Liều dùng tấn công với Methimazole áp dụng trong nghiên cứu (Bảng 3.10) phân bố theo tuổi, độ bướu và mức độ bệnh trên lâm sàng, nhìn chung tuổi nhỏ thì liều thuốc sử dụng tấn công/kg cân nặng cao hơn, trẻ có tuổi lớn hơn thì liều Methimazole sử dụng/kg cân nặng nhỏ hơn. Liều thuốc trung bình Methimazole sử dụng điều trị ban đầu áp dụng trong nghiên cứu là 0,64 mg/kg/24 giờ. Liều Methimazole sử dụng ban đầu nhỏ nhất là 0,22 mg/kg/24 giờ và liều Methimazole ban đầu cao nhất là 1,32 mg/kg/24 giờ. Liều Methimazole sử dụng trung bình ban đầu ở nhóm dưới 9 tuổi là

$0,86 \pm 0,25$ mg/kg. Tiếp theo là nhóm tuổi từ 10 - 14 tuổi với liều trung bình là $0,58 \pm 0,16$ mg/kg. Cuối cùng ở nhóm tuổi từ 15 - 18 tuổi liều ban đầu là $0,60 \pm 0,14$ mg/kg, sự khác biệt về liều Methimazole điều trị ban đầu giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$).

Tác dụng không mong muốn của Methimazole: trẻ mắc bệnh Basedow có thể bị giảm bạch cầu, tăng enzym gan ngay từ khi mới chẩn đoán do tác dụng của TRAb và hormone tuyến giáp, nên cần xét nghiệm CTM, GOT, GPT trước khi cho thuốc KGTTH. Biến chứng có thể gặp do tác dụng không mong muốn của thuốc KGTTH như giảm số lượng bạch cầu, tuyệt lập bạch cầu hoặc thiếu máu nặng có thể đe dọa đến tính mạng nếu không phát hiện kịp thời. Xét nghiệm thường quy hiếm khi phát hiện sớm được tuyệt lập bạch cầu. Vì thế trong quá trình sử dụng thuốc KGTTH nếu trẻ có sốt hoặc đau họng cần ngừng ngay thuốc KGTTH và xét nghiệm công thức máu cấp để kịp thời phát hiện sớm tuyệt lập bạch cầu. Nếu số lượng bạch cầu bình thường thì tiếp tục sử dụng thuốc KGTTH. Nếu số lượng bạch cầu hạt giảm nhưng vẫn > 500 bạch/mm³ thì thường khôi phục lại được sau 1-2 tuần. Nếu trẻ bị tuyệt lập bạch cầu (số lượng bạch cầu hạt < 500 bạch/mm³) thì không chỉ định sử dụng thuốc KGTTH sau khi đã khôi phục lại được số lượng bạch cầu trong máu. Nên sử dụng biện pháp điều trị xạ hoặc phẫu thuật sau khi điều trị khôi phục lại được số lượng bạch cầu. Trẻ cũng cần được xét nghiệm enzym gan, bilirubin, GGT định kỳ hoặc khi có dấu hiệu lâm sàng của viêm gan như vàng da [30].

Theo Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY (2012) [37], trong số 55 bệnh nhân có tác dụng không mong muốn do thuốc KGTTH trên tế bào máu, có 50 bệnh nhân bị tuyệt lập bạch cầu và 5 bệnh nhân bị thiếu máu nặng. Tất cả số trẻ này đều dùng thuốc KGTTH, trong đó 51 trẻ sử dụng Methimazole và 4 trẻ sử dụng PTU. Trung bình từ khi sử dụng thuốc KGTTH cho đến khi xuất

hiện các biểu hiện do tuyệt lập bạch cầu là 69 ngày đối với Methimazole và 41 ngày đối với PTU. Mặc dù thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu được báo cáo ở 7/50 bệnh nhân tuyệt lập bạch cầu, thì tuyệt lập bạch cầu vẫn là biểu hiện ban đầu của 4/5 kiểu thiếu máu nặng. Tuyệt lập bạch cầu được khôi phục bằng điều trị thuốc kích thích phát triển bạch cầu (granulocyte colony-stimulating factor), corticoid và các thuốc hỗ trợ khác. Bệnh nhân có thể tử vong vì các biến chứng do nhiễm trùng cơ hội.

Kết quả nghiên cứu (Bảng 3.11) có 11/162 trẻ bị tác dụng không mong muốn do sử dụng thuốc KGTTH nhóm Methimazole chiếm 6,8 %. Các trường hợp bị tác dụng không mong muốn do thuốc KGTTH nhóm Methimazole đều nhẹ như phát ban, buồn nôn, rụng tóc... không có trường hợp nào bị tác dụng không mong muốn nặng như tuyệt lập bạch cầu, viêm gan hay suy gan. Theo Werner MC1 (1989) [75] nghiên cứu trên 389 bệnh nhân Basedow sử dụng thuốc nhóm Methimazole hoặc PTU liều cao hoặc liều thấp hàng ngày để đánh giá tác dụng không mong muốn và tác dụng không mong muốn liên quan đến liều dùng cho thấy có 11 bệnh nhân chiếm 2,8% bị tác dụng không mong muốn nặng, trong đó 4 (1%) bệnh nhân bị tuyệt lập bạch cầu, 2 bệnh nhân (0,5%) bị thiếu máu nặng và 1,3% bị tổn thương gan nhiễm độc. Có 52 bệnh nhân bị tác dụng không mong muốn nhẹ như ngứa, nổi mào đay, rối loạn tiêu hóa... chiếm 13,4% cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi có lẽ do sử dụng thuốc liều cao.

Thời gian điều trị và giảm liều Methimazole: thời gian điều trị nội khoa được khuyến cáo kéo dài, điều trị kéo dài làm tăng tỷ lệ thuyên giảm bệnh. Theo Stephen LaFranchi (2013) [74] tỷ lệ tái phát thay đổi từ 3-47% ở những nghiên cứu khác nhau. Hầu hết tái phát trong năm đầu kể từ khi ngừng thuốc. Yếu tố nguy cơ gây tăng tỷ lệ tái phát là thời gian điều trị thuốc KGTTH càng ngắn càng tăng nguy cơ tái phát [74].

Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian trẻ được theo dõi điều trị nội khoa trung bình là 27,6 tháng. Trong đó (Bảng 3.12) có 9,3% số đối tượng được theo dõi điều trị < 18 tháng, 57,4% số trẻ được theo dõi điều trị từ 18-30 tháng và 33,3% số trẻ được theo dõi điều trị > 30 tháng. Thời gian điều trị ngắn nhất là 17 tháng và dài nhất là 42 tháng.

Sau thời gian điều trị tấn công đưa trẻ về tình trạng bình giáp: tăng cân, ngủ được, nhịp tim trở lại bình thường, hết run tay... xét nghiệm nồng độ T3, FT4 trở về bình thường, nồng độ TSH có thể còn thấp thì bắt đầu giảm liều và chuyển sang giai đoạn điều trị duy trì. Trong suốt giai đoạn điều trị duy trì, căn cứ vào diễn biến lâm sàng, xét nghiệm để điều chỉnh liều phù hợp theo hướng giảm dần mỗi 3 tháng/lần rồi chuyển sang giai đoạn điều trị củng cố. Liều thuốc Methimazole sử dụng trong suốt thời gian điều trị củng cố được tiếp tục giảm dần đến liều thấp nhất (2,5-5 mg Methimazole/ngày) kéo dài ít nhất 3 tháng mà vẫn duy trì được tình trạng bình giáp thì cho trẻ ngừng thuốc và theo dõi định kỳ 3 tháng/lần khám lâm sàng, xét nghiệm hormone tuyến giáp để đánh giá tái phát hoặc bất kỳ thời điểm nào nếu bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu tái phát. Kết quả nghiên cứu (Bảng 3.13) liều Methimazole điều trị củng cố thấp nhất trong thời gian ít nhất 3 tháng trước khi ngừng thuốc ở tất cả các nhóm tuổi đều là 2,5-5 mg Methimazole/ngày, sự khác biệt về liều thuốc điều trị củng cố thấp nhất giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị và tái phát: 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 bướu cổ, thời gian điều trị, sự tuân thủ của trẻ và gia đình... sau khi cho trẻ ngừng thuốc, tiếp tục theo dõi định kỳ khám lâm sàng, xét nghiệm định lượng nồng độ T3, T4, TSH ba tháng/lần hoặc bất kỳ khi nào

trẻ có dấu hiệu lâm sàng nhiễm độc giáp trở lại phải đến khám, xét nghiệm để đánh giá tái phát.

Thuốc KGTTH nhóm Methimazole có tác dụng ức chế hoạt động của enzym TPO, vì thế có tác dụng ức chế tất cả các khâu trong quá trình tổng hợp hormone tuyến giáp, làm cho tế bào tuyến giáp giảm hoạt động chức năng, giảm trình diện tự kháng nguyên HLA nhóm 2 nên làm giảm sản xuất tự kháng thể TRAb. Bên cạnh đó thuốc KGTTH còn tác động trực tiếp lên hệ miễn dịch, làm tăng số lượng tế bào Ts, tăng ức chế hoạt động của các tế bào Th, làm giảm sản xuất IFN- γ và làm giảm sản xuất tự kháng thể TRAb.

Tuy nhiên nhiều nghiên cứu đã chứng minh thuốc KGTTH không ức chế được hoàn toàn căn nguyên tự miễn. Vì thế tỷ lệ tái phát sau điều trị nội khoa khá cao, tỷ lệ tái phát khoảng 50-60%, hầu hết tái phát trong năm đầu sau khi kết thúc điều trị nội khoa. Theo Stephen LaFranchi 2013 [74], tỷ lệ ổn định bệnh ở trẻ mắc bệnh Basedow sau ít nhất 6 tháng kể từ khi ngừng thuốc KGTTH thay đổi từ 25-65% ở những nghiên cứu khác nhau.

Kết quả nghiên cứu cho thấy (Bảng 3.14), 56,2% trẻ bị tái phát trong thời gian theo dõi 1 năm, tỷ lệ tái phát tăng dần theo thời gian theo dõi. Theo thời gian có 11,1% số trẻ bị tái phát sau ngừng thuốc dưới 3 tháng, tỷ lệ tái phát ở thời điểm 3 - 6 tháng sau ngừng thuốc chiếm 20,8%, 19,3% tái phát trong thời gian 6 - 9 tháng và 22,8 % tái phát trong thời gian 9 - 12 tháng, tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ tái phát giữa các thời điểm theo dõi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Ohye H (2013) nghiên cứu hồi cứu trên 723 trẻ mắc bệnh Basedow điều trị bằng thuốc KGTTH có thời gian điều trị trung bình là 3,8 năm (0,3 - 24,8 năm) có 334 bệnh nhân ổn định bệnh chiếm 46,2%, 247 bệnh nhân tái phát chiếm 34,2%. Tác giả so sánh tỷ lệ tái phát giữa các nhóm có thời

gian điều trị khác nhau và đưa ra kết luận: điều trị thuốc KGTTH kéo dài ở trẻ em làm tăng tỷ lệ ổn định bệnh sau ngừng thuốc [76].

Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M (2008) [77], nghiên cứu tiên cứu tiên đoán tái phát sau ngừng thuốc ở trẻ được điều trị bằng thuốc KGTTH thực hiện trên 154 trẻ mắc bệnh Basedow, thời gian điều trị trung bình là 24 ± 3 tháng và theo dõi 2 năm sau ngừng thuốc cho thấy 59% tái phát trong năm đầu và 68 % ở năm thứ 2 kể từ khi kết thúc điều trị. Tỷ lệ tái phát giảm dần khi tuổi tăng lên và thời gian sử dụng thuốc KGTTH kéo dài.

Các nhà Nội tiết Nhi khuyến cáo cho trẻ sử dụng thuốc KGTTH kéo dài để làm tăng khả năng ổn định bệnh. Một nghiên cứu trên 60 trẻ sử dụng thuốc KGTTH điều trị bệnh Basedow cho thấy tỷ lệ ổn định bệnh là 25% mỗi 2 năm, thời gian điều trị trung bình đạt được ổn định bệnh là $4,3 \pm 1,5$ năm, 75% bệnh nhân được tiên đoán ổn định bệnh trong $10,9 \pm 2,3$ năm [46]. Nghiên cứu của Leqer J, Gelwane G, Kaguelidou F (2012), trên 154 trẻ ở Pháp mắc bệnh Basedow được sử dụng thuốc KGTTH ba chu kỳ liên tiếp, mỗi chu kỳ 2 năm, hầu hết đều sử dụng Carbimazole. Tỷ lệ ổn định bệnh lần lượt là 20%, 37% , 45% và 49% sau 4, 6, 8, và 10 năm theo dõi [78]. Theo Glaser NS, Styne DM (2008) [79] nghiên cứu tiên cứu đa trung tâm thấy 29% vẫn còn ổn định bệnh sau 2 năm điều trị.

Nguy cơ tái phát tăng cao hơn ở trẻ có nồng độ T4 lúc chẩn đoán cao, trong số các xét nghiệm nhằm mục đích theo dõi đánh giá tái phát thì định lượng nồng độ TRAb trong huyết thanh có giá trị nhất trong việc tiên đoán tái phát. 100% số trẻ sẽ bị tái phát nếu phát hiện TRAb còn tăng tại thời điểm ngừng thuốc, ngược lại 78% vẫn còn bình giáp sau 2 năm ngừng thuốc nếu không phát hiện được TRAb trong máu tại thời điểm kết thúc điều trị [80].

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

Sự thay đổi nồng độ TRAb trước và sau điều trị: thông qua tác dụng ức chế enzym TPO, thuốc KGTTH làm giảm hoạt động chức năng tế bào tuyến giáp, làm giảm bộc lộ tự kháng nguyên HLA nhóm 2 lên bề mặt tế bào tuyến giáp nên làm giảm sản xuất tự kháng thể TRAb. Bên cạnh đó thuốc KGTTH còn tác động trực tiếp lên hệ miễn dịch, ức chế hoạt động chức năng tế bào Th đặc hiệu, làm tăng số lượng và chức năng tế bào Ts đặc hiệu tại tuyến giáp nên nồng độ tự kháng thể TRAb sẽ giảm tại thời điểm kết thúc điều trị.

Kết quả nghiên cứu so sánh nồng độ TRAb tại thời điểm trước và sau điều trị (Bảng 3.15), nồng độ TRAb trước điều trị là 28,9 U/L, giảm khá mạnh tại thời điểm kết thúc điều trị xuống còn 8,9 UI/L, sự thay đổi nồng độ TRAb trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nồng độ TRAb tại thời điểm chẩn đoán với tái phát: nồng độ TRAb huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán có giá trị tiên đoán tái phát. Nghiên cứu của Carlo Ceccrelli và cộng sự năm 2007 cho thấy nếu nồng độ TRAb ở thời điểm trước điều trị từ 46,5 UI/L trở lên thì bệnh nhân sẽ không thể đạt được bình giáp bằng điều trị nội khoa [9]. Kết quả nghiên cứu so sánh nồng độ TRAb tại thời điểm trước điều trị ở nhóm tái phát so với nhóm không tái phát cho thấy (Bảng 3.16), nồng độ TRAb ban đầu ở nhóm tái phát bệnh cao hơn (32,2U/L) so với nồng độ TRAb ban đầu 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 với tái phát: theo Stephen LaFranchi (2013) [74], xét nghiệm có giá trị nhất để tiên đoán tái phát là định lượng nồng độ TRAb huyết thanh tại thời điểm kết thúc điều trị. Theo đó 100% trẻ sẽ tái phát bệnh nếu TRAb còn tăng tại thời điểm ngừng thuốc, ngược lại 78% số trẻ sẽ ổn định bệnh nếu không phát hiện được TRAb tại thời

điểm kết thúc điều trị [30]. Điều này được chứng minh qua nghiên cứu của Foley TP Jr, White C, New A (1987) nghiên cứu trên 49 bệnh nhân cho kết quả 100% trẻ có nồng độ TRAb tăng tại thời điểm kết thúc điều trị bị tái phát và 78% trẻ không phát hiện được TRAb tại thời điểm ngừng thuốc vẫn ổn định bệnh [80].

Kết quả nghiên cứu so sánh nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị ở nhóm tái phát và không tái phát cho thấy (Bảng 3.17) nhóm trẻ bị tái phát có nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị cao hơn; 10,8 U/L so với 6,6 U/L ở nhóm trẻ không tái phát trong thời gian theo dõi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Đường cong ROC nồng độ TRAb tại thời điểm chẩn đoán với tái phát: tự kháng thể TRAb là nguyên nhân gây lên các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng trong quá trình điều trị và tái phát bệnh Basedow. Nghiên cứu về TRAb có giá trị trong chẩn đoán, theo dõi điều trị và tiên đoán tái phát. (Biểu đồ 3.7) và (Bảng 3.18) biểu diễn giá trị diện tích dưới đường cong ROC là 69,1%, điều này cho thấy xác suất nồng độ TRAb tại thời điểm chẩn đoán có thể tiên đoán tái phát (PPV: Positive Predictive Value) ở đối tượng nghiên cứu là 69,1%.

Đối với điểm cắt là 31,8 tương ứng với nồng độ TRAb lúc chẩn đoán là 31,8 U/L thì giá trị tiên đoán tái phát là 63,9% với độ nhạy là 62,6% và độ đặc hiệu là 65,5%.

Đối với điểm cắt đường cong ROC là 39,8 tương ứng với nồng độ TRAb lúc chẩn đoán 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 lúc chẩn đoán với tái phát có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Đường cong ROC nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị với tái phát: tại thời điểm kết thúc điều trị nồng độ TRAb có giá trị tiên đoán ổn định

và tái phát bệnh Basedow. Kết quả nghiên cứu (Biểu đồ 3.8), (Bảng 3.19) biểu diễn giá trị diện tích dưới đường cong ROC là 68,5%, cho thấy xác suất nồng độ TRAb có thể tiên đoán tái phát ở đối tượng nghiên cứu là 68,5%.

Đối với điểm cắt là 5,2 tương ứng với nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị là 5,2 U/L thì giá trị tiên đoán tái phát (PPV) là 63,7% với độ nhạy 72,5% và độ đặc hiệu là 59,2%.

Đối với điểm cắt là 10,7 tương ứng với nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị là 10,7 U/L thì giá trị tiên đoán tái phát là 63,7% với độ nhạy là 38,5% và độ đặc hiệu là 90% (bảng 3.19). Giá trị đường cong ROC nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị với tái phát có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Điểm cắt đường cong ROC nồng độ TRAb lúc chẩn đoán với tái phát: nồng độ TRAb trong máu cao tại thời điểm chẩn đoán làm tăng nguy cơ tái phát bệnh sau khi ngừng thuốc [9]. Nghiên cứu sử dụng điểm cắt đường cong ROC nồng độ TRAb tại thời điểm chẩn đoán làm danh giới để phân tích tái phát sau ngừng thuốc. Kết quả nghiên cứu (Bảng 3.20) tại điểm cắt đường cong ROC nồng độ TRAb lúc chẩn đoán, nhóm trẻ có nồng độ TRAb máu $\geq 39,8$ UI/L bị tái phát là 76,4% so với 45,8 % tái phát ở nhóm có nồng độ TRAb lúc chẩn đoán $< 39,8$ U/L. Trẻ có nồng độ TRAb lúc chẩn đoán cao $\geq 39,8$ U/L tăng nguy cơ tái phát sau ngừng thuốc gấp 2,29 lần so với trẻ có nồng độ TRAb máu lúc chẩn đoán thấp $< 39,8$ UI/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Điểm cắt đường cong ROC nồng độ lúc kết thúc điều trị với tái phát: thuốc KGTTH có tác dụng ức chế miễn dịch làm giảm sản xuất tự kháng thể TRAb ở trẻ điều trị nội khoa. Một số nghiên cứu lớn trên thế giới so sánh giữa nhóm không phát hiện được TRAb và nhóm có nồng độ TRAb còn tăng tại thời điểm kết thúc điều trị cho thấy có sự khác biệt rất rõ về tỷ lệ tái phát giữa nhóm không phát hiện được TRAb và nhóm có TRAb còn tăng. Ở nhóm có

TRAb còn tăng tại thời điểm kết thúc điều trị 100% số trẻ bị tái phát, ngược lại 78% số trẻ ở nhóm không phát hiện được TRAb lúc kết thúc điều trị vẫn ổn định bệnh sau khi ngừng thuốc 2 năm [30].

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3/162 trẻ có nồng độ TRAb máu không phát hiện được tại thời điểm kết thúc điều trị. Vì thế chúng tôi sử dụng điểm cắt đường cong ROC nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị làm danh giới phân tích tái phát. Kết quả nghiên cứu (Bảng 3.21) tại điểm cắt nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị nhóm trẻ có nồng độ TRAb $\geq 10,7$ UI/L tỷ lệ tái phát là 81,4% so với tỷ lệ tái phát là 47,1% ở nhóm có nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị $< 10,7$ U/L. Trẻ có nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị $\geq 10,7$ U/L tăng nguy cơ tái phát bệnh sau khi ngừng thuốc cao gấp 2,85 lần so với trẻ có nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị $< 10,7$ U/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Giá trị của tự kháng thể TRAb với tiên đoán tái phát:

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ TRAb ở cả 2 thời điểm chẩn đoán và kết thúc điều trị đều có ý nghĩa trong tiên đoán tái phát.

Giá trị của TRAb tại thời điểm chẩn đoán: kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng nồng độ TRAb tại thời điểm chẩn đoán vừa có giá trị chẩn đoán xác định bệnh nhân mắc bệnh Basedow vừa có giá trị tiên đoán tái phát sau điều trị nội khoa.

Giá trị của TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị: kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị có giá trị nhất trong tiên đoán kết quả điều trị và tái phát bệnh Basedow sau điều trị nội khoa. Điều này giúp thầy thuốc có quyết định phù hợp hơn trong việc lựa chọn thời điểm ngừng thuốc hoặc lựa chọn biện pháp điều trị phù hợp hơn cho bệnh nhi.

Tuổi lúc chẩn đoán với tái phát: tuổi mắc bệnh của trẻ cũng là yếu tố liên quan với tái phát. Trẻ càng nhỏ thì nguy cơ tái phát bệnh càng cao sau khi

ngừng thuốc [81]. Theo Hiệp hội tuyến giáp học Hoa Kỳ tỷ lệ tái phát ở nhóm trẻ mắc bệnh lúc tuổi nhỏ < 12 tuổi cao hơn so với tỷ lệ tái phát ở trẻ khi tuổi mắc bệnh ≥ 12 tuổi [8].

Kết quả nghiên cứu so sánh tỷ lệ tái phát sau khi ngừng thuốc giữa nhóm tuổi dưới 12 và từ 12 tuổi trở lên cho thấy (Bảng 3.22) 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 có tuổi lúc chẩn đoán < 12 tuổi tăng nguy cơ tái phát sau ngừng thuốc cao gấp 2,57 lần so với nhóm trẻ có tuổi lúc chẩn đoán từ 12 tuổi trở lên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nghiên cứu của Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV [82] cho thấy trẻ tiền dậy thì cần điều trị kéo dài hơn để đạt được thuyên giảm bệnh. Thời gian điều trị ở nhóm tiền dậy thì trung bình kéo dài hơn đáng kể ($3,5 \pm 2,9$ năm) so với nhóm dậy thì ($2,2 \pm 1,8$ năm) với $p < 0,05$). Chỉ có 17% trẻ tiền dậy thì điều trị $5,9 \pm 2,8$ năm so với 30% trẻ dậy thì được điều trị $2,8 \pm 1,1$ năm vẫn đạt được thuyên giảm bệnh 1 năm sau khi ngừng thuốc.

Giới tính với tái phát: giới tính có liên quan tới tái phát, trẻ gái có tỷ lệ tái phát cao hơn so với trẻ trai. Theo Nguyễn Bích Hoàng nghiên cứu kết quả điều trị và yếu tố ảnh hưởng đến điều trị bệnh cường giáp trạng tại bệnh viện Nhi Trung ương năm 2005 cho thấy tỷ lệ tái phát ở nữ là 46,2% và ở nam là 25% [26].

Kết quả nghiên cứu so sánh tỷ lệ tái phát theo giới (Bảng 3.23) cho thấy tỷ lệ trẻ gái bị tái phát cao hơn trẻ trai, tương ứng là 56,5% ở trẻ gái và 52,2% ở trẻ trai, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Thời gian điều trị với tái phát: thời gian điều trị kéo dài làm tăng tỷ lệ ổn định bệnh sau khi ngừng thuốc, đặc biệt ở trẻ nhỏ.

Kết quả nghiên cứu so sánh thời gian điều trị nội khoa với tái phát (Bảng 3.24) cho thấy 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, sự khác biệt về thời gian điều trị với tái phát có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bướu cổ lâm sàng với tái phát: dưới tác dụng kích thích của TRAb, tế bào tuyến giáp phát triển về mặt số lượng, phì đại và gây bướu cổ. Nồng độ TRAb càng cao thì tuyến giáp càng bị kích thích và càng phì đại, người có bướu cổ to tăng nguy cơ tái phát bệnh.

Kết quả nghiên cứu so sánh độ bướu cổ về lâm sàng với tái phát (Bảng 3.25) có 65,4% số trẻ bướu cổ độ 2 bị tái phát bệnh so với chỉ có 46,9% số trẻ có bướu cổ độ 1 bị tái phát. Trẻ có bướu cổ độ 2 tăng tăng nguy cơ tái phát gấp 1,54 lần so với trẻ có bướu cổ độ 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Thể tích tuyến giáp trên siêu âm với tái phát: TRAb kích thích tế bào tuyến giáp làm tế bào tuyến tăng sinh làm thể tích tuyến giáp tăng. Thể tích tuyến giáp càng to càng chứng tỏ nồng độ TRAb càng cao và tăng nguy cơ tái phát bệnh. Theo Hiệp hội tuyến giáp học Hoa Kỳ (2010), tỷ lệ tái phát sau ngừng thuốc ở nhóm có thể tích tuyến giáp lúc chẩn đoán lớn hơn 2,5 lần so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi cao hơn hẳn so với nhóm bệnh nhân có thể tích tuyến giáp to nhưng $< 2,5$ lần so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi [8].

Kết quả nghiên cứu so sánh thể tích tuyến giáp ở đối tượng nghiên cứu trên siêu âm tại thời điểm chẩn đoán (Bảng 3.26) cho thấy tỷ lệ tái phát ở nhóm có thể tích tuyến giáp lúc chẩn đoán to $\geq 2,5$ 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%). Trẻ có thể tích tuyến giáp to $\geq 2,5$ lần theo tuổi tăng nguy cơ tái phát gấp 7,2 lần so với trẻ có thể tích tuyến giáp to nhưng $< 2,5$ lần so

với thể tích tuyến giáp của trẻ bình thường theo tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bướu mạch với tái phát: dưới tác dụng kích thích của TRAb, tuyến giáp phát triển về mặt số lượng, tăng cường hoạt động chức năng, tăng sinh mạch máu, tăng tốc độ dòng chảy nhằm cung cấp nhiều máu và chất dinh dưỡng cho trạng thái cường chức năng của tuyến giáp gây lên bướu mạch (sờ có thể thấy rung mur, nghe có thể thấy tiếng thổi tâm thu hoặc liên tục).

Kết quả nghiên cứu so sánh tỷ lệ tái phát ở nhóm có bướu mạch và không có bướu mạch cho thấy (Bảng 3.27) nhóm trẻ có bướu mạch có 58,1% tái phát so với 53,1% số trẻ bị tái phát ở nhóm không có bướu mạch tại thời điểm chẩn đoán. Trẻ có bướu mạch tăng nguy cơ tái phát gấp 1,18 lần so với trẻ không có bướu mạch, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Biểu hiện về mắt với tái phát: mô liên kết quanh hốc mắt, mi mắt, cơ vận nhãn và hậu nhãn cầu có các tế bào cơ, tế bào sợi, tế bào mỡ có tính kháng nguyên tương tự như kháng nguyên tế bào tuyến giáp. Vì thế ngoài sự kết hợp kháng nguyên - kháng thể giữa TRAb với tế bào tuyến giáp, sự kết hợp kháng nguyên - kháng thể giữa TRAb với kháng nguyên còn xảy ra tại tổ chức hậu nhãn cầu, hốc mắt, cơ vận nhãn và cơ mi mắt gây nên các biểu hiện về mắt ở trẻ mắc bệnh Basedow. Đây là biểu hiện đặc trưng về bệnh lý tự miễn trong bệnh Basedow, không gặp ở bệnh lý cường giáp khác. Trẻ có biểu hiện về mắt do Basedow có nồng độ tự kháng thể TRAb cao và tăng nguy cơ tái phát.

Kết quả nghiên cứu so sánh tỷ lệ tái phát giữa nhóm có biểu hiện về mắt và nhóm không có biểu hiện về mắt (Bảng 3.28) cho thấy nhóm trẻ có biểu hiện về mắt có tỷ lệ tái phát bệnh là 61,4% cao hơn tỷ lệ tái phát ở nhóm không có biểu hiện về mắt (53,3%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa

thống kê với $p > 0,05$, có thể số lượng nghiên cứu chưa đủ lớn và biểu hiện về mắt ở trẻ em ít và nhẹ hơn so với người lớn (tỷ lệ trẻ bị lòi mắt trong nghiên cứu chỉ chiếm 4,3%).

Nồng độ FT4 lúc chẩn đoán với tái phát: hormone T4 trong máu chỉ do tế bào tuyến giáp sản xuất, ở trạng thái bị kích thích tế bào tuyến tăng cường tổng hợp và giải phóng T4 vào máu. T4 được coi là một tiền chất hormone có tác dụng sinh học yếu. Trong máu 99,5% lượng T4 gắn với protein mang, chỉ có 0,05% lượng T4 ở dạng tự do (FT4) và cân bằng với tổng lượng hormone. T4 trong máu khử một nguyên tử i-ốt (ở gan và mô ngoại vi) để tạo ra T3. T3 là hormone chính gây nên các tác dụng sinh học của hormone tuyến giáp trong cơ thể. Nồng độ TRAb trong máu càng cao thì tuyến giáp càng bị kích thích và tổng hợp, giải phóng càng nhiều T4 vào máu. Nồng độ T4 trong máu càng cao thì nồng độ FT4 càng cao (> 50 pmol/L) và tăng nguy cơ tái phát sau điều trị nội khoa [30]. Xét nghiệm FT4 có giá trị đánh giá hoạt động chức năng tuyến giáp chính xác hơn xét nghiệm nồng độ T4 toàn phần. Theo Hiệp Hội tuyến giáp học Hoa Kỳ năm 2010 [8] tỷ lệ tái phát ở nhóm trẻ có nồng độ $FT4 \geq 50$ pmol/L cao hơn so với nhóm trẻ có nồng độ FT4 lúc chẩn đoán < 50 pmol/L.

Nghiên cứu của Glaser NS, Styne DM (2008) tại Bắc Mỹ [79] trên 51 trẻ em cho thấy 15 trẻ (29%) đạt được ổn định bệnh sau 2 năm điều trị. Những trẻ đạt được ổn định bệnh sau 2 năm điều trị có nồng độ hormone tuyến giáp lúc chẩn đoán thấp hơn những trẻ vẫn còn cường giáp sau 2 năm điều trị (nồng độ FT4 lúc chẩn đoán ở nhóm ổn định bệnh là $6,17 \pm 3,10$ ng/dL so với $9,86 \pm 7,54$ ng/dL và nồng độ T3 lúc chẩn đoán ở nhóm ổn định bệnh là: 431 ± 175 ng/dL so với 561 ± 225 ng/dL).

Kết quả nghiên cứu so sánh nồng độ FT4 tại thời điểm chẩn đoán ở nhóm tái phát và không tái phát cho thấy (Bảng 3.29) tỷ lệ tái phát ở nhóm có

nồng độ FT4 lúc chẩn đoán ≥ 50 pmol/L cao hơn so với nhóm có nồng độ FT4 lúc chẩn đoán < 50 pmol/L (tương ứng là 58,1% và 51,1%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn và nước ta là quốc gia nằm trong khu vực bị thiếu hụt i-ốt.

Nồng độ T3 lúc chẩn đoán và tỷ số T3/T4 với tái phát: trong điều kiện bình thường chỉ có 20% lượng T3 trong máu do tuyến giáp tổng hợp, 80% lượng T3 còn lại do T4 khử một nguyên tử i-ốt ở ngoại vi tạo thành. Ở trẻ mắc bệnh Basedow, tuyến giáp ở trạng hoạt động cường chức năng nên có khuynh hướng sử dụng tiết kiệm i-ốt và tổng hợp nhiều T3 hơn T4 làm cho tỷ lệ giữa T3/T4 tăng trong máu, đặc biệt Việt Nam là quốc gia nằm trong khu vực thiếu i-ốt.

Kết quả nghiên cứu so sánh nồng độ T3 lúc chẩn đoán ở nhóm tái phát và không tái phát (Bảng 3.30) cho thấy tỷ lệ tái phát ở nhóm có nồng độ T3 lúc mới chẩn đoán > 9 nmol/L cao hơn so với nhóm có nồng độ T3 lúc mới chẩn đoán ≤ 9 nmol/L, tương ứng là 62,7% và 50,5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tuyến giáp sử dụng tiết kiệm i-ốt, tổng hợp nhiều T3 hơn làm cho tỷ số giữa T3/T4 tăng. Tỷ số giữa T3/T4 càng tăng (> 20) càng chứng tỏ nồng độ tự kháng thể TRAb tăng và trẻ tăng nguy cơ tái phát sau điều trị nội khoa, vì khi nồng độ TRAb càng tăng, tuyến giáp càng bị kích thích, càng sử dụng tiết kiệm i-ốt và càng tổng hợp nhiều T3 hơn. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu so sánh tỷ số giữa T3/T4 ở nhóm tái phát và không tái phát tại thời điểm chẩn đoán (Bảng 3.31) cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tái phát bệnh liên quan đến tỷ lệ T3/T4. Tỷ lệ tái phát ở nhóm có tỷ lệ T3/T4 > 20 là 56,4% và tỷ lệ tái phát ở nhóm có T3/T4 < 20 là 55% với $p > 0,05$.

Nồng độ T3 lúc kết thúc điều trị với tái phát: thông qua tác dụng ức chế enzym TPO thuốc KGTTH ức chế làm giảm hoạt động chức năng của tế bào

tuyến giáp. Thuốc KGTTH tác động lên hệ miễn dịch làm giảm nồng độ TRAb nên làm giảm tổng hợp và giải phóng T3, T4 vào máu. Tuy nhiên tại thời điểm kết thúc điều trị nếu tế bào tuyến vẫn tổng hợp nhiều T3 chứng tỏ tế bào tuyến giáp vẫn bị kích thích nhiều bởi TRAb và tăng nguy cơ tái phát.

Kết quả nghiên cứu so sánh nồng độ T3 tại thời điểm kết thúc điều trị với tái phát (Bảng 3.32) cho thấy nồng độ T3 tại thời điểm kết thúc điều trị ở nhóm tái phát cao hơn so với nhóm không tái phát, tương ứng là 2,51 nmol/L ở nhóm tái phát so với 2,42 nmol/L ở nhóm không tái phát, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nghiên cứu của Cappelli C, Gandossi E, Castellano M (2007) [9], thực hiện trên 216 bệnh nhân mới chẩn đoán mắc bệnh Basedow điều trị bằng Methimazole, định lượng nồng độ TRAb mỗi 6 tháng trong suốt 120 tháng theo dõi, kết quả cho thấy, tại thời điểm chẩn đoán tuổi, giới, nồng độ FT4 và thể tích tuyến giáp không có giá trị tiên đoán ổn định bệnh lâu dài (tương ứng với giá trị $p = 0,79$, $p = 0,98$, $p = 0,83$, $p = 0,89$). Ngược lại tại thời điểm chẩn đoán nồng độ TRAb có giá trị tiên đoán kết quả điều trị ($p < 0,001$), tại thời điểm chẩn đoán nếu nồng độ TRAb $\geq 46,5$ UI/L thì bệnh nhân không thể đạt được thuyên giảm bệnh bằng điều trị nội khoa với độ nhạy là 52% và độ đặc hiệu là 78%. Mức độ giảm nồng độ TRAb tại thời điểm 6 tháng sau thì ngừng thuốc cũng có giá trị tiên đoán tái phát với $p < 0,001$, tại thời điểm 6 tháng sau khi ngừng thuốc nếu nồng độ TRAb giảm dưới 52,3% hoặc tăng lên thì bệnh nhân không bao giờ đạt được thuyên giảm bệnh lâu dài với độ nhạy là 55% và độ đặc hiệu là 79,1%.

Mô hình phân tích đa biến nồng độ TRAb lúc chẩn đoán và một số thông số sinh học với tái phát: tự kháng thể TRAb là nguyên nhân gây lên các biểu hiện nhiễm độc giáp trong bệnh Basedow. Nồng độ TRAb và sự thay đổi của nó ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Mô hình phân tích đa biến với biến

phụ thuộc là "tái phát và không tái phát", các biến độc lập gồm: nồng độ TRAb lúc chẩn đoán, thời gian điều trị, tuổi của trẻ lúc chẩn đoán và thể tích tuyến giáp lúc chẩn đoán. Kết quả nghiên cứu (Bảng 3.33) phân tích đa biến cho thấy nồng độ TRAb lúc chẩn đoán cao, tuổi của trẻ lúc chẩn đoán và thể tích tuyến giáp lúc chẩn đoán có liên quan với tái phát có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Mô hình phân tích đa biến nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị và một số thông số sinh học với tái phát: nồng độ TRAb còn tăng trong máu tại thời điểm kết thúc điều trị làm tăng nguy cơ tái phát. Mô hình phân tích đa biến với biến phụ thuộc là "tái phát" (có và không) và các biến độc lập gồm: nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị, thời gian điều trị nội khoa (< 18 tháng, từ 18 - 30 tháng, > 30 tháng). Kết quả cho thấy nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị liên quan với tái phát có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu mối liên quan giữa tự kháng thể TRAb và một số thông số sinh học với kết quả điều trị bệnh Basedow bằng Methimazole tiến hành trên 162 trẻ mới chẩn đoán, độ tuổi dưới 18 tuổi tại bệnh viện Nội tiết Trung ương, tuân thủ điều trị, được theo dõi điều trị đến ổn định bệnh và ngừng thuốc, sau đó theo dõi đánh giá tái phát trong một năm, chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh Basedow ở trẻ em

- 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%.

- Tốc độ dòng chảy tăng cả thì tâm thu và thì tâm trương, số đốm mạch/1 cm² mặt cắt tăng, hầu hết 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 bệnh Basedow ở trẻ em

- Thời gian điều trị trung bình là 27,6 tháng, ngắn nhất là 17 tháng và dài nhất là 42 tháng.

- Thời gian điều trị tấn công trung bình là 6,4 tuần

- Liều Methimazole điều trị tấn công trung bình 0,64 mg/kg/ngày. Liều Methimazole điều trị củng cố trước khi ngừng thuốc là 2,5-5 mg/ngày.

- Tỷ lệ tái phát là 56,2% trong thời gian theo dõi 1 năm.

- 6,8% trẻ bị tác dụng không mong muốn nhẹ do sử dụng Methimazole.

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 cao làm tăng nguy cơ tái phát:* 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 cao làm tăng nguy cơ tái phát:* 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 mắc bệnh càng nhỏ càng tăng nguy cơ tái phát: nhóm tuổi < 12 có 73% tái phát so với 51,2% tái phát ở nhóm lúc mắc bệnh ≥ 12 tuổi.

- Điều trị nội khoa kéo dài làm giảm nguy cơ tái phát: 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, tiếp tục 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 bướu cổ độ 2 là 65,4%, giảm xuống còn 46,9% ở nhóm bướu cổ độ 1. 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 theo tuổi.

- Nồng độ T3 lúc chẩn đoán cao tăng nguy cơ tái phát: 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 cao tăng nguy cơ tái phát: tỷ lệ tái phát ở nhóm có nồng độ T3 lúc kết thúc điều trị trung bình 2,51 nmol/L cao hơn nhóm có nồng độ T3 lúc kết thúc điều trị trung bình 2,42 nmol/L.

+ Chưa tìm thấy mối liên quan giữa nguy cơ tái phát bệnh Basedow sau điều trị nội khoa với: bứu mạch, biểu hiện về mắt, nồng độ FT4 lúc chẩn đoán và tỷ lệ T3/T4.

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 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 thông số sinh học để lựa chọn biện pháp điều trị và tiên đoán tái phát như: trẻ mắc bệnh lúc tuổi nhỏ (< 12 tuổi), có bướu cổ to (độ 2 trở lên), thể tích tuyến giáp lúc chẩn đoán to ($\geq 2,5$ lần so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi), nồng độ T3 tại thời điểm chẩn đoán cao (> 9 nmol/L) cần điều trị kéo dài hơn nhằm làm giảm nguy cơ tái phát sau khi ngừng thuốc hoặc lựa chọn biện pháp điều trị khác phù hợp hơn.

- Cần có nghiên cứu tiếp theo, có 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 liên 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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Thế Trạch `Nguyễn Thy Khuê (2003). Bệnh Basedow. *Nội tiết học đại cương`Nhà xuất bản Y học*, 150-154.
2. Tạ Văn Bình (2007). Nhiễm độc giáp. *Bệnh học tuyến giáp, Nhà xuất bản Y học*.
3. Mai Thế Trạch,`Nguyễn Thy Khuê (2003). Bệnh lý tuyến giáp và thai nghén. *Nội tiết học đại cương` Nhà xuất bản Y học*, 203-209.
4. Fisher DA (1994). Graves' disease in children. *Curr Ther Endocrinol Metab* 5,71–74.
5. Bệnh học nội khoa tập II (2008) Bệnh Basedow. *Giáo trình giảng dạy đại học và sau đại học, Nxb Quân đội nhân dân*, 107-130.
6. Tạ Văn Bình (2004). Bệnh Grave - Basedow. *Chuyên đề Nội tiết Chuyên hoá, Nxb Y học*, 52-88.
7. Terry F Davies `Douglas S Ross (2013). Pathogenesis of Graves' disease. *Up to Date*.
8. ATA (2010) Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists 21
9. Carlocappelli, *et al.* (2007) Prognostic Value of Thyrotropin Receptor Antibodies (TRAb) in Graves' Disease: A 120 Months Prospective Study. *Endocrine Journal*
10. Weetman AP (2000). Graves' disease. *N Engl J Med*, 343(17), 1236-1248.
11. Whitehead R.W. (1969) Historical Annotation: Robert James Graves, Physician, Educator, Scientist. *Circulation* 39, 719-721

12. Hull, G. (1998) Caleb Hillier Parry 1755-1822: a notable provincial physician. *Journal of the Royal Society of Medicine* 91, 335-338
13. Meng W. (1999) [Carl Adolph von Basedow--on the 200th anniversary of his birth]. *Zeitschrift fur arztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 93 Suppl 1, 5-10
14. Nguyễn Thị Bánh (2003). Tình hình bệnh nội tiết trong 10 năm tại viện Nhi Quốc gia. *Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ chuyên khoa cấp II*,
15. Ginsberg J. (2003) Diagnosis and management of Graves' disease. *Cmaj* 168, 575-585
16. Vũ Triệu An (2001). Những tế bào tham gia vào đáp ứng miễn dịch, *Miễn dịch học. Nhà xuất bản Y học*, 105-125.
17. Bartley G.B.e.a. (1996). Chronology of Grave's ophthalmopathy after Treatment for Grave's Hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine*, 326, 1733-1738.
18. Tallstedt L, *et al.* (1992) Occurrence of Ophthalmopathy after Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine* 326, 1733-1738
19. Iyer S. and Bahn, R. (2012) Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of the TSH receptor. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 26, 281-289
20. Kahaly G.J, *et al.* (2005) Alpha-fodrin as a putative autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *Clinical and experimental immunology* 140, 166-172
21. Bull R.H, *et al.* (1993) Pretibial myxoedema: a manifestation of lymphoedema? *Lancet* 341, 403-404
22. Villanueva R, *et al.* (2003) Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 13, 761-764

23. Matos-Santos A, *et al.* (2001) Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55, 15-19
24. Kung A.W. (1995) Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42, 303-308
25. Topcu C.B., *et al.* (2012) Effect of stressful life events on the initiation of graves' disease. *International journal of psychiatry in clinical practice* 16, 307-311
26. Nguyễn Bích Hoàng (2005). Nhận xét kết quả và một số yếu tố ảnh hưởng đến điều trị bệnh cường giáp trạng bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Trung ương. *Luận văn thạc sỹ y học*
27. Da Silva J.A. (1995) Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses. *Annals of the rheumatic diseases* 54, 6-16
28. Bartalena L *et al.* (2002) Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56, 23-24
29. Burikhanov R.B. and Matsuzaki, S. (2000) Excess iodine induces apoptosis in the thyroid of goitrogen-pretreated rats in vivo. *Thyroid* 10, 123-129
30. Stephen La FranChi (2013). Treatment and prognosis of Grave' disease in children and adolescents. *Up to Date*, 17 (3).
31. Barnes HV `Blizzard RM (1977). Antithyroid drug therapy for toxic diffuse goiter (Graves disease): thirty years experience in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 91, 313-320.
32. Cooper D.S. (2005) Antithyroid Drugs. *New England Journal of Medicine* 352, 905-917
33. Douglas S Ross M. (2013) Pharmacology and toxicity of thionamides. *UpToDateWolters Kluwer Health*.

34. Bahn Chair R.S, *et al.* (2011) Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 21, 593-646
35. Werner M.C, *et al.* (1989) Adverse effects related to thionamide drugs and their dose regimen. *The American journal of the medical sciences* 297, 216-219
36. Liaw Y.F, *et al.* (1993) Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study. *Annals of internal medicine* 118, 424-428
37. Watanabe N, *et al.* (2012) Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 97, E49-53
38. Cooper D.S, *et al.* (1983) Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Annals of internal medicine* 98, 26-29
39. Tamai H, *et al.* (1989) Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 30, 525-530
40. Sato H, *et al.* (2000) High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 4270-4273
41. Dolman K.M, *et al.* (1993) Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 342, 651-652
42. Sera N, *et al.* (2000) Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid* 10, 595-599

43. FDA (2012) MedWatch Safety Alerts for Human Medical Products. Propylthiouracil (PTU), *US Food and Drug Administration*.
44. Barrio R `López-Capapé M `Martinez-Badás I `et al and al, E. (2005). . *Acta Paediatr Acad Sci Hung*, 94(11), 1583-1589.
45. Raza J, *et al.* (1999) Thyrotoxicosis in children: thirty years' experience. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 88, 937-941
46. Lippe B.M, *et al.* (1987) Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 64, 1241-1245
47. Gorton C, *et al.* (1987) Remission in children with hyperthyroidism treated with propylthiouracil. Long-term results. *Am J Dis Child* 141, 1084-1086
48. Hung W `Wilkins L `Blizzard RM (1981). Medical therapy of thyrotoxicosis in children. *Pediatrics*, 30, 17-26.
49. Nguyễn Ngọc Lanh (2002). Định lượng Kháng thể kháng thụ thể TSH (TRAb) ở bệnh nhân mới mắc Basedow. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 8, 15-17.
50. Zakarija MJ (1983). Immunochemical characterization of the thyroid-stimulating antibody (TSab) of Graves' disease: evidence for restricted heterogeneity. *J Clin Lab Immunol*, 10, 77-85.
51. Totterman T.H, *et al.* (1979) Evidence for thyroid antigen-reactive T lymphocytes infiltrating the thyroid gland in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 11, 59-68
52. Ngô Thị Phương (2008). Nghiên cứu nồng độ TRAb, TPOAb và TgAb ở bệnh nhân Basedow trước và sau điều trị bằng propylthiouracil. *Luận án Tiến sỹ Y học*.
53. Cappelli C `Pirola I `De Martino E `et al (2007). The role of imaging in Graves' disease: A cost-effectiveness analysis. *Eur J Radiol*, 6(4), 1125-1139.

54. Romaldini J.H, *et al.* (1983) Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 57, 563-570
55. Benker G, *et al.* (1995) Response to methimazole in Graves' disease. The European Multicenter Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43, 257-263
56. Reinwein D, *et al.* (1993) A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 76, 1516-1521
57. Hashizume K, *et al.* (1991) Administration of Thyroxine in Treated Graves' Disease. *New England Journal of Medicine* 324, 947-953
58. Tamai H, *et al.* (1995) Lack of effect of thyroxine administration on elevated thyroid stimulating hormone receptor antibody levels in treated Graves' disease patients. *J Clin Endocrinol Metab* 80, 1481-1484
59. Pfeilschifter J, and Ziegler R. (1997) Suppression of serum thyrotropin with thyroxine in patients with Graves' disease: effects on recurrence of hyperthyroidism and thyroid volume. *Eur J Endocrinol* 136, 81-86
60. Rittmaster R.S, *et al.* (1998) Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 814-818
61. Bùi Thanh Huyền (2002). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm kháng thể kháng thụ thể TSH ở bệnh nhân Basedow trước sau điều trị bằng I^{131} . *Luận văn chuyên khoa cấp 2*.
62. Phan Huy Anh Vũ (2008). Giá trị định lượng TRAb trong chẩn đoán và theo dõi tái phát sau điều trị nội khoa bệnh nhân Basedow, . *Luận án tiến sỹ Y học*.
63. Cooper D.S.R.D.S. (2013) Diagnosis of hyperthyroidism. *Up to Date* 21.2

64. Paul S and Lemeshow L.a.S. Sample size for sample survey, Sampling of population. 175-186-243.
65. Anagnostis P `Adamidou F `Polyzos SA `et al (2013). Predictors of long-term remission in patients with Graves' disease: a single center experience. *Endocrine*, 7, 98-115.
66. Lavard L `Ranløv I `Perrild H `et al (1994). Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark ` 1982-1988. *Eur J Endocrinol*, 130(6), 565-568.
67. Yin X, *et al.* (2007) Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1110, 193-200
68. Cassio A, *et al.* (2006) Influence of gender and pubertal stage at diagnosis on growth outcome in childhood thyrotoxicosis: results of a collaborative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64, 53-57
69. Saxena KM `Crawford JD `Talbot NB (1964). Childhood thyrotoxicosis: a longer term perspective. *Br Med J*, 2, 1153-1158.
70. Vitti P. (2000) Grey scale thyroid ultrasonography in the evaluation of patients with Graves' disease. *European Journal of Endocrinology*
71. Jin Ook Chung, D.H.C. (2010) Ultrasonographic Features of Papillary Thyroid Carcinoma in Patients with Graves' Disease. *PMC*
72. Ralls PW, M.D. (1988) Color-flow Doppler sonography in Graves disease: "thyroid inferno.
73. Stephen Lafranchi M. (2013) Clinical manifestations and diagnosis of hyperthyroidism in children and adolescents. *Uptodate*
74. Stephen Lafranchi M, *et al.* (2013) Treatment and prognosis of Graves' disease in children and adolescents *uptodate*

75. Werner MC¹ R.J, Bromberg N, et al (1989) Adverse effects related to thionamide drugs and their dose regimen. *The American journal of the medical sciences*
76. Ohye H¹ Minagawa A¹ Noh JY¹ et al (2013). Antithyroid Drug Treatment for Graves' Disease in Children: A Long-term Retrospective Study at a Single Institution. *Thyroid*, 9, 219-225.
77. Kaguelidou F¹ A.C, Castanet M (2008) Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*
78. Leger J, et al. (2012) Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 110-119
79. Glaser N.S. and Styne, D.M. (2008) Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics* 121, e481-488
80. Foley TP Jr, W.C, New A (1987) Juvenile Graves disease: usefulness and limitations of thyrotropin receptor antibody determinations. *J Pediatr Endocrinol Metab*
81. Glaser Na¹ et al (2006). Predictors of early remission of hypothyroidism in children. *Clin. Endocrinol, Metab*, 82(6), 1719-1726.
82. Shulman D.I, et al. (1997) Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid* 7, 755-760