

BỆNH GRAVES Ở TRẺ NAM DƯỚI 4 TUỔI: BÁO CÁO LOẠT CA BỆNH

Đặng Thị Kim Giang, Nguyễn Ngọc Khánh, Cấn Thị Bích Ngọc,
Bùi Phương Thảo và Vũ Chí Dũng✉

Bệnh viện Nhi Trung ương

Bệnh Graves, nguyên nhân chính gây cường giáp là bệnh lý hiếm gặp ở nhóm trẻ dưới 4 tuổi, đặc biệt là trẻ nam với biểu hiện lâm sàng rất đa dạng. Cường giáp ở trẻ nhỏ nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời có thể ảnh hưởng đến tăng trưởng và phát triển của trẻ. Chúng tôi báo cáo ba trường hợp mắc bệnh Graves ở trẻ nam được chẩn đoán lần lượt ở 44 tháng, 31 tháng và 44 tháng tuổi. Trường hợp 1 và 2 có bước cổ độ II, trường hợp 3 không có bước cổ. Cả ba trẻ đều có lỗi mắt và nhịp tim nhanh tại thời điểm chẩn đoán. Trường hợp 1 sau đó đã xuất hiện block nhĩ thất cấp 1. Hai trong ba trường hợp đã nhiễm SARS-CoV-2 trước khi chẩn đoán (trường hợp 1 và 3). Xét nghiệm có chỉ số triiodothyronine (T3) và free thyroxine (FT4) trong huyết thanh tăng cao. Nồng độ T3 lần lượt là 7,49; 7,92 và 10 nmol/L, nồng độ FT4 lần lượt là 70,7; 104,8 và 86,6 pmol/L. Nồng độ hormone kích thích tuyến giáp (TSH) giảm, lần lượt là 0,01; 0,04 và 0,005 mIU/L. Nồng độ kháng thể kháng TSH (TRAb) tăng cao, lần lượt là 40; 22.2 and 11.6 U/L. Siêu âm tuyến giáp cho thấy hình ảnh tuyến giáp to lan tỏa, nhu mô tuyến giáp giảm âm ở trường hợp 1 và 2; bình thường ở trường hợp 3. Cả ba trẻ đều được điều trị bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp và đáp ứng với điều trị trong những tháng đầu.

Từ khóa: Bệnh Graves, trẻ nhỏ, trẻ nam.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Graves là một bệnh tự miễn do tự kháng thể chống lại thụ thể hormone kích thích tuyến giáp gây sản xuất quá mức hormone tuyến giáp và biểu hiện triệu chứng. Bệnh Graves là nguyên nhân chủ yếu gây cường giáp nhưng là bệnh lý ít gặp ở trẻ em.¹ Theo một báo cáo toàn dân số Đan Mạch từ năm 1982 - 1988, tỷ lệ mắc cường giáp của nhóm tuổi 0 - 14 tuổi là 0,79/100.000, riêng nhóm trẻ từ 0 - 4 tuổi tỷ lệ mắc chỉ là 0,1/100.000 trẻ.²

Một báo cáo toàn dân khác gần hơn cũng của Đan Mạch từ năm 1998 - 2012 cho thấy tỷ lệ mắc cường giáp ở nhóm trẻ 0-14 tuổi gia tăng đáng kể là 1,58/100.000 trẻ, nhóm trẻ 0 - 4 tuổi

vẫn có tỷ lệ mắc không thay đổi là 0,1/100.000 trẻ.³ Hormone tuyến giáp đóng vai trò quan trọng trong phát triển trí não và tăng trưởng ở trẻ nhỏ. Trong khi đó các triệu chứng lâm sàng của cường giáp ở trẻ nhỏ thì không đặc hiệu như ở người lớn dẫn đến chậm trễ trong chẩn đoán. Nếu cường giáp không được điều trị kịp thời có thể gây tổn thương não không hồi phục do đóng hộp sọ, chậm phát triển tâm thần, rối loạn hành vi, chậm phát triển ngôn ngữ đặc biệt là cường giáp khởi phát sớm trong 2 năm đầu đời.^{1,4}

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

1. Lâm sàng

Trường hợp 1, trẻ đến khám lần đầu tại Bệnh viện Nội tiết tỉnh Bắc Giang vì tình trạng bướu cổ và lỗi mắt. Trường hợp 2, trẻ đến khám tại Bệnh viện Hồng Ngọc vì chảy mũi, phát hiện cường giáp. Trường hợp 3, trẻ đến khám tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Các triệu chứng lâm sàng của trẻ được mô tả ở bảng 1.

Tác giả liên hệ: Vũ Chí Dũng

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dungvu@nch.gov.vn

Ngày nhận: 30/11/2022

Ngày được chấp nhận: 01/01/2023

Bảng 1. Biểu hiện lâm sàng của ba trường hợp báo cáo

Đặc điểm lâm sàng	Trường hợp 1	Trường hợp 2	Trường hợp 3
Thời điểm xuất hiện triệu chứng đầu tiên	34 tháng	12 tháng	39 tháng
Thời điểm chẩn đoán bệnh	44 tháng	31 tháng	44 tháng
Tiền sử mắc covid trước chẩn đoán	1 tháng	Không	4 tháng
Kháng thể kháng covid	Không làm	Âm tính	Không làm
Tiền sử bản thân	Không	Mẫn ngứa	Không
Chiều cao	+ 0,18 SD	+ 2,41 SD	0 SD
Vòng đầu	- 0,79 SD	+ 0,33 SD	-1,03 SD
Bướu cổ	Độ II	Độ II	0
Mất lồi	+	+	+
Nhịp tim nhanh (> 120 lần/phút)	+	+	+
Run tay	-	+	+
Nhiều mồ hôi	-	+	-
Rối loạn tiêu hóa (ỉa lỏng)	-	+	-
Hiếu động	-	+	+
Hay cáu gắt	+	+	-
Khó ngủ	-	+	-
Chậm phát triển tâm thần	+	+	NA

2. Cận lâm sàng**Bảng 2. Các chỉ số cận lâm sàng lúc chẩn đoán của 3 trường hợp báo cáo**

Chỉ số cận lâm sàng	Trường hợp 1	Trường hợp 2	Trường hợp 3
FT4 (pmol/L) (bình thường 12 - 22 pmol/L)	70,7	104,8	86,6
T3 (nmol/L) (bình thường 1,54 - 4,0 nmol/L)	7,49	7,92	10
TSH (mIU/L) (bình thường 0,7 - 6,4 mIU/L)	0,01	0,04	0,005
TRAb (U/L)	40	22,2	11,6
Anti-TPO (U/ml)	> 600	9	61,1
Siêu âm tuyến giáp	To lan tỏa	To lan tỏa	Bình thường

3. Điều trị và theo dõi

Trường hợp 1:

Tại thời điểm chẩn đoán trẻ được dùng thuốc PTU liều 9,375 mg/kg/ngày trong vòng 2 tháng. Sau đó, kiểm tra lại các chỉ số sinh hóa cho thấy FT4 6,65 pmol/L, T3 1,33 nmol/L và TSH 6,39 mIU/L, GOT 115 U/L, GPT 78 U/L. Trẻ được dùng thuốc PTU và sử dụng thiamazol 0,3125 mg/kg/ngày trong 2 tuần. Khi khám lại thấy FT4 45,7 pmol/L, T3 7,49 nmol/L, TSH 0,0444 mIU/L, GOT 30,5 U/L và GPT 17,4 U/L, điện tim có tình trạng block nhĩ thất cấp 1, tần số mạch 88 lần/phút. Trẻ được tăng liều thiamazol lên 0,625 mg/kg/ngày và không dùng propranolol. Trẻ đạt bình giáp sau 10 tuần và được giảm liều 50%.

Trường hợp 2:

Tại thời điểm chẩn đoán trẻ được chỉ định điều trị bằng thiamazol 0,66 mg/kg/ngày và propranolol 1,3 mg/kg/ngày. Sau 5 tuần điều trị xét nghiệm hormone FT4 37,3 pmol/L, T3 3,73 nmol/L, TSH 0,005 mIU/L, men gan không tăng, không hạ bạch cầu hạt, nhịp tim 100 lần/phút, trẻ được dùng propranolol. Sau 8 tuần điều trị xét nghiệm hormone FT4 là 26,4 pmol/L, T3 là 3,27 nmol/L và TSH là 0,00587 mIU/L. Trẻ được giảm liều thiamazol 25%.

Trường hợp 3:

Trẻ bắt đầu được điều trị bằng thiamazol liều 0,67 mg/kg/ngày và propranolol liều 1,33

mg/kg/ngày. Sau 5 tuần xét nghiệm hormone FT4, T3 và TSH lần lượt là 45,6 pmol/L, 6,55 nmol/L và 0,005 mIU/L.

IV. BÀN LUẬN

Cường giáp là một tình trạng hiếm gặp ở trẻ nhỏ dưới 4 tuổi. Hai nghiên cứu toàn dân tại Đan Mạch từ năm 1982 - 1988 và 1998 - 2012 đều cho thấy tỷ lệ mắc cường giáp ở nhóm tuổi 0 - 4 tuổi là 1/1.000.000 trẻ (không bao gồm cường giáp thoáng qua ở trẻ sơ sinh).^{2,3} Lavard L và cộng sự chỉ ra rằng từ năm 1982-1988 chỉ có 2 trường hợp mắc cường giáp từ 0 - 4 tuổi, gồm 1 trẻ nam và 1 trẻ nữ.² Havgaard ghi nhận có 2 trẻ nam và 3 trẻ nữ từ 0 - 4 tuổi mắc cường giáp trong 15 năm từ 1998 đến 2012.³

Chúng tôi báo cáo ba trường hợp này bởi vì rất hiếm gặp bệnh nhi cường giáp dưới 4 tuổi là trẻ nam. Thực tế trong gần 30 năm, tại Trung tâm Nội tiết, Chuyển hóa, Di truyền và Liệu pháp Phân tử - Bệnh viện Nhi Trung ương có khoảng hơn 20 ca bệnh cường giáp ở trẻ dưới 4 tuổi thì chỉ có ba trường hợp này là trẻ nam và lại cùng được chẩn đoán trong năm 2022. Có một số báo cáo về cường giáp ở trẻ dưới 4 tuổi trên thế giới được Yo Han Ho và cộng sự tổng hợp trong báo cáo của họ vào năm 2014 về một trường hợp trẻ gái 3 tuổi mắc bệnh Graves.⁵ Bảng 3 dưới đây tóm tắt một số trường hợp được Yo Han Ho tổng hợp và báo cáo, so sánh với 3 trường hợp của chúng tôi.⁵

Bảng 3. Tóm tắt các trường hợp cường giáp dưới 4 tuổi

Đặc điểm	Nghiên cứu															
	Segni	Segni	Segni	Rahman	Coca	Coca	Kubo	Karrmann	Yalcin	Huss	Satoh	Yo	Case 1	Case 2	Case 3	
Năm	1999	1999	1999	2003	2004	2004	2004	2005	2008	2010	2011	2014	2022	2022	2022	
Giới	F	F	F	F	F	F	F	F	M	F	F	F	M	M	M	
Tuổi chẩn đoán	36th	32th	38th	3T	42th	43th	3T	3T	13th	2T	2.8T	3T	3,8T	43th	31th	44 th
Bướu cổ	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-
Lòi mắt	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Nhịp nhanh	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+
Hiếu động	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+
Chậm PTTVĐ	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	NA
Chậm ngôn ngữ	+	+	+	-	-	+	-	-	NA	-	+	-	-	+	+	NA
Hẹp hộp sọ	-	-	+	-	-	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Co giật	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Chậm lớn	-	-	+	-	-	NA	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+
Rối loạn tiêu hóa	-	-	-	+	-	+	-	-	NA	-	+	+	-	-	+	-
Tiền sử gia đình	-	+	-	+	-	-	NA	NA	NA	-	NA	NA	-	-	-	-
TRAb	+	+	+	+	NA	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+
Điều trị	ATD	ATD	ATD	ATD/RI	ATD	ATD	ATD	ATD	ATD	ATD	ATD	ATD	ATD	ATD	ATD	ATD

ATD: thuốc kháng giáp trạng, RI: iod phóng xạ

Từ các báo cáo đã tổng hợp và ba trường hợp cường giáp của mình. Chúng tôi nhận thấy trẻ nhỏ dưới 4 tuổi mắc cường giáp có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng với các triệu chứng không đặc hiệu như người lớn dẫn đến chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị; bởi trẻ thường đi khám nhiều chuyên khoa khác nhau vì các lý do như tiêu chảy, chậm nói, chậm tăng cân... Việc chẩn đoán và điều trị muộn có thể dẫn đến các biến chứng không thể hồi phục như hẹp hộp sọ gây chậm phát triển tâm thần vận động, ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe và cuộc sống của trẻ. Trong thực tế lâm sàng, 3 bệnh nhi của chúng tôi đều chỉ được chẩn đoán sau một khoảng thời gian khá dài biểu hiện bệnh. Trường hợp 1, trẻ được đưa đi khám khi gia đình thấy cổ trẻ to bất thường và mắt lồi dần. Trường hợp 2 gia đình đưa trẻ đi khám vì chảy mũi, tình cờ các bác sĩ phát hiện nhịp tim trẻ rất nhanh 150 - 160 lần/phút, kết hợp với triệu chứng lồi mắt và được chẩn đoán bệnh. Trước đó trẻ đã đi khám rất nhiều lần vì đi ngoài phân lỏng, chậm tăng cân với chẩn đoán rối loạn tiêu hóa. Trường hợp 3 đi khám tại Bệnh viện Nhi Trung ương vì lồi mắt tăng dần, nghịch nhiều và được chẩn đoán bệnh.

Cả ba trường hợp chúng tôi báo cáo đều có nhịp tim nhanh tại thời điểm chẩn đoán. Trong thực hành lâm sàng, nếu các bác sĩ có ghi nhận trẻ có nhịp tim nhanh mà không thể giải thích bằng các chẩn đoán hoặc tình trạng liên quan khác thì cần nghĩ đến cường giáp mặc dù không thấy các triệu chứng điển hình khác. Khi đó, cần làm xét nghiệm hormone giáp để xác định chẩn đoán. Trường hợp 1 sau đó đã xuất hiện tình trạng block nhĩ thất cấp 1 và nhịp tim chỉ còn 88 lần/phút. Chúng tôi không tìm được báo cáo nào về tình trạng block nhĩ thất ở bệnh nhi mắc cường giáp, song có rất nhiều báo cáo ca bệnh về các trường hợp block nhĩ thất ở các mức độ khác nhau trên bệnh nhân người lớn mắc

cường giáp. Các cơ chế bệnh sinh đã được chứng minh bao gồm: tổn thương vi mô tổ chức cơ tim khi phơi nhiễm lâu với nồng độ cao hormone tuyến giáp gây tổn thương nút nhĩ thất không hồi phục (được chứng minh qua tử thi); cơ chế trực tiếp hoại tử tế bào cơ tim gây phì đại, xơ hóa tế bào cơ tim; hoặc các tự kháng thể khác trong bệnh lý tự miễn như anti Ro, anti La tấn công trực tiếp tế bào cơ tim gây viêm cơ tim lặp đi lặp lại.⁶ Trường hợp 1 của chúng tôi chưa từng sử dụng thuốc chẹn beta giao cảm.

Ba trường hợp trong báo cáo của chúng tôi đều có nồng độ FT4 và TRAb rất cao tại thời điểm chẩn đoán. Theo nghiên cứu của Kaguelidou F và cộng sự năm 2008, nồng độ TRAb cao hơn có ý nghĩa ở trẻ dưới 5 tuổi so với trẻ trên 5 tuổi, ở những bệnh nhân có biểu hiện ban đầu nặng hơn ở những bệnh nhân có biểu hiện nhẹ hơn.⁷ Trong ba trường hợp có hai trẻ có bướu cổ và hình ảnh siêu âm tuyến giáp to lan tỏa, một trường hợp hình ảnh siêu âm tuyến giáp bình thường. Bướu cổ không phải là triệu chứng thường gặp trong cường giáp ở trẻ nhỏ và siêu âm tuyến giáp có thể bình thường ở khoảng 10% bệnh nhi cường giáp.⁴

Hai trong ba trẻ đã nhiễm SAR-CoV-2 ở mức độ nhẹ trước khi chẩn đoán cường giáp. Một trẻ có kháng thể kháng SAR-CoV-2 âm tính. Một số báo cáo trên thế giới đã chỉ ra nguy cơ khởi phát cường giáp sau nhiễm covid, có liên quan đến thụ thể ACE2, IL-6 và một vài yếu tố miễn dịch khác.⁸

Cả ba trường hợp trong báo cáo của chúng tôi và các trẻ cường giáp trong báo cáo mà Yo và cộng sự đã tổng hợp đều được điều trị bằng ATD. Ba bệnh nhân đều cải thiện chức năng tuyến giáp và bình giáp sau 3 - 8 tuần. Điều này phù hợp với các khuyến cáo trên thế giới về việc lựa chọn đầu tay trong điều trị cường giáp ở trẻ em là nhóm MMI và tiên lượng tiến triển bệnh trong thời gian gần.^{1,9} Tuy nhiên, liệu thuốc

thiamazole mà chúng tôi sử dụng theo hướng dẫn của Hội Tuyến giáp Hoa Kỳ năm 2011, có xu hướng cao hơn so với liều được khuyến cáo trong hướng dẫn mới nhất về điều trị cường giáp ở trẻ em.¹⁰ Theo guideline của Hội Tuyến giáp Châu Âu 2022 thì liều thiamazole khởi đầu nên từ 0,15 - 0,5 mg/kg/ngày.⁹ Đây là điểm khác biệt và cần cập nhật ở những ca cường giáp trong tương lai. ATD là thuốc được lựa chọn đầu tay trong điều trị cường giáp ở bệnh nhi và có thể điều trị kéo dài, kể cả khi tái phát cho đến tuổi trưởng thành.⁹

Báo cáo của chúng tôi mới dừng ở giai đoạn chẩn đoán và điều trị ban đầu. Do vậy cần có đánh giá và theo dõi lâu dài với nhóm chẩn đoán cường giáp ở trẻ dưới 4 tuổi. Cụ thể trẻ nên được tái khám 4 tuần/lần trong 3 tháng đầu, sau đó là 2 - 3 tháng/lần trong những tháng tiếp theo tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng của bệnh cũng như các tác dụng phụ có thể gặp khi dùng thuốc. Các xét nghiệm cần thực hiện là đo nồng độ FT4, TSH, TRAb, đếm số lượng bạch cầu hạt và nồng độ transamine máu nhằm đánh giá tiến triển bệnh và phát hiện kịp thời biến chứng hạ bạch cầu hạt và suy gan do thuốc kháng giáp trạng tổng hợp. Thời gian điều trị nên từ 3 - 5 năm và chỉ dừng ATD khi TRAb ở giới hạn bình thường trong vài tháng.⁹

IV. KẾT LUẬN

Triệu chứng lâm sàng của cường giáp ở trẻ nhỏ dưới 4 tuổi rất đa dạng và không đặc hiệu; các bác sỹ nhi khoa nói chung đều cần hiểu rõ để chỉ định xét nghiệm nhằm chẩn đoán chính xác, giúp trẻ được điều trị sớm, tránh các biến chứng nặng nề như chậm phát triển ngôn ngữ, tâm thần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Madhukar M. Graves Disease in Childhood. In: Vanishri G, Robert G, eds *Graves'*

Disease. Rijeka: IntechOpen; 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.97569>. Published December 1, 2021. Accessed August 14, 2022.

2. Lavard L, Ranlov I, Perrild H, et al. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988, A nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 1994; 130: 565-568. doi:10.1530/eje.0.1300565.

3. Havgaard KR, Smedegård AM, Hansen D. Increasing Incidence of Juvenile Thyrotoxicosis in Denmark: A Nationwide Study, 1998-2012. *Hormone Research in Paediatrics*. 2015; 84(2): 102-107. doi:10.1159/000430985.

4. Léger J, Kaguelidou F, Alberti C, et al. Graves' disease in children. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 28(2): 233-243. doi:10.1016/j.beem.2013.08.008.

5. Yo HH, Eun CC, Sin-Ae P. A 3-year-old girl with Graves' disease with literature review. *Ann Pediatr Endocrinol Meta*. 2014; 19(3): 154-158. doi:10.6065/apem.2014.19.3.154.

6. Osman F, Ayuk J, Dale J, et al. Thyrotoxicosis with heart block. *J R Soc Med*. 2001; 94(7): 346-8. doi:10.1177/014107680109400708.

7. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(10): 3817-26. doi:10.1210/jc.2008-0842.

8. Ghareebian H, Mariash C. COVID-19-Induced Graves' Disease. *Cureus* 2022; 14(2): e22260. doi:10.7759/cureus.22260.

9. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2022 Jan 1; 11(1): e210073. doi:10.1530/ETJ-21-0073.

10. Rebecca SBC, Henry BB, David SC, Association of Clinical Endocrinologists. et al. Hyperthyroidism and other causes of Thyroid. 2011 Jun; 21(6): 593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417. thyrotoxicosis management guidelines of the American Thyroid Association and American

Summary

GRAVES' DISEASE IN BOYS YOUNGER THAN 4 YEARS OLD: CASE SERIES REPORT

Graves' disease, the main cause of hyperthyroidism, is a rare disease in children under 4 years of age, especially boys, with diverse clinical manifestations. Hyperthyroidism in young children, if not recognized and treated, can seriously affect growth and development. We report three cases of Graves' disease in young males diagnosed at 44 months, 31 months and 44 months old, respectively. Cases 1 and 2 had grade II goiter, case 3 had no goiter. All three children had exophthalmos and tachycardia at diagnosis. Case 1 subsequently developed first-degree atrioventricular block. Two of three children had been infected with SARS-CoV-2 before being diagnosed Graves' disease (case 1 and 3). The investigations showed elevated concentrations of triiodothyronine (T3) and free thyroxine (FT4). Serum levels of T3 were 7.49; 7.92 and 10 nmol/L, respectively, serum levels of FT4 were 70.7; 104.8 and 86.6 pmol/L, respectively. Thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were decreased: 0.01; 0.04 and 0.005 mIU/L, respectively. Thyroid-stimulating hormone receptor autoantibody (TRAb) levels were 40; 22.2 and 11.6 U/L, respectively. Thyroid ultrasound showed diffuse thyroid enlargement in cases 1 and 2, normal in case 3. All three children were treated with antithyroid drugs and responded to treatment within the first few months of treatment.

Keywords: Graves' disease, young children, boys.