

CƯỜNG GIÁP KHÔNG LIÊN QUAN ĐẾN CƠ CHẾ TỰ MIỄN DO ĐỘT BIẾN HOẠT HÓA GEN *TSHR*: BÁO CÁO CA BỆNH

Nguyễn Hoàng Lan và Vũ Chí Dũng✉

Bệnh viện Nhi Trung ương

Cường giáp không liên quan đến cơ chế tự miễn (non-autoimmune hyperthyroidism, NAH) là bệnh lý hiếm gặp do các đột biến hoạt hóa gen mã hóa thụ thể hormone kích thích tuyến giáp (TSHR). Phần lớn các dữ liệu hiện nay về bệnh chủ yếu đến từ các báo cáo ca bệnh và các nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ do số lượng người bệnh được ghi nhận trên thế giới còn hạn chế. Chúng tôi báo cáo trường hợp trẻ nữ 2 tuổi xuất hiện lồi mắt từ 7 tháng tuổi, sau đó xuất hiện run đầu chi, nhịp tim nhanh và tăng cân kém. Xét nghiệm cho thấy cường giáp rõ với TSH < 0,005 mIU/L, FT4 > 100 pmol/L và T3: 9,31 nmol/L, trong khi các kháng thể tự miễn tuyến giáp đều âm tính. Tiền sử gia đình ghi nhận nhiều thành viên mắc cường giáp qua nhiều thế hệ, gợi ý kiểu di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Phân tích di truyền phát hiện biến thể dị hợp tử c.1514G>A (p.Ser505Asn) trên gen *TSHR*, được phân loại là biến thể có khả năng gây bệnh. Người bệnh được điều trị bằng methimazole và propranolol, đáp ứng tốt với cải thiện triệu chứng lâm sàng và các chỉ số chức năng tuyến giáp sau 15 tháng theo dõi. Trường hợp này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc hướng tới nguyên nhân di truyền ở trẻ có biểu hiện cường giáp khởi phát sớm, đặc biệt khi các xét nghiệm tự miễn âm tính và có tiền sử gia đình phù hợp.

Từ khoá: Cường giáp không liên quan đến cơ chế tự miễn, *TSHR*, cường giáp không tự miễn có tính chất gia đình.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cường giáp không liên quan đến cơ chế tự miễn (non-autoimmune hyperthyroidism, NAH) là một bệnh lý hiếm gặp, do các đột biến dòng mầm của gen mã hóa thụ thể hormon kích thích tuyến giáp (*TSHR*).¹ Không giống bệnh Basedow, cơ chế bệnh sinh của NAH không liên quan đến tự kháng thể kích thích thụ thể TSH mà xuất phát từ sự tự hoạt hóa của thụ thể TSH, dẫn đến tăng tổng hợp và bài tiết hormone tuyến giáp một cách tự chủ.² NAH có thể xuất hiện dưới dạng lẻ tẻ (sporadic non-autoimmune hyperthyroidism) hoặc có tính chất gia đình (familial non-autoimmune hyperthyroidism - FNAH).³ Đây là bệnh lý rất hiếm gặp ở trẻ em,

đặc biệt trong giai đoạn nhũ nhi. Biểu hiện lâm sàng đa dạng ngay cả với các thành viên trong gia đình, từ cường giáp dưới lâm sàng đến cường giáp nặng với ảnh hưởng rõ rệt lên tăng trưởng, phát triển thần kinh và tim mạch.^{4,5} Do triệu chứng lâm sàng tương tự bệnh Basedow nhưng các xét nghiệm tự miễn thường âm tính, việc chẩn đoán bệnh có thể gặp nhiều khó khăn nếu không nghĩ tới nguyên nhân di truyền. Chúng tôi báo cáo một trường hợp cường giáp khởi phát từ giai đoạn nhũ nhi do đột biến hoạt hóa gen *TSHR* c.1514G>A (p.Ser505Asn), nhằm nhấn mạnh vai trò của tiền sử gia đình và xét nghiệm di truyền trong chẩn đoán nguyên nhân cường giáp khởi phát sớm ở trẻ em.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Trẻ nữ 2 tuổi, con thứ 1, sinh non 35 tuần tuổi thai, cân nặng sơ sinh 3000 g. Tiền sử chu sinh và phát triển vận động trước đó chưa

Tác giả liên hệ: Vũ Chí Dũng

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dungvu@nch.gov.vn

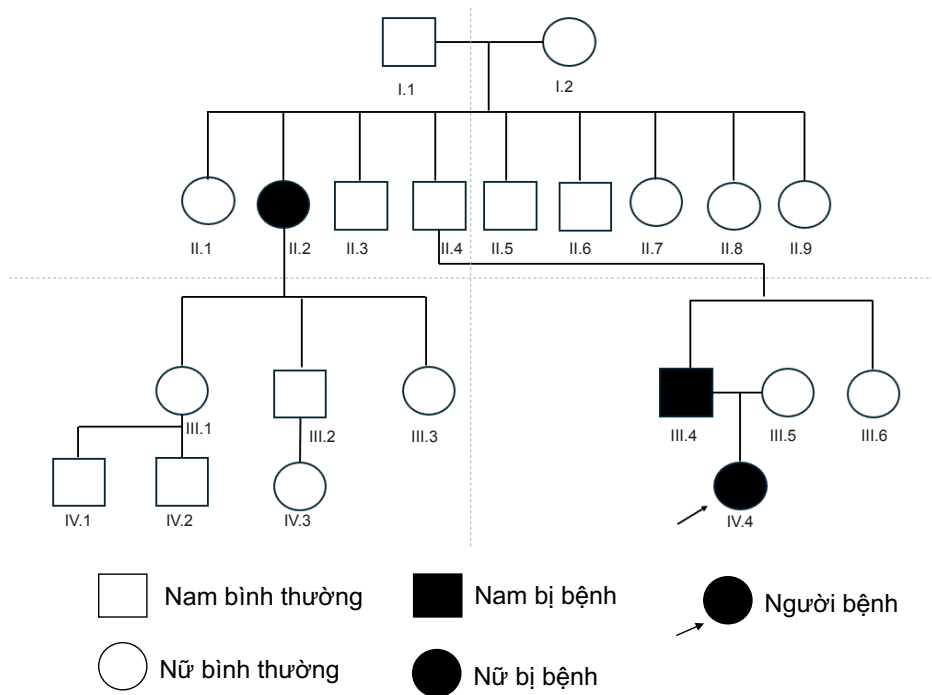
Ngày nhận: 13/06/2026

Ngày được chấp nhận: 24/06/2026

ghi nhận bất thường. Khoảng 7 tháng tuổi, gia đình nhận thấy trẻ xuất hiện lòi mắt hai bên. Ba tháng sau, trẻ xuất hiện thêm các triệu chứng run tay, nhịp tim nhanh và tăng cân kém nên được đưa đến khám tại Bệnh viện Nhi Trung ương khi 10 tháng tuổi.

Tiền sử gia đình ghi nhận bố trẻ (III.4 – quan

hệ bậc 1) được chẩn đoán cường giáp từ năm 5 tuổi và hiện đã điều trị ổn định. Ngoài ra, một thành viên thuộc họ hàng bậc 3 so với người bệnh (II.2) cũng có tiền sử cường giáp. Phả hệ cho thấy bệnh xuất hiện ở nhiều thế hệ liên tiếp, gợi ý kiểu di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. (Hình 1)



Hình 1. Phả hệ gia đình

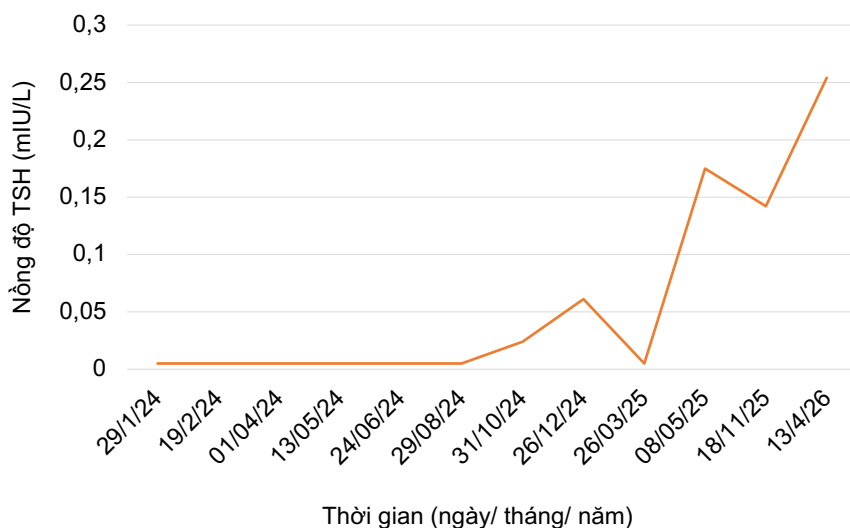
Tại thời điểm nhập viện, trẻ tỉnh táo, tiếp xúc tốt. Cân nặng 7 kg (khoảng bách phân vị thứ 5), chiều dài 72 cm (bách phân vị thứ 50), BMI 13,5 kg/m² (dưới bách phân vị thứ nhất). Khám lâm sàng ghi nhận lòi mắt hai bên, tay ẩm, tăng tiết mồ hôi và nhịp tim 180 lần/phút. Trẻ có dị dạng lõm ngực bẩm sinh và tuyến giáp không to rõ trên lâm sàng.

Xét nghiệm nội tiết cho thấy tình trạng cường giáp rõ rệt với TSH < 0,005 mIU/L (0,7 – 6,4), FT4 > 100 pmol/L (14 – 23) và T3 9,31 nmol/L (1,1 – 4,18). Các xét nghiệm tự miễn tuyến giáp đều âm tính, bao gồm anti-thyroglobulin 21,2 UI/mL (< 115), anti-TPO 9,42 UI/mL (< 34) và TRAb 0,987 U/L (< 1,22). Công thức máu và

chức năng gan trong giới hạn bình thường.

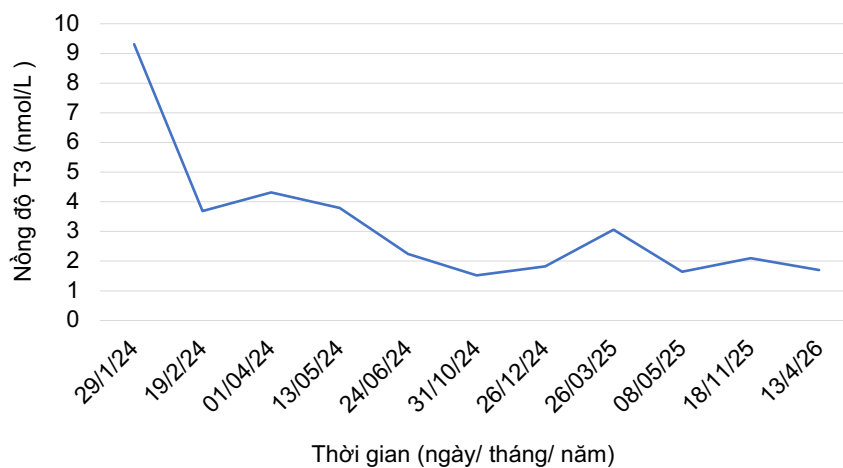
Siêu âm tuyến giáp ghi nhận tuyến giáp to lan tỏa, nhu mô giảm âm không đồng nhất và tăng tưới máu trên Doppler màu. Siêu âm tim phát hiện hở van hai lá nhẹ. Điện tâm đồ ghi nhận nhịp nhanh xoang, không phát hiện rối loạn nhịp tim.

Dựa trên biểu hiện cường giáp rõ rệt kết hợp các xét nghiệm tự miễn âm tính, người bệnh được chẩn đoán cường giáp không tự miễn và được điều trị bằng methimazole liều 0,4 mg/kg/ngày kết hợp propranolol 2 mg/kg/ngày. Trong quá trình theo dõi, gia đình có thời điểm tự ngừng thuốc, sau đó trẻ tiếp tục được quản lý và điều trị ngoại trú định kỳ (Biểu đồ 1, 2, 3).

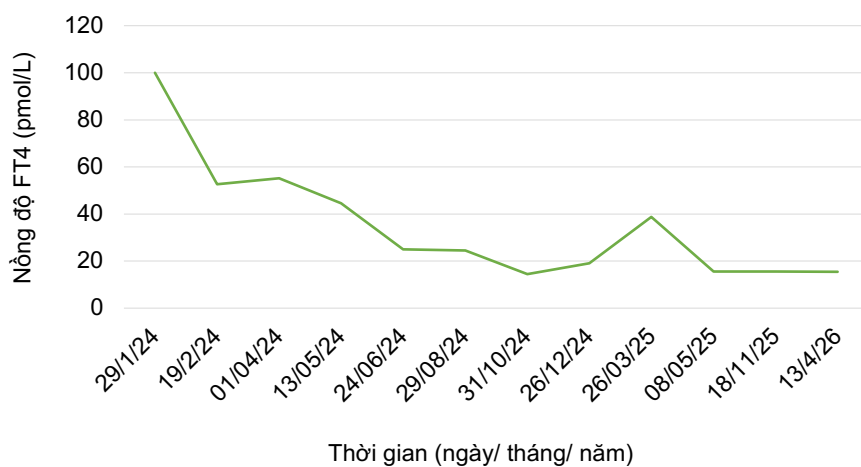


Biểu đồ 1. Sự thay đổi nồng độ TSH sau điều trị

Ngày 26/3/2025: gia đình tự ngừng thuốc cho trẻ nên nồng độ TSH bắt đầu bị ức chế



Biểu đồ 2. Sự thay đổi nồng độ T3 sau điều trị

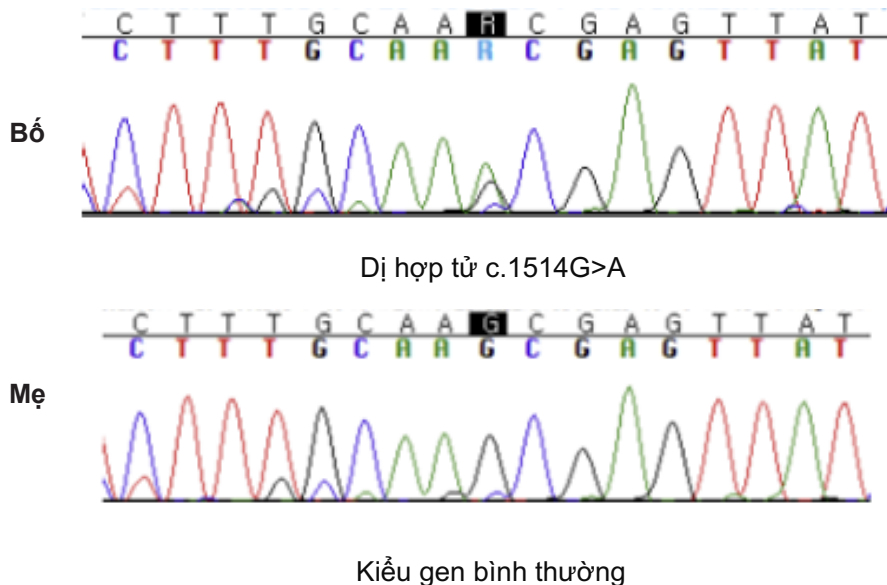


Biểu đồ 3. Sự thay đổi nồng độ FT4 sau điều trị

Do bệnh khởi phát từ rất sớm, xét nghiệm kháng thể âm tính và có tiền sử gia đình nhiều người mắc cường giáp, người bệnh được chỉ định phân tích di truyền. DNA hệ gen được tách chiết từ máu ngoại vi chống đông EDTA. Giải trình tự exome được thực hiện bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) sử dụng bộ xGen™ Exome Hybridization Panel trên hệ thống NovaSeq 6000Dx (2 × 150 bp). Các trình tự thu được được so sánh với bộ gen tham chiếu GRCh37/hg19 để phân tích biến thể. Những biến thể có ý nghĩa lâm sàng được xác nhận bằng phương pháp giải trình tự Sanger. Kết quả phát hiện biến thể dị hợp tử c.1514G>A trên gen *TSHR*, dẫn đến thay

thế acid amin p.Ser505Asn. Biến thể này được phân loại là có khả năng gây bệnh và di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường. Xét nghiệm di truyền trong gia đình cho thấy người bố mang cùng biến thể trên gen *TSHR* (Hình 2).

Sau 15 tháng theo dõi điều trị, các triệu chứng lâm sàng cải thiện đáng kể. Nhịp tim giảm dần về giới hạn bình thường theo tuổi, tình trạng run đầu chi giảm rõ. Xét nghiệm chức năng tuyến giáp cho thấy FT4 giảm từ trên 100 pmol/L xuống 15,4 pmol/L và T3 giảm từ 9,31 xuống 1,7 nmol/L. TSH vẫn còn bị ức chế kéo dài nhưng đã tăng lên 0,254 mIU/L tại lần đánh giá gần nhất.



Hình 2. Kết quả giải trình tự Sanger của bố và mẹ người bệnh. Bố mang biến thể dị hợp tử c.1514G>A (p.Ser505Asn) trên gen *TSHR*, trong khi không phát hiện biến thể này ở mẹ

III. BÀN LUẬN

FNAH đầu tiên được mô tả vào năm 1982,⁶ còn được gọi là tăng sản tuyến giáp nhiễm độc di truyền (hereditary toxic thyroid hyperplasia). Bệnh được di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường và gây ra bởi các đột biến hoạt hóa gen *TSHR*, dẫn đến hoạt hóa liên tục thụ thể TSH trên toàn bộ các tế bào tuyến giáp.²

Bệnh được đặc trưng bởi tiền sử gia đình với kiểu di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, không có các dấu hiệu lâm sàng (bệnh lý về mắt hoặc bệnh lý về da) hoặc cận lâm sàng của bệnh tự miễn tuyến giáp. Bệnh thường biểu hiện bằng bướu giáp lan tỏa ở trẻ em, tiến triển thành bướu giáp đa nhân ở tuổi trưởng thành. Tuổi khởi phát và mức độ cường giáp rất thay

đổi, từ giai đoạn sơ sinh đến tuổi trưởng thành muộn, với biểu hiện từ cường giáp dưới lâm sàng đến nặng.³ Đối với ca bệnh của chúng tôi có nhiều đặc điểm gợi ý FNAH. Thứ nhất, bệnh khởi phát từ giai đoạn nhũ nhi, sớm hơn nhiều so với độ tuổi thường gặp của bệnh Basedow ở trẻ em. Thứ hai, toàn bộ các xét nghiệm tự miễn tuyến giáp đều âm tính. Thứ ba, tiền sử gia đình ghi nhận ít nhất ba thành viên thuộc nhiều thế hệ khác nhau mắc cường giáp, phù hợp với kiểu di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Biểu hiện lâm sàng ở người bệnh của chúng tôi tương tự với trường hợp người bệnh nữ 12,3 tuổi, được chẩn đoán ở thời điểm 11 tháng tuổi.⁷ Tuy nhiên, diễn biến bệnh có sự khác biệt đáng kể so với trường hợp người bệnh nam 6,6 tuổi khởi phát từ giai đoạn sơ sinh, mặc dù cả hai đều mang cùng đột biến dòng mầm *TSHR*, như được mô tả bởi Holzapfel và cộng sự.⁸ Kết quả phân tích di truyền ở người bệnh phát hiện biến thể dị hợp tử c.1514G>A (p.Ser505Asn) trên gen *TSHR*. Biến thể này đã được báo cáo ở các người bệnh cường giáp không tự miễn có tính chất gia đình và được xếp vào nhóm đột biến hoạt hóa của thụ thể TSH.² Vị trí Ser505 nằm trong vùng xuyên màng của thụ thể TSH, có vai trò quan trọng trong việc duy trì trạng thái bất hoạt của thụ thể. Sự thay thế serine bằng asparagine làm thay đổi cấu hình không gian của thụ thể, dẫn đến hoạt hóa liên tục con đường tín hiệu phụ thuộc AMP vòng ngay cả khi không có sự gắn kết của TSH. Hậu quả là tế bào nang giáp tăng sinh và tăng tổng hợp hormone tuyến giáp một cách tự chủ, gây nên tình trạng cường giáp kéo dài.⁹

Nhiều nghiên cứu cho thấy cùng một đột biến hoạt hóa *TSHR* có thể biểu hiện lâm sàng rất khác nhau giữa các cá thể trong cùng gia đình.^{3,4} Trong gia đình của người bệnh, người bố được chẩn đoán cường giáp từ năm 5 tuổi và đã phải phẫu thuật tuyến giáp, trong khi người bệnh xuất hiện triệu chứng ngay từ giai

đoạn nhũ nhi. Điều này gợi ý rằng ngoài đột biến gen chính, các yếu tố khác như chế độ ăn uống (lượng iod nạp vào), các yếu tố di truyền khác hoặc yếu tố môi trường có thể làm thay đổi cách bệnh biểu hiện trên lâm sàng. Tuy nhiên, sự xuất hiện bệnh ở nhiều thế hệ liên tiếp với độ tuổi khởi phát sớm là đặc điểm điển hình của cường giáp không tự miễn có tính chất gia đình.

Một điểm đáng chú ý ở người bệnh là biểu hiện lòi mắt hai bên mặc dù các xét nghiệm tự miễn tuyến giáp đều âm tính. Lòi mắt thường được xem là dấu hiệu đặc trưng của bệnh Basedow do cơ chế tự miễn tại tổ chức hốc mắt. Một số trường hợp cường giáp không tự miễn có tính chất gia đình (FNAH) cũng đã được ghi nhận xuất hiện lòi mắt mức độ nhẹ đến trung bình, mặc dù tỷ lệ gặp thấp.¹⁰ Cơ chế hiện chưa được hiểu đầy đủ nhưng có thể liên quan đến tác động kéo dài của tình trạng nhiễm độc giáp lên mô mềm quanh hốc mắt hoặc sự biểu hiện của TSHR tại các nguyên bào sợi hốc mắt.² Do đó, sự hiện diện của lòi mắt không loại trừ chẩn đoán FNAH, đặc biệt khi các xét nghiệm tự miễn âm tính và có tiền sử gia đình phù hợp.

Về điều trị, thuốc kháng giáp tổng hợp thường giúp kiểm soát hiệu quả tình trạng nhiễm độc giáp trong giai đoạn đầu nhưng không tác động lên cơ chế bệnh sinh cơ bản là sự hoạt hóa tự chủ của thụ thể TSH. Vì vậy, nguy cơ tái phát sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc rất cao. Trong trường hợp của chúng tôi, các chỉ số FT4 và T3 cải thiện rõ rệt sau điều trị methimazole, tuy nhiên TSH vẫn bị ức chế kéo dài và đã giảm trở lại khi gia đình tự ý ngừng thuốc. Diễn biến này phù hợp với đặc điểm tự nhiên của FNAH và cho thấy sự cần thiết của việc theo dõi lâu dài cũng như tuân thủ điều trị chặt chẽ.

Theo khuyến cáo của Hiệp hội Tuyến giáp châu Âu, điều trị triệt để bằng phẫu thuật cắt

tuyến giáp toàn bộ hoặc điều trị iod phóng xạ nên được cân nhắc ở những người bệnh FNAH có cường giáp kéo dài hoặc tái phát nhằm ngăn ngừa các biến chứng lâu dài trên tim mạch, chuyển hóa và phát triển thể chất.³ Tuy nhiên, ở trẻ nhỏ, đặc biệt trong những năm đầu đời, việc lựa chọn thời điểm can thiệp triệt để cần được cá thể hóa dựa trên tuổi, mức độ kiểm soát bệnh bằng thuốc và điều kiện theo dõi của gia đình. Trong trường hợp người bệnh của chúng tôi, đáp ứng điều trị nội khoa hiện tại tương đối tốt nên tiếp tục theo dõi sát và đánh giá định kỳ trước khi đưa ra quyết định điều trị triệt để.

Ca bệnh này nhấn mạnh giá trị của việc khai thác tiền sử gia đình một cách hệ thống ở trẻ có cường giáp khởi phát sớm. Trong bối cảnh cường giáp nặng xuất hiện ở trẻ nhỏ, các xét nghiệm kháng thể tuyến giáp âm tính và có nhiều thành viên gia đình mắc bệnh tương tự, cần nghĩ đến nguyên nhân do đột biến hoạt hóa gen *TSHR* và chỉ định xét nghiệm di truyền sớm. Chẩn đoán xác định không chỉ giúp lựa chọn chiến lược điều trị phù hợp mà còn có ý nghĩa quan trọng trong tư vấn di truyền và sàng lọc các thành viên có nguy cơ trong gia đình.

IV. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp cường giáp không tự miễn có tính chất gia đình khởi phát từ giai đoạn nhũ nhi do đột biến hoạt hóa gen *TSHR* c.1514G>A (p.Ser505Asn). Ca bệnh nổi bật bởi tuổi khởi phát rất sớm, các xét nghiệm tự miễn tuyến giáp âm tính và tiền sử gia đình nhiều thế hệ mắc cường giáp. Kết quả này cho thấy cần hướng tới nguyên nhân di truyền ở những trẻ có cường giáp khởi phát sớm, đặc biệt khi không có bằng chứng bệnh Basedow hoặc có tiền sử gia đình gợi ý kiểu di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Xét nghiệm di truyền đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định, tiên lượng và định hướng chiến lược điều trị lâu dài. Người bệnh FNAH

cần được theo dõi định kỳ chức năng tuyến giáp và các biến chứng tim mạch, chuyển hóa và phát triển thể chất. Điều trị triệt để bằng phẫu thuật hoặc iod phóng xạ nên được cân nhắc ở các trường hợp cường giáp kéo dài hoặc tái phát. Đồng thời, tư vấn di truyền và sàng lọc các thành viên có nguy cơ trong gia đình là cần thiết nhằm phát hiện sớm bệnh và tối ưu hóa chiến lược quản lý lâu dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Takahashi S, Nishihara E, Fukata S, Miyauchi A, Akamizu T. Familial Nonautoimmune Hyperthyroidism Due to a TSH Receptor Gene Pathogenic Variant. *JCEM Case Reports*. 2024;2(10):luae167. doi:10.1210/jcemcr/luae167
2. Hébrant A, van Staveren WCG, Maenhaut C, Dumont JE, Leclère J. Genetic hyperthyroidism: hyperthyroidism due to activating TSHR mutations. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(1):1-9. doi:10.1530/EJE-10-0775
3. Paschke R, Niedziela M, Vaidya B, Persani L, Rapoport B, Leclerc J. 2012 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Familial and Persistent Sporadic Non-Autoimmune Hyperthyroidism Caused by Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Germline Mutations. *Eur Thyroid J*. 2012;1(3):142-147. doi:10.1159/000342982
4. Suput Omladic J, Pajek M, Groselj U, et al. Central TSH Dysregulation in a Patient with Familial Non-Autoimmune Autosomal Dominant Hyperthyroidism Due to a Novel Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Disease-Causing Variant. *Medicina*. 2021;57(3):196. doi:10.3390/medicina57030196
5. Yamichannaiah C, Memon SS, Sarathi V, et al. Genotype-Phenotype Correlation in Germline TSH Receptor Activating Mutation Associated Hyperthyroidism: A Systematic Review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2025;103(2):119-

128. doi:10.1111/cen.15288

6. Thomas JS, Leclerc J, Hartemann P, et al. Familial hyperthyroidism without evidence of autoimmunity. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;100(4):512-518. doi:10.1530/acta.0.1000512

7. Führer D, Mix M, Wonerow P, Richter I, Willgerodt H, Paschke R. Variable phenotype associated with Ser505Asn-activating thyrotropin-receptor germline mutation. *Thyroid*. 1999;9(8):757-761. doi:10.1089/thy.1999.9.757

8. Holzapfel HP, Wonerow P, von Petrykowski W, Henschen M, Scherbaum WA, Paschke

R. Sporadic congenital hyperthyroidism due to a spontaneous germline mutation in the thyrotropin receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(11):3879-3884. doi:10.1210/jcem.82.11.4378

9. Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *N Engl J Med*. 1997;337(23):1675-1681. doi:10.1056/NEJM199712043372307

10. Grüters A. Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107 Suppl 5:S172-174. doi:10.1055/s-0029-1212178

Summary

FAMILIAL NON-AUTOIMMUNE HYPERTHYROIDISM CAUSED BY AN ACTIVATING TSHR MUTATION: A CASE REPORT

Non-autoimmune hyperthyroidism (NAH) is a rare disorder caused by activating mutations of the thyroid-stimulating hormone receptor (*TSHR*) gene. Current evidence on this disease is largely based on case reports and small series, reflecting the rarity of reported cases worldwide. We report the case of a 2-year-old girl who developed bilateral exophthalmos at 7 months of age, followed by tremor, tachycardia, and poor weight gain. Laboratory investigations revealed overt hyperthyroidism with a thyroid-stimulating hormone (TSH) level of < 0.005 mIU/L, free thyroxine (FT4) level > 100 pmol/L, and triiodothyronine (T3) level of 9.31 nmol/L, while thyroid autoantibodies were negative. Family history revealed multiple affected individuals with hyperthyroidism across successive generations, suggesting an autosomal dominant pattern of inheritance. Genetic analysis identified a heterozygous *TSHR* variant, c.1514G>A (p.Ser505Asn), which was classified as a likely pathogenic variant. The patient was treated with methimazole and propranolol and showed a favorable response, with improvement in thyroid function tests after 15 months of follow-up. This case highlights the importance of considering a genetic etiology in children presenting with early-onset hyperthyroidism, particularly in the presence of negative thyroid autoantibodies and a compatible family history.

Keywords: Non-autoimmune hyperthyroidism, *TSHR*, familial non-autoimmune hyperthyroidism.