

**HỘI CHỨNG ĐỀ KHÁNG HORMONE TUYẾN GIÁP:  
NHÂN HAI TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG HIẾM GẶP**

*Nguyễn Trúc Dung*

*Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh*

DOI: 10.47122/VJDE.2023.65.14

**ABSTRACT  
THYROID HORMONE  
RESISTANCE SYNDROME: REPORT  
OF TWO RARE CASES**

**Objective:** The syndrome of thyroid hormone resistance is characterized by a reduced responsiveness of target tissues to thyroid hormone due to mutations on the thyroid hormone receptor. **Method:** We report two cases of thyroid hormone resistance syndrome with the level of TSH that is not correlated with FT4 level. **Results:** The first case: Mutation c.938T>C (p.Met313Thr) located at THRβ exon 10. The second case: Mutation c.1348C > G (L450V) located at THRβ exon 11. **Conclusion:** When approaching a patient with non - specific hyperthyroid state and non - significant correlation between TSH and FT4 level, we should think about the syndrome of inappropriate secretion of TSH, including thyroid hormone resistance syndrome.

**Key words:** *Thyroid resistance syndrome, THRβ gene mutation*

**TÓM TẮT**

**Mục tiêu:** Hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp là một bệnh lý hiếm gặp đặc trưng bởi tình trạng giảm đáp ứng của mô đích với hormone tuyến giáp do đột biến gen tại thụ thể của hormone này. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hai trường hợp có hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp với biểu hiện lâm sàng không điển hình kèm sự bất tương hợp giữa nồng độ FT4 và TSH. **Kết quả:** Trường hợp 1: đột biến dị hợp tử c.938T > C (p.Met313Thr) trên exon 10 của gen THRβ. Trường hợp 2: đột biến dị hợp tử c.1348C > G

(L450V) trên exon 11 của gen THRβ. **Kết luận:** Tiếp cận với bệnh nhân có biểu hiện cường giáp không đặc hiệu, nồng độ TSH biến thiên không tương hợp với FT4, nên nghĩ đến hội chứng tăng tiết TSH không thích hợp trong đó có hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp, đồng thời tầm soát cho những thành viên trực hệ trong gia đình bệnh nhân.

**Từ khóa:** *Hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp, đột biến gen TRHB*

Tác giả liên hệ: Nguyễn Trúc Dung

Email: dr.trdung@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2023

Ngày phản biện khoa học: 4/8/2023

Ngày duyệt bài: 15/8/2023

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

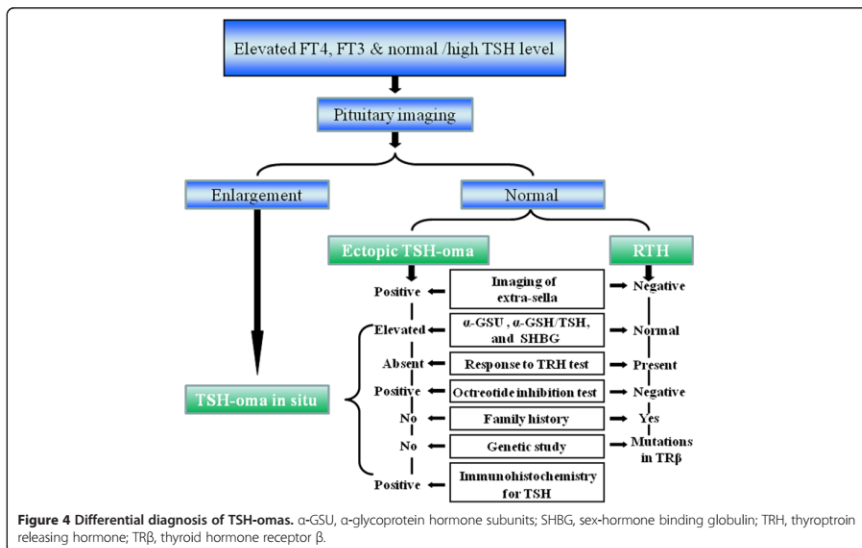
Hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp do tác giả Refetoff phát hiện lần đầu tiên vào năm 1967. Đây là một bệnh lý hiếm gặp, di truyền theo kiểu trội, có tính chất gia đình hoặc tản phát. Bệnh chỉ xảy ra trong 1/40.000 trẻ sinh sống. Sau Refetoff, có hơn 300 phá hệ và 1000 trường hợp được tìm thấy trên thế giới.<sup>(1)</sup> Bệnh đặc trưng bởi tình trạng giảm nhạy cảm hoặc giảm đáp ứng của mô đích với hormone tuyến giáp do đột biến gen tại thụ thể của hormone này (thyroid hormone receptor beta gene – THRβ gene), dẫn đến tăng nồng độ FT4 và FT3 trong máu nhưng nồng độ TSH lại tăng nhẹ hoặc trong giới hạn bình thường.<sup>(1,2)</sup>

Hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp gồm ba thể: thể đề kháng toàn bộ với hormone tuyến giáp (Generalized thyroid hormones resistance – GTHR), thể đề kháng hormone tuyến giáp tại tuyến yên (pituitary

thyroid hormone resistance – PTHR) và thể đề kháng hormone tuyến giáp ở ngoại biên (peripheral thyroid hormone resistance – PerTHR). Thể GTHR đã được mô tả lần đầu tiên vào năm 1967. Tám mươi phần trăm trường hợp đề kháng hormone tuyến giáp là thể GTHR, biểu hiện lâm sàng của thể này thường bình giáp, vài bệnh nhân có bướu giáp, chậm tăng trưởng, giảm khả năng tập trung, hội chứng tăng động và nhịp tim nhanh khi nghỉ. Bảy mươi phần trăm trong số những trường hợp báo cáo có tính chất gia đình và di truyền kiểu trội. Xét nghiệm sinh hóa cho thấy nồng độ T4, T3, FT4 tăng cao trong máu và nồng độ TSH bình thường hoặc tăng. Thể PTHR ít gặp hơn và thường biểu hiện lâm sàng cường giáp, khám thấy bướu giáp, xét nghiệm sinh hóa có gia tăng nồng độ hormone T4, T3 và nồng độ TSH bình thường hoặc tăng. Thể PerTHR hiếm gặp nhất so với hai thể còn lại. Bệnh nhân biểu hiện lâm sàng suy giáp, khám thấy

bướu giáp. Nồng độ hormone tuyến giáp tăng và nồng độ TSH trong giới hạn bình thường hoặc tăng. Ở thể này, sự nhạy cảm của mô ngoại biên giảm đối với hormone tuyến giáp so với mô tuyến yên. Tuy nhiên, sự phân biệt không rõ ràng do có sự thay đổi khác nhau về mức độ đề kháng tại tuyến yên và mô ngoại biên trên cùng một cá thể.<sup>(3)</sup>

Tiếp cận với bệnh nhân có hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp với biểu hiện lâm sàng đa dạng, không điển hình kèm nồng độ hormone tuyến giáp tăng cao trong máu, nồng độ TSH có thể bình thường hoặc tăng, các bác sĩ lâm sàng rất dễ chẩn đoán nhầm lẫn với bệnh Basedow do tính chất phổ biến của bệnh. Tuy nhiên, theo tác giả Minhqiang, khi tiếp cận một bệnh nhân có biểu hiện như trên, tác giả khuyến cáo cần phân biệt những nguyên nhân sau: u tuyến yên tiết TSH, u lạc chỗ tiết TSH và hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp. Vì vậy, tác giả đưa ra lưu đồ tiếp cận chẩn đoán như sau (xem hình 1)<sup>(4)</sup>



**Hình 1:** Lưu đồ tiếp cận với hội chứng tăng tiết TSH không thích hợp<sup>(4)</sup>

Tài liệu tham khảo: Song Mingqiang và cs: “Ectopic TSH-secreting pituitary tumor: a case report and review of prior cases” (2014)

Hai trường hợp lâm sàng đề kháng hormone tuyến giáp đến với chúng tôi trong hoàn cảnh bị chẩn đoán nhầm với hội chứng cường giáp do basedow và được điều trị kháng giáp tổng

hợp một thời gian khá dài nhưng không cải thiện triệu chứng và không có sự cải thiện về nồng độ hormone tuyến giáp. Việc chẩn đoán nhầm lẫn gây ảnh hưởng đến tâm lý của bệnh

nhân và người nhà, gây tri hoãn nhiều dự định của bệnh nhân trong tương lai, đó là chưa kể đến việc điều trị sai lệch có thể dẫn đến nhiều hậu quả không lường trước được. Trong những năm gần đây, có khoảng 12 trường hợp được ghi nhận tại Trung Quốc, có tính chất gia đình hoặc tản phát và thực tế cho thấy tại Việt Nam, chưa có trường hợp nào được ghi nhận trong y văn.<sup>(1)</sup>

Chính vì những lý do nêu trên, chúng tôi trình bày hai trường hợp lâm sàng liên quan đến hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp với mong muốn hỗ trợ cho bác sĩ lâm sàng biết bên cạnh những bệnh lý tuyến giáp cơ bản thường gặp như Basedow, bướu giáp đa nhân hóa độc, viêm giáp, ... còn có những bệnh lý hiếm khác gặp đặc biệt khi có sự bất tương hợp giữa nồng độ FT4 và TSH.

**II. ĐỐI TƯỢNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**Ca lâm sàng 1:**

**Bệnh sử:** Bệnh nhân nữ 12 tuổi nhập viện vào tháng 9 năm 2018 vì hội hộp đánh trống ngực. Năm 2012, ba mẹ nhận thấy cổ bệnh nhân to dần. Năm 2015, bệnh nhân không tăng cân thêm. Năm 2017, bệnh nhân cảm thấy hồi hộp, đánh trống ngực, mệt nhiều nên nhập viện Nhi Đồng I vào tháng 6/2017. Tại thời điểm 2017, các xét nghiệm sinh hóa của bệnh nhân là: TSH: 5,77 mIU/l (0,35-4,94), fT4: 41,83 pmol/L (9-19), TRAb: 3,09 (<=1,22 IU/L). Bệnh nhân được chẩn đoán cường giáp và bắt đầu được điều trị Thyrozol 5 mg/ngày. Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp của bệnh nhân trong thời gian theo dõi tại bệnh viện nhi hạng 1 có khoa nội tiết như sau (xem bảng 1):

*Bảng 1: Xét nghiệm chức năng tuyến giáp và chế độ điều trị theo thời gian*

Thời gian	26/6/2017	24/7/2017	21/8/2017	16/10/2017
FT4 (pmol/L)	41,83	28,70	21,24	20,47
TSH (mIU/L)	5,77	16,33	>100	133,5
Điều trị	Methimazol 5 mg/ng	Methimazol 5 mg/ng	Methimazol 3,75 mg/ng	Methimazol 5 mg/ng

Sau 4 tháng điều trị tại bệnh viện nhi hạng 1 có khoa nội tiết, bệnh nhân không giảm hồi hộp đánh trống ngực, bệnh nhân không tăng cân dù ăn uống đầy đủ. Nhận xét về xét nghiệm chức năng tuyến giáp ghi nhận nồng độ FT4 giảm dần theo thời gian do tác dụng của kháng giáp tổng hợp ức chế quá trình tổng hợp hormone tuyến giáp. Tuy nhiên, nồng độ TSH thay vì trở về giới hạn bình thường lại tăng cao bất thường qua mỗi tháng.

Bệnh nhân tự ngưng thuốc trong khoảng thời gian từ tháng 11 năm 2017 đến tháng 2 năm 2018. Từ tháng 3 năm 2018, bệnh nhân hồi hộp đánh trống ngực nhiều hơn trước nên đến khám tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương, bệnh nhân được chẩn đoán cường giáp. Kết quả xét nghiệm về chức năng tuyến giáp và chế độ điều trị của bệnh nhân như sau (xem bảng 2):

**Bảng 2:** Xét nghiệm chức năng tuyến giáp và chế độ điều trị theo thời gian

Thời gian	19/3/2018	26/3/2018	24/4/2018	11/5/2018	8/6/2018	3/8/2018
FT4 (pmol/L)	34,25	32,89	27,9	24,87	19,3	17,96
TSH (mIU/L)	4,029	9,83	5,07	14,68	46,68	69,25
Điều trị	Thiamazol 5 mg/ngày Bisoprolol 2,5 mg/ngày	Thiamazol 7,5 mg/ng	Thiamazol 7,5 mg/ng	Thiamazol 10 mg/ng	Thiamazol 5 mg/ng Propanolol 20 mg/ng	Thiamazol 2,5 mg/ng Propanolol 30 mg/ng

Sau 6 tháng điều trị tại bệnh viện này, bệnh nhân cũng không giảm hội chứng đánh trống ngực, không tăng cân. Nhận xét về kết quả xét nghiệm chức năng tuyến giáp cho thấy nồng độ FT4 giảm dần qua mỗi tháng do hiệu quả ức chế quá trình tổng hợp hormone tuyến giáp của kháng giáp tổng hợp. Tuy nhiên, nồng độ TSH thay vì nằm trong giới hạn bình thường lại có xu hướng tăng cao bất thường theo thời gian.

**Tiền căn:**

Bệnh nhân chưa có kinh nguyệt.

Trong gia đình, mẹ không có tiền căn phát hiện bướu giáp, cha của bệnh nhân không tiền căn phát hiện bướu giáp.

**Khám lâm sàng:**

Bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, mạch 150 lần/phút, huyết áp 100/60 mmHg, nhịp thở 20 lần/phút, không sốt. Chiều cao 147 cm, cân nặng 27 kg, khám ghi nhận da bệnh nhân ẩm, ẩm, tuyến giáp to lan tỏa, mật độ chắc, không nhân giáp, không âm thổi tại tuyến giáp, không lồi mắt, không ghi nhận dấu hiệu plumber nail, không ghi nhận dấu hiệu phù niêm trước xương chày. Khám thị trường chưa ghi nhận bất thường, phân độ Tanner độ I (BI-PI).

**Xét nghiệm cận lâm sàng:**

Chức năng tuyến giáp (tháng 9 năm 2018)

FT4: 30,74 pmol/L (9-19), TSH: 7,72 mIU/L (0,35-4,94), TRAb: <0,3 IU/L (<1,22)

Chúng tôi nhận thấy nồng độ FT4 và nồng độ TSH đều cùng tăng, không phù hợp với hội chứng cường giáp do bệnh lý tại tuyến giáp. Xét nghiệm TRAb cũng giúp loại trừ Basedow là một bệnh lý tuyến giáp thường gặp.

Siêu âm tuyến giáp:

Thùy phải kích thước 28x19x52 mm,

không có nhân tại thùy phải tuyến giáp

Thùy trái kích thước 21x16x50 mm, không có nhân tại thùy trái tuyến giáp

Eo giáp kích thước 6 mm

Siêu âm tuyến giáp cùng chức năng tuyến giáp không phù hợp giúp loại nguyên nhân cường giáp do bướu giáp đa nhân hoặc nhân độc giáp

Tổng kết các triệu chứng lâm sàng và xu hướng thay đổi xét nghiệm chức năng tuyến giáp tại các bệnh viện trên, chúng tôi nghĩ nhiều bệnh nhân có hội chứng tăng tiết TSH không thích hợp bao gồm ba nhóm nguyên nhân sau: u tuyến yên tiết TSH, u tiết TSH lạc chỗ hoặc hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp. Theo tác giả Minhquang, khi tiếp cận với tình trạng bệnh như trên, chúng ta cần thực hiện tiếp cộng hưởng từ sọ não tuyến yên để định vị khối u tuyến yên. Vì vậy, chúng tôi tiến hành cộng hưởng từ sọ não tuyến yên và kết quả như sau: ghi nhận kích thước tuyến yên 13x7x8 mm, không có khối u tại tuyến yên. Sau khi loại trừ được u tuyến yên tiết TSH, chúng tôi tiến hành thực hiện chụp cắt lớp vi tính vùng hàm mật nhằm định vị u lạc chỗ tiết TSH. U lạc chỗ tiết TSH là bệnh lý cực kỳ hiếm gặp, tính đến năm 2014 chỉ mới có 5 trường hợp u lạc chỗ tiết TSH được báo cáo trên thế giới và tất cả 5 trường hợp đều định vị được khối u ở vùng mũi hầu.<sup>(4)</sup> Kết quả chụp cắt lớp vi tính cho thấy chưa ghi nhận có khối u tại vùng hàm mật. Theo lưu đồ chẩn đoán (hình 1) và dựa vào hiện trạng thực tế tại Việt Nam, để chẩn đoán phân biệt giữa u lạc chỗ tiết TSH và hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp, chúng tôi tiến hành thêm nghiệm pháp ức chế TSH bằng octreotide và ghi nhận kết quả như sau (xem bảng 3):

*Bảng 3: Kết quả nghiệm pháp ức chế TSH bằng tiêm dưới da Octreotide*

Thời gian	TSH (0.35-4.94 mIU/L)	FT4 (9-19 pmol/L)
0 min	4,5493	36,42
30 mins	3,3664	35,09
60 mins	2,7492	37,49
90 mins	2,5048	38,79
120 mins	2,2273	35,21

Với nghiệm pháp ức chế TSH bằng tiêm dưới da octreotide 0,1 mg, ghi nhận nồng độ TSH giảm dần theo thời gian, chứng tỏ nồng độ TSH của bệnh nhân bị ức chế bởi octreotide tiêm dưới da.

Hầu hết những tế bào u tiết TSH đều có thụ thể somatostatin nhạy với somatostatin và chất tương tự somatostatin. Vì vậy, nếu bệnh nhân có khối u tiết TSH, nồng độ FT3 và FT4 sẽ giảm xuống đáng kể khi bệnh nhân được tiêm octreotide. Ngược lại, nồng độ FT3, FT4 sẽ không giảm ở hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp.<sup>(5)</sup> Chúng tôi nhận thấy nồng độ FT4 ở bệnh nhân không giảm theo thời gian.

Qua kết quả từ chụp cắt lớp vi tính vùng hàm mặt và nghiệm pháp ức chế bằng

octreotide, chúng tôi nghi ngờ bệnh nhân có hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp.

**Ca lâm sàng 2:**

**Bệnh sử:**

Bệnh nhân nữ 26 tuổi lần đầu đến khám tại bệnh viện hạng 1 có khoa nội tiết miền Bắc vào năm 2017 vì sụt cân 4 kg, hồi hộp đánh trống ngực. Sau điều trị 1 năm, vẫn không cải thiện triệu chứng nên đến khám tại bệnh viện Trung Ương miền Bắc có khoa nội tiết vào tháng 5 năm 2018. Tại thời điểm này, xét nghiệm sinh hóa của bệnh nhân là FT4: 24,22 pmol/L (9-19), TSH: 3,68 mIU/L (0,35-4,94), bệnh nhân được chẩn đoán: Basedow và bắt đầu được điều trị kháng giáp tổng hợp. Các xét nghiệm sinh hóa và chế độ điều trị như sau (xem bảng 4):

*Bảng 4: Xét nghiệm chức năng tuyến giáp và chế độ điều trị theo thời gian*

Thời gian	16/05/2018	14/06/2018	15/7/2018	19/08/2018	5/12/2018	21/1/2019
FT4 (pmol/L)	24,22	21,52	35,05	31,52	24,94	29,44
TSH (mIU/L)	3,68	0,78	4,25	3,10	4,71	6,03
Điều trị	PTU 100 mg/ng Bisoprolol 2,5 mg/ng	PTU 50 mg/ng Bisoprolol 5 mg/ng	PTU 37,5 mg/ng Bisoprolol 2,5 mg/ng	PTU 50 mg/ng Bisoprolol 2,5 mg/ng	Thyrozol 10 mg/ng Bisoprolol 2,5 mg/ng	Thyrozol 10 mg/ng Bisoprolol 2,5 mg/ng

Bệnh nhân giảm hồi hộp đánh trống ngực, tăng 2 kg sau khi điều trị tại bệnh viện Trung ương.

Chúng tôi nhận thấy nồng độ FT4 dao động và khó kiểm soát hơn nồng độ FT4 do những nguyên nhân cường giáp khác thường gặp. Mặt khác, có sự bất tương xứng giữa nồng độ TSH và FT4 trong suốt quá trình theo dõi. Bệnh nhân được bệnh viện Trung Ương yêu cầu tháng 2/2019 sẽ nhập viện để khảo sát lại tình trạng bệnh. Tuy nhiên, bệnh nhân tự ý ngưng tái khám, vẫn tự mua thuốc uống vào tháng 2, tháng 3. Từ tháng 4/2019 đến tháng 6/2019 bệnh nhân nam tiến đến khám tại hai bệnh viện hạng 1 có khoa nội tiết ở miền Nam để khảo sát lại từ đầu tình trạng bệnh.

Các xét nghiệm sinh hóa và hình ảnh học tại các bệnh viện như sau (xem bảng 5):

*Bảng 5: Xét nghiệm chức năng tuyến giáp và chế độ điều trị theo thời gian*

Thời gian	17/04/2019	30/05/2019 (sau khi ngưng thuốc 1 tháng)
FT4 (pg/mL)	16,18	28,1
TSH (mIU/L)	17,62	1,97
Xét nghiệm khác	Siêu âm: echo dày, không ghi nhận nhân giáp, tăng sinh mạch máu tại 2 thùy, không hạch cổ Kết luận: Phình giáp đơn thuần	TRAb: 0,464 IU/L (Positive: > 1.7) TPOAb: 3,48 IU/mL (<30)

Tháng 6 năm 2019, bệnh nhân nhập viện và ngừng điều trị tại thời điểm này. Các xét nghiệm sinh hóa, hình ảnh học tại bệnh viện như sau:

FT4: 2,69 ng/dL (0,71-1,85), TSH: 2.06 mIU/L (0,27-4,78). Estradiol: 31.8 pg/mL (12,5 – 650), ACTH: 9,64 pg/mL (7,2-63,3), prolactin: 56.6 ng/mL (6-30), IGF-1: 128 ng/mL (100-350), serum sex hormone binding globulin – SHBG : 60.21 nmol/L (27,8 – 146)

Chụp cộng hưởng từ sọ não: Tuyến yên kích thước 7x8x12 mm, không thấy tổn thương choán chỗ trong tuyến yên, cường tuyến yên bình thường.

Bệnh nhân đến khám bệnh viện Nguyễn Tri Phương vào tháng 7 năm 2019 vì thỉnh thoảng còn hồi hộp đánh trống ngực khi làm việc hoặc gắng sức, không sụt cân thêm. Bệnh nhân dự định sẽ có thai sau khi điều trị ổn bệnh. Bệnh nhân không có các triệu chứng khác như nhìn mờ, đau đầu, chảy sữa, rối loạn kinh nguyệt, nôn ói, chán ăn, chóng mặt, nghẹt mũi, chảy máu mũi, ù tai

#### **Tiền căn:**

Kinh nguyệt đều, PARA: 0000, bệnh nhân mong muốn có thai, lập gia đình được 2 năm

Trong gia đình chưa phát hiện thấy bướu giáp hay có triệu chứng tương tự

#### **Khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng:**

Bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, mạch 90 lần/phút, Huyết áp: 120/70 mmHg, bướu giáp to lan tỏa độ IB, mật độ chắc, không âm thối tại tuyến giáp, không lồi mắt, Plummer nail (-), dấu hiệu phù niêm trước xương chày (-), Tanner V (P:V, B:V), không khiếm khuyết thị trường hay giảm thị lực.

Sau khi tổng kết lại toàn bộ triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng, hình ảnh học từ bệnh viện Trung Ương có khoa nội tiết và các bệnh viện hạng 1 có khoa nội tiết, chúng tôi nhận thấy đây là hội chứng tăng tiết TSH không thích hợp. Hội

chứng tăng tiết TSH không thích hợp gồm có ba nhóm bệnh lý sau: u tuyến yên tiết TSH, u lạc chỗ tiết TSH và hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp. Theo Hiệp Hội Tuyến Giáp Châu Âu, bệnh nhân có u tiết TSH thường đặc trưng bởi sự gia tăng nồng độ FT3, FT4 trong máu vì vậy bệnh nhân thường có hội chứng cường giáp rõ và kéo dài nếu chưa điều trị được u.<sup>(5)</sup> Bệnh nhân sụt 4 kg và hồi hộp đánh trống ngực tại thời điểm mới đến khám tại bệnh viện hạng 1 phía Bắc, các triệu chứng có cải thiện sau điều trị tại bệnh viện Trung Ương phía Bắc. Tuy nhiên, trong 2 tháng ngưng thuốc để chẩn đoán xác định lại bệnh, bệnh nhân lại không còn triệu chứng nữa. Mặt khác, phần lớn u tiết TSH có bản chất adenoma lớn và xâm lấn, hầu hết có hiệu ứng choán chỗ (ví dụ: khiếm khuyết thị trường, giảm thị lực, đau đầu, suy tuyến yên).<sup>(6)</sup> Trường hợp của chúng tôi không có những biểu hiện trên kết hợp với kết quả cộng hưởng từ không ghi nhận u tuyến yên nên chúng tôi loại trừ được u tuyến yên tiết TSH. Đối với u tiết TSH lạc chỗ và hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp, có nhiều bước tiếp cận để chẩn đoán phân biệt giữa hai nguyên nhân này. Theo Mingqiang trong số 5 trường hợp u tiết TSH lạc chỗ tại vùng mũi hầu được báo cáo trên thế giới, tất cả các khối u đều có kích thước lớn đủ gây triệu chứng mũi hầu và thấy được hình ảnh học trên chụp cắt lớp vi tính. Bệnh nhân của chúng tôi không có biểu hiện triệu chứng vùng mũi hầu nên chúng tôi quyết định không chụp cắt lớp vi tính vùng hàm mặt.

Đối với các xét nghiệm khác, tại Việt Nam không đo được nồng độ alpha – GSH, alpha – GSH/TSH. Tuy nhiên, bệnh nhân đã được làm xét nghiệm SHBG ghi nhận nồng độ bình thường, nghiệm pháp kích thích bằng TRH không thể thực hiện được vì không có TRH tại Việt Nam. Về nghiệm pháp ức chế bằng

Octreotide do bệnh nhân không muốn nhập viện làm nghiệm pháp nên chúng tôi không thể thực hiện được.

**Vấn đề y đức:** Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học bệnh viện Nguyễn Tri Phương theo chứng nhận chấp thuận số 137/NTP-CDT ngày 04/02/2021

### III. KẾT QUẢ:

Đối với trường hợp lâm sàng đầu tiên, chúng tôi tiến hành lấy mẫu máu của bệnh nhân và giải trình tự DNA và phân tích toàn bộ các exon mã hóa và vùng intron lân cận gen *THRβ* và phát hiện đột biến dị hợp tử c.938T>C (p.Met313Thr) trên exon 10 của gen *THRβ*.

Vì hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp di truyền trội, có tính chất gia đình hoặc tản phát nên chúng tôi lấy máu của cha bệnh nhân để giải trình tự DNA để ghi nhận có đột biến gen *THRβ* và hiện cha của bệnh nhân cũng đang có biểu hiện tương tự với: run tay, thể trạng gầy, nồng độ FT4 tăng và TSH trong giới hạn bình thường. Về điều trị từ lúc phát hiện bệnh đến nay, chúng tôi chỉ điều trị bệnh nhân với ức chế beta để giảm các triệu chứng ngoại biên do hormone tuyến giáp gây ra. Sau gần 1 năm điều trị hiện bệnh nhân đã tăng được 8 kg và không còn hội hộp đánh trống ngực, khỏe hơn lúc trước.

Đối với trường hợp lâm sàng thứ hai, chúng tôi tiến hành lấy mẫu máu của bệnh nhân để giải trình tự DNA và phân tích toàn bộ các exon mã hóa và vùng intron lân cận gen *THRβ*, ghi nhận có đột biến dị hợp tử c.1348C > G (L450V) trên exon 11 của gen *THRβ*.

Về điều trị từ lúc phát hiện bệnh đến nay, chúng tôi chỉ điều trị bệnh nhân với ức chế beta không chọn lọc để giảm các triệu chứng

ngoại biên do hormone tuyến giáp gây ra. Sau gần 1 tháng điều trị hiện bệnh nhân đã không còn hội hộp đánh trống ngực, khỏe hơn lúc trước. Bệnh nhân đã có thai được 2 tháng và đã được ngưng điều trị ức chế beta từ khi phát hiện có thai

### IV. BÀN LUẬN NGHIÊN CỨU:

Theo Paolo Beck-Peccoz và Krishna K. Chatterjee, phần lớn những bệnh nhân có hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp đến khám tại trung tâm y tế vì tình cờ phát hiện thấy bướu giáp hoặc bướu giáp tái phát sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp hoặc sau điều trị bằng I<sup>131</sup>. Trẻ em thường đến khám vì chậm tăng trưởng với tuổi xương nhỏ hơn so với tuổi thật của trẻ, gợi ý tình trạng giảm đáp ứng của mô sụn tăng trưởng đối với hormone tuyến giáp. Trường hợp lâm sàng thứ nhất của chúng tôi đến khám vì hội hộp đánh trống ngực và sụt ký trong khi đó trường hợp lâm sàng thứ hai lúc đầu đến khám bệnh viện tỉnh vì hội hộp và sụt ký nhưng sau khi ngừng điều trị vài tháng để đến khám với chúng tôi thì những triệu chứng trước đây lại không còn. Cả hai trường hợp đều khám thấy bướu giáp nhưng đó lại không phải là lý do nhập viện chính của hai bệnh nhân tại thời điểm đến khám với chúng tôi như trong y văn. Về triệu chứng lâm sàng, ở cả hai nhóm trẻ em và người lớn đều có biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu với lo âu và yếu mệt là những biểu hiện chiếm ưu thế. Bệnh nhân có thể có hội chứng cường giáp (sụt cân, hội hộp đánh trống ngực, run, không chịu được nóng, mất ngủ, có hành vi kích động) với chẩn đoán PTHR. Tuy nhiên, y văn trên thế giới cho thấy những triệu chứng như hội hộp đánh trống ngực, rối loạn cảm xúc, hành vi kích động có thể xuất hiện ở những bệnh nhân GTHR, gợi ý sự trùng lặp có ý nghĩa về triệu chứng giữa hai thể bệnh này (xem bảng 6)

Bảng 6: Đặc điểm lâm sàng giữa hai thể GTHR và PTHR (5)

<b>Feature</b>	<b>GTRH (n=312)</b>	<b>PRTH (n=72)</b>
<b>Age (years)</b>	<b>0.1–75</b>	<b>1.3–80</b>
<b>Sex (F/M)</b>	<b>161/151</b>	<b>46/26</b>
<b>Previous thyroid ablation</b>	<b>45%</b>	<b>69%</b>
<b>Goiter</b>	<b>95%</b>	<b>96%</b>
<b>Tachycardia</b>	<b>75%</b>	<b>94%</b>
<b>Emotional disturbances</b>	<b>60%</b>	<b>84%</b>
<b>Hyperkinetic behavior</b>	<b>68%</b>	<b>88%</b>

**“data from the literature and our unpublished cases.**

Tài liệu tham khảo: Beck-Peccoz P và cs. “2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors”

Theo Paolo Beck-Peccoz và Krishna K. Chatterje, sự thay đổi về triệu chứng lâm sàng theo thời gian là yếu tố gây nhiễu trong phân loại hội chứng đề kháng hormone tại tuyến giáp.

Tác giả dẫn chứng hai trường hợp bệnh nhân có hội chứng cường giáp rõ tại thời điểm đến khám và được phân loại PRTH. Hai trường hợp này được theo dõi trong 18 tháng và được điều trị giảm được.

Tuy nhiên, nhịp tim và cân nặng của bệnh nhân lại dao động và hầu như quay trở về giới hạn bình thường dù không được điều trị đặc hiệu. Bệnh nhân từ biểu hiện cường giáp trở nên bình giáp. Hai chỉ số phản ánh tác động của hormone tuyến giáp ngoại biên bao gồm thời gian tâm thu và nồng độ SHBG cũng dao động trong 18 tháng theo dõi và gần như quay về giới hạn bình thường dù nồng độ FT4, FT3 không thay đổi có ý nghĩa. Những đặc điểm trên cho thấy rất khó để chẩn đoán phân biệt giữa hai thể GTHR và PTHR trong hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp nếu chỉ dựa đơn thuần vào triệu chứng lâm sàng.

Trường hợp lâm sàng thứ hai của chúng tôi cũng có biểu hiện khá tương tự với trường hợp của tác giả, bệnh nhân lúc đầu có biểu hiện hội chứng đánh trống ngực và sụt ký. Sau khi theo dõi một thời gian và trong 2 tháng bệnh nhân ngừng điều trị, các triệu chứng

của bệnh nhân hầu như không còn xuất hiện, nồng độ SHBG trong giai đoạn này hoàn toàn bình thường tuy nồng độ FT4 vẫn tăng, điều này thực sự gây khó khăn cho chúng tôi trong phân loại đây là thể PTHR hay GTHR.

Vì vậy, không nên dựa vào triệu chứng lâm sàng tại thời điểm nhập viện để phân loại thể trong hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp, cần phải có thời gian theo dõi sự dao động của các triệu chứng cũng như một số chỉ số phản ánh tác động hormone tuyến giáp ngoại biên.

Điều này khá phù hợp với tác giả NKA Grawal trong cơ chế bệnh sinh của hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp, sự phân biệt giữa các thể thường không rõ ràng do có sự thay đổi khác nhau về mức độ đề kháng tại tuyến yên và mô ngoại biên trên cùng một cá thể(3,7).

**V. KẾT LUẬN:**

Hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp là bệnh lý hiếm gặp trên thế giới và hai trường hợp lâm sàng nêu trên là hai trường hợp được phát hiện lần đầu tiên tại Việt Nam. Cả hai trường hợp đều có biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng gây nhầm lẫn với bệnh Basedow, vốn là một trong những bệnh lý tuyến giáp thường gặp.

Việc chẩn đoán nhầm lẫn ảnh hưởng



đến chất lượng cuộc sống, tâm lý cũng như nhiều dự định của bệnh nhân trong tương lai. Vì vậy, chúng tôi kiến nghị khi tiếp cận với bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng cường giáp không đặc hiệu, có nồng độ TSH biến thiên không tương hợp với nồng độ FT4, nên nghĩ đến hội chứng tăng tiết TSH không thích hợp trong đó có hội chứng đề kháng hormone tuyến giáp.

Vì đây là bệnh lý di truyền kiểu trội và hầu như có tính chất gia đình nên chúng tôi kiến nghị khi phát hiện ra hội chứng này, chúng ta nên tầm soát cho những thành viên trực hệ trong gia đình bệnh nhân để đề xuất ra kế hoạch tư vấn di truyền phù hợp cho cả bệnh nhân và gia đình.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO:**

1. Guo Qing-Hua, Wang Bao-An, Wang Chen-Zhi, và cs. (2016), “Thyroid hormone resistance syndrome caused by heterozygous A317T mutation in thyroid hormone receptor  $\beta$  gene: Report of one Chinese pedigree and review of the literature”, *Medicine*, tập 95 (33).
2. Rivas Ana Marcella, Lado-Abeal Joaquin. *Thyroid hormone resistance and its management*. in *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2016. Taylor & Francis.
3. Agrawal NK, Goyal R, Rastogi A, và cs. (2008), “Thyroid hormone resistance”, *Postgraduate Medical Journal*, tập 84 (995), 473-477.
4. Song Mingqiang, Wang Haijing, Song Li, và cs. (2014), “Ectopic TSH-secreting pituitary tumor: a case report and review of prior cases”, *BMC cancer*, tập 14 (1), 1-8.
5. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers Albert, và cs. (2013), “2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors”, *European thyroid journal*, tập 2 (2), 76-82.
6. Sanno Naoko, Teramoto Akira, Osamura R Yoshiyuki (2001), “Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment”, *Journal of neuro-oncology*, tập 54 (2), 179-186.
7. Beck-Peccoz Paolo, Chatterjee V Krishna K (1994), “The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome”, *Thyroid*, tập 4 (2), 225-232.