

**MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG VỀ NHIỄM ĐỘC GAN DO PROPYLTHIOURACIL Ở BỆNH NHÂN GRAVES’**

*Lê Thanh Minh Triết, Lê Văn Chi*  
 Bộ môn Nội, trường Đại học Y Dược Huế

DOI: 10.47122/VJDE.2024.71.10

**ABSTRACT**  
**A CLINICAL CASE OF PROPYLTHIOURACIL-INDUCED HEPATOTOXICITY IN GRAVE’S PATIENTS**

**Introduction:** Propylthiouracil, which is an anti-thyroid drug, was used in the management of Graves disease via the inhibition of thyroid hormones synthesis. One of major side effects of propylthiouracil is hepatotoxicity which is hepatocellular injury related to immune-related-reactions. Although severe propylthiouracil-induced liver injury is rare, it can be potentially fatal.**Case presentation:** We report of the case of a 25-year-old woman diagnosed with Graves’ disease. She was intolerant to methimazole due to skin side effects and prescribed propylthiouracil. After three months, she was hospitalized with jaundice, fatigue and developed acute liver failure, presenting with overt hepatic encephalopathy. Then, propylthiouracil-induced-hepatotoxicity was confirmed. Immediately, propylthiouracil was withdrawn and methylprednisolone was initiated. After 34 days, her clinical presentation was improved.**Conclusions:** Propylthiouracil-induced-hepatotoxicity may be potentially fatal. We need to monitor the manifestations of drug-induced liver injury carefully when prescribing propylthiouracil.

**Key words:** Graves’ disease, anti-thyroid drug, propylthiouracil, propylthiouracil-induced-hepatotoxicity, drug-induced liver injury.

**TÓM TẮT**

**Đặt vấn đề:** Propylthiouracil là một thuốc kháng giáp tổng hợp được sử dụng trong điều trị bệnh Graves’ nhằm ức chế quá trình tổng hợp hormone giáp. Một trong những tác dụng phụ chính của propylthiouracil là nhiễm độc gan với biểu hiện tổn thương tế bào gan qua cơ chế tự miễn. Tuy tình trạng tổn thương gan nặng do thuốc này hiếm gặp nhưng lại có khả năng nguy hiểm đến tính mạng. **Trường hợp lâm sàng:** Bệnh nhân nữ 25 tuổi được chẩn đoán bệnh Graves’ không dung nạp với methimazole do biểu hiện về da và chuyển sang sử dụng propylthiouracil. Sau 3 tháng sử dụng, bệnh nhân nhập viện vì vàng da, mệt mỏi và biểu hiện suy gan cấp với bệnh não gan rõ. Bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm độc gan do propylthiouracil. Ngay lập tức được ngưng sử dụng propylthiouracil và bắt đầu điều trị với methylprednisolone. Sau 34 ngày điều trị tình trạng lâm sàng bệnh nhân cải thiện. **Kết luận:** Nhiễm độc gan do propylthiouracil có thể nguy hiểm đến tính mạng bệnh nhân. Chúng ta cần cảnh giác các biểu hiện tổn thương gan do thuốc khi sử dụng propylthiouracil.

**Từ khóa:** Bệnh Graves’, thuốc kháng giáp, propylthiouracil, nhiễm độc gan do propylthiouracil, tổn thương gan do thuốc.

Tác giả liên hệ: Lê Văn Chi  
 Email: levanchi65@gmail.com  
 SĐT: 0913426457

Ngày nhận bài: 26/2/2024  
 Ngày phản biện khoa học: 01/3/2024  
 Ngày duyệt bài: 15/3/2024

### **I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Propylthiouracil (PTU) là một thuốc kháng giáp tổng hợp được sử dụng trong điều trị bệnh Graves' nhằm ức chế quá trình tổng hợp hocmon giáp. Một trong những tác dụng phụ chính của PTU là nhiễm độc gan với biểu hiện tổn thương tế bào gan thông qua cơ chế tự miễn. Tình trạng này thường khó chẩn đoán vì những triệu chứng sớm thường không điển hình. Thậm chí tỷ lệ bệnh nhân không triệu chứng ghi nhận lên đến 28% bệnh nhân điều trị với PTU [5]. PTU có thể gây tăng hoạt tính của các transaminase máu ở tận 1/3 số bệnh nhân sử dụng và tăng cao lên đến trên 3 lần giới hạn trên bình thường ở 4% bệnh nhân [3]. Nhiễm độc gan do PTU thường xảy ra trong vòng 90 ngày kể từ lúc khởi trị với đặc điểm khởi phát cấp tính, lâm sàng khó để phát hiện và tiến triển nhanh. So với các thuốc khác như methimazole, tỷ lệ tác dụng phụ liên quan đến gan của PTU nhiều hơn hẳn (2,7% so với 0,4%) [3]. Tuy tình trạng tổn thương gan do thuốc này nặng hiếm gặp nhưng có khả năng nguy hiểm đến tính mạng với tình trạng suy gan tối cấp. Thậm chí một số bệnh nhân phải được tiến hành ghép gan [2].

### **II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG**

Bệnh nhân nữ 25 tuổi nhập viện vì vàng da vàng mắt. Tiền sử: bệnh Graves' được điều trị với methimazole 3 năm. Tuy nhiên, vì từng được ghi nhận không dung nạp với methimazole (xuất hiện tác dụng phụ tại da trong vòng 1 tuần) nên được chuyển sang sử dụng PTU 150mg/ngày.

Sau 3 tháng sử dụng PTU, bệnh nhân có biểu hiện vàng da vàng mắt, ngứa, nước tiểu đậm màu. Tại thời điểm nhập viện, chúng tôi ghi nhận tri giác theo thang điểm Glasgow 15/15 điểm, huyết áp 120/80mmHg, mạch 80 lần/phút, không sốt, còn định hướng không gian-thời gian, không có dấu rung võ cánh, vàng da vàng mắt, ngứa, nước tiểu đậm màu. Một

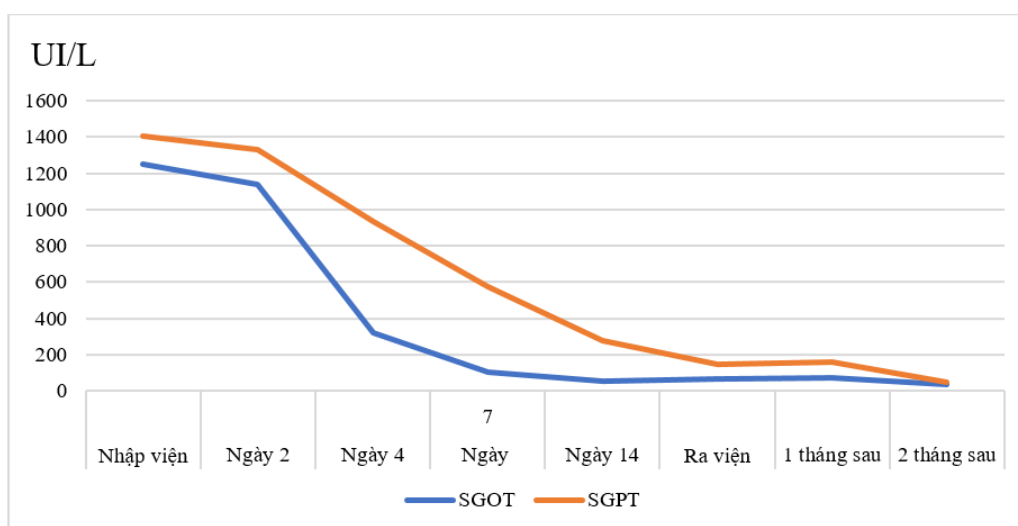
số xét nghiệm cận lâm sàng, tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bình thường, SGOT/SGPT 1248/1408 UI/L, bilirubin toàn phần/ trực tiếp 230/146  $\mu$ mol/L, ALP 171 UI/L, tỷ prothrombin 36%, albumin máu 38,8 g/L, protein máu 68,7 g/L, NH<sub>3</sub> máu 83 mmol/L, ferritin máu 2684  $\mu$ mol/L, độ bão hòa transferrin máu 36%, creatinin máu 43  $\mu$ mol/L; HBsAg, antiHCV và antiHAV IgM đều âm tính.

Một số xét nghiệm liên quan đến nguyên nhân gan mật khác: tự kháng thể kháng AMA, SMA, ANA âm tính và ceruloplasmin máu 0,182 g/L (0,16-0,45). Siêu âm bụng không ghi nhận tổn thương tại gan hoặc tình trạng gan nhiễm mỡ. Về chức năng tuyến giáp, FT4 2,006 ng/dL, TSH 0,009  $\mu$ UI/mL, tự kháng thể kháng TPO 126,4 UI/mL (<34), TSH-R 14,63 UI/L (0-1,75).

Siêu âm tuyến giáp kích thước không lớn, giảm âm đồng nhất và tăng tưới máu. Siêu âm tim phân suất tổng máu tâm thất trái 74%. Bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm độc gan do PTU với biểu hiện suy gan cấp và ngay lập tức được ngưng PTU, khởi trị methylprednisolone 120mg/ngày tiêm tĩnh mạch.

Sau 1 ngày triệu chứng bệnh não gan rõ nặng dần với giảm tri giác (Glasgow 8 điểm), giãn đồng tử 2 bên, chụp cắt lớp vi tính sọ não không thuốc: Phù não lan tỏa 2 bán cầu đại não. Sau đó, bệnh nhân được điều trị tại đơn vị hồi sức tích cực với manitol, NaCl 10% truyền tĩnh mạch, methylprednisolone giảm dần liều và chuyển sang prednisolone đường uống cùng với lactulose, L-ornithine L-aspartate trong điều trị bệnh não gan.

Sau 5 ngày tri giác cải thiện dần và 28 ngày sau đó triệu chứng vàng da và chức năng gan cải thiện. Tại thời điểm ra viện bệnh nhân hết vàng da và SGOT/SGPT 67/145 UI/L. Và 2 tháng ngay sau đó, transaminase máu trở về giá trị bình thường và bệnh nhân được giảm liều dần và ngưng prednisolone sau đó.



Sơ đồ 1. Thay đổi SGOT, SGPT theo thời gian

Bảng 1. Các chỉ số xét nghiệm theo dõi theo thời gian

Sinh hóa	Nhập viện	Ngày 2	Ngày 4	Ngày 7	Ngày 14	Ra viện	1 tháng sau	2 tháng sau
SGOT (UI/L)	1248	1137,1	323,4	101,5	54	67	70,3	35,5
SGPT (UI/L)	1408	1331,6	932,9	572,9	275	145	157,6	46,9
Bilirubin toàn phần (μmol/L)	230	210,7	166,7	112,2	105	34	14	
Bilirubin trực tiếp (μmol/L)	146	1336	101,7	67,5	53	21	7	
NH <sub>3</sub> (mmol/L)	83,7	147	138,6	140		80,1	56	
ALP (UI/L)	171							
Tỷ prothrombin (%)	38,8	36,8	33	40	46	46	69	87
T4 tự do (0,93-1,7 ng/dL)	2,006		2,004			1,45	0,997	1,17
T3 tự do (2,0-4,4 ng/mL)	4,2							3,5
TSH (0,27-4,2 μUI/mL)	0,009		0,005			0,005	0,716	0,662

### 3. BÀN LUẬN

PTU được ghi nhận là một trong ba thuốc thường gặp nhất gây tổn thương gan do thuốc cần phải ghép gan [2]. Tác dụng phụ tại gan của PTU có thể là một tình trạng tăng transaminase máu thoáng qua. Tuy nhiên vào năm 2010, Cơ quan Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ đã đưa ra cảnh báo về tình trạng nhiễm gan độc do PTU nặng [3]. Khác với methimazole và carbimazole, PTU gây hủy hoại tế bào gan thông qua cơ chế tự miễn và không phụ thuộc liều [8, 9].

Hình ảnh giải phẫu bệnh từ mẫu sinh thiết gan cho thấy có sự thay đổi từ những dấu hiệu sớm như viêm, phù nề tế bào gan đến hoại tử tế bào gan cùng với xuất huyết, phá hủy cấu trúc tiểu thùy và thâm nhiễm khoảng cửa với tế bào viêm [1, 4].

Thời điểm được chẩn đoán thường được ghi nhận trong vòng 90 ngày đầu từ khi bắt đầu điều trị PTU. Trên bệnh nhân này, chúng tôi chẩn đoán nhiễm độc gan do PTU sau khoảng 90 ngày từ khi khởi trị.

Tác giả Fernando đã ghi nhận một số yếu tố nguy cơ của tình trạng này như lớn tuổi, giới nữ, có bệnh gan đồng mắc hoặc sử dụng các thuốc độc gan cùng lúc [4]. Về chẩn đoán phân biệt đối với tổn thương gan trong bối cảnh nhiễm độc giáp, do huyết động của bệnh nhân ổn định, không rối loạn nhịp tim cũng như không có các dấu hiệu gợi ý suy tim nên chưa nghĩ đến tình trạng này.

Bên cạnh đó, chúng tôi cũng không ghi nhận được các chất chỉ điểm liên quan đến viêm gan tự miễn hay các nguyên nhân tổn thương gan khác.

Về điều trị, hầu hết bệnh nhân sẽ cải thiện nếu ngưng thuốc cùng với theo dõi chức năng gan hằng tuần cho đến khi cải thiện hoàn toàn [1, 3].

PTU nên được ngưng ngay lập tức nếu transaminase máu >3 lần giới hạn trên hoặc nếu tiếp tục tăng khi đã có tăng transaminase máu trước đó [3]. Trong trường hợp tổn thương chức năng gan nghiêm trọng hoặc kéo dài, corticosteroid có thể cải thiện không những chức năng gan mà còn cả chức năng tuyến giáp trong bối cảnh nhiễm độc gan do PTU.

Không những thế, hiệu quả của corticosteroid còn được ghi nhận trong viêm gan do methimazole [7]. Đối với bệnh nhân này, sử dụng methylprednisolone 120mg/ngày đã giúp ngăn cản quá trình hủy hoại tế bào gan với bằng chứng các transaminase máu giảm dần theo thời gian.

Tuy nhiên, vì chức năng gan đã giảm nghiêm trọng nên vẫn xuất hiện bệnh não gan rõ theo tiến triển của suy gan cấp. Bên cạnh đó, lọc huyết tương cũng được ghi nhận cải thiện tình trạng suy gan cấp và nhiễm độc gan do thuốc nhờ loại bỏ các kháng thể và phức hợp miễn dịch.

Nếu tình trạng tệ hơn chúng ta cần cân nhắc ghép gan [2, 8]. Một khi tình trạng nhiễm độc gan cải thiện không nên thử điều trị lại với PTU [6].

Nhưng hiện nay vẫn chưa đủ bằng chứng ủng hộ việc chuyển qua các thuốc kháng giáp khác trong trường hợp này vì vẫn ghi nhận phản ứng chéo giữa PTU và các thuốc nhóm imidazole (như methimazole) trong các tác dụng phụ chính.

Theo Hiệp hội giáp trạng Hoa Kỳ, từ trường hợp nhiễm độc gan do PTU nghiêm trọng có thể sử dụng methimazole nhằm kiểm soát tình trạng nhiễm độc giáp [3]

Bởi vì mức độ nghiêm trọng của tác dụng phụ này, chúng ta nên thảo luận kỹ và tư vấn các triệu chứng cảnh báo cho bệnh nhân trước khởi trị.

Các thuốc kháng giáp như methimazole và PTU cần tránh sử dụng nếu hoạt độ transaminase huyết thanh cao hơn 3-5 lần giới hạn trên bình thường không do nhiễm độc giáp [4].

#### IV. KẾT LUẬN

Tuy tỷ lệ mắc nhiễm độc gan do propylthiouracil không cao nhưng tình trạng này nếu nghiêm trọng hơn sẽ thật sự nguy hiểm đến tính mạng. Hiện nay, chúng ta vẫn chưa có đủ bằng chứng để khuyến cáo sàng lọc chức năng gan một cách thường quy. Chính vậy, việc lưu ý các triệu chứng lâm sàng như vàng da, ngứa, nước tiểu đậm màu cùng các triệu chứng của đường tiêu hóa có thể giúp phát hiện sớm hơn.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Abdul Majeed Maliyakkal et al. (2021), “Carbimazole-Induced Jaundice in Thyrotoxicosis: A Case Report”, *Cureus*, 13(5).

[2] Andres F. Carrion et al. (2010), “Propylthiouracil-induced acute liver failure: role of liver transplantation” *The International Journal of Endocrinology*.

[3] Douglas S. Ross et al. (2016), “American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis”, *Thyroid*,

26(10), pp.1343-1421.

[4] Fernando Gomez-Peralta et al. (2018), “Hepatotoxicity in hyperthyroid patient after consecutive methimazole and propylthiouracil therapies”, *Endocrinology Diabetes & Metabolic Case Reports*.

[5] Fumiko Otsuka et al. (2012), “Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration”, *Clinical Endocrinology*, 77(2), pp.310-5.

[6] George Kahaly et al. (2018), “2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves’ Hyperthyroidism”, *European Thyroid Journal*, 7(4), pp.167-186.

[7] Simcha Weissman et al. (2020), “Drug-Induced Liver Injury: A Unique Presentation of Single-Dose Administration of Propylthiouracil”, *Journal of Investigate Medicine High Impact Case Reports*.

[8] Selim Aydemir (2005), “Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil: a case report with treatment emphasis on the use of plasmapheresis”, *Journal of Clinical Apheresis*, 20(4), pp.235-8.

[9] Tatsuo Miyamura et al. (2013), “Acute liver failure associated with propylthiouracil in a pregnant 26-year-old woman”, *Case Report of Gastroenterology*, 7(2), pp.240-4.