TÌNH TRẠNG SUY GIÁP Ở TRẺ MẮC HỘI CHỨNG THẬN HƯ KHÁNG CORTICOID

Hoàng Vĩnh An*, Vũ Huy Trụ**

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của tình trạng suy giáp (SG) và suy giáp dưới lâm sàng (SGDLS) ở trẻ mắc hội chứng thận hư kháng corticoid (HCTHKC) tại Bệnh viện Nhi đồng 1.*

Phương pháp nghiên cứu*: Mô tả hàng loạt ca.*

Kết quả:*Có 27 trường hợp HCTHKC tại Bệnh viện Nhi đồng 1, TP. Hồ Chí Minh từ 01/06/2014 đến 30/04/2015. Tỉ lệ SGDLS là 22,2%, tỉ lệ SG là 11,1%. Bệnh nhân HCTHKC không có triệu chứng SG. Giá trị trung vị của TSH máu 3,44 µIU/ml, khoảng tứ phân vị 1,67 - 5,76 µIU/ml, nồng độ T4 máu trung bình 5,26 ± 3,02 µg/dl, nồng độ FT4 máu trung bình 1,23 ± 0,42 ng/dl. Tiểu protein nhiều liên quan giảm T4 và tăng TSH máu (>6,3µIU/ml). Bệnh nhân SG có FT4 máu giảm (<0.8 ng/ml) nhưng TSH máu bình thường (0,6 – 6,3 µIU/ml). Có mối tương quan giữa nồng độ T4, FT4, TSH và albumin máu.*

Kết luận:*SG và SGDLS ở bệnh nhân HCTHKC liên quan tiểu protein nhiều. Bệnh nhân bị SGDLS không triệu chứng, chỉ tăng TSH và giảm T4 máu. Bệnh nhân bị SG biểu hiện giảm FT4 máu nhưng TSH máu bình thường. Sau 3 tháng điều trị HCTHKC, tình trạng rối loạn chức năng tuyến giáp cải thiện.*

Từ khoá: *Hội chứng thận hư kháng corticoid, suy giáp, suy giáp dưới lâm sàng.*

ABSTRACT

HYPOTHYROIDISM IN CHILDREN WITH STEROID RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME

Hoang Vinh An, Vu Huy Tru* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 20 - No 1 - 2016: 81 - 85

Objectives: *The clinical and laboratory characteristics of hypothyroidism and subclinical hypothyroidism in children with sterioid resistant nephrotic syndrome.*

Methods: *Case series study.*

Results: *From June 1st, 2014 to April 30rd, 2015, there were twenty - seven children with sterioid resistant nephrotic syndrome in Children's hospital 1, Ho Chi Minh city. The prevalence of subclinical hypothyroidism was 22.2%, the prevalence of hypothyroidism was 11.1%. Children with sterioid resistant nephrotic syndrome didn't have symptom of hypothyroidism. The median serum TSH value was 3.44 µIU/ml,interquartile range was 1.67 – 5.76 µIU/ml; the mean serum T4 concentration was 5.26 ± 3.02 µg/dl and the mean serum FT4 concentration was 1.23 ± 0.42 ng/dl. Massive proteinuria related to low T4 and high TSH. Children with hypothyroidism had low serum FT4 (<0.8 ng/ml) but normal serum TSH concentration (0.6 – 6.3 µIU/ml).There was correlation between serum concentration of T4, FT4, TSH and albumin.*

Conclusions: *Hypothyroidism and subclinical hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome related to massive proteinuria. Children with subclinical hypothyroidism didn't have symptoms of hypothyroidism but had high serum TSH and low serum T4. Children with hypothyroidism had low serum FT4 but normal serum TSH. Three months after the initial of treatment of steroid resistant nephrotic syndrome, thyroid dysfunction had improved.*

Keywords: *Steroid resistant nephrotic syndrome, hypothyroidism, subclinical hypothyroidism.*

* Bệnh Viện Nhi Đồng 1, TP.HCM **Bộ môn Nhi, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: BS. Hoàng Vĩnh An *ĐT*: 0976276468 *Email*: hoangan1187@gmail.com

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thận hư (HCTH) là một trong những hội chứng bệnh cầu thận thường gặp nhất ở trẻ em, đa số nguyên phát và có sang thương tối thiểu.

Khoảng 10% đến 20% trẻ HCTH nguyên phát kháng corticoid[11]. Trẻ mắc HCTH, đặc biệt là HCTH kháng corticoid (HCTHKC) bị nhiều biến chứng, trong đó có giảm hormon tuyến giáp. Đa số trẻ HCTH chỉ suy giáp dưới lâm sàng (SGDLS), chức năng tuyến giáp trở về bình thường khi giảm tiểu protein, tuy nhiên một số trường hợp bị suy giáp thật sự (SG). Tình trạng SG và SGDLS đều ảnh hưởng đến hoạt động của cơ thể[10,11].

Trên thế giới, các nghiên cứu về chức năng tuyến giáp ở bệnh nhân HCTH và HCTHKC còn ít. Tại Việt Nam, chúng tôi thấy chưa có nghiên cứu nào về chức năng tuyến giáp ở trẻ mắc HCTHKC. Bên cạnh đó, bệnh nhân HCTHKC nguy cơ cao bị SG nhưng chưa được theo dõi chức năng tuyến giáp định kỳ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với các mục tiêu:

Xác định tỉ lệ SG, SGDLS tại thời điểm trẻ mới được chẩn đoán HCTHKC và sau 3 tháng điều trị.

Mô tả các đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng liên quan tình trạng SG, SGDLS.

Xác định mối liên quan giữa nồng độ T4, FT4, TSH máu với tình trạng tiểu protein, albumin máu.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả hàng loạt ca

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân từ 1 tuổi đến 15 tuổi, nhập Khoa Thận, Bệnh viện Nhi đồng 1 trong khoảng thời gian từ 01/06/2014 đến 30/04/2015, được chẩn đoán HCTHKC.

Tiêu chí đưa vào

Bệnh nhân đã được chẩn đoán HCTH dựa vào các tiêu chuẩn sau[9]:

- Phù

- Tiểu protein ngưỡng thận hư: Protein niệu 24 giờ >50 mg/kg/ngày (>40 mg/m2/giờ, >1 g/m2/ngày) hoặc tỉ lệ protein/creatinin trong mẫu nước tiểu bất kỳ >2 mg/mg (>200 mg/mmol) hoặc que thử nước tiểu có protein ≥3+ hoặc ≥300 mg/dl.)

- Giảm albumin máu <2,5 g/dl.

- Tăng cholesterol máu >200 mg/dl hay >5,18 mmol/l.

Chẩn đoán HCTHKC dựa vào tiêu chuẩn bệnh nhân đã được chẩn đoán HCTH, đã điều trị Prednisone 2 mg/kg/ngày (tối đa 60 mg/ngày) tối thiểu 8 tuần nhưng không đạt lui bệnh hoàn toàn (tỉ lệ protein/creatinine trong mẫu nước tiểu bất kỳ <0,2 mg/mg (<20 mg/mmol) hoặc protein niệu (-) hay vết trên que thử nước tiểu trong 3 ngày liên tiếp)[9].

Tiêu chí loại ra

- HCTH do nguyên nhân thứ phát (viêm gan siêu vi B mạn tính, sốt rét, Lupus ban đỏ hệ thống, Henoch-Schönlein, lymphoma…).

- Bệnh nhân đã được chẩn đoán SG hoặc gợi ý SG mắc phải trước khi khởi phát HCTH

- Gia đình bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán suy giáp dưới lâm sàng

FT4 bình thường theo tuổi, TSH tăng theo tuổi, không triệu chứng lâm sàng[12].

Tiêu chuẩn chẩn đoán suy giáp

FT4 giảm theo tuổi, TSH tăng, giảm hoặc bình thường theo tuổi, có hoặc không triệu chứng lâm sàng[3,11].

***Bảng 1**: Nồng độ hormon tuyến giáp theo tuổi*[3]

Tuổi	TSH(µlU/ml)	T4(µg/dl)	FT4(ng/dl)
1 – 5 tuổi	0,6 – 6,3	7,3 – 15	0,8 – 2,0
6 – 10 tuổi	0,6 – 6,3	6,4 – 13	0,8 – 2,0
11 – 15 tuổi	0,6 – 6,3	5,5 – 12	0,8 – 2,0

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Từ 01/06/2014 đến 30/04/2015, có 27 bệnh nhân HCTHKC từ 2 tuổi đến 15 tuổi được đưa vào nghiên cứu, trong đó, 19 bệnh nhân được chúng tôi khảo sát tại 2 thời điểm: mới chẩn đoán HCTHKC và sau 3 tháng điều trị, 8 bệnh nhân được khảo sát ở thời điểm lúc mới chẩn đoán HCTHKC. Kết quả ghi nhận được như sau:

Đặc điểm dịch tễ

Bảng 2: *Đặc điểm dịch tễ liên quan tình trạng SGDLS*

Yếu tố	Tuyến giáp bình thường (n = 18)	SGDLS (n = 6)	p
Tuổi khởi bệnh HCTH	7,83 ± 4,58	5,17 ± 3,70	0,212*
Tuổi được chẩn đoán HCTHKC	10,06 ± 4,11	6,00 ± 4,29	0,050*
Nam/nữ	11/7	3/3	0,065***

** Phép kiểm T mẫu độc lập, *** Phép kiểm Fisher*

Nhóm bệnh nhân biểu hiện SGDLS có tuổi được chẩn đoán HCTHKC là 6,00 ± 4,29 tuổi, nhỏ hơn tuổi được chẩn đoán HCTHKC trung bình của nhóm bình thường (p= 0,05). Không có sự liên quan giữa giới tính và tình trạng SGDLS

Tỉ lệ suy giáp và suy giáp dưới lâm sàng

Khi mới được chẩn đoán HCTHKC, 6 trường hợp SGDLS chiếm tỉ lệ 22,2%, 3 trường hợp SG chiếm tỉ lệ 11,1%. Tỉ lệ SGDLS của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu của Kapoor là 30%[8]. Sau 3 tháng, chúng tôi không thấy trường hợp nào SG và SGDLS.

Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng cơ năng

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi không có triệu chứng cơ năng của tình trạng SG như táo bón, sợ lạnh, da khô, tóc thưa dễ rụng, mệt mỏi, kém linh hoạt. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Kapoor[8].

Triệu chứng thực thể

Bảng 3*: Triệu chứng thực thể liên quan SG*

Yếu tố	Tuyến giáp bình thường (n = 18)	SGDLS (n = 6)	p
Chiều cao thấp	5/18 (27,8%)	0/6 (0%)	0,280***
Mạch chậm	0/18	0/6	
Tăng huyết áp	9/18 (50%)	4/6 (66,6%)	0,380***
Giảm phản xạ gân cơ	0/18	0/6	
Giảm trương lực cơ	0/18	0/6	

**** Phép kiểm Fisher*

Tất cả bệnh nhân HCTHKC trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi có tần số mạch, phản xạ gân cơ và trương lực cơ bình thường. Chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa tình trạng SGDLS với triệu chứng chiều cao thấp và tăng huyết áp.

Đặc điểm cận lâm sàng

Nồng độ albumin máu có giá trị trung vị 1,57 g/dl,khoảng tứ phân vị 1,27 – 2,70 g/dl.

Nồng độ cholesterol máu trung bình 14,2 ± 6,13 mmol/l.

Nồng độ TSH máu có giá trị trung vị 3,44 µIU/ml, khoảng tứ phân vị 1,67 – 5,76 µIU/ml.

Nồng độ T4 máu trung bình 5,26 ± 3,02 µg/dl

Nồng độ FT4 máu trung bình 1,23 ± 0,42 ng/dl.

Cận lâm sàng liên quan SGDLS

Nhóm SGDLS có nồng độ albumin máu thấp hơn nhưng cholesterol máu cao hơn so với nhóm tuyến giáp bình thường (p ≤0,05). Kết quả này gợi ý SGDLS liên quan tình trạng tiểu protein nhiều gây mất albumin, các enzyme thuỷ phân lipid, các protein vận chuyển hormon tuyến giáp

qua nước tiểu, làm giảm nồng độ hormon tuyến giáp dẫn đến tăng TSH. Chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa độ lọc cầu thận và SGDLS (p= 0,665).

Nhóm SGDLS có nồng độ albumin máu thấp hơn nhưng cholesterol máu cao hơn so với nhóm tuyến giáp bình thường (p ≤0,05). Kết quả này gợi ý SGDLS liên quan tình trạng tiểu protein nhiều gây mất albumin, các enzyme thuỷ phân lipid, các protein vận chuyển hormon tuyến giáp qua nước tiểu, làm giảm nồng độ hormon tuyến giáp dẫn đến tăng TSH. Chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa độ lọc cầu thận và SGDLS (p= 0,665).

Bảng 4: *Cận lâm sàng liên quan SGDLS*

Yếu tố	Tuyến giáp bình thường (n = 18)	SGDLS (n = 6)	p
Albumin máu (g/dl)	2,28 (1,35 – 2,97)	1,25 (1,06 – 1,63)	0,020**
Cholesterol máu (mmol/l)	10,68 (8,52 – 15,36)	19,35 (14,55 – 24,41)	0,009**
Giảm lọc cầu thận	7/18 (38,9%)	3/6 (50%)	0,665***
TSH (µIU/ml)	1,81 (1,60 – 3,60)	6,93 (6,64 – 8,90)	0,001**
T4 (µg/dl)	6,40 ± 2,77	3,01 ± 1,84	0,018*
FT4 (ng/dl)	1,38 ± 0,40	1,04 ± 0,18	0,056*

** Phép kiểm T mẫu độc lập, ** Phép kiểm Mann – Whitney, *** Phép kiểm Fisher*

So với nhóm chức năng tuyến giáp bình thường, nhóm SGDLS có nồng độ TSH máu cao hơn (p= 0,001), nồng độ T4 máu thấp hơn (p= 0,018), tuy nhiên nồng độ FT4 máu không có sự khác biệt (p= 0,056). Như chúng ta đã biết, gần như toàn bộ hormon tuyến giáp (99%) khi tiết vào máu được gắn kết với các protein vận chuyển như TBG, TBPA và albumin, chỉ một phần nhỏ (1%) tồn tại dưới dạng tự do là FT3 và FT4[5,10]. Có thể thấy, hormon tuyến giáp mất qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng T4 gắn kết với protein vận chuyển gây giảm nồng độ T4 máu. Theo cơ chế điều hoà ngược, cơ thể sẽ tăng sản xuất TSH để duy trì ổn định nồng độ hormon tuyến giáp trong máu gây nên tình trạng SGDLS.

Tương quan TSH, T4, FT4 và albumin máu

Nồng độ T4 và albumin máu có tương quan thuận, khá chặt (R= 0,60, p= 0,001). Phương trình dự báo: Nồng độ T4 (µg/dl) = 1,91 x nồng độ albumin máu (g/dl) + 1,48.

Nồng độ FT4 và albumin máu có tương quan thuận, khá chặt (R= 0,53, p= 0,005). Phương trình dự báo: Nồng độ FT4 (ng/dl) = 0,23 x nồng độ albumin máu (g/dl) + 0,77.

Nồng độ TSH và albumin máu có tương quan nghịch, mức độ vừa (R= -0,40, p = 0,037). Phương trình dự báo: Nồng độ TSH (µIU/ml) = -1,26 x nồng độ albumin máu (g/dl) + 6,31.

Đặc điểm của ba bệnh nhân suy giáp

Bệnh nhân thứ nhất là nam, khởi bệnh HCTH từ năm 6 tuổi, được chẩn đoán HCTHKC muộn vào năm 14 tuổi. Bệnh nhân này có chiều cao thấp so với tuổi và tăng huyết áp trên lâm sàng. Bệnh nhân có tình trạng tiểu protein nhiều, giảm albumin máu và tăng cholesterol máu, giảm độ lọc cầu thận, kết quả mô học là xơ hoá cầu thận khu trú từng phần. Nồng độ FT4 trong máu bệnh nhân giảm nhẹ 0,75 ng/dl nhưng nồng độ TSH 1,71 µIU/ml lại nằm trong giới hạn bình thường theo tuổi (0,6 – 6,3 µIU/ml).

Bệnh nhân thứ hai là nam, khởi bệnh HCTH từ năm 2 tuổi, được chẩn đoán HCTHKC muộn vào năm 3 tuổi. Bệnh nhân này có chiều cao bình thường so với tuổi và tăng huyết áp trên lâm sàng. Kết quả xét nghiệm cho thấy, bệnh nhân có tình trạng tiểu protein nhiều, giảm albumin máu và tăng cholesterol máu, giảm độ lọc cầu thận, kết quả mô học là sang thương tối thiểu. Nồng độ FT4 trong máu bệnh nhân giảm nhẹ 0,68 ng/dl nhưng nồng độ TSH 5,03 µIU/ml nằm trong giới hạn bình thường theo tuổi 0,6 µIU/ml đến 6,3 µIU/ml.

Bệnh nhân thứ ba là nữ, khởi bệnh HCTH từ năm 2 tuổi, sau 2 tháng được chẩn đoán kháng corticoid sớm. Bệnh nhân có chiều cao bình thường theo tuổi, tiền tăng huyết áp. Bệnh nhân

có tình trạng tiểu protein nhiều, giảm FT4 0,6 ng/dl nhưng TSH 3,99 µIU/ml trong giới hạn bình thường theo tuổi (0,6 – 6,3 µIU/ml). Độ lọc cầu thận bình thường, kết quả mô học là sang thương tối thiểu.

Cả ba bệnh nhân SG đều rối loạn huyết áp, hai trường hợp tăng huyết áp và một trường hợp tiền tăng huyết áp gợi ý SG có mối liên hệ với tăng huyết áp máu. Hai trong ba bệnh nhân SG giảm độ lọc cầu thận, kết quả này tương đồng với báo cáo của Iglesias là SG sẽ ảnh hưởng lên thận, làm giảm độ lọc cầu thận, giảm chức năng ống thận như chức năng pha loãng nước tiểu hay tái hấp thu natri, tăng tiết renin[6].Cả ba trường hợp đều giảm T4, FT4 và albumin máu kèm tiểu protein nhiều. Kết quả này củng cố cho nhận định, giảm hormon tuyến giáp trong HCTH liên quan tình trạng tiểu protein nhiều và kéo dài[4,7].

Tuy nhiên, cả ba bệnh nhân SG trong nghiên cứu của chúng tôi đều có nồng độ TSH máu trong giới hạn bình thường theo tuổi (0,6 – 6,3 µIU/ml). Như vậy, tình trạng suy giáp ở bệnh nhân HCTHKC có liên quan đến vùng hạ đồi và tuyến yên, dẫn đến hiện tượng TSH máu không tăng trong khi FT4 giảm. Nguyên nhân TSH không tăng phù hợp với tình trạng SG có thể do mất TSH qua nước tiểu[5], đồng thời việc sử dụng corticoid kéo dài ở các bệnh nhân HCTHKC gây giảm tiết TRH, giảm kích thích tuyến yên tiết TSH vào máu[1,2].

KẾT LUẬN

SG và SGDLS ở bệnh nhân HCTHKC liên quan tình trạng tiểu protein nhiều và kéo dài. Các bệnh nhân SGDLS không biểu hiện triệu chứng, chỉ thay đổi trên xét nghiệm với tăng TSH và giảm T4 máu. Một số bệnh nhân có tình trạng SG biểu hiện bằng giảm FT4 máu, tuy nhiên nồng độ TSH máu bình thường. Tình trạng SG ảnh hưởng đến tăng huyết áp và giảm độ lọc cầu thận ở bệnh nhân HCTHKC. Các rối loạn chức năng tuyến giáp cải thiện sau 3 tháng điều trị HCTHKC, tuy nhiên cần phải theo dõi lâu dài để đánh giá thêm. Đề nghị nghiên cứu với số lượng lớn bệnh nhân để khảo sát tình trạng SG, SGDLS ở trẻ bị HCTH và HCTHKC. Cần làm thêm xét nghiệm định lượng nồng độ TSH, T4, FT4, các protein vận chuyển trong máu và nước tiểu 24 giờ. Cần đánh giá thêm các yếu tố liên quan tình trạng SG, SGDLS ở trẻ HCTH như thời gian sử dụng thuốc, liều tích luỹ của corticoid và Cyclosporine.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alkemade A, Unmehopa UA and Wiersinga WM (2005). Glucocorticoids Decrease Thyrotropin-Releasing Hormone Messenger Ribonucleic Acid Expression in the Paraventricular Nucleus of the Human Hypothalamus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(1): 323-327.
2. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, et al (1989). The Role of Glucocorticoids in the Regulation of Thyrotropin. *Acta Endocrinol*, 121(1): 95-100.
3. Fisher D (2008). Thyroid Disorders in Childhood and Adolescence. In: Sperling MR Pediatric endocrinology, 3rd edition, pp 227-253. Saunders/Elsevier, Philadelphia.
4. Gilles R, den Heijer M and Ross AH (2008). Thyroid function in patients with proteinuria. *Neth J Med*, 66(11): 483-485.
5. Guo QY, Zhu QJ, Liu YF, et al (2014). Steroids combined with levothyroxine to treat children with idiopathic nephrotic syndrome: a retrospective single-center study. *Pediatric Nephrology*, 29(6): 1033-1038.
6. Iglesias P and Díez JJ (2009). Thyroid dysfunction and kidney disease. *European Journal of Endocrinology*, 160: 503-515.
7. Ito S, Kano K, Ando T, et al (1994). Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 8(4): 412-415.
8. Kapoor K, Saha A and Dubey NK (2013). Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology*, 18(1): 113-117.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012). Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International*, 2: 163.
10. Lê Thị Ngọc Dung (2007). Suy giáp bẩm sinh. Nhi khoa chương trình đại học, tập 2, tr 367-376, NXB Y học, TP. Hồ Chí Minh.
11. Niaudet P (2015). Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/steroid-resistant-idiopathic-nephrotic-syndrome-in-children
12. Ross DG (2015). Subclinical hypothyroidism. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/subclinical-hypothyroidism

Ngày nhận bài báo: *20/11/2015*
Ngày phản biện nhận xét bài báo: *22/11/2015*
Ngày bài báo được đăng: *20/01/2016*