

## SINH LÝ BỆNH HỘI CHỨNG CƯỜNG GIÁP VÀ SUY GIÁP

### *Mục tiêu học tập:*

- 1. Liệt kê các nguyên nhân thường gặp gây cường giáp và suy giáp*
- 2. Hiểu được cơ chế bệnh sinh các nguyên nhân gây cường giáp và suy giáp*
- 3. Mô tả ảnh hưởng của cường giáp và suy giáp lên các hệ cơ quan trong cơ thể*

Rối loạn chức năng tuyến giáp là hậu quả của bất thường chức năng hay bệnh lý tại tuyến giáp (còn gọi là nguyên phát) hay bệnh thứ phát do những thay đổi chức năng hoặc bệnh lý ở vùng hạ đồi, tuyến yên. Bệnh tuyến giáp nguyên phát (cường giáp hay suy giáp nguyên phát) là do những thay đổi nồng độ hormone giáp dẫn đến những thay đổi TSH ở tuyến yên do cơ chế điều hòa ngược. Ví dụ như trong cường giáp nguyên phát, khi có sự tăng nồng độ hormone giáp, TSH sẽ bị ức chế và ngược lại trong suy giáp nguyên phát, khi nồng độ hormone giáp bị giảm vì bệnh lý ảnh hưởng đến tuyến giáp, nồng độ TSH sẽ tăng. Bệnh lý tuyến giáp thứ phát (cường giáp hay suy giáp thứ phát hay trung ương) là những rối loạn ảnh hưởng đến tổng hợp TSH ở tuyến yên. Khi nồng độ TSH tăng cao, nồng độ hormone giáp cũng tăng do chịu sự kích thích từ TSH và ngược lại.

### CƯỜNG GIÁP

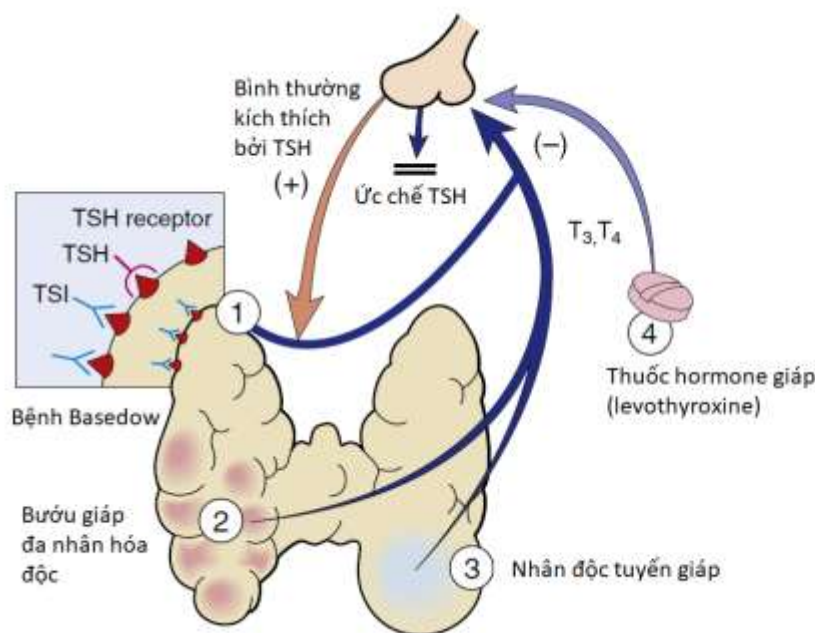
Nhiễm độc giáp tố (Thyrotoxicosis) là tình trạng bệnh lý gây ra bởi tăng nồng độ hormone giáp **do bất kỳ nguyên nhân nào**. Cường giáp (Hyperthyroidism) là một dạng của nhiễm độc giáp tố trong đó tăng nồng độ hormone giáp là **do tuyến giáp tăng sản xuất**. Tuy nhiên trong thực hành lâm sàng hai thuật ngữ này hay được sử dụng lẫn lộn.

### Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

**Bệnh Graves (hay Basedow)** là nguyên nhân thường gặp nhất của cường giáp (chiếm 50 – 80% trường hợp cường giáp) và thường gặp ở nữ hơn nam. Mặc dù nguyên nhân của bệnh Basedow vẫn chưa rõ, yếu tố di truyền tương tác với các kích thích từ môi trường đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của bệnh lý tự miễn này. Trong bệnh Basedow tự kháng thể kháng tuyến giáp tác dụng trực tiếp lên thụ thể TSH. Tự kháng thể này được gọi là kháng thể kích thích tuyến giáp (**TSI** hay Thyroid Stimulating Immunoglobulins), còn gọi là thyroid stimulating antibodies [TSABs] hay thyroid receptor antibodies [TRABs]). TSI gắn vào thụ thể TSH và có tác dụng giống như TSH, dẫn đến tăng kích thích của tuyến giáp (bướu giáp) và tăng tổng hợp hormone giáp, đặc biệt là triiodothyronine (T3). Tăng nồng độ hormone giáp dẫn đến các triệu chứng lâm sàng của cường giáp. TSH từ tuyến yên bị ức chế thông qua con đường ức chế ngược.

Người ta nhận thấy bệnh Basedow có liên hệ với kháng nguyên phù hợp mô HLA-B8 and HLA-DR3 ở người da trắng, với HLA-Bw46 và HLA-B5 ở người Châu Á và bệnh nhân bị Basedow thường có những bệnh lý tự miễn khác đi kèm như thiếu máu ác tính, lupus, viêm khớp dạng thấp... Hiện nay vẫn chưa rõ yếu tố nào gây nên sự xuất hiện tự kháng thể kháng tuyến giáp, có lẽ là do đáp ứng miễn dịch chống lại kháng nguyên virus có cấu trúc gần giống thụ thể TSH tạo ra TSI. Một lý giải khác là do khiếm khuyết của tế bào lympho T ức chế, làm tế bào lympho T giúp đỡ hoạt hóa tế bào lympho B tạo ra các kháng thể chống lại các kháng nguyên màng tế bào nang tuyến, bao gồm cả kháng thể kháng thụ thể TSH.

**Hình 1: Nguyên nhân thường gặp gây cường giáp**



TSI cũng đóng vai trò quan trọng vào hai biểu hiện lâm sàng khác của bệnh Basedow: biểu hiện mắt và phù niêm trước xương chày. Bệnh mắt Basedow ảnh hưởng đến hơn phân nửa bệnh nhân bệnh Basedow. Biểu hiện ở mắt có 2 loại: (1) bất thường chức năng do tăng hoạt tính giao cảm của hệ thần kinh tự chủ gây co kéo cơ mi trên và (2) những thay đổi do thâm nhiễm làm phì đại các cơ ở hốc mắt. Những thay đổi do thâm nhiễm là do kháng thể kháng thụ thể TSH tương tác với các thụ thể của nguyên bào sợi ở hốc mắt. Sự tăng tiết hyaluronic acid, tăng tích tụ mỡ ở hốc mắt, hiện tượng viêm dẫn đến lồi mắt. Phù quanh hốc mắt và yếu các cơ vận nhãn dẫn đến nhìn đôi. Ngoài ra, bệnh nhân có thể có các triệu chứng kích thích, đau, chảy nước mắt, sợ ánh sáng, nhìn mờ, giảm thị lực, phù gai thị, loét giác mạc...

Một tỉ lệ nhỏ bệnh nhân bị Basedow có nồng độ TSI rất cao có phù niêm trước xương chày. Cơ chế là do kháng thể kháng thụ thể TSH tương tác với nguyên bào sợi và huy động lympho T làm

tạo thành quá mức hyaluronic acid ở dưới da và hạ bì. Biểu hiện này đôi khi ở gập ở tay tạo thành ngón tay dùi trống (thyroid acropachy).

### Cường giáp do nhân độc tuyến giáp

Khi có tình trạng tăng tiết TSH xảy ra trong giai đoạn dậy thì, có thai hay thiếu hụt iod và từ các rối loạn miễn dịch, sau nhiễm virus hay di truyền, tuyến giáp đáp ứng bằng cách to ra. Sự gia tăng số lượng nang tuyến là cơ chế bù trừ cho việc tăng nồng độ TSH. Khi không còn tình trạng bệnh lý cần làm tăng hormone giáp, tiết TSH dần dần trở về bình thường và tuyến giáp nhỏ lại, trở về kích thước ban đầu. Một số nang tuyến có thể không thể quay trở lại trạng thái ban đầu mà có tự động tính, vẫn tiếp tục tự sản xuất nhiều hormone giáp. Ngược lại, một số tế bào nang tuyến có thể không còn chức năng. Sự cân bằng giữa số lượng hormone giáp được sản xuất bởi các nhân tăng tự động tính và những tế bào tuyến giáp bình thường còn lại quyết định tình trạng bình giáp hay cường giáp.

### Bướu giáp đa nhân hóa độc

Xảy ra khi có nhiều nhân tăng hoạt tính dẫn đến cường giáp. Nếu chỉ có một nhân tăng hoạt tính được gọi là bướu giáp đơn nhân hóa độc. Bệnh thường gặp ở những vùng có thiếu hụt iod. Đốt biến thụ thể TSH được phát hiện thấy ở đa số bướu giáp đơn nhân hóa độc

### Triệu chứng lâm sàng:

**Bảng 1: Triệu chứng lâm sàng và cơ chế bệnh sinh của cường giáp**

Hệ cơ quan	Triệu chứng lâm sàng	Cơ chế bệnh sinh
Nội tiết	Tuyến giáp lớn (bướu giáp); âm thổi tâm thu hay liên tục ở bướu, tăng thoái giáng cortisol, tăng calci máu và giảm sản xuất PTH; tăng đề kháng insulin ngoại sinh	Tăng hoạt động của tuyến giáp, tăng hủy xương dẫn đến tăng calci máu, tăng thoái giáng insulin
Sinh dục	Thiếu kinh hay vô kinh; rối loạn dương cương và giảm libido; tăng nồng độ estradiol và estrone nhưng thấp hơn mức estradiol và estrone tự do bình thường	Thay đổi chu kỳ kinh nguyệt có thể liên quan đến những rối loạn ở vùng hạ đồi hay tuyến yên, tăng sex hormone binding globulin (SHBG)
Tiêu hóa	Sụt cân; tăng nhu động ruột dẫn đến tiêu phân lỏng; buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, tăng sử dụng dự trữ glycogen và dự trữ đạm, mỡ; giảm nồng độ lipid máu (bao gồm triglycerides, phospholipids, và cholesterol); thay đổi chuyển hóa vitamin dẫn đến giảm dự trữ vitamin ở mô	Tăng dị hóa dẫn đến cơ thể không đáp ứng được nhu cầu chuyển hóa, tăng hấp thu glucose, tăng thải cholesterol qua phân và chuyển hóa cholesterol vào muối mật, giảm chuyển hóa vitamin B thành các coenzyme, làm tăng nhu cầu các vitamin tan trong nước và tan trong mỡ
Da	Đỏ mào hôi nhiều, đỏ bừng mặt và da ấm; tóc	Tăng lưu lượng tuần hoàn

	mềm và trắng; rụng tóc thoáng quá; móng mọc xa giường móng, lòng bàn tay son	
Mắt	Biểu hiện ở mắt bao gồm cơ cơ nâng mi trên dẫn đến ít nháy mắt và tròng mắt; những thay đổi ở mắt do thâm nhiễm	Cường cơ Müller, viêm các thành phần sau hốc mắt
Tim mạch	Tăng cung lượng tim và giảm kháng lực ngoại biên; Nhịp tim nhanh lúc nghỉ; tiếng tim to; nhịp nhanh trên thất, thất trái phì đại	Tăng chuyển hóa và cần giải phóng nhiệt
Thần kinh	Dễ bị kích thích, không tập trung, mệt mỏi, run, mất ngủ, thèm ăn, rối loạn cảm xúc	Chưa được hiểu rõ; có những thay đổi trong chuyển hóa ở não do tăng quá mức hormone giáp
Phổi	Khó thở, giảm dung tích sống	Yếu cơ hô hấp

## SUY GIÁP

Suy giáp xảy ra khi tuyến giáp giảm tổng hợp hormone tuyến giáp. Suy giáp nguyên phát là nguyên nhân thường gặp nhất.

### Các nguyên nhân suy giáp

Suy giáp nguyên phát có thể gây ra bởi nhiều nguyên nhân khác nhau.

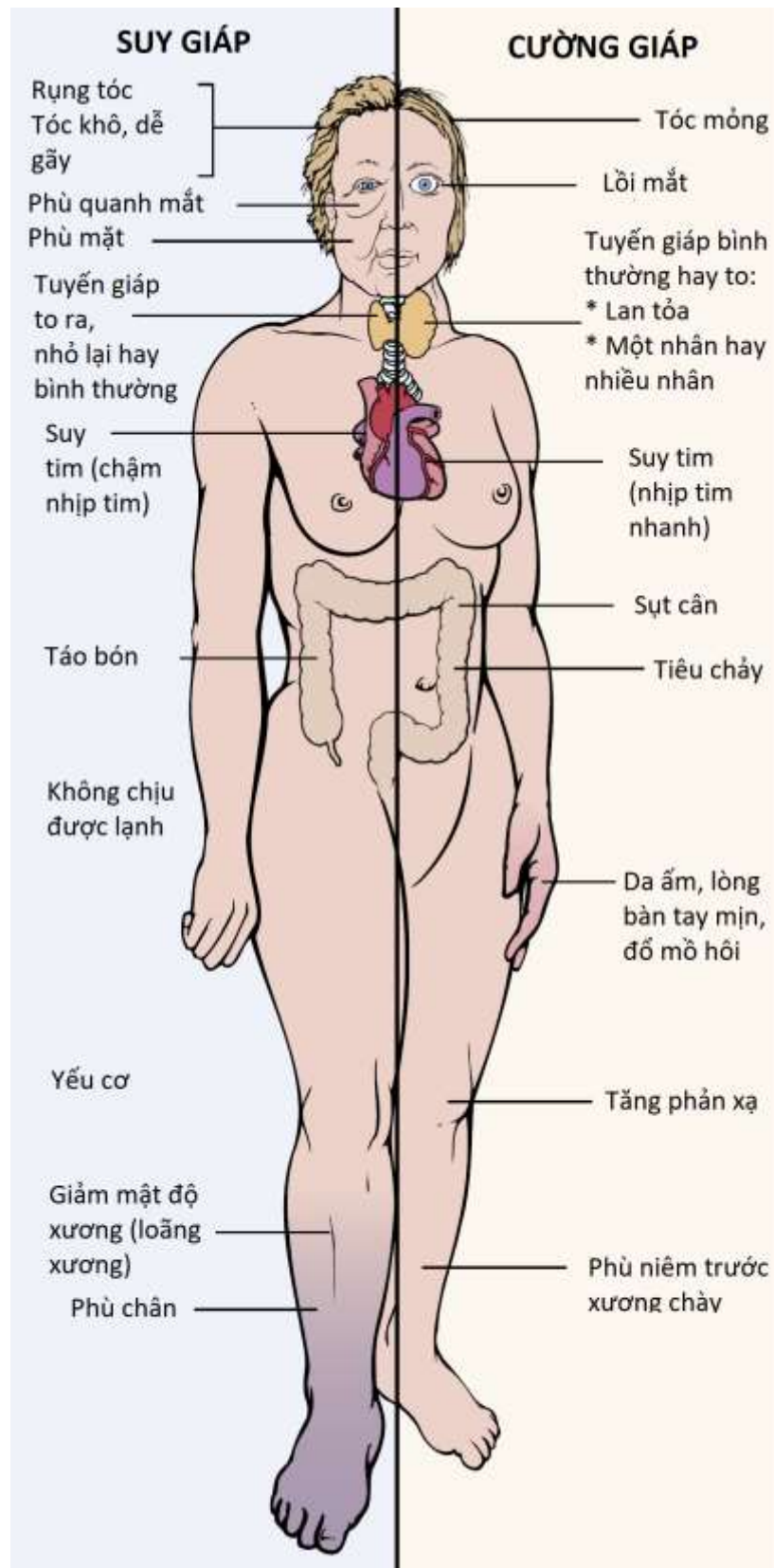
**Thiếu hụt iod** (bướu giáp địa phương) là nguyên nhân thường gặp nhất.

**Viêm tuyến giáp tự miễn** (viêm giáp Hashimoto, viêm giáp lympho bào) dẫn đến phá hủy từ từ mô giáp, thâm nhiễm tế bào tế bào lympho và kháng thể kháng giáp (antithyroid peroxidase và antithyroglobulin antibodies). Tế bào lympho T tự phản ứng, tự kháng thể hoạt hóa các tế bào diệt tự nhiên (độc tế bào qua trung gian kháng thể), cytokines, và chết theo chương trình cũng có liên quan đến quá trình phá hủy mô trong viêm giáp Hashimoto. Các biến thể trong kháng nguyên phức hợp phù hợp mô có liên quan đến viêm giáp tự miễn khác với ở bệnh nhân bị Basedow. Viêm giáp Hashimoto xảy ra ở người có gen nhạy cảm và liên quan đến chế độ ăn nhiều iod, thiếu selenium, hút thuốc lá, viêm gan C và điều trị với interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ). Các cơ chế biểu sinh cũng có thể có liên quan. Thường bệnh nhân có bướu giáp. Chức năng tuyến giáp tự hồi phục trong viêm giáp bán cấp, viêm giáp không đau và viêm giáp sau sinh.

**Viêm giáp bán cấp (hay viêm giáp de Quervain)** là một tình trạng viêm tuyến giáp không do vi khuẩn gặp sau nhiễm siêu vi vùng hầu họng. Bệnh nhân thường có sốt, đau vùng cổ và tuyến giáp lớn. Quá trình viêm thường dẫn đến tăng nồng độ hormone giáp do giải phóng thyroglobulin ở giai đoạn đầu, theo sau bởi suy giáp thoáng qua trước khi hồi phục hoàn toàn. Triệu chứng có thể kéo dài 2 đến 4 tháng và có thể cần điều trị với thuốc NSAIDS, corticosteroid, ức chế beta.

**Viêm giáp không đau (viêm giáp lympho bào yên lặng hay bán cấp)** có diễn biến tương tự viêm giáp bán cấp nhưng bệnh học tương tự như viêm giáp Hashimoto.

**Suy giáp sau điều trị** gặp sau điều trị bằng iod phóng xạ, phẫu thuật cắt tuyến giáp và sau điều trị thuốc (lithium và amiodarone).



**Hình 2: Triệu chứng lâm sàng của cường giáp và suy giáp**



**Viêm giáp sau sinh** thường xảy ra trong vòng 6 đến 12 tháng sau sinh, gặp ở khoảng 5% phụ nữ và có diễn biến tương tự như viêm giáp không đau. Bệnh học gợi ý có liên quan với viêm giáp Hashimoto. Đa số bệnh nhân hồi phục tự nhiên, tuy nhiên bệnh nhân có thể bị suy giáp vĩnh viễn

**Suy giáp bẩm sinh:** là tình trạng thiếu hormone giáp xảy ra lúc sinh. Suy giáp bẩm sinh là hậu quả của không có tuyến giáp hay do khiếm khuyết bẩm sinh trong quá trình tổng hợp hormone giáp. Do hormone giáp rất cần thiết cho sự phát triển của phôi thai, đặc biệt là não, trẻ sẽ bị chậm phát triển trí tuệ nếu không có T4 trong giai đoạn phôi thai. Trẻ bị suy giáp bẩm sinh lúc sinh thường không có các triệu chứng lâm sàng điển hình của suy giáp do vẫn còn hormone giáp của mẹ qua nhau thai và/hoặc bản thân tuyến giáp của trẻ có thể còn một phần chức năng. Nếu không được điều trị, triệu chứng suy giáp có thể vẫn không rõ ràng cho đến 4 tháng sau sinh. Các triệu chứng gợi ý suy giáp bẩm sinh bao gồm cân nặng lúc sinh cao, hạ thân nhiệt, vàng da sơ sinh và chậm tiêu phân su. Nặng hơn trẻ có thể có các triệu chứng như khó ăn, lưỡi to do phù niêm các mô vùng hầu họng, giảm trương lực cơ gây táo bón, thoát vị rốn, ngủ nhiều, nhịp tim chậm, da khô, lạnh, chậm phát triển chiều cao do giảm tổng hợp protein, giảm hấp thu chất dinh dưỡng và giảm khoáng xương. Trẻ có thể bị lùn, tay chân ngắn, mọc răng chậm. Chậm phát triển tâm thần thường gặp khi suy giáp nặng. Tầm soát suy giáp bẩm sinh bằng cách lấy máu cuống rốn hoặc máu gót chân thử nồng độ TSH và FT4. Điều trị sớm suy giáp bẩm sinh giúp trẻ phát triển về thể chất và tâm thần bình thường.

### **Cơ chế bệnh sinh**

Trong suy giáp nguyên phát sự mất chức năng của tế bào tuyến giáp dẫn đến không thể tổng hợp hormone tuyến giáp. Nguyên nhân gây suy giáp ở người lớn bao gồm sau viêm giáp tự miễn (viêm giáp Hashimoto), sau phẫu thuật tuyến giáp hay điều trị I131, xạ trị vùng đầu cổ, do thuốc hay ở vùng thiếu iod. Ở trẻ em có thể bị suy giáp do khiếm khuyết bẩm sinh ở tuyến yên hay tuyến giáp. Suy giáp trung ương (hay thứ phát) xảy ra khi tuyến yên không thể tổng hợp đầy đủ TSH hoặc thiếu TRH. Nguyên nhân thường gặp nhất ở suy giáp trung ương là do khối u ở tuyến yên gây chèn ép các tế bào tuyến yên xung quanh hay do hậu quả của việc điều trị khối u tuyến yên. Các nguyên nhân khác bao gồm tổn thương não sau chấn thương, xuất huyết dưới nhện hay nhồi máu tuyến yên. Các rối loạn ở vùng hạ đồi thường dẫn đến giảm nồng độ của TRH, TSH và hormone giáp.

**Triệu chứng lâm sàng:** suy giáp thường ảnh hưởng đến tất cả hệ cơ quan trong cơ thể và thường diễn biến từ từ trong nhiều tháng hay nhiều năm. Mức độ nặng của triệu chứng thường có liên quan đến mức độ thiếu hormone giáp. Trong suy giáp nguyên phát, giảm nồng độ hormone giáp làm tăng sản xuất TSH có thể gây ra bướu giáp.

Một trong những đặc điểm của suy giáp nặng và kéo dài là phù niêm (myxedema), về phương diện mô học tương tự như phù niêm trước xương chày trong bệnh Basedow. Phù niêm là do sự thay đổi trong thành phần cấu tạo lớp hạ bì và các mô khác. Sự tăng số lượng protein và mucopolysaccharide làm phân cách lớp sợi liên kết. Phức hợp protein-mucopolysaccharide này gắn với nước, tạo ra phù không ấn lõm, đặc biệt hay gặp ở xung quanh mắt, tay, chân và hố

thượng đòn. Phù niêm cũng làm cho lưỡi to ra và làm dày niêm mạc vùng thanh quản và hầu họng, dẫn đến giọng khàn rất thường gặp trong suy giáp

**Bảng 2: Triệu chứng lâm sàng và cơ chế bệnh sinh của suy giáp**

Hệ cơ quan	Triệu chứng lâm sàng	Cơ chế bệnh sinh
Thần kinh	Lú lẫn, giảm trí nhớ, ngủ gà, cử động chậm chạp, giảm tập trung và suy nghĩ	Giảm tưới máu não dẫn đến thiếu oxy não, giảm các quá trình nội bào do giảm hoạt tính beta giao cảm có thể liên quan đến giảm số lượng thụ thể beta giao cảm
Nội tiết	Tăng TSH trong suy giáp nguyên phát, tăng tế bào thyrotrope ở tuyến yên làm phì đại tuyến yên, tăng nồng độ prolactin trong máu gây tăng tiết sữa, giảm tốc độ chuyển cortisol với nồng độ cortisol máu bình thường	Giảm tổng hợp hormone giáp hay khiếm khuyết trong quá trình bắt giữ iod dẫn đến tăng sản xuất TSH bù trừ, tăng TRH ở vùng hạ đồi; TRH ngoài tác dụng kích thích tế bào thyrotroph còn có tác dụng kích thích tế bào lactotrope ở tuyến yên, dẫn đến tăng nồng độ prolactin; giảm bất hoạt cortisol
Sinh dục	Giảm tiết androgen ở nam, tăng tạo thành estriol ở nữ; tổng lượng hormone thấp nhưng tăng lượng hormone tự do (không gắn kết) giảm libido, không rụng trứng, tăng tần suất sảy thai ở nữ, rối loạn dương cương và giảm số lượng tinh trùng ở nam	Thay đổi chuyển hóa của estrogen và androgen; giảm nồng độ của sex hormone-binding globulin
Huyết học	Giảm số lượng hồng cầu dẫn đến thiếu máu đẳng sắc đẳng bào; thiếu máu hồng cầu to liên quan đến thiếu vitamin B12 và giảm hấp thu folate hay sắt từ đường ruột	Giảm chuyển hóa cơ bản và giảm nhu cầu oxy; giảm sản xuất erythropoietin, có thể có mối liên quan giữa hormone giáp và hấp thu vitamin B12
Tim mạch	Giảm thể tích tim bóp và nhịp tim làm giảm cung lượng tim; tăng kháng lực mạch máu ngoại biên để duy trì huyết áp tâm thu có thể gây tăng huyết áp; đáp ứng bình thường với gắng sức nhưng thay đổi hệ tuần hoàn lúc nghỉ (kéo dài thời gian tuần hoàn và giảm tưới máu mô); da lạnh và không chịu được nóng; tim to; giảm cường độ tiếng tim và thay đổi trên ECG (nhịp chậm xoang, PR dài, sóng P nhỏ, T dẹt hay âm, giảm biên độ QRS);	Giảm nhu cầu chuyển hóa và mất điều hòa của hormone giáp; ứ dịch giàu protein-mucopolysaccharide trong khoang màng ngoài tim làm thay đổi tiếng tim và ECG tăng kháng lực mạch máu ngoại biên và tăng thể tích máu có thể làm tăng huyết áp



	tràn dịch màng ngoài tim	
Hô hấp	Khó thở; thay đổi dạng phù niêm ở cơ hô hấp dẫn đến giảm thông khí và ứ CO <sub>2</sub> , góp phần vào hôn mê suy giáp	Tràn dịch màng phổi gây khó thở, tràn dịch màng phổi cũng có thể không gây triệu chứng
Thận	Giảm tưới máu thận và giảm độ lọc cầu thận dẫn đến giảm thải nước tự do, tăng tổng lượng nước trong cơ thể và hạ natri máu do pha loãng, giảm sản xuất erythropoietin	Thay đổi huyết động học làm giảm tưới máu, tăng tổng lượng nước trong cơ thể do giảm thải nước và lắng đọng chất nhầy ở mô
Tiêu hóa	Táo bón, tăng cân và phù; giảm hấp thu, giảm chuyển hóa protein dẫn đến chậm phát triển xương, giảm hấp thu glucose và chậm bắt giữ glucose, tăng mỡ máu	Giảm nhu động ruột, phù liên quan với nồng độ cao albumin có thể trao đổi ngoài mạch máu do sự tăng tính thấm thành mạch với proteins; Giảm thoái hóa insulin; giảm tổng hợp và thoái hóa lipid
Cơ xương khớp	Đau và cứng cơ; cử động chậm chạp và giảm phản xạ gân xương, giảm tạo thành và hủy xương, tăng mật độ xương, đau và cứng khớp	Giảm tốc độ co và giãn cơ, góp phần vào giảm cử động và giảm phản xạ
Da	Da khô, bong tróc. Tóc khô, dễ gãy. Giảm phát triển móng và tóc. Chậm lành vết thương Phù niêm Da lạnh	Giảm tiết mồ hôi  Tích tụ hyaluronic acid, gắn với nước gây sưng phù Giảm tuần hoàn đến da

### Tài liệu tham khảo:

1. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê. (2007). Nội tiết học đại cương. Nhà xuất bản y học TP HCM.
2. Kathryn L. McCance, Sue E. Huether (2015). Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. Elsevier Health Sciences
3. Gary Hammer, Stephen J. McPhee (2014). Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. Lange Medical Books