

HỌC VIỆN QUÂN Y
BỘ MÔN TIM MẠCH - THẬN - KHỚP - NỘI TIẾT

BỆNH HỌC NỘI KHOA

TẬP II : BỆNH KHỚP - NỘI TIẾT

GIÁO TRÌNH GIẢNG DẠY ĐẠI HỌC VÀ SAU ĐẠI HỌC

NHÀ XUẤT BẢN QUÂN ĐỘI NHÂN DÂN
HÀ NỘI - 2003

**HỘI ĐỒNG BIÊN SOẠN, BIÊN TẬP, TÀI LIỆU GIÁO TRÌNH,
GIÁO KHOA CỦA HỌC VIỆN QUÂN Y**

| | | |
|--------------------|---|----------------|
| <i>Thiếu tướng</i> | GS.TS. PHẠM GIA KHÁNH Giám đốc Học viện Quân y | - Chủ tịch |
| <i>Đại tá</i> | BS. HÀ VĂN TÙY Phó Giám đốc Học viện Quân y | - Phó chủ tịch |
| <i>Đại tá</i> | GS.TS. NGUYỄN VĂN NGUYÊN Phó Giám đốc Học viện Quân y | - Ủy viên |
| <i>Đại tá</i> | GS.TS. VŨ ĐỨC MỚI Phó Giám đốc Học viện Quân y | - Ủy viên |
| <i>Đại tá</i> | GS.TS. LÊ BÁCH QUANG Phó Giám đốc Học viện Quân y | - Ủy viên |
| <i>Đại tá</i> | PGS.TS. ĐẶNG NGỌC HÙNG Giám đốc Bệnh viện 103 | - Ủy viên |
| <i>Đại tá</i> | GS.TS. NGUYỄN VĂN MÙI Phó Giám đốc Bệnh viện 103 | - Ủy viên |
| <i>Đại tá</i> | PGS.TS. LÊ NĂM Giám đốc Viện Bỏng Quốc Gia | - Ủy viên |
| <i>Đại tá</i> | BS. PHẠM QUỐC ĐẶNG Hệ trưởng hệ Đào tạo Trung học | - Ủy viên |
| <i>Đại tá</i> | BS. TRẦN LƯU VIỆT Trưởng phòng Thông tin Khoa học Công nghệ Môi trường | - Ủy viên |
| <i>Trung tá</i> | BS. NGUYỄN VĂN CHÍNH Trưởng ban Biên tập | - Thư ký |

355.661(N)

103 – 2002

QĐND – 2002

CHỦ BIÊN: PGS.TS. NGUYỄN PHÚ KHÁNG

CHỦ NHIỆM BỘ MÔN: TIM-THẬN-KHỚP-NỘI TIẾT (AM₂)

BỆNH VIỆN 103 - HỌC VIỆN QUÂN Y

TÁC GIẢ:

1. PGS.TS. NGUYỄN PHÚ KHÁNG
Chủ nhiệm Bộ môn AM₂
2. TS. ĐOÀN VĂN ĐỆ
Chủ nhiệm khoa AM₂
3. TS. ĐỖ THỊ MINH THÌN
Phó chủ nhiệm Bộ môn AM₂
4. TS. NGUYỄN ĐỨC CÔNG
Phó chủ nhiệm khoa AM₂
5. Th.s. CKII. NGUYỄN CÔNG PHANG
Giáo viên Bộ môn AM₂
6. PGS.TS. VŨ ĐÌNH HÙNG
Phó chỉ huy trưởng cơ sở 2 - HVQY
7. TS. HOÀNG TRUNG VINH
Giáo vụ Bộ môn AM₂
8. BS. CKII. HOÀNG ĐÀN
Giáo viên Bộ môn AM₂
9. Th.s. CKII. NGUYỄN HỮU XOAN
Giáo viên Bộ môn AM₂
10. TS. HOÀNG MAI TRANG
Giáo viên Bộ môn AM₂
11. TS. HÀ HOÀNG KIÊM
Giáo viên Bộ môn AM₂
12. TS. NGUYỄN OANH OANH
Giáo viên Bộ môn AM₂

LỜI GIỚI THIỆU

TRONG những năm gần đây, chính sách đổi mới của Đảng và Nhà nước đưa nước ta phát triển, hội nhập với khu vực và quốc tế. Cùng với sự tiến bộ nhanh chóng của khoa học và công nghệ, ngành Y tế cũng phát triển và ứng dụng nhanh những thành tựu mới. Do vậy, đội ngũ cán bộ y tế phải có kiến thức chuyên sâu, nêu cao ý đức để đảm bảo sức khỏe cho bộ đội và nhân dân.

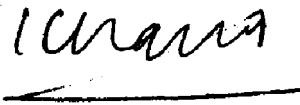
Bộ môn Tim mạch-Thận-Khớp-Nội tiết của Học viện Quân y đã xuất bản những cuốn sách, giáo trình đáp ứng được nhiệm vụ đào tạo trong từng thời kỳ.

Cuốn giáo trình "**Bệnh học nội khoa**" dành cho bậc đại học và sau đại học xuất bản lần này mang tính cơ bản, hệ thống, cập nhật những kiến thức mới được áp dụng trong chẩn đoán và điều trị các bệnh tim mạch, thận, khớp, nội tiết.

Xin trân trọng giới thiệu với bạn đọc.

Ngày 24 tháng 12 năm 2002

GIÁM ĐỐC HỌC VIỆN QUÂN Y



Thiếu tướng GS.TS. PHẠM GIA KHÁNH

LỜI MỞ ĐẦU

TỪ khi Hyppocrat đặt nền móng cho khoa học y học đến nay, nền Y học Việt Nam đã có những bước phát triển không ngừng, với tốc độ ngày càng nhanh. Nhiều nguy cơ, nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của hầu hết các bệnh đã được xác định; lâm sàng, cận lâm sàng và phương pháp điều trị mới đã được ứng dụng ngày càng nhiều. Vì vậy, để bắt kịp những kiến thức mới, tập thể giáo viên Bộ môn Tim mạch-Thận-Khớp-Nội tiết đã viết cuốn giáo trình □**Bệnh học nội khoa**□ dành cho bậc đại học và sau đại học.

Cuốn sách gồm có 2 tập:

Tập 1: Bệnh tim mạch và thận học.

Tập 2: Bệnh khớp và nội tiết học.

Cuốn sách này là tài liệu giảng dạy, học tập của học viên và là tài liệu tham khảo của các bác sĩ. Hy vọng rằng cuốn sách phần nào sẽ giúp học viên, các bạn đồng nghiệp chuẩn hóa kiến thức.

Mặc dù đã có nhiều cố gắng nhưng có thể còn có những thiếu sót. Kính mong bạn đọc góp ý để lần tái bản sau được tốt hơn.

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn ban Giám đốc Học viện Quân y và Bệnh viện 103, Phòng Thông tin Khoa học Công nghệ Môi trường và các cơ quan đã tận tình giúp đỡ xuất bản cuốn sách này.

Hà Nội, Ngày 24 tháng 12 năm 2002

Chủ biên

PGS. TS. NGUYỄN PHÚ KHÁNG

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

| | | |
|---------|---|---------------------------------------|
| ARA | : | Tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội thấp Mỹ. |
| BC | : | Bạch cầu. |
| Ck/phút | : | Chu kỳ/phút. |
| CHCS | : | Chuyển hoá cơ sở. |
| HC | : | Hồng cầu. |
| HTN | : | Huyết thanh ngọt. |
| KGTH | : | Kháng giáp tổng hợp. |
| VCSDK | : | Viêm cột sống dính khớp. |
| VKDT | : | Viêm khớp dạng thấp. |
| TKC | : | Thấp khớp cấp. |
| TM | : | Tĩnh mạch. |
| PXĐ | : | Phản xạ đồ. |

BỆNH HỌC NỘI KHOA
TẬP II : BỆNH KHỚP □ NỘI TIẾT
GIÁO TRÌNH GIẢNG DẠY ĐẠI HỌC VÀ SAU ĐẠI HỌC

MỤC LỤC

Trang

Chương 3: BỆNH KHỚP VÀ TỔ CHỨC LIÊN KẾT

| | | |
|---|------------------------------------|----|
| 1. Triệu chứng học bệnh khớp | <i>TS. Đoàn Văn Đệ</i> | 15 |
| 2. Viêm cột sống dính khớp | <i>TS. Đoàn Văn Đệ</i> | 21 |
| 3. Viêm khớp dạng thấp | <i>Th.s. CKII. Nguyễn Hữu Xoan</i> | 30 |
| 4. Bệnh Gút | <i>TS. Đoàn Văn Đệ</i> | 39 |
| 5. Thoái hóa khớp | <i>TS. Đoàn Văn Đệ</i> | 48 |
| 6. Đại cương các bệnh chất tạo keo | <i>Th.s. CKII. Nguyễn Hữu Xoan</i> | 53 |
| 7. Bệnh luput ban đỏ hệ thống | <i>Th.s. CKII. Nguyễn Hữu Xoan</i> | 55 |
| 8. Sử dụng các thuốc chống viêm không steroid | <i>TS. Đoàn Văn Đệ</i> | 61 |
| 9. Sử dụng corticoid trong lâm sàng | <i>TS. Đoàn Văn Đệ</i> | 71 |

Chương 4: BỆNH NỘI TIẾT, CHUYỂN HÓA

| | | |
|--|-----------------------------|-----|
| 10. Bướu tuyến giáp đơn thuần | <i>TS. Hoàng Trung Vinh</i> | 79 |
| 11. Bướu tuyến giáp thể nhân | <i>TS. Hoàng Trung Vinh</i> | 89 |
| 12. Bệnh Basedow | <i>TS. Hoàng Trung Vinh</i> | 93 |
| 13. Bệnh viêm tuyến giáp | <i>TS. Hoàng Trung Vinh</i> | 114 |
| 14. Bệnh suy chức năng tuyến giáp | <i>TS. Hoàng Trung Vinh</i> | 127 |
| 15. Cơ chế độc hormon tuyến giáp kích phát và hôn mê do suy chức năng tuyến giáp | <i>TS. Hoàng Trung Vinh</i> | 135 |
| 16. Bệnh đái tháo đường | <i>TS. Đỗ Thị Minh Thìn</i> | 141 |
| 17. Hôn mê do đái tháo đường | <i>TS. Đỗ Thị Minh Thìn</i> | 154 |
| 18. Bệnh tuyến yên | <i>TS. Hoàng Trung Vinh</i> | 161 |
| 19. Bệnh tuyến thượng thận | <i>TS. Đỗ Thị Minh Thìn</i> | 180 |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | | 192 |

CHƯƠNG III

**BỆNH KHỚP VÀ TỔ CHỨC
LIÊN KẾT**

TRIỆU CHỨNG HỌC BỆNH KHỚP

Bệnh khớp có các biểu hiện không chỉ ở khớp mà còn ở các cơ quan khác, do vậy việc thăm khám phải toàn diện bao gồm: hỏi bệnh, khám thực thể, X quang và các xét nghiệm.

1. KHÁM LÂM SÀNG BỆNH NHÂN BỊ BỆNH KHỚP.

1.1. CÁC TRIỆU CHỨNG CƠ NĂNG:

+ Đau khớp: là triệu chứng chủ yếu và quan trọng nhất, thường là lý do chính buộc bệnh nhân phải đi khám bệnh và điều trị.

Đau khớp có 2 kiểu khác nhau:

- Đau kiểu viêm (hay đau do viêm): thường đau liên tục trong ngày, đau tăng lên về đêm và sáng, khi nghỉ ngơi không hết đau, mà chỉ giảm đau ít. Đau kiểu viêm gặp trong các bệnh khớp do viêm: thấp khớp cấp, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp nhiễm khuẩn, các bệnh của tổ chức liên kết...

- Đau không do viêm hay đau kiểu cơ học: đau tăng khi bệnh nhân cử động, giảm đau nhiều hoặc hết đau khi bệnh nhân nghỉ ngơi, thường gặp trong thoái hoá khớp, các dị tật bẩm sinh...

+ Các rối loạn vận động khớp:

- Dấu hiệu cứng khớp buổi sáng: là hiện tượng cứng các khớp, khó cử động khớp khi mới ngủ dậy, phải sau một thời gian hoặc sau nhiều lần cử động khớp thì mới trở lại cảm giác các khớp mềm mại. Thời gian cứng khớp buổi sáng có thể kéo dài một giờ đến nhiều giờ. Vị trí hay gặp là các khớp cổ tay, khớp bàn-ngón tay, đôi khi ở khớp gối và khớp cổ chân. Dấu hiệu này tương đối đặc trưng cho viêm khớp dạng thấp.

Cứng khớp buổi sáng ở khớp đốt sống thắt lưng và lưng hay gặp trong viêm cột sống dính khớp ở giai đoạn sớm.

- Hạn chế các động tác cử động khớp: tùy theo từng vị trí và mức độ tổn thương khớp mà có thể biểu hiện bằng khó cầm nắm, hạn chế đi lại, ngồi xổm... Hạn chế vận động có thể do nhiều nguyên nhân như: tổn thương khớp, tổn thương cơ, tổn thương thần kinh. Hạn chế vận động có thể kéo dài trong thời gian ngắn có hồi phục hoặc diễn biến kéo dài không hồi phục.

+ Khai thác các yếu tố bệnh lý trong tiền sử:

- Tiền sử bản thân: chấn thương nghề nghiệp, các bệnh trước khi có biểu hiện ở khớp như nhiễm khuẩn, nhiễm độc...

- Yếu tố gia đình: trong nhiều bệnh khớp có liên quan đến yếu tố gia đình như viêm cột sống dính khớp, viêm khớp dạng thấp, bệnh Gút...

1.2. CÁC TRIỆU CHỨNG THỰC THỂ:

1.2.1. Nguyên tắc chung khám bệnh nhân bị bệnh khớp:

+ Cần bộc lộ các khu vực cần khám đủ để quan sát, sờ, nắn và khám ở các tư thế khác nhau.

+ Khám phải tuân theo trình tự để tiện cho việc nhận xét đánh giá. Phải chú ý so sánh 2 bên với nhau và so sánh với người lành.

+ Cần liệt kê các khớp cần khám và nếu có thể được nên sử dụng các sơ đồ hệ thống các khớp.

1.2.2. Các triệu chứng hay gặp:

+ Sưng khớp: là triệu chứng quan trọng. Sưng khớp là biểu hiện của viêm ở màng hoạt dịch khớp, tổ chức phần mềm cạnh khớp, tràn dịch trong ổ khớp hoặc tăng sinh màng hoạt dịch và xơ hoá tổ chức cạnh khớp dẫn đến biến đổi hình thể của khớp hoặc biến dạng khớp.

Sưng khớp dễ phát hiện ở các khớp nông ngoại vi của chi trên hoặc chi dưới, còn các khớp cột sống, khớp háng, khớp vai nằm ở sâu thì khó phát hiện chính xác triệu chứng sưng khớp.

- Vị trí, số lượng: có thể sưng một khớp, sưng vài khớp và sưng nhiều khớp. Sưng khớp có thể đối xứng 2 bên hoặc không đối xứng (sưng các khớp nhỏ đối xứng 2 bên hay gặp trong bệnh viêm khớp dạng thấp; sưng khớp lớn, khớp vừa, ở một hoặc vài khớp không đối xứng hay gặp trong bệnh thấp khớp cấp. Sưng khớp đốt bàn ngón cái bàn chân một bên hoặc hai bên hay gặp trong bệnh Gút cấp tính).

- Tính chất sưng khớp: sưng kèm nóng, đỏ, đau, đối xứng hay không đối xứng.

- Diễn biến của sưng khớp:

. Di chuyển từ khớp này sang khớp khác: khớp cũ khỏi hoàn toàn trong thời gian ngắn < 1 tuần (hay gặp trong bệnh thấp khớp cấp).

. Tăng dần: sưng khớp xuất hiện thêm ở các khớp mới, trong khi các khớp cũ vẫn sưng, đau kéo dài (hay gặp trong bệnh viêm khớp dạng thấp, Gút mạn tính...).

. Không di chuyển, cố định: chỉ tổn thương ở một khớp hay vài khớp không chuyển sang các khớp khác.

. Hay tái phát: sưng khớp tái đi, tái lại nhiều lần ở cùng vị trí.

+ Biến dạng: là do hậu quả của những biến đổi đầu xương, dây chằng bao khớp làm lệch trục của khớp.

Biến dạng thường đi kèm: hiện tượng dính, hạn chế vận động hoặc dính hoàn toàn các khớp.

- Cột sống biến dạng có thể dẫn đến gù, vẹo, mất đường cong sinh lý (gặp trong bệnh viêm cột sống dính khớp, thoát vị đĩa đệm, thoái hóa cột sống và một số bệnh cột sống khác).

- Biến dạng bàn tay hình lưng đĩa, bàn tay gió thổi (gặp trong bệnh viêm khớp dạng thấp).

+ Hạn chế vận động:

- Chú ý quan sát dáng đi, tư thế đứng của bệnh nhân, khả năng cúi, động tác ngồi xổm, các cử động của chi...

- Có 2 loại hạn chế vận động:

. Hạn chế vận động chủ động: bệnh nhân không tự làm được động tác theo yêu cầu của thầy thuốc nhưng dưới tác động của thầy thuốc thì các động tác thụ động vẫn làm được. Triệu chứng này là do tổn thương cơ, thần kinh hoặc phối hợp cả hai.

. Hạn chế vận động thụ động: bệnh nhân không làm được các động tác theo yêu cầu, dưới tác động của thầy thuốc các động tác đó cũng không làm được. Triệu chứng này là do tổn thương tại khớp (do dính khớp, do tổn thương dây chằng hoặc sụn khớp...).

- Tại mỗi khớp cần khám tất cả các động tác để phát hiện sự hạn chế cử động ở các tư thế: gập, duỗi, dạng, khép, xoay...

- Tâm hoạt động của khớp bị tổn thương cần so sánh với tâm hoạt động ở khớp lành bên đối diện của bệnh nhân, hoặc với tâm hoạt động khớp ở người bình thường để đánh giá mức độ hạn chế vận động khớp, hoặc đo tâm vận động khớp bằng thước đo góc.

+ Các dấu hiệu thực thể khác:

- Tràn dịch ổ khớp: rõ nhất ở khớp gối (có dấu hiệu bập bênh xương bánh chè), tràn dịch ổ khớp các khớp khác khó phát hiện hơn.

- Lòng lẻo khớp: cử động khớp vượt quá mức bình thường (ở khớp gối có dấu hiệu há khớp khi đứt dây chằng bên trong, hay bên ngoài, dấu hiệu rút ngăn kéo khi đứt dây chằng chéo).

- Tiếng lắc rắc: khi cử động có thể nghe tiếng lạo xạo hoặc tiếng lắc rắc trong ổ khớp (hay gặp trong thoái hoá khớp).

- Các biến đổi ngoài da và phần mềm:

. Ban đỏ vòng: ban đỏ nổi gờ trên mặt da hình tròn hoặc bầu dục có viền xung quanh, da ở vùng trung tâm bình thường, xuất hiện và mất đi nhanh, không ngứa và không bong vảy. Vị trí ban đỏ vòng gặp ở phần ngực, bụng là chủ yếu. Ban đỏ vòng gặp trong bệnh thấp khớp cấp.

. Ban đỏ hình cánh bướm nổi trên mặt da ở gò má 2 bên và vùng môi trên không bong vảy, không ngứa.

. Ban đỏ rải rác, ban đỏ dạng đĩa gặp ở thân hoặc các chi; các ban có hình tròn hoặc có thể có loét, hoại tử ở trung tâm.

. Ban đỏ hình cánh bướm và ban đỏ dạng đĩa hay gặp trong bệnh luput ban đỏ hệ thống.

. Ban đỏ kèm theo có bong vảy trắng hình giọt hoặc mảng (gặp trong bệnh viêm khớp vẩy nến).

. Các hạt dưới da: hay gặp ở mặt dưới của khớp, kích thước từ vài mi li mét đến vài centimet, không đau, không đỏ, không di động gặp trong bệnh viêm khớp dạng thấp gọi là hạt thấp dưới da. Những hạt có tính chất gần giống như hạt thấp dưới da nhưng xuất hiện và mất đi nhanh chóng trong giai đoạn đầu của bệnh thấp khớp cấp được gọi là hạt Mây-ne (Meynet). Trong bệnh Gút mạn tính có các hạt lắng đọng axit uric ở vành tai, ở gần các khớp; kích thước to nhỏ khác nhau (gọi là hạt Tophi).

- . Sẹo co kéo, hoặc vết rò mũ do lao.
- . Khối áp xe lạnh hay gặp ở vùng thất lưng.
- . Teo cơ đùi, cơ mông.
- . Teo khối cơ chung thất lưng, cột sống thất lưng thẳng và phẳng tạo thành hình ảnh thất lưng hình “cánh phản” gặp trong viêm cột sống dính khớp giai đoạn muộn.
- . Đau các điểm bám gân cơ khi thăm khám...

1.3. CÁC TRIỆU CHỨNG TOÀN THÂN:

- + Sốt, gầy sút, mệt mỏi: gặp trong nhiều bệnh khớp khác nhau, sốt cao kéo dài hay gặp trong bệnh luput ban đỏ hệ thống.
- + Các tổn thương ở các tạng có liên quan:
 - Tim mạch: thấp khớp cấp (TKC) có viêm tim biểu hiện bằng nhịp nhanh, tiếng tim mờ, nhịp ngựa phi, tràn dịch màng ngoài tim...
 - Phổi: khối u ở đỉnh phổi, kèm triệu chứng sưng đau khớp điển hình, ngón tay dùi trống (hội chứng Pierre-Marie).
 - Thần kinh: hội chứng chèn ép tủy gặp trong VCSDK có biến dạng cột sống mức độ nặng.
 - Tổn thương các bộ phận khác của cơ thể (viêm móng mắt và viêm móng mắt thể mi hay gặp trong VCSDK).

2. X QUANG TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH VỀ KHỚP.

X quang khớp có ý nghĩa lớn trong chẩn đoán các bệnh khớp, nhưng những thay đổi về hình ảnh X quang thường xuất hiện muộn và có một số bệnh khớp không có biến đổi hình ảnh X quang của khớp. Do vậy về nguyên tắc bao giờ cũng phải kết hợp giữa lâm sàng, X quang và các xét nghiệm mới có giá trị chẩn đoán bệnh một cách chính xác.

- + Hình ảnh X quang cho thấy các hình thái chung của xương-khớp, trục của khớp, đầu xương, vỏ xương và các bè xương.
- + Những thay đổi ở đầu xương gồm: thưa xương, các ổ khuyết xương, hiện tượng xơ, dày màng xương.
- + Thay đổi của khe khớp:
 - Hẹp khe khớp, thay đổi hình ảnh của bờ khớp, không đều, nhám nhở.

- Đỉnh khớp: mất hình khe khớp, có các dải xơ, có thể có phá hủy đầu xương, lệch trục.
- Khe khớp rộng ra khi có tràn dịch khớp.
- + Trật khớp một phần hoặc trật khớp hoàn toàn.
- + Các hình ảnh dị vật trong khe khớp gặp trong trường hợp vôi hoá sụn khớp.
- + Thay đổi của cột sống:
 - Thay đổi về các đường cong của cột sống, hình thái và kích thước của thân đốt như: xẹp thân đốt sống, dính các đốt sống do lao, sự hình thành các cầu xương cột sống trong VCSDK, hình các mỏ xương trong thoái hoá khớp.
 - Hình ảnh vôi hoá các dây chằng cột sống.
 - Thay đổi hình thái, kích thước của các khớp liên đốt sống và đĩa đệm.
- + Thay đổi của khe khớp cùng-chậu trong VCSDK: mờ, hẹp khe khớp, hình ảnh các dải xơ hoặc dính toàn bộ khe khớp (tùy theo mức độ viêm khớp cùng-chậu).

3. CÁC XÉT NGHIỆM DÙNG TRONG CÁC BỆNH KHỚP.

3.1. CÁC XÉT NGHIỆM VỀ PHẢN ỨNG VIÊM:

Phản ánh tình trạng viêm trong cơ thể, có giá trị theo dõi, điều trị các bệnh khớp do viêm, nhưng không có giá trị trong chẩn đoán nguyên nhân.

- + Tốc độ lắng hồng cầu:
 - Tăng trong nhiều bệnh: TKC, VKDT, các bệnh của tổ chức liên kết, viêm khớp nhiễm khuẩn, Gút cấp tính.
 - + Fibrinogen: tăng trong các bệnh khớp có viêm.
 - + CPR (+).
 - + Điện di protein có thể thấy α_2 -globulin tăng cao, γ -globulin tăng trong các bệnh viêm mạn tính.

3.2. CÁC XÉT NGHIỆM MIỄN DỊCH:

- + Các kháng thể kháng liên cầu khuẩn:
 - ASLO (anti streptolysin O).
 - ASK (anti streptokinase).
 - ASH (anti strepto hyaluronidase).
- Thường dùng hơn cả là ASLO. Khi các phản ứng (+) chứng tỏ trong cơ thể đã có nhiễm liên cầu khuẩn β tan huyết nhóm A. ASLO (+) khi > 200 đv; test thường (+) trong TKC, có khi dương tính trong các bệnh khác có nhiễm liên cầu khuẩn như viêm cầu thận cấp, viêm mũ da.
- + Yếu tố thấp (rheumatoid factor): là một kháng thể kháng IgG, có khả năng ngưng kết với γ -globulin. Về bản chất nó là IgM, IgG hay IgA nhưng chủ yếu là IgM. Có 2 cách phát hiện:

- Phản ứng Waaler-rose: dùng hồng cầu người nhóm O, Rh (-) gắn với γ -globulin cho phản ứng với huyết thanh của bệnh nhân. Nếu có yếu tố thấp (+) sẽ có hiện tượng ngưng kết hồng cầu. Phản ứng (+) khi độ pha loãng là 1/16.

- Phản ứng γ -latex: dùng các hạt nhựa latex gắn với γ -globulin người, sau đó cho phản ứng với huyết thanh bệnh nhân sẽ có hiện tượng ngưng kết. Phản ứng (+) khi độ pha loãng là 1/32.

Yếu tố thấp (+) trong 70% các trường hợp VKDT, thường (+) muộn sau khi bị bệnh > 6 tháng. Có thể thấy yếu tố thấp trong một số bệnh khác như luput ban đỏ, viêm gan mạn tính công ...

+ Tìm tế bào Hargraves (LE) trong máu và tủy:

Tế bào LE là những bạch cầu đa nhân thực bào những mảnh nhân của tế bào bị hủy hoại do yếu tố kháng nhân lưu hành trong huyết thanh. LE (+) ở 85% các trường hợp luput ban đỏ hệ thống và có (+) trong 10% VKDT.

Khi ủ huyết thanh bệnh nhân (có yếu tố kháng nhân) với tế bào bạch cầu người thì nhân tế bào bị thoát ra ngoài và được các tế bào bạch cầu khác thực bào tạo ra tế bào LE (đó là hiện tượng Hargraves).

+ Các xét nghiệm kháng thể kháng nhân:

Thường dùng xét nghiệm tìm kháng thể kháng nhân bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang, hay dùng các tế bào nuôi cấy WIL2, HEP2 ủ với huyết thanh bệnh nhân, nếu có kháng thể kháng nhân thì nó sẽ gắn với nhân tế bào và dùng hệ thống phát hiện bằng kháng thể huỳnh quang.

Kháng thể kháng nhân (+) ở 90% đến 95% các trường hợp luput ban đỏ.

+ Các xét nghiệm miễn dịch khác:

Định lượng bổ thể CH_{50} - C_3 , C_4 , định lượng các phức hợp miễn dịch...

3.3. NHỮNG XÉT NGHIỆM TÌM NGUYÊN NHÂN:

+ Cây nhuộm tìm streptococcus, chọc hút dịch tìm vi khuẩn, tìm tế bào ác tính, cấy máu khi nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết.

+ Phản ứng Mantoux.

+ Định lượng axit uric máu trong bệnh Gút.

+ Sinh thiết màng hoạt dịch để xét nghiệm giải phẫu bệnh.

3.4. CÁC XÉT NGHIỆM ĐẶC BIỆT:

+ Xét nghiệm dịch khớp:

- Dịch khớp bình thường trong, không màu, nhớt, tế bào < 500/ mm^3 , đa số là bạch cầu đơn nhân và tế bào màng hoạt dịch, albumin khoảng 2 g%, mucin 800 mg%.

- Mucin test: dùng axit axetic 7N, có hiện tượng đông kết của mucin ở mức độ khác nhau.

+ Các xét nghiệm khác:

- Cấy khuẩn, tìm các tinh thể trong dịch khớp, tế bào hình chùm nho (VKDT). XN yếu tố thấp trong dịch khớp.

- Xét nghiệm HLA:
 - . HLA_{B27}(+) ở 80 - 90% các trường hợp VCSDK, hoặc với tỉ lệ thấp hơn (30%) trong các bệnh cột sống khác.
 - . HLA_{DR4} : (+) trong 70% các trường hợp VKDT.
 - . HLA_{DR3}: (+) trong luput ban đỏ...
- Soi ổ khớp: có thể quan sát hình ảnh đại thể, sinh thiết màng hoạt dịch, lấy bỏ các dị vật trong ổ khớp và một số thủ thuật khác. Soi ổ khớp chỉ được tiến hành ở các cơ sở chuyên khoa và phải đảm bảo vô trùng tuyệt đối.

VIÊM CỘT SỐNG DÍNH KHỚP

(Ankylosing spondylitis)

1. ĐẠI CƯƠNG.

+ Viêm cột sống dính khớp (VCSDK) là bệnh có biểu hiện viêm mạn tính ở cột sống và các khớp (chủ yếu là viêm khớp cùng-chậu và cột sống), dẫn đến hạn chế cử động cột sống do hình thành cầu xương giữa các thân đốt sống, dính các khớp mỏm phía sau và vôi hóa các dây chằng cột sống.

+ Từ viêm cột sống dính khớp xuất phát từ tiếng Hy Lạp: ankylos nghĩa là dính, cứng; spondylous nghĩa là cột sống. Nhưng dính cứng cột sống chỉ thấy ở giai đoạn muộn của bệnh, không thấy ở những bệnh nhân bị bệnh nhẹ hoặc giai đoạn sớm của bệnh.

+ Cơ chế bệnh sinh của bệnh VCSDK chưa biết rõ, nhưng có mối liên quan với nhóm kháng nguyên hoà hợp tổ chức (HLA_{B27}).

+ Tỷ lệ mắc bệnh VCSDK chiếm 0,1 - 2% dân số. Bệnh chủ yếu gặp ở nam giới, trẻ, bệnh thường khởi phát ở tuổi từ 17 đến 30, rất ít khi khởi phát sau 45 tuổi.

+ Tỷ lệ bệnh nhân nam/bệnh nhân nữ là 5/1 hoặc 9/1, ở phụ nữ bệnh diễn biến thâm lạng, nhẹ hơn so với ở nam giới nên dễ chẩn đoán nhầm hoặc bỏ sót.

+ Sau 10 năm kể từ khi khởi phát có khoảng 27% số bệnh nhân bị tàn phế. Sau 20 năm tỷ lệ tàn phế vào khoảng 43% tổng số bệnh nhân.

+ VCSDK thường được chẩn đoán muộn, khoảng 50% tổng số bệnh nhân được chẩn đoán sau 5 đến 10 năm kể từ khi khởi phát bệnh.

2. GIẢI PHẪU BỆNH.

2.1. TỔN THƯƠNG CÁC KHỚP VÀ DÂY CHẰNG Ở GIAI ĐOẠN SỚM:

Có các tổn thương ở khớp cùng-chậu, đĩa liên đốt sống, các khớp mỏm gai sau, khớp sừng-sườn, các dây chằng liên đốt sống và các dây chằng cột sống.

2.2. TỔN THƯƠNG CƠ BẢN LÀ VIÊM MẠN TÍNH:

Biểu hiện bằng hiện tượng thâm nhiễm các tế bào viêm, thoái hoá dạng fibrin, tăng sinh tổ chức liên kết cạnh khớp, phát triển loạn sản sụn ở các tổ chức cạnh khớp và dây chằng, cuối cùng canxi hoá các tổ chức sụn loạn sản dẫn đến cứng, dính và hạn chế cử động khớp.

+ Viêm khớp cùng-chậu hai bên xảy ra sớm và thường xuyên.

+ Viêm đĩa liên đốt sống phát triển từ ngoại vi vào trung tâm: biểu hiện thoái hoá, loạn sản sụn, canxi hoá các vòng xơ, vôi hoá các vòng xơ phân rìa, kích thích màng xương của các thân đốt sống dẫn đến hình thành các cầu xương

(syndesmophytes) làm dính các thân đốt sống, giai đoạn muộn có nhiều đốt sống dính liền nhau tạo thành khối giống như “cây tre”.

+ Các thân đốt có biến đổi sớm, hình thành các ổ khuyết xương ở phía trước, xơ hoá, vôi hoá các tổ chức quanh thân đốt làm cho thân đốt mất đường cong khi chụp phim X quang cột sống ở tư thế nghiêng.

+ Các khớp mỏm phía sau (apophyseal), các khớp sống-sườn bị viêm xơ hoá và canxi hóa, cuối cùng dính và cứng làm mất cử động khớp.

+ Các dây chằng liên đốt sống, dây chằng liên mỏm gai, dây chằng cột sống cũng bị viêm-xơ và canxi hóa. Tổn thương viêm xuất hiện sớm, nhưng canxi hóa chỉ xảy ra ở giai đoạn muộn của bệnh.

+ Các khớp ngoại vi có tổn thương viêm mạn tính, hình ảnh giải phẫu bệnh giống viêm khớp dạng thấp, nhưng viêm khớp ngoại vi thường thoáng qua và hay tái phát. Giai đoạn muộn các tổn thương khớp có thể xơ hoá, canxi hoá gây dính một phần hay toàn bộ khớp, cứng và dính khớp háng là thể bệnh nặng và gây tàn phế cho bệnh nhân.

2.3. TỔN THƯƠNG NGOÀI KHỚP:

+ Viêm móng mắt, viêm móng mắt thể mi là tổn thương ngoài khớp có thể xuất hiện trước, hoặc đồng thời với các triệu chứng ở khớp. Ở châu Âu tỉ lệ 20 - 30% số bệnh nhân VCSDK có viêm móng mắt, viêm móng mắt thể mi. Ở Việt Nam ít gặp các tổn thương này.

+ Hở van động mạch chủ do tổn thương vòng xơ gốc động mạch chủ, (các lá van ít khi bị tổn thương).

+ Tổn thương phổi biểu hiện xơ hoá phổi ở giai đoạn muộn, tạo thành các hang nhỏ, dễ nhầm tổn thương do lao phổi, vì vị trí thường gặp ở đỉnh và thùy trên 2 phổi.

3. NGUYÊN NHÂN, CƠ CHẾ BỆNH SINH.

Cho đến nay nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của bệnh VCSDK vẫn chưa rõ. Một số yếu tố sau có thể đóng vai trò nhất định trong cơ chế bệnh sinh của bệnh.

3.1. YẾU TỐ DI TRUYỀN:

+ Nhiều gia đình có nhiều người cùng bị VCSDK, tỉ lệ những người có quan hệ huyết thống với bệnh nhân mắc bệnh VCSDK cao gấp 30 - 40 lần so với tỉ lệ mắc bệnh chung trong quần thể.

+ 90 - 95% số bệnh nhân VCSDK có kháng nguyên HLA_{B27} (+), trong khi đó HLA_{B27} chỉ (+) 7% ở quần thể.

Một số giả thuyết về vai trò HLA_{B27} trong VCSDK:

- HLA_{B27} nằm trên bề mặt của tế bào, làm cho tổ chức liên kết dễ nhạy cảm với các tác nhân nhiễm khuẩn.

- Kháng nguyên vi khuẩn dưới tác động của HLA_{B27} dễ bị chuyển thành tự kháng nguyên kích thích cơ thể gây ra quá trình tự miễn dịch.

- Các gen điều hoà phức bộ kháng nguyên hoà hợp tổ chức (bao gồm cả HLA_{B27}) cùng nằm trên nhiễm sắc thể số 6. Các gen này cùng chịu trách nhiệm về điều hoà đáp ứng miễn dịch.

- Mặc dù có mối liên quan chặt chẽ giữa HLA_{B27} với VCSDK, nhưng không phải tất cả những người mang HLA_{B27} đều bị VCSDK. HLA_{B27} cũng thấy ở những bệnh nhân bị các bệnh cột sống như viêm khớp vẩy nến, hội chứng Reiter, viêm khớp mạn tính tuổi thiếu niên.

3.2. VAI TRÒ NHIỄM KHUẨN:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu-sinh dục, nhiễm khuẩn tiêu hoá do klebsiella, chlamydia, salmonella, shigella có thể giữ vai trò là yếu tố khởi động quá trình bệnh trong VCSDK. (nhưng chưa tìm được bằng chứng trực tiếp và điều trị bằng kháng sinh không làm thay đổi diễn biến bệnh).

3.3. VAI TRÒ CỦA YẾU TỐ MIỄN DỊCH:

Trong VCSDK các xét nghiệm về miễn dịch IgA; IgG, IgM... trong huyết thanh bệnh nhân ít có thay đổi, vì vậy vai trò của yếu tố miễn dịch trong VCSDK ít biểu hiện.

3.4. YẾU TỐ LOẠN SẢN SỤN VÀ CANXI HOÁ TỔ CHỨC SỤN LOẠN SẢN:

Nguyên nhân của loạn sản và canxi hoá tổ chức sụn loạn sản chưa xác định rõ. Giả thuyết cho rằng: khi bị VCSDK trong cơ thể bệnh nhân xuất hiện một chất đặc biệt có khả năng kích thích làm tăng sự biệt hoá của tổ chức liên kết dẫn đến loạn sản sụn. Chất này có thể được hình thành do hậu quả của các tác nhân: chấn thương, nhiễm khuẩn, viêm mạn tính ở đường tiết niệu-sinh dục, ống tiêu hoá... Điều này giải thích mối liên quan thường gặp giữa VCSDK với viêm đường tiết niệu, sinh dục. Bệnh thường mở đầu bằng triệu chứng viêm khớp cùng-chậu. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của VCSDK vẫn đang tiếp tục được nghiên cứu.

4. LÂM SÀNG.

4.1. KHỞI PHÁT:

VCSDK thường khởi phát từ từ, các biểu hiện lâm sàng đa dạng, thường nhẹ và thoáng qua làm bệnh nhân ít chú ý.

Khoảng 75% số bệnh nhân khởi đầu bằng đau khớp cùng-chậu và cột sống thắt lưng, 20% số bệnh nhân khởi đầu bằng viêm khớp ngoại vi chi dưới, các bệnh nhân còn lại khởi đầu bằng các triệu chứng ngoài khớp như viêm mống mắt, viêm mống mắt thể mi, tổn thương van động mạch chủ...

VCSDK có thể khởi đầu theo các kiểu sau:

+ Đau kiểu viêm ở vùng cột sống thắt lưng và khớp cùng-chậu, lan xuống mông và đùi một bên hoặc hai bên, đau ngày càng tăng dần, kèm theo đau ở một số nơi khác.

+ Viêm cấp tính hoặc bán cấp tính ở một khớp hoặc vài khớp không đối xứng, thường ở các khớp chi dưới, viêm khớp thường diễn biến từng đợt ngắn. Đau cột

sống thắt lưng và khớp cùng-chậu xuất hiện muộn hơn. Cách khởi phát này hay gặp ở người trẻ, nam giới.

+ Biểu hiện bằng viêm khớp, sốt nhẹ, đánh trống ngực, bệnh cảnh giống như thấp khớp cấp. Viêm khớp cùng-chậu và cột sống thắt lưng xuất hiện muộn hơn, kiểu khởi phát này hay gặp ở tuổi thiếu niên.

+ Biểu hiện bằng sốt cao, dao động, gầy sút nhanh, đau nhiều cơ và teo cơ nhanh, sau 2 - 3 tuần mới xuất hiện các triệu chứng viêm khớp.

+ Biểu hiện viêm móng mắt, hoặc viêm móng mắt thể mi, viêm động mạch chủ, viêm tim, các xét nghiệm và phản ứng viêm dương tính. Các triệu chứng viêm khớp cùng-chậu, viêm cột sống thắt lưng xuất hiện muộn sau nhiều tháng.

Do cách khởi phát của bệnh rất khác nhau, không có tính chất đặc trưng nên việc chẩn đoán ở giai đoạn sớm thường nhầm hoặc bỏ sót.

4.2. GIAI ĐOẠN MUỘN:

Triệu chứng lâm sàng biểu hiện rõ, khu trú chủ yếu ở cột sống và các khớp ngoại vi chi dưới.

+ Các tổn thương cột sống:

- Viêm khớp cùng-chậu khá đặc hiệu với bệnh VCSDK, nhưng triệu chứng lâm sàng nghèo nàn, biểu hiện đau vùng mông hai bên, có lan xuống đùi, teo cơ mông. Nghiệm pháp ép-bửa khung chậu, bệnh nhân đau ở vùng khớp cùng-chậu 2 bên.

- Tổn thương cột sống thắt lưng: biểu hiện bằng đau thắt lưng, đau tăng về đêm và sáng sớm, lúc đầu có tăng trương lực khối cơ chung thắt lưng; giai đoạn muộn có teo khối cơ chung thắt lưng. Hạn chế cử động cột sống thắt lưng ở các động tác cúi, uốn, nghiêng và xoay. Giai đoạn muộn hơn có biểu hiện hạn chế độ giãn cột sống thắt lưng, nghiệm pháp Schober (+). Mất đường cong sinh lý, kết hợp teo khối cơ chung thắt lưng hai bên làm cho thắt lưng thẳng và phẳng tạo hình ảnh thắt lưng hình “tấm phản”.

- Tổn thương cột sống lưng: đau dọc hai bên cột sống lưng khi hít thở sâu. Đau lan dọc theo kẽ gian sườn. Giai đoạn muộn có biểu hiện: lồng ngực di động kém, hoặc không di động theo nhịp thở, do dính các khớp sống-sườn. Đo độ giãn lồng ngực < 2,5 cm ở khoang gian sườn 4. Cột sống lưng biến dạng, thường gù hoặc vẹo cột sống. Gù tròn kết hợp các triệu chứng gù, vẹo, và không di động lồng ngực theo nhịp thở làm giảm dung tích sống. Cơ hoành tăng cường tham gia nhịp thở, động tác thở lúc này là kiểu thở bụng-lồng ngực kiểu “lồng ngực thép” nhưng ít khi bệnh nhân có triệu chứng khó thở.

- Tổn thương cột sống cổ: đau vùng cổ, gáy, đôi khi lan ra bả vai-cánh tay, kiểu đau đám rối thần kinh cánh tay. Giai đoạn muộn có biểu hiện: dính các đốt sống cổ, có tư thế uốn quá mức, hạn chế hoặc mất động tác quay đầu. Khám khoảng cách cầm-ức dài hơn, do mất động tác cúi đầu. Phối hợp sự biến dạng của cột sống thắt lưng thẳng-cột sống lưng gù-cột sống cổ uốn quá mức, tạo thành dáng của người “ăn xin”. Kèm theo có biểu hiện thiếu năng tuần hoàn não hệ sống-nền: đau đầu, hoa mắt, mất thăng bằng khi thay đổi tư thế nhanh...

Các triệu chứng cột sống thường diễn biến chậm, có thể khu trú ở từng đoạn, thường gặp nhất là triệu chứng khu trú ở khớp cùng-chậu và cột sống thắt lưng. Thể tiến triển nhanh có thể biểu hiện cùng lúc nhiều đoạn cột sống, đau dữ dội, biến dạng nhanh và nặng. Nhiều bệnh nhân diễn biến âm thầm, không đau, hoặc đau ít, khi phát hiện thường đã ở giai đoạn muộn.

+ Tổn thương khớp gốc chi và các khớp ngoại vi:

- Khớp háng: đau vùng khớp háng một bên hoặc cả hai bên, hạn chế vận động khớp. Ngồi xổm khó, teo cơ vùng mông và đùi hai bên. Giai đoạn muộn, dính khớp háng hai bên làm bệnh nhân bị tàn phế hoàn toàn. Tỷ lệ tổn thương khớp háng gặp nhiều ở bệnh nhân nam, trẻ; tiên lượng nặng.

- Khớp gối: đau, sưng, đôi khi có tràn dịch khớp gối, viêm khớp gối một bên hoặc cả hai bên, xuất hiện sớm, hay tái phát, ít khi có dính khớp gối, triệu chứng viêm hết khá nhanh đôi khi nhầm với viêm khớp cấp tính do thấp khớp cấp.

- Khớp cổ chân: tính chất đau, viêm giống như ở khớp gối, ít khi có dính khớp. Khối cơ cẳng chân thường có đau và teo cơ nhanh.

- Khớp vai: khớp vai ít bị tổn thương so với các khớp chi dưới, khớp khuỷu, khớp cổ tay cũng ít khi bị viêm, cứng hoặc dính.

- Các khớp nhỏ bàn tay, bàn chân: ít khi bị; trong thể có tổn thương khớp nhỏ và đối xứng, viêm khớp kéo dài thì tính chất viêm khớp giống viêm khớp dạng thấp.

- Các khớp khác: khớp ức-đòn, khớp ức-sườn một bên hoặc cả hai bên có biểu hiện sưng đau. Các khớp mu, ụ ngồi, hoặc gân gót viêm đau. Tuy ít gặp, nhưng nếu có viêm ở các khớp và các vị trí kể trên thì rất có giá trị trong chẩn đoán bệnh.

+ Triệu chứng toàn thân và ngoài khớp:

- Sốt, gầy sút cân: hay xuất hiện ở giai đoạn đầu và thể nặng. Sốt, kèm theo đau cơ, teo cơ nhanh ở vùng mông, đùi, cùng-chậu, khối cơ chung thắt lưng, ít khi có teo cơ vùng bả vai và chi trên.

- Giai đoạn muộn có thể sốt nhẹ, hoặc không sốt.

- Viêm mống mắt và viêm mống mắt thể mi có thể xảy ra trước các triệu chứng viêm khớp, xảy ra đồng thời, hoặc sau khi bị viêm khớp. Tổn thương mắt có thể tái diễn, đôi khi để lại di chứng gây dính làm mất điều tiết của mắt, glaucoma thứ phát. Ở các nước châu Âu tỷ lệ tổn thương mắt gặp từ 25 - 30%, ở Việt Nam ít gặp hơn và diễn biến nhẹ hơn.

- Tim-mạch: hở lỗ van động mạch chủ do tổn thương vòng van, các lá van bình thường. Rối loạn huyết động nhẹ hơn hở van động mạch chủ do thấp tim, hoặc do các nguyên nhân khác. Rối loạn dẫn truyền ít gặp và thường nhẹ hơn so với các nguyên nhân khác.

- Mạch máu nhỏ có rối loạn vận mạch, đôi khi có loét lâu liền ở đầu chi, da.

- Phổi: giảm dung tích sống do hạn chế độ giãn lồng ngực, biến dạng cột sống, dính khớp sống-sườn, rối loạn thông khí thể hạn chế. Giai đoạn muộn có xơ hoá phổi, tạo thành các hang nhỏ, khu trú ở đỉnh và thùy trên phổi hai bên nên dễ nhầm với tổn thương phổi do lao.

5. CẬN LÂM SÀNG VÀ X QUANG.

5.1. XÉT NGHIỆM:

+ Các xét nghiệm phản ứng viêm thường rõ khi có đợt tiến triển hoặc giai đoạn sớm:

- Tốc độ máu lắng tăng.
- CPR (+) (phản ứng phát hiện protein C - C protein reactin).
- Globulin máu tăng.
- Bạch cầu tăng nhẹ.

+ Các xét nghiệm miễn dịch ít thay đổi, có thể coi VCSDK là bệnh “câm” về xét nghiệm miễn dịch.

+ HLA_{B27} (+) thường gặp ở 90 - 95% các trường hợp, là xét nghiệm có giá trị trong chẩn đoán sớm VCSDK, khi các biểu hiện lâm sàng còn chưa điển hình. HLA_{B27} cũng (+) ở một số bệnh cột sống khác như viêm khớp vẩy nến, hội chứng Reiter...

5.2. X QUANG:

Những biến đổi X quang ở khớp cùng-chậu và cột sống có ý nghĩa đặc trưng với bệnh VCSDK.

+ X quang khớp cùng-chậu:

- Viêm khớp cùng-chậu hai bên là tiêu chuẩn bắt buộc để chẩn đoán VCSDK (vì viêm khớp cùng-chậu là tổn thương sớm nhất và thường xuyên nhất ở bệnh VCSDK).

- Người ta chia hình ảnh tổn thương X quang khớp cùng-chậu theo 4 mức độ:

. Mức độ 1: thưa xương vùng xương cùng và cánh chậu, khe khớp rõ, khớp gần như bình thường.

. Mức độ 2: khe khớp hơi rộng ra do vôi hoá lớp xương dưới sụn. Mặt khớp không đều, có ổ khuyết xương nhỏ.

. Mức độ 3: khe khớp hẹp, mặt khớp không đều, có các dải xơ nhưng vẫn còn nhìn rõ khe khớp, có nhiều ổ khuyết xương.

. Mức độ 4: mất hoàn toàn khe khớp, dịch khớp, vôi hoá toàn bộ khớp.

Thực tế lâm sàng tổn thương khớp cùng-chậu ở mức độ 3 - 4 mới có giá trị chẩn đoán.

+ X quang cột sống-dây chằng:

- Hình ảnh X quang cột sống và dây chằng là triệu chứng đặc hiệu để chẩn đoán VCSDK, nhưng chỉ thấy rõ khi bệnh ở giai đoạn muộn.

- Ở giai đoạn sớm các biến đổi không đặc hiệu dễ bị bỏ sót.

. Hình ảnh thân đốt sống mất đường cong. Trên phim nghiêng thấy bờ thân đốt sống thẳng do vôi hoá tổ chức liên kết quanh đốt sống.

. Hình cầu xương: trên phim thẳng thấy các hình cản quang đi từ giữa thân đốt sống phía dưới đến giữa thân đốt phía trên có thể liên tục, hoặc ngắt quãng, một bên hoặc hai bên, giống hình bắc cầu. Mức độ cản quang có thể mờ nhạt, cũng có thể cản quang rõ, tạo hình ảnh dính liền hai thân đốt, có khi cả một đoạn cột sống làm mất khe liên đốt, cột sống trông như hình cây tre.

- Các dây chằng vôi hoá tạo hình cản quang đậm chạy dọc cột sống, giống hình “đường ray”.

- Phim nghiêng: cột sống mất đường cong sinh lý, các khớp mòm phía sau dính nhau.

- Nếu có đầy đủ các triệu chứng X quang điển hình thì chẩn đoán VCSDK chắc chắn. Nhưng thực tế lâm sàng có thể gặp tổn thương X quang ở các mức độ khác nhau: từ nhẹ chỉ tổn thương khớp cùng-chậu đến hình thành cầu xương và cuối cùng dính toàn bộ cột sống tạo hình ảnh thân cây tre và hình đường ray. Khi đó lâm sàng đã quá rõ ràng ít khi có nhầm lẫn.

6. CÁC THỂ LÂM SÀNG.

Dựa vào lâm sàng, diễn biến của bệnh có thể chia làm 4 thể lâm sàng sau:

6.1. THỂ CỘT SỐNG (*thể trung tâm*):

Các tổn thương chỉ khu trú ở khớp cùng-chậu và cột sống. Bệnh diễn biến từ từ, tiên lượng tốt hơn các thể khác, bệnh thường được chẩn đoán muộn.

6.2. THỂ GỐC CHI:

Ngoài tổn thương cột sống còn kèm theo tổn thương khớp háng, thể này có tiên lượng xấu vì dễ gây dính hai khớp háng làm bệnh nhân giảm hoặc mất vận động khớp háng và gây tàn phế nặng nề. Thể gốc chi lúc đầu dễ nhầm với lao khớp háng hoặc hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi (khi các triệu chứng khớp háng có trước các triệu chứng tổn thương cột sống). Ở Việt Nam tỉ lệ bệnh nhân bị bệnh thể gốc chi nhiều hơn và nặng hơn so với các nước châu Âu.

6.3. THỂ NGOẠI VI:

Xuất hiện viêm khớp ngoại vi chi dưới, viêm khớp cùng-chậu và cột sống xuất hiện muộn hơn, viêm khớp thường thoáng qua, hay tái phát, ít khi dính khớp gối hoặc khớp cổ chân, tiên lượng tốt hơn thể gốc chi.

6.4. THỂ GIỐNG VIÊM KHỚP DẠNG THẤP:

Ngoài tổn thương cột sống bệnh nhân có tổn thương nhiều khớp nhỏ, đối xứng giống viêm khớp dạng thấp, tiên lượng tốt hơn thể gốc chi, nhưng dễ nhầm với viêm khớp dạng thấp.

Ngoài các thể lâm sàng trên, VCSDK ở phụ nữ thường nhẹ và không điển hình, ít khi dẫn đến tàn phế. Thể này dễ bị chẩn đoán nhầm hoặc bỏ sót.

7. CHẨN ĐOÁN.

7.1. CHẨN ĐOÁN SỚM:

+ Thường rất khó vì triệu chứng nghèo và không đặc hiệu. Các triệu chứng sau có thể gợi ý chẩn đoán sớm VCSDK:

- Đau kiểu viêm vùng cột sống thắt lưng kéo dài.
- Đau cột sống thắt lưng khi khám.
- Dấu hiệu cứng khớp buổi sáng vùng cột sống thắt lưng.
- Viêm một khớp hoặc vài khớp chi dưới hay tái phát.
- Viêm khớp cùng-chậu hai bên (có hình ảnh X quang viêm khớp cùng-chậu hai bên).
- HLA_{B27} (+).

Các triệu chứng trên xảy ra ở nam giới, trẻ tuổi.

+ Nếu có thêm các triệu chứng sau thì có giá trị lớn trong chẩn đoán sớm:

- Đau-viêm khớp ức-đòn, ức-sườn một bên hoặc cả hai bên.
- Viêm móng mắt, viêm móng mắt thể mi.
- Đau gót, đau gân gót.
- Tăng trương lực khối cơ chung thắt lưng cả hai bên.

7.2. CHẨN ĐOÁN Ở GIAI ĐOẠN MUỘN:

Thường dễ chẩn đoán. Dựa theo các tiêu chuẩn quốc tế.

+ *Tiêu chuẩn Rome (1961):*

- Đau, cứng vùng cột sống thắt lưng, cùng-chậu kéo dài trên 3 tháng không giảm đau khi nghỉ.
- Đau cứng vùng cột sống thắt lưng.
- Hạn chế cử động cột sống thắt lưng.
- Hạn chế độ giãn nở lồng ngực.
- Tiền sử hoặc hiện tại có viêm móng mắt, viêm móng mắt thể mi.
- X quang: viêm khớp cùng-chậu hai bên.

Tiêu chuẩn phụ: teo cơ mông, viêm màng hoạt dịch khớp gối.

Chẩn đoán xác định khi có: 4 tiêu chuẩn lâm sàng hoặc một tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn X quang.

+ *Tiêu chuẩn New-York (1966):*

- Đau vùng cột sống thắt lưng hay vùng lưng trong tiền sử hoặc hiện tại.
- Hạn chế cử động cột sống thắt lưng ở cả 3 thư thế cúi, ngửa, nghiêng.
- Hạn chế độ giãn lồng ngực < 2,5 cm đo ở khoang gian sườn 4.
- Viêm khớp cùng-chậu (phim X quang: viêm khớp cùng-chậu hai bên độ 2, độ 3 hoặc viêm khớp cùng-chậu một bên độ 4).

Chẩn đoán xác định khi có một tiêu chuẩn lâm sàng và một tiêu chuẩn X quang.

8. ĐIỀU TRỊ.

8.1. MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ:

- + Làm giảm đau, giảm quá trình viêm.
- + Dự phòng và hạn chế sự biến dạng cột sống và các khớp. Duy trì chức năng vận động và khả năng lao động của bệnh nhân. Nếu bị tàn phế thì điều trị để phục hồi chức năng.

8.2. CÁC BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ CỤ THỂ:

Hiện nay vẫn chưa có biện pháp điều trị đặc hiệu.

Chẩn đoán sớm, điều trị sớm là yếu tố quan trọng nhất giúp điều trị đạt mục tiêu.

+ Biện pháp điều trị không dùng thuốc:

Chế độ hộ lý và luyện tập:

- Hướng dẫn bệnh nhân nằm ván cứng, không gối đầu cao, không nằm co để tránh dính cột sống ở tư thế bất lợi.
- Tập luyện thường xuyên các động tác có tác động lên cột sống và khớp háng làm chậm quá trình cứng, dính khớp và tránh dính khớp ở tư thế xấu.
- Các biện pháp điều trị vật lý: xoa bóp, bấm huyệt, thể dục liệu pháp. Bởi là biện pháp luyện tập có ích nhất cho bệnh nhân VCSDK.
- Phương pháp điều trị bằng truyền nhiệt nóng, bó nén.
- Dùng tia laser năng lượng thấp có tác dụng điều trị VCSDK.
- Tia X quang hiện nay ít dùng để điều trị VCSDK.
- Tia phóng xạ cũng được nghiên cứu áp dụng cho điều trị nhưng chưa thấy tác dụng rõ rệt.

+ Điều trị bằng thuốc:

- Thuốc chống viêm không steroid có tác dụng chống viêm và giảm đau: phenylbutazon là thuốc có tác dụng đặc hiệu với VCSDK. Tuy nhiên thuốc có nhiều tác dụng phụ. Hiện tại, Bộ Y tế cấm nhập và sử dụng rộng rãi thuốc này. Nhưng có thể cân nhắc chỉ định khi chẩn đoán VCSDK. Thường dùng liều: viên 0,10 dùng 4 - 5 viên/24 giờ. Chú ý tác dụng phụ như đái ra máu, dị ứng, ức chế tủy xương, giảm bạch cầu, tiểu cầu và cả hồng cầu. Nhiều người quen dùng phenylbutazon trong đợt cấp sau 2 tuần đạt hiệu quả điều trị chuyển thuốc chống viêm không steroid khác ít độc hơn: (như indomethacin, voltaren...).

- Cortico-steroid: thận trọng khi chỉ định vì thuốc ít hiệu quả điều trị, chỉ dùng khi các thuốc khác điều trị đúng liều nhưng chưa có tác dụng thì có thể cho thử điều trị glucocortico-steroid. Các corticoid thường ít tác dụng điều trị VCSDK.

- Corticoid tiêm ổ khớp có thể chỉ định khi có tràn dịch khớp gối nặng và kéo dài, khó điều trị.

- Thuốc tác dụng dài: hay dùng sulfasalazin cho bệnh nhân VCSDK có viêm khớp ngoại vi chi dưới; khi ít đáp ứng với thuốc chống viêm không steroid khác. Thuốc có thể dùng liều $0,50 \times 4$ viên/ngày (2000mg/ngày) kéo dài sau 36 tuần.

Tác dụng phụ thường biểu hiện nhẹ ở đường tiêu hoá như buồn nôn, nôn, ỉa chảy...

- Methotrexat: dùng methotrexate cho những bệnh nhân có tổn thương khớp ngoại vi, ít đáp ứng với thuốc chống viêm không steroid và sulfasalazin, liều $2,5 \text{ mg} \times 3$ viên tuần uống một lần, có thể điều trị kéo dài > 24 tuần.

VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

(Rheumatoid arthritis)

1. ĐẠI CƯƠNG.

1.1. ĐỊNH NGHĨA:

Viêm khớp dạng thấp là một bệnh tự miễn dịch, viêm mạn tính tổ chức liên kết màng hoạt dịch, tổn thương chủ yếu ở khớp ngoại vi, bệnh tiến triển từ từ, dẫn đến teo cơ biến dạng dính và cứng khớp.

1.2. LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN VÀ TÊN GỌI CỦA VIÊM KHỚP DẠNG THẤP:

Viêm khớp dạng thấp đã biết từ hồi Hyppocrate, nhưng mãi đến những năm gần đây mới thống nhất được tên gọi, tiêu chuẩn chẩn đoán và cơ chế bệnh sinh. Bệnh có nhiều tên gọi: Gute suy nhược tiên phát (Beauvais A.L:1800), bệnh khớp Charcot (Chrcot:1853), thấp khớp teo đốt (Sydenham:1883), viêm khớp dạng thấp (Garrod:1890), viêm đa khớp mạn tính tiến triển, viêm đa khớp nhiễm khuẩn không đặc hiệu. Ngày nay, đa số các nước trên thế giới đều gọi là viêm khớp dạng thấp. Ở Việt Nam, Hội nghị toàn quốc lần thứ 2 về các bệnh Thấp khớp họp tại Đà Lạt tháng 3-1996 đã thống nhất tên gọi viêm khớp dạng thấp trong toàn quốc và được sử dụng chính thức trong giảng dạy tại các trường đại học y khoa.

Viêm khớp dạng thấp gặp tất cả các nước trên thế giới. Bệnh chiếm từ 0,5 - 3% dân số, ở Việt Nam tỷ lệ chung trong nhân dân là 0,5%, chiếm 20% số bệnh nhân mắc bệnh khớp điều trị ở bệnh viện.

Bệnh gặp chủ yếu ở phụ nữ, chiếm 70 - 80% các trường hợp và 70% số bệnh nhân mắc bệnh ở tuổi trung niên. Một số trường hợp mang tính chất gia đình.

1.3. NGUYÊN NHÂN:

Cho đến nay, nguyên nhân của bệnh viêm khớp dạng thấp còn chưa được biết rõ.

Người ta coi viêm khớp dạng thấp là một bệnh tự miễn dịch với sự tham gia của nhiều yếu tố:

- + Yếu tố tác nhân gây bệnh: có thể là do một loại vi rút Epstein-barr khu trú ở tế bào lympho, chúng có khả năng làm rối loạn quá trình tổng hợp globulin miễn dịch.

- + Yếu tố cơ địa: bệnh có liên quan đến giới tính và tuổi.

- + Yếu tố di truyền: đã từ lâu yếu tố di truyền trong bệnh viêm khớp dạng thấp được chú ý vì tỉ lệ mắc bệnh cao ở những người thân trong gia đình bệnh nhân; ở những cặp sinh đôi cùng trứng và mối liên quan giữa kháng nguyên hoà hợp tổ

chức HLA_{DR4} với bệnh viêm khớp dạng thấp. Ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp thấy 60 - 70% bệnh nhân mang kháng nguyên này.

1.4. CƠ CHẾ BỆNH SINH:

Người ta cho rằng: viêm khớp dạng thấp là một quá trình bệnh lý qua trung gian miễn dịch mặc dù nguyên nhân ban đầu chưa được xác định; một số cho là có vai trò của vi rút epstein-barr. Một số quan điểm cho rằng: quá trình viêm ở tổ chức được khởi động bởi tế bào TCD₄⁺ xâm nhập màng hoạt dịch. Các lymphocyte T sản xuất một số cytokines như IFN- α và GM-CSF hoạt hoá đại thực bào làm tăng sự biểu lộ các phân tử HLA, đồng thời kích thích tế bào lymphocyte B tăng sinh và biệt hoá thành các tế bào sản xuất kháng thể.

Sự sản xuất các globulin miễn dịch và yếu tố dạng thấp dẫn đến hình thành các phức hợp miễn dịch. Các phức hợp miễn dịch sản xuất tại chỗ gây ra hàng loạt phản ứng tiếp theo như: hoạt hoá hệ thống đông máu, hoạt hoá bổ thể, tăng tiết lymphokine, các chất được tiết bởi đại thực bào (như IL₈, TNF- α và leucotriene B₄) kích thích tế bào nội mô mao mạch gây kết dính một số tế bào đang lưu hành trong hệ thống tuần hoàn. Mặt khác, chúng kích thích di chuyển các bạch cầu đa nhân trung tính vào màng hoạt dịch. Các TNF- α còn kích thích sản xuất prostaglandin E₂ gây giãn mạch. Kết quả là gây viêm màng hoạt dịch và xuất tiết dịch vào trong ổ khớp. Các đại thực bào, các bạch cầu đa nhân trung tính ở trong khớp thực bào các phức hợp miễn dịch bị hủy hoại tiết ra các chất trung gian hoá học gây viêm (như: men tiêu protein, histamin, serotonin, kinin), gây viêm màng hoạt dịch khớp, làm cho quá trình viêm không đặc hiệu diễn ra liên tục từ khớp này qua khớp khác, làm cho viêm mạn tính kéo dài.

Mặt khác, dịch khớp viêm chứa một số enzym có khả năng phá hủy sụn khớp: collagenase, phospholipase A₂ và các gốc tự do superoxide.

Ngoài ra, các prostaglandin E₂ được sản xuất bởi nguyên bào xơ và đại thực bào cũng tham gia làm mất chất khoáng của xương. Các cytokines IL-1 và TNF- α kích thích tế bào Pannus sản xuất collagenase, các protease gây phá hủy sụn tại chỗ.

2. LÂM SÀNG.

2.1. GIAI ĐOẠN KHỞI PHÁT:

Bệnh thường khởi phát sau một yếu tố thuận lợi như: nhiễm khuẩn cấp tính hoặc, bán cấp tính, chấn thương, mổ xẻ, cảm lạnh, căng thẳng thể lực hay thần kinh. Bệnh có thể bắt đầu một cách từ từ tăng dần, có 70% bắt đầu bằng viêm một khớp, 15% bắt đầu đột ngột, 30% bắt đầu viêm khớp nhỏ: cổ tay, bàn-ngón, khớp đốt gân. Bệnh nhân có thể sốt nhẹ, gầy sút, chán ăn, mệt mỏi. Các khớp bị viêm: sưng, hơi nóng, đau; đau tăng ban đêm về sáng; có cứng khớp buổi sáng, có thể có tràn dịch ổ khớp. Thời kỳ này kéo dài vài tuần, có khi vài tháng. Tình trạng viêm khớp tăng dần và chuyển sang khớp khác.

2.2. GIAI ĐOẠN TOÀN PHÁT:

+ Bệnh nhân mệt mỏi, gầy sút, chán ăn, teo cơ nhanh, sốt nhẹ, một số bị sốt cao, gai rét, các khớp sưng đau hạn chế vận động. Hay gặp ở các khớp cổ tay, khớp bàn-ngón tay, khớp gối, cổ chân, khớp khuỷu; các khớp vai, háng, cột sống ít bị, nếu bị thì thường ở giai đoạn muộn.

- Khớp cổ tay: sưng, đau, hạn chế vận động gấp, duỗi, thường sưng nề về phía mu tay, biến dạng nổi gồ lên trông như cái “thìa úp” hoặc như “lưng con lạc đà” lâu dần dẫn đến cứng khớp cổ tay ở tư thế thẳng.

- Khớp ngón tay: viêm các khớp đốt gần, khớp bàn-ngón, thường gặp ở ngón 2, 3, 4; ít gặp ngón 1 và 5; sưng đau hạn chế vận động. Bệnh nhân không nắm chặt được các ngón tay vào lòng bàn tay, teo cơ liên cốt, cơ gấp duỗi ngón, dần dần dính và biến dạng tạo thành ngón tay hình thoi, các ngón lệch trục về phía xương trụ tạo nên bàn tay gió thổi. Ngón tay biến dạng, dính giống “cổ thiên nga”, ngón cái giống hình chữ Z.

- Khớp gối (thường bị sớm): sưng to, đau, hạn chế gấp-duỗi, phù nề tổ chức cạnh khớp, có thể có tràn dịch ổ khớp (làm dấu hiệu bập bênh xương bánh chè dương tính). Đôi khi có thoát vị bao hoạt dịch về phía khoeo tạo nên túi phình Baker, teo cơ đùi, cơ cẳng chân. Khớp gối dính ở tư thế nửa co.

- Khớp khuỷu: sưng, đau, hạn chế vận động gấp duỗi.

- Khớp cổ chân: sưng, đau, phù nề cả bàn chân, đôi khi có tràn dịch, có thể dính ở tư thế duỗi “bàn chân ngựa”.

- Các khớp ngón chân: viêm khớp bàn-ngón và khớp ngón chân cái tạo tư thế ngón cái quặp vào ngón 2, các ngón khác sưng đau, đau gót chân, bàn chân mất lõm. Lâu dần các ngón chân như thu ngắn lại tạo ra hình ảnh ngón chân rụt.

+ Biểu hiện ngoài da:

- Hạt thấp dưới da: là triệu chứng có giá trị trong chẩn đoán, gặp ở 10 - 20% trường hợp viêm khớp dạng thấp. Đó là những hạt hay cục nổi gồ lên mặt da, chắc, không di động vì dính vào nền xương, không đau, kích thước từ 5 - 10 mm. Hay gặp hạt thấp ở đầu trên xương trụ, gân khớp khuỷu, đầu trên xương chày, gân khớp gối; số lượng từ một đến hai hạt.

- Da teo hơi tím, móng khô dễ gãy, gan bàn chân và bàn tay giãn mạch, có màu đỏ hồng.

- Viêm gân Achille.

+ Biểu hiện nội tạng: chiếm tỉ lệ thấp, thường không nặng nề.

- Lách to kèm theo giảm bạch cầu đa nhân trung tính gặp trong hội chứng Felty (tỷ lệ 5%).

- Tim: có thể viêm màng ngoài tim, rối loạn dẫn truyền; tổn thương màng trong tim, van tim rất ít.

- Viêm mống mắt: tỉ lệ 1 - 2%, viêm kết mạc kèm theo teo tuyến lệ và tuyến nước bọt (hội chứng Sjogren).

- Tràn dịch màng phổi, xơ phổi gặp 1 - 2%.

- Thiếu máu nhược sắc.

3. XÉT NGHIỆM VÀ X QUANG.

3.1. XÉT NGHIỆM:

- + Xét nghiệm chung:
 - Công thức máu: hồng cầu giảm nhẹ, nhược sắc, bạch cầu có thể tăng hoặc giảm.
 - Tốc độ lắng máu tăng, sợi huyết tăng.
 - Điện di protein: albumin giảm, globulin tăng.
- + Xét nghiệm miễn dịch:
 - Tìm yếu tố dạng thấp trong huyết thanh bệnh nhân bằng phản ứng Waaler-rose và γ -latex:

Trong huyết thanh bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có một yếu tố gọi là yếu tố thấp là một kháng thể kháng γ -globulin, bản chất là một IgM (một số IgA hoặc IgG) sinh ra từ tương bào ở các hạch bạch huyết, ở tổ chức màng hoạt dịch. Bình thường yếu tố thấp ở dạng hoà tan, khi gắn với hồng cầu cừu hoặc hạt nhựa latex thì sẽ xảy ra hiện tượng ngưng kết. Dựa vào tính chất này người ta làm phản ứng để phát hiện yếu tố thấp.

. Phản ứng Waaler-rose: lấy hồng cầu cừu ủ với γ -globulin sau đó pha loãng huyết thanh bệnh nhân vào hồng cầu cừu sẽ xảy ra ngưng kết. Phản ứng (+) có ý nghĩa chẩn đoán khi hiệu giá ngưng kết là 1/16.

. Phản ứng γ -latex: làm phản ứng như waaler-rose chỉ thay hồng cầu bằng hạt nhựa latex; phản ứng dương tính có ý nghĩa chẩn đoán khi hiệu giá ngưng kết là 1/32. Yếu tố dạng thấp (+) ở 70% số bệnh nhân bị bệnh viêm khớp dạng thấp, với thời gian bị bệnh trên 6 tháng. Ngoài ra phản ứng còn dương tính ở người già, trong bệnh luput ban đỏ, viêm đa cơ, xơ gan, lao phổi, phong, sốt rét, giang mai.

- Hình ảnh cánh hồng dạng thấp: lấy hồng cầu gắn với γ -globulin, ủ với lympho bào của bệnh nhân. Nếu (+) sẽ thấy hình ảnh cánh hồng mà giữa là lympho bào, bao quanh là những hồng cầu. Phản ứng (+) ở 10% số bệnh nhân viêm khớp dạng thấp; xét nghiệm này cũng không đặc hiệu.

- Tìm kháng thể kháng nhân bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang: thường (+) trong thể diễn biến nặng, có tổn thương nội tạng.

- Tìm tế bào Hargrave: thường gặp (+) 5 - 10%.

Các xét nghiệm này ít có giá trị chẩn đoán bệnh viêm khớp dạng thấp.

+ Xét nghiệm dịch khớp: có ý nghĩa trong chẩn đoán bệnh, thường chọc hút dịch ở khớp gối.

- Trong viêm khớp dạng thấp thì số lượng dịch từ 10 - 50ml, loãng, màu vàng nhạt, độ nhớt giảm, lượng mucin dịch khớp giảm, tế bào nhiều nhất là đa nhân trung tính, ít lympho bào. Có khoảng 10% tế bào hình chùm nho (ragocyte), đó là những bạch cầu đa nhân trung tính mà trong bào tương chứa nhiều hạt nhỏ là các phức hợp miễn dịch kháng nguyên-kháng thể.

- Lượng bổ thể trong dịch khớp giảm so với huyết thanh.

- Phản ứng phát hiện yếu tố thấp (Waal-rose và γ -latex) trong dịch khớp (+) sớm hơn và hiệu giá cao hơn trong máu.

+ Sinh thiết màng hoạt dịch: có 5 tổn thương cơ bản:

- Tăng sinh các nhung mao của màng hoạt dịch.
- Tăng sinh lớp tế bào phủ hình lông thành nhiều tế bào.
- Có các đám hoại tử dạng tơ huyết.
- Tổ chức đệm tăng sinh mạch máu.
- Tế bào viêm xâm nhập tổ chức đệm.

Có từ 3 tổn thương trở lên thì có ý nghĩa chẩn đoán.

+ Sinh thiết hạt thấp dưới da: có hình ảnh tổn thương điển hình.

Ở giữa là hoại tử dạng tơ huyết, xung quanh bao bọc bởi tế bào viêm (lympho, plasmocyt).

3.2. X QUANG:

+ Những biến đổi chung:

- Giai đoạn đầu: tình trạng mất vôi ở đầu xương và hình ảnh cản quang tổ chức cạnh khớp.

- Giai đoạn sau: hình ảnh khuyết xương dưới sụn, tổn thương sụn khớp dẫn đến hẹp khe khớp.

- Giai đoạn cuối phá hủy sụn khớp, hẹp và dính khớp.

+ Hình ảnh X quang đặc hiệu:

Chụp bàn tay hai bên, tổn thương xuất hiện sớm và có tính chất đặc hiệu.

Theo Steinbrocker chia làm 4 mức độ:

- Mức độ I: thưa xương, chưa có biến đổi cấu trúc của khớp.

- Mức độ II: biến đổi một phần sụn khớp và đầu xương. Hẹp khe khớp vừa, có một ổ khuyết xương.

- Mức độ III: biến đổi rõ đầu xương, sụn khớp. Khuyết xương, hẹp khe khớp nhiều, bán trật khớp, lệch trục.

- Mức độ IV: khuyết xương, hẹp khe khớp, dính khớp.

4. THỂ LÂM SÀNG.

4.1. THỂ BỆNH THEO TRIỆU CHỨNG:

Thể viêm nhiều khớp, thể một khớp.

4.2. THỂ CÓ TỔN THƯƠNG HỆ THỐNG:

+ Hệ thống lưới nội mô.

+ Tim, phổi, thận, mắt, mạch máu, thần kinh.

+ Lách, hạch to, bạch cầu giảm trong hội chứng Felty.

4.3. DỰA THEO SỰ TIẾN TRIỂN CỦA BỆNH:

+ Thể lành tính tiến triển chậm.

+ Thể nặng: tiến triển nhanh, liên tục có sốt cao, có tổn thương nội tạng.

+ Thể ác tính: sốt cao, teo cơ biến dạng dính và cứng khớp nhanh.

4.4. DỰA VÀO HUYẾT THANH CHIA THÀNH 2 THỂ:

- + Thể huyết thanh (+): diễn biến nặng, tiên lượng xấu.
- + Thể huyết thanh (-): tiên lượng tốt hơn.

4.5. TIẾN TRIỂN:

Trong quá trình diễn biến của bệnh theo Steinbroker chia thành 4 giai đoạn về chức năng và tiến triển của bệnh: về chức năng đánh giá khả năng vận động của bệnh nhân, về tiến triển nói lên tổn thương X quang.

+ Giai đoạn I: tổn thương khu trú màng hoạt dịch, sưng đau phần mềm cạnh khớp, X quang không thay đổi; bệnh nhân vận động bình thường.

+ Giai đoạn II: tổn thương đầu xương sụn khớp, X quang có hình ảnh khuyết xương và hẹp khe khớp; khả năng lao động hạn chế. Còn cầm nắm được, đi lại bằng nạng.

+ Giai đoạn III: hẹp khe khớp và dính khớp một phần, lao động chỉ phục vụ được mình, không đi lại được.

+ Giai đoạn IV: dính khớp và biến dạng, không tự phục vụ được mình, tàn phế hoàn toàn.

5. CHẨN ĐOÁN.

5.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH:

Trong bệnh viêm khớp dạng thấp không có triệu chứng đặc trưng nào về lâm sàng và xét nghiệm quyết định chẩn đoán. Việc chẩn đoán xác định phải dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán.

+ *Tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội thấp Mỹ (ARA) gồm 11 tiêu chuẩn (1966):*

- Cứng khớp buổi sáng.
- Đau khi thăm khám hoặc vận động từ một khớp trở lên.
- Sưng tối thiểu ở một khớp.
- Sưng thêm một khớp mới trong thời gian dưới 3 tháng.
- Sưng khớp đối xứng.
- Có hạt thấp dưới da.
- Tổn thương X quang có hình ảnh khuyết xương và hẹp khe khớp.
- Yếu tố thấp dương tính (làm 2 lần).
- Muxin trong dịch khớp giảm.
- Sinh thiết màng hoạt dịch có 3 tổn thương trở lên.
- Sinh thiết hạt thấp dưới da có tổn thương điển hình.

Chẩn đoán chắc chắn khi có 7 tiêu chuẩn trở lên, thời gian bị bệnh trên 6 tuần.

Chẩn đoán xác định khi có 5 tiêu chuẩn, thời gian bị bệnh trên 6 tuần.

Chẩn đoán nghi ngờ khi có 4 tiêu chuẩn, thời gian bị bệnh 4 tuần.

+ *Tiêu chuẩn ARA của Hội thấp Mỹ (1987) hiện đang được áp dụng, gồm 7 tiêu chuẩn:*

- Cứng khớp buổi sáng kéo dài trên một giờ.
- Sưng đau kéo dài 3 khớp trong 14 khớp: 2 khớp ngón gân, 2 khớp bàn-ngón, 2 khớp cổ tay, 2 khớp khuỷu, 2 khớp gối, 2 khớp cổ chân, 2 khớp bàn-ngón chân.

- Sưng đau một trong 3 vị trí: khớp ngón gân, khớp bàn-ngón tay, khớp cổ tay.
- Sưng khớp đối xứng.
- Có hạt thấp dưới da.
- Yếu tố thấp dương tính.
- Tổn thương X quang điển hình.

Chẩn đoán xác định khi có 4 tiêu chuẩn trở lên, thời gian bị bệnh trên 6 tuần.

* Ở nước ta (do thiếu phương tiện chẩn đoán cần thiết như: chụp X quang, sinh thiết, chọc dịch ổ khớp, sinh thiết màng hoạt dịch) dựa vào các yếu tố sau:

- Bệnh nhân nữ tuổi trung niên.
- Viêm các khớp nhỏ (cổ tay, khớp bàn-ngón, đốt ngón gân, khớp gối, cổ chân, khuỷu).
- Viêm khớp đối xứng.
- Cứng khớp buổi sáng.
- Diễn biến kéo dài trên 2 tháng.

5.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT:

+ Trong giai đoạn sớm: cần phân biệt với thấp khớp cấp, viêm khớp phản ứng, hội chứng Reiter.

+ Giai đoạn muộn:

Bệnh khớp trong luput ban đỏ, bệnh Gút; hội chứng Pierre-Marie, thấp khớp vẩy nến, thoái hoá khớp hoạt hoá, viêm cột sống dính khớp. Biểu hiện khớp của bệnh tiêu hoá, thần kinh, bệnh máu, ung thư.

6. ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP.

6.1. NGUYÊN TẮC CHUNG:

+ Viêm khớp dạng thấp là một bệnh mạn tính kéo dài, việc điều trị phải kiên trì liên tục, có khi cả cuộc đời người bệnh.

+ Sử dụng nhiều biện pháp: nội khoa, ngoại khoa, vật lý trị liệu, chỉnh hình, lao động liệu pháp, đông y châm cứu.

+ Tùy theo từng giai đoạn bệnh mà điều trị: nội trú, ngoại trú, điều dưỡng, Đông-Tây y kết hợp.

+ Phải có thầy thuốc theo dõi, phải được gia đình và xã hội quan tâm.

6.2. ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA:

+ Giai đoạn I (nhẹ): dùng một trong những thuốc chống viêm không corticoid sau: indomethacine, voltarel, profenid, piroxicam, meloxicam, ibuprofen, diclofenac, naprosen, nifluril, feldel.

- Voltarel 25mg × 3 viên/ngày chia đều sáng-trưa-chiều, uống sau khi ăn no (loại 75 mg uống 1 viên/ngày).

Thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau, ức chế kết tập tiểu cầu và hạ sốt nhẹ. Thuốc không có tác dụng điều trị nguyên nhân.

Tác dụng phụ: viêm xuất huyết tiêu hoá, chảy máu chân răng, bùng nổ cơn hen, dị ứng. Thời gian điều trị từ 15 - 20 ngày.

- Delagyl (nivaquine, cloroquine): là thuốc chống sốt rét, có tác dụng điều trị trong viêm khớp dạng thấp. Ưu chế giải phóng men tiêu thể của các tế bào viêm; uống sau ăn viên 0,2g × 1 - 2 viên/ngày; uống trong nhiều tháng.

Tác dụng phụ: rối loạn tiêu hoá, đục giác mạc, xạm da, tổn thương võng mạc (cần kiểm tra mắt định kỳ).

- Có thể tiêm corticoid tại khớp viêm bằng hydrocortison acetat hoặc depo-medrol (phải thực hiện ở buồng vô trùng của bệnh viện) 1ml hydrocortison acetat tương đương 25 mg prednisolon. 1ml depo-medrol tương đương 40 mg methylprednisolon.

Tùy theo khớp: khớp lớn mỗi lần từ 1 - 1,5ml; khớp nhỏ 1/2 - 1/3 ml. Mỗi khớp không tiêm quá 3 lần, mỗi lần chỉ tiêm 1 - 2 khớp.

Hydrocortison cách 2 ngày tiêm một lần, còn depo-medrol 5 - 7 ngày tiêm một lần.

Những khớp có tràn dịch bơm rửa ổ khớp bằng nước muối 0,9% trước khi tiêm (thực hiện ở tuyến bệnh viện).

Sau khi giảm đau tăng cường vận động, lý liệu, tập luyện.

+ Giai đoạn II (thể trung bình):

Dùng một trong những thuốc chống viêm không steroid sau: voltaren, profenid, piroxicam (feldene); tenoxicam (tilcotil), meloxicam (mobic), rofecoxib (vioxx).

- Delagyl 0,2 × 1 - 2v/ngày, dùng nhiều tháng.

- Có thể tiêm ổ khớp bằng hydrocortison hoặc depo-medrol.

- Hoặc dùng steroid liều trung bình. Prednisolon 5mg × 6v/ngày, sau đó giảm liều rồi cắt, không dùng kéo dài. Chỉ định điều trị khi dùng các thuốc chống viêm khác không hiệu quả.

- Có thể điều trị kết hợp với methotrexat: viên 2,5mg, 7,5mg; mỗi tuần dùng một viên 7,5mg hoặc 3 viên 2,5mg, mỗi lần 1 viên, cách nhau 12 giờ.

+ Giai đoạn III, IV (thể nặng, tiến triển nhiều):

- Prednisolon 1 - 1,5mg/kg/24h dùng cho những bệnh nhân tiến triển nhanh và nặng có sốt cao, thiếu máu hoặc có tổn thương nội tạng dùng liều cao giảm dần sau đó cắt; tiếp tục điều trị như giai đoạn I, II ở trên. Đồng thời sử dụng một trong những biện pháp sau:

- Methotrexat viên 2,5 mg và 7,5 mg là một chất tương kỵ với axit folic. Thuốc có tác dụng điều trị hiệu quả bệnh viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vẩy nến, hiện tượng giảm bạch cầu trong hội chứng Felty. Mỗi tuần lễ uống một lần 7,5 mg. Thuốc thường có hiệu lực sau một tháng điều trị. Nếu không thấy tác dụng có thể nâng liều đến 20 mg mỗi tuần. Thuốc có tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch; thuốc được dùng trong nhiều tháng.

Tác dụng phụ bao gồm: rối loạn tiêu hoá, nổi ban, rụng tóc, viêm phổi, tổn thương gan, ngộ độc tủy xương. Nên hàng tháng xét nghiệm HC, BC, tiểu cầu, xét nghiệm chức năng gan.

- Salazopyrin viên 500 mg × 2 viên/ngày, sau 10 ngày uống 4 viên/ngày. Dùng kéo dài nhiều tháng.

- D. penicilamin viên 300 mg (Trolovol kuprep) có tác dụng phá hủy phức hợp miễn dịch, yếu tố dạng thấp. Thuốc điều trị thể nặng, điều trị các thuốc khác không hiệu quả của bệnh viêm khớp dạng thấp.

Cách dùng: mỗi ngày uống 1 viên, kéo dài 1 - 2 tháng; nếu không tác dụng thì uống 2 viên/ngày, tiếp tục 2 - 3 tháng nếu không kết quả thì cắt thuốc.

Tác dụng phụ: viêm da, dị ứng, rối loạn tiêu hoá, viêm thận, giảm bạch cầu, tiểu cầu, hồng cầu.

Khi điều trị phải theo dõi, nếu có tai biến phải ngừng thuốc.

- Các thuốc ức chế miễn dịch:

Làm giảm phản ứng miễn dịch, kìm hãm các tế bào miễn dịch dùng để điều trị thể nặng, các thuốc thông thường không cắt được sự tiến triển của bệnh.

Khi dùng phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân, xét nghiệm máu hàng tháng. Dùng liều thấp và tăng dần.

. Cyclophosphamid (endoxan) viên 50 mg. Liều bắt đầu 1,5 - 2 mg/kg/24h, uống thuốc nhiều nước để tránh viêm bàng quang, xuất huyết.

. Azathioprin viên 50 mg. Liều bắt đầu 1,5 mg/kg/24h nếu dung nạp tốt, sau 2 - 3 tháng thì nâng liều 2 mg/kg/ngày, khi bệnh thuyên giảm sẽ giảm dần liều.

6.3. ĐIỀU TRỊ NGOẠI KHOA:

+ Điều trị ngoại khoa được chỉ định trong trường hợp viêm một vài khớp kéo dài mà điều trị nội khoa không hiệu quả, khớp viêm và tràn dịch; thường mổ cắt bỏ màng hoạt dịch.

+ Điều trị ngoại khoa để phục hồi chức năng một số khớp bị biến dạng nặng, phá hủy nhiều bằng phương pháp: thay khớp nhân tạo, cắt đầu xương, chỉnh hình khớp, hoặc làm dính một số khớp tránh biến chứng nguy hiểm.

6.4. ĐIỀU TRỊ BẰNG LÝ LIỆU VÀ PHỤC HỒI CHỨC NĂNG:

Trong điều trị viêm khớp dạng thấp thì điều trị bằng lý liệu và phục hồi chức năng là một biện pháp quan trọng và bắt buộc, nhằm tránh được thấp nhất các di chứng, trả lại khả năng lao động nghề nghiệp cho bệnh nhân.

Sau khi dùng thuốc điều trị bệnh nhân giảm đau thì phải kết hợp vật lý trị liệu và vận động liệu pháp. Bao gồm:

+ Tắm nước nóng, nước ấm, bó parafin, dùng đèn hồng ngoại, tử ngoại chiếu vào khớp viêm, tắm bùn..., biện pháp này có tác dụng giãn mạch, tăng cường lưu thông máu, tăng tiết mồ hôi, giãn cơ và giảm đau tại chỗ.

+ Dùng dòng điện một chiều, xoay chiều, điện cao tần, siêu âm với cường độ và bước sóng khác nhau là biện pháp dùng năng lượng để điều trị.

+ Xoa bóp và bấm huyệt: thầy thuốc làm và hướng dẫn bệnh nhân thực hiện, xoa bóp có tác dụng làm lưu thông máu, giảm đau, tăng tính đàn hồi của da, giảm xơ hoá da và dây chằng.

+ Vận động liệu pháp và phục hồi chức năng: hướng dẫn bệnh nhân vận động thích hợp:

Tập vận động bằng tay không, tập với các dụng cụ phục hồi chức năng: tập bằng gậy, tập tạ, tập trên thang, co, kéo, bàn đạp.

+ Tắm nước suối khoáng, nước biển và bùn trị liệu:

Nước khoáng: khi nguồn nước có độ hoà tan từ một gam chất rắn trở lên trong một lít nước, hoặc nước nóng $> 30^{\circ}\text{C}$ ổn định.

6.5. ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP THEO Y HỌC CỔ

TRUYỀN DÂN TỘC:

+ Y học cổ truyền gọi chung các bệnh khớp là chứng tý bao gồm: thấp tý, hàn tý, nhiệt tý, phong tý.

Kê đơn theo từng loại bệnh kết hợp với châm cứu và bấm huyệt.

+ Các cây thuốc và vị thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau trong các bệnh khớp được ứng dụng như:

- Thiên niên kiện, thổ phục linh, ngũ gia bì, ý dĩ, độc hoạt, phòng phong, hy thiêm, ngưu tất, lá lốt...

- Các loại cao động vật (hổ, rắn, rắn, khỉ, nai...).

- Cây trinh nữ, hạt mã tiền có tác dụng chống viêm trong các bệnh viêm khớp dạng thấp.

BỆNH GÚT

1. ĐẠI CƯƠNG.

1.1. KHÁI NIỆM:

Gút là bệnh do sự lắng đọng các tinh thể monosodium trong tổ chức, hoặc do sự bão hoà axit uric trong dịch ngoại bào.

Lâm sàng của bệnh Gút có những đặc điểm sau:

- + Các đợt viêm khớp hoặc viêm tổ chức cạnh khớp, hay tái phát.
- + Có sự lắng đọng muối urat trong các tổ chức sụn, xương, phần mềm, ổ khớp gọi là hạt Tophi.
- + Tăng axit uric trong máu.

+ Lắng đọng muối urat ở thận gây suy thận (gọi là tổn thương thận do Gút).

Rối loạn chuyển hoá trong bệnh Gút là tăng axit uric máu [axit uric máu tăng gấp 2 lần độ lệch chuẩn (\pm SD), ở nam thường >7 mg/dl và nữ > 6 mg/dl].

1.2. DỊCH TỄ HỌC:

+ Gút chủ yếu gặp ở nam giới, tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm khoảng 90% các trường hợp, hay gặp nhất ở độ tuổi trên 40, bệnh ít khi xảy ra ở người trẻ; ở nữ bệnh ít khi xảy ra trước tuổi mãn kinh.

+ Tần suất bệnh vào khoảng 0,1 - 0,2% tổng số bệnh nói chung; 0,4 - 5% tổng số bệnh khớp.

+ Bệnh có liên quan đến mức sống và chế độ dinh dưỡng, tỉ lệ mắc bệnh cao ở những nước có nền kinh tế phát triển.

+ Tăng axit uric máu chiếm khoảng 5% người lớn, nhưng chỉ có khoảng $< 25\%$ số người tăng axit uric máu xuất hiện bệnh Gút.

2. Sinh lý bệnh tăng axit uric máu.

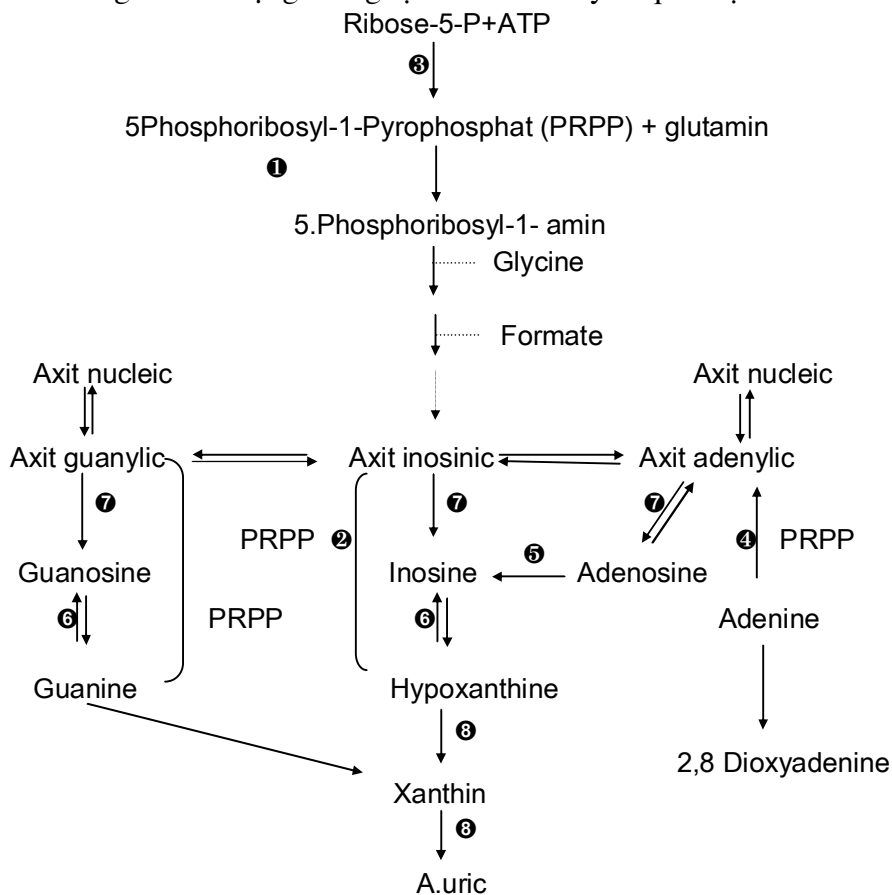
2.1. CHUYỂN HOÁ PURIN VÀ SỰ TẠO THÀNH AXIT URIC:

Axit uric là sản phẩm cuối cùng của quá trình thoái biến purine. Giới hạn hoà tan của urat natri khoảng 6,7 mg/dl ở nhiệt độ 37°C.

Nồng độ axit uric máu trung bình ở nam: $5,1 \pm 1,0$ mg/dl ($420\mu\text{mmol/lít}$); ở nữ $4,0 \pm 1$ mg/dl ($360\mu\text{mmol/lít}$).

Khi nồng độ axit uric máu vượt qua giới hạn trên được coi là có tăng axit uric.

Bình thường quá trình tổng hợp và bài tiết axit uric ở trạng thái cân bằng. Tổng lượng axit uric trong cơ thể có khoảng 1000mg; khoảng 650mg được tổng hợp mới và cũng với số lượng tương tự đào thải chủ yếu qua thận.



Sơ đồ chuyển hoá purine (theo Segmilla, Rosenblsom Kelley: 1967).

- 1: Amidophoribosyl ferase.
- 2: Hypoxanthine-guanine phospho ribosyl transferase.
- 3: Phosphoribosyl-pyrophosphat synthetase- (PRPP synthetase).
- 4: Adenine-phosphoribosyl transferase.
- 5: Adenosine deaminase.
- 6: Purine-nucleoside phosphorylase.
- 7: Nucleotidase.
- 8: Xanthine oxydase.

2.2. NGUYÊN NHÂN VÀ PHÂN LOẠI TĂNG AXIT URIC MÁU:

Tăng axit uric máu có thể do:

+ Tăng tổng hợp axit uric máu: có thể do ăn nhiều thức ăn có chứa purin, tăng tổng hợp purin nội sinh, tăng thoái biến nucleotite hoặc phối hợp.

+ Giảm bài tiết axit uric qua thận: có thể do giảm lọc ở cầu thận, giảm tiết urat ở ống thận hoặc phối hợp.

+ Phối hợp 2 nguyên nhân kể trên.

2.2.1. Tăng tổng hợp axit uric:

+ Tăng axit uric máu tiên phát:

- Không rõ nguyên nhân.
- Thiếu HGPRT (một phần hay toàn bộ).
- Tăng hoạt tính men PRPP synthetase.

+ Tăng axit uric máu thứ phát:

- Ăn quá nhiều thức ăn có purine.
- Tăng tái tạo nucleotit.
- Tăng thoái hoá ATP.
- Bệnh dự trữ glycogen.
- Bệnh cơ nặng.

2.2.2. Giảm bài tiết axit uric:

+ Tăng axit uric máu tiên phát: không rõ nguyên nhân.

+ Tăng axit uric máu thứ phát:

- Suy thận.
 - Ức chế bài tiết urat ở ống thận.
 - Tăng tái hấp thu urat ở ống thận.
- + Cơ chế chưa xác định rõ:
- Tăng huyết áp
 - Cường chức năng tuyến cận giáp
 - Một số thuốc làm tăng axit uric máu (cyclosporine, pyrazinamide, ethambutol, liều thấp aspirin).
 - Bệnh thận do nhiễm độc chì.

2.2.3. Tăng axit uric máu do nguyên nhân phối hợp:

- + Lạm dụng rượu.
- + Thiếu oxy và giảm bão hoà oxy tổ chức.
- + Thiếu hụt glucose-6-phosphatase.
- + Thiếu hụt fructose-1-phosphate-aldolase.

3. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA BỆNH GÚT.

3.1. CƠ CHẾ LẮNG ĐỘNG AXIT URIC:

Cơ chế chủ yếu là do tăng axit uric máu kéo dài, cơ thể có hàng loạt phản ứng thích nghi nhằm giảm axit uric trong máu bằng cách: tăng bài tiết qua thận, lắng đọng muối urat trong các tổ chức như: màng hoạt dịch, da, kẽ thận, gân... dẫn đến sự biến đổi về hình thái học các tổ chức này. Tăng axit uric trong dịch khớp dẫn đến kết tủa thành các tinh thể hình kim gây tổn thương sụn, màng hoạt dịch, bao

khớp. Qua chỗ sụn bị tổn thương các tinh thể xâm nhập xuống tận lớp xương dưới sụn, hình thành các hạt Tophi, gây phá hủy xương dưới dạng ổ khuyết xương hình cầu. Viêm màng hoạt dịch, tăng sinh màng hoạt dịch, thâm nhiễm các tế bào lympho là tổn thương thứ phát.

Sự lắng đọng các tinh thể ở tổ chức tạo thành các hạt tophi kích thước to nhỏ khác nhau. Lắng đọng tinh thể urat ở kẽ thận dẫn đến tổn thương thận như sỏi thận, viêm thận kẽ, xơ hóa cầu thận. Tổn thương lan rộng dẫn đến suy thận, tăng huyết áp. Đây là yếu tố tiên lượng quan trọng.

3.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH CƠN GÚT CẤP TÍNH:

Tăng axit uric máu dẫn đến tăng nồng độ và kết tủa các tinh thể axit uric hoặc muối của nó ở trong tổ chức và dịch cơ thể. Giới hạn hoà tan tối đa của axit uric trong máu không quá 70 mg/lít (416,5 μ mmol/lít). Khi vượt quá nồng độ này axit uric dễ bị kết tủa dưới dạng tinh thể hình kim ở các tổ chức. Khả năng kết tủa của axit uric máu phụ thuộc nhiều yếu tố, trong đó việc gắn với protein huyết tương có tác dụng hạn chế kết tủa. Khi nồng độ axit uric dưới dạng tự do không liên kết càng cao thì càng dễ bị kết tủa ở nhiệt độ thấp, sự có mặt của chondroitin trong dịch khớp và sụn làm tăng kết tủa của axit uric.

Các tinh thể kết tủa trong khớp tạo thành các dị vật vi tinh thể nhỏ kích thích đại thực bào. Các tế bào này bị tổn thương giải phóng các mediator (cytokines, α tumor necrosis factor - TNF α), dẫn đến hoạt hoá yếu tố Hageman, hoạt hoá bổ thể, hoạt hoá plasminogen dẫn đến tăng tính thấm thành mạch, tăng khả năng xuyên mạch của bạch cầu, rối loạn vi tuần hoàn tại chỗ, giảm pH tổ chức làm cho axit uric dễ bị kết tủa hơn. Các yếu tố đó duy trì phản ứng viêm màng hoạt dịch và các thành phần của bao khớp gây các biểu hiện lâm sàng của đợt viêm khớp cấp tính do Gút.

Tuy nhiên cơ chế viêm khớp cấp tính do bệnh Gút còn nhiều điểm chưa rõ. Vì cơn Gút cấp chỉ xảy ra sau nhiều năm tăng axit uric máu. Viêm khớp cấp tính do Gút thường xảy ra sau một số yếu tố thuận lợi, ăn nhiều thức ăn chứa purin, thuốc lợi tiểu, chiếu tia X...

4. LÂM SÀNG.

4.1. GIAI ĐOẠN TIỀN TRIỆU:

- + Ở nhiều bệnh nhân có triệu chứng báo hiệu trước khi quá trình viêm khớp xuất hiện: gồm các triệu chứng như giảm tiết nước bọt, mất cảm giác, co cứng cơ, rung.
- + Mất ngon miệng, đau đầu, buồn nôn và nôn, đau quặn bụng.
- + Các triệu chứng toàn thân không điển hình.

4.2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG:

- Cơn gút cấp tính điển hình gồm các đặc điểm sau:
- + Viêm khớp xảy ra đột ngột, thường hay xảy ra vào ban đêm.
 - + Các triệu chứng viêm khớp đạt đến mức tối đa sau vài giờ.
 - + Cường độ đau dữ dội, tăng cảm khi sờ mó, những cử động dù nhỏ cũng có thể gây đau tăng.

- + Thời gian cơn Gút cấp tính kéo dài vài ngày đến 10 ngày.
- Biểu hiện viêm khớp dần mất đi, đôi khi diễn biến của viêm khớp không liên quan đến các thuốc điều trị.
- + Da vùng khớp viêm sưng, nề, nóng, đỏ, căng bóng, tăng nhạy cảm do giãn mạch máu ở lớp nông.
- + Triệu chứng đi kèm: sốt vừa hoặc sốt cao, bạch cầu tăng, tốc độ máu lắng tăng cao. Dịch khớp có nhiều bạch cầu, soi tìm thấy các tinh thể urat trong các bạch cầu, đôi khi thấy các tế bào hình chùm nho.

4.3. CƠN GÚT KHÔNG ĐIỂN HÌNH:

- + Đau khớp nhẹ, kéo dài nhiều năm, nhiều tháng.
- + 20% số trường hợp viêm khớp mở đầu ở khớp khác không phải viêm khớp ngón I bàn tay: viêm khớp ngón, cổ chân, đôi khi ở chi trên.
- + 5% số trường hợp viêm nhiều khớp chi dưới, không đối xứng có kèm theo sốt cao, bạch cầu tăng, viêm khớp nhạy cảm với colchicine.
- + Đôi khi có viêm bao hoạt dịch, viêm gân, viêm bao gân, viêm các tổ chức cạnh khớp, viêm móng mắt, viêm dạ dày, viêm đại tràng, viêm tinh hoàn.
- + Giữa các đợt viêm khớp cấp tính không có biểu hiện gì tại khớp, chỉ có tăng axit uric trong máu.
- + Bệnh diễn biến lâu ngày hoặc bệnh nặng thì các đợt viêm khớp cấp tính xuất hiện dày hơn, mức độ viêm nặng hơn.

4.4. GÚT MẠN TÍNH (CÓ HẠT TOPHI):

- + Giai đoạn này thường xảy ra sau 10 năm kể từ đợt viêm khớp cấp tính đầu tiên. Đôi khi bệnh nhân phát hiện thấy hạt Tophi là triệu chứng đầu tiên.
- + Các khớp sưng, đau kéo dài nhưng thường đau nhẹ hơn đợt cấp tính. Các đợt Gút cấp tính vẫn có thể xảy ra, nếu không được điều trị thì có thể tái phát hàng tuần.
- + Hạt Tophi có thể không thấy khi khám vào những năm đầu của bệnh, nhưng có thể phát hiện được khi có chụp cộng hưởng từ (MRI) hoặc soi ổ khớp.
- + Viêm nhiều khớp rất hay gặp ở giai đoạn mạn tính. Viêm nhiều khớp không đối xứng ở bàn tay, bàn chân đôi khi khó phân biệt với VKDT.
- + Hạt Tophi ở dưới da có thể tìm thấy khắp nơi trên bề mặt của da, nhưng vị trí hay gặp là ngón tay, cổ tay, vành tai, gôi.

4.5. TỔN THƯƠNG THẬN DO GÚT:

- + Các tổn thương thận gặp trong khoảng 10 - 15% các trường hợp bệnh Gút, biểu hiện chủ yếu là viêm khe thận, tổn thương cầu thận.
- + Sỏi thận chiếm 10 - 20% các trường hợp bệnh Gút. Sỏi thận hình thành do lắng đọng muối urat. Sỏi nhỏ và không cản quang. Sỏi có thể gây ứ trệ và nhiễm khuẩn ngược dòng dẫn đến viêm khe thận và cuối cùng dẫn đến suy chức năng thận.

4.6. LẮNG ĐỌNG URAT:

- + Sự lắng đọng urat tạo thành các hạt dưới da (gọi là hạt Tophi), ở vành tai, cạnh khớp, bao hoạt dịch, trong các gân, cơ. Kích thước từ vài mm đến vài cm, thường xuất hiện muộn sau 10 - 20 năm kể từ khi bị cơn gút cấp tính đầu tiên.
- Tổ chức hạt tophi có 2 vùng:
 - Vùng trung tâm là những tinh thể axit uric hình kim nhọn, các muối canxi, axit oxalic.

- Vùng rìa là những tế bào sợi xơ, tổ chức và các tế bào khổng lồ.
- + Ổ khớp: lắng đọng urat gặp ở lớp sụn, lớp xương dưới sụn gây thoái hoá sụn, hình thành gai xương, phá hủy xương tạo thành các ổ khuyết, viêm màng hoạt dịch mạn tính.
- + Ổ thận: có lắng đọng ở ngoài ống thận, nhu mô thận. Các ống thận bị thoái hoá, giãn ống thận. Cầu thận thoái hoá giống như hình ảnh xơ hoá mạch máu thận. Sỏi thận là do sự lắng đọng các axit uric tự do.

4.7. CÁC THỂ BỆNH GÚT KHÔNG ĐIỂN HÌNH:

- + Thể giả viêm mủ khớp: viêm tại chỗ rất mạnh, cảm giác căng tức, đôi khi nhầm với viêm khớp mủ do các nguyên nhân vi khuẩn khác.
- + Thể đau ít: xảy ra ở người lớn tuổi, triệu chứng tại chỗ thường nhẹ, kéo dài vài ngày.
- + Thể viêm nhiều khớp.
- + Thể mạn tính.
- + Thể giả viêm khớp dạng thấp.
- + Gút do cortico-steroid.
- + Gút ở ngoài khớp.
- + Gút do bệnh men: chủ yếu do thiếu men hypoxanthine-guanin-phosphoribosyl transferase, đây là thể nặng và tiên lượng xấu.
- + Do thiếu hụt glucose-6-phosphatase, xuất hiện bệnh ở người trẻ do giảm độ thanh thải axit uric.

5. CÁC XÉT NGHIỆM.

5.1. GIAI ĐOẠN CƠN GÚT CẤP TÍNH:

- + Tốc độ lắng hồng cầu tăng.
- + Tăng bạch cầu.
- + Axit uric máu tăng $> 7\text{mg}\%$ ($> 416 \mu\text{mol/lít}$).

5.2. GIAI ĐOẠN GÚT MẠN TÍNH:

- + Phụ thuộc các bệnh đi kèm: như tăng glucose máu, tăng lipit máu, tăng cholesterol.
- + Tổn thương thận:
Protein niệu đơn thuần, hoặc kết hợp với đái ra máu.
- + Giai đoạn muộn: có biến đổi chức năng thận, urê, Ucreatinin máu tăng.

5.3. X QUANG XƯƠNG KHỚP:

- + Giai đoạn sớm: không có biến dạng.
- + Giai đoạn muộn: có hình ảnh thưa xương, ổ khuyết xương, hẹp khe khớp, ở khớp đốt bàn-ngón chân cái và khớp xương bàn chân có thể thấy hình ảnh “con nhím” do hình thành rất nhiều gai xương. Đôi khi có ổ khuyết xương lớn khi có hạt Tophi.

6. CHẨN ĐOÁN.

6.1. CÁC TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN (THEO BENNETT-WOOD:1968):

- + Các tiêu chuẩn lâm sàng:
 - Trong bệnh sử có những đợt viêm khớp cấp tính, khởi đầu đột ngột, đau dữ dội, phục hồi hoàn toàn sau 1 - 2 tuần.
 - Có hạt Tophi.
 - + Các tiêu chuẩn xét nghiệm:
 - Axit uric máu tăng ở nam > 416 $\mu\text{mol/lít}$, ở nữ >360 $\mu\text{mol/lít}$.
 - Tìm thấy tinh thể axit uric trong dịch khớp hoặc lắng đọng trong tổ chức; phát hiện bằng soi hoặc bằng phương pháp hoá học.
- Chẩn đoán chính xác khi có 2 trong 4 tiêu chuẩn trên.

6.2. CÁC TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN VIÊM KHỚP DO GÚT CẤP (WALLACE, ROBINSON: 1977):

- + Có các tinh thể urat ở trong dịch khớp.
 - + Trong hạt Tophi có chứa tinh thể urat phát hiện bằng phản ứng hoá học hoặc soi bằng kính hiển vi phân cực.
- + Có 6 trong số 12 dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm hoặc X quang sau:
 - Có trên một đợt viêm khớp cấp tính.
 - Viêm đạt đến mức tối đa trong vòng một ngày.
 - Viêm một khớp.
 - Khớp đỏ.
 - Đau hoặc sưng đốt bàn-ngón I bàn chân.
 - Tổn thương viêm ở khớp đốt bàn-ngón chân một bên.
 - Tổn thương viêm khớp cổ bàn chân một bên.
 - Có hạt tophi.
 - Tăng axit uric.
 - Sưng khớp không đối xứng (chụp X quang).
 - Có những kén dưới vỏ xương, không có khuyết xương (chụp X quang).
 - Nuôi cấy vi khuẩn dịch khớp có kết quả âm tính trong đợt viêm khớp.

6.3. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT:

- + Cơ gout cấp tính lần đầu có viêm nhiều khớp, cần phân biệt với thấp tim.
- + Thể giả viêm tấy cần phân biệt với viêm khớp nhiễm khuẩn hoá, viêm tổ chức liên kết dưới da.
 - + Thể viêm nhiều khớp mạn tính cần phân biệt với viêm khớp dạng thấp.
 - + Thể có lắng đọng urat cần phân biệt với thoái hoá nhiều khớp, nhất là khi X quang có hình ảnh hẹp khe khớp và mỏ xương.

7. TIẾN TRIỂN.

7.1. THỂ THÔNG THƯỜNG:

+ Biểu hiện bằng các cơn Gút cấp tính. Trong giai đoạn đầu có 1 - 2 cơn/năm, giữa các cơn bệnh nhân hoàn toàn bình thường. Sau đó các cơn tái phát mau hơn. Khoảng 10 - 20 năm sau cơn Gút cấp tính đầu tiên xuất hiện lắng đọng muối urat dẫn đến viêm khớp mạn tính do vi tinh thể.

+ Diễn biến lành tính: ít cơn viêm khớp cấp tính, không có lắng đọng urat trong nhiều năm.

7.2. THỂ NẶNG VÀ ÁC TÍNH:

+ Xảy ra ở người trẻ, có nhiều cơn Gút cấp tính tái phát thường xuyên.

+ Những bệnh nhân có tổn thương thận do Gút thường dẫn đến suy thận mạn tính và là nguyên nhân chính gây tử vong.

8. ĐIỀU TRỊ.

8.1. ĐIỀU TRỊ CƠN GÚT CẤP TÍNH:

+ Colchicine: viên 1mg.

- Ngày đầu tiên dùng liều 3 - 4mg/24h, không dùng quá 4 mg, chia nhiều lần, các lần cách nhau 6 - 8 giờ.

- Giảm liều ở ngày tiếp sau: 2 mg/24h chia sáng chiều, sau đó duy trì liều 1mg/24h.

- Thuốc được chỉ định sớm, có tác dụng giảm viêm, giảm đau nhanh và mạnh trong vòng 24 - 48h sau khi dùng thuốc.

- Dùng liều cao có tác dụng phụ gây đi lỏng, rối loạn tiêu hoá, đau bụng, buồn nôn, nôn, đôi khi gây ức chế tủy xương.

- Những bệnh nhân có suy thận, suy gan cần thận trọng vì dễ gây độc do giảm khả năng đào thải, cần phải giảm liều thuốc.

+ Thuốc chống viêm không steroid:

- Nhóm thuốc này được dùng để điều trị viêm, đau do Gút cấp tính có tác dụng tốt.

- Indomethacine thường được dùng để điều trị chống viêm (các thuốc khác cùng nhóm thuốc chống viêm giảm đau không steroid đều có thể được lựa chọn).

- Các thuốc này được dùng liều cao khi có các biểu hiện viêm khớp đầu tiên, sau đó giảm liều khi các triệu chứng viêm giảm.

- Chú ý các tác dụng phụ của thuốc, đặc biệt các tai biến thuốc trên đường tiêu hoá (viêm, loét, chảy máu, thủng dạ dày-tá tràng).

+ Cortico-steroid và adenocorticotropic hormon (ACTH):

- Cortico-steroid và ACTH có thể chỉ định điều trị Gút cấp tính khi colchicine hoặc các thuốc chống viêm không steroid có chống chỉ định hoặc không có tác dụng. Hiệu quả điều trị của các thuốc này tương đương như các thuốc kể trên.

- Gút cấp tính dùng liều prednisolon 20 - 40mg/24h, sau đó giảm dần liều.

ACTH tiêm bắp liều 40 - 80 đơn vị. Một số trường hợp có thể sau liều đầu tiên dùng thêm 40 đơn vị, cứ 6 - 12 giờ một lần, trong vài ngày nếu xét thấy cần thiết.

8.2. ĐIỀU TRỊ CƠ BẢN, DỰ PHÒNG CƠN GÚT CẤP TÍNH TÁI PHÁT:

* *Chế độ ăn:*

+ Các thức ăn cho bệnh nhân chứa ít purin, mỡ và protein. Hạn chế các thức ăn chế biến từ thịt, cá, tôm, cua; cho bệnh nhân uống nhiều nước từ 1,5 - 2 lít/ngày, nước uống có nhiều sulphat natri và sulphatmagie. Ở bệnh nhân có nguy cơ hình thành sỏi thận cho uống nước có pha 4 gam natri bicarbonat/1 lít nước uống.

+ Kiên nhẫn, bia.

* *Dùng thuốc:*

+ Điều trị liên tục bằng colchicine liều thấp: 1mg/24 giờ có tác dụng làm giảm số cơn tái phát, nhất là trong trường hợp bệnh nhân viêm nhiều khớp và có nhiều cơn cấp tính tái phát .

+ Các thuốc làm giảm axit uric máu: gồm 2 nhóm:

- Thuốc tăng đào thải axit uric qua thận: có tác dụng ức chế sự tái hấp thu urat của ống thận, dễ gây sỏi thận, cần cho liều nhỏ tăng dần, kết hợp uống nhiều nước và natri bicarbonate.

. Probenecid (benemid): viên 0,25; cho liều 2 viên/ngày trong tuần đầu, tăng dần liều 0,5 g/một tuần nhưng không quá 2,0g/24 giờ.

Tác dụng phụ: rối loạn tiêu hoá, dị ứng, ra mồ hôi, hạ huyết áp.

Khi bệnh nhân có suy thận thì chuyển dùng allopurinol, không phối hợp với aspirin vì làm giảm tác dụng của thuốc. Sulfilpyrazol (anturan) viên 100mg liều khởi đầu là 100mg sau tăng dần, liều tối đa không quá 600 mg/24 giờ. Thuốc có tác dụng tốt cho các trường hợp khi probenecid không có tác dụng. Khả năng dung nạp tốt, ít gây tác dụng phụ.

Không phối hợp với aspirin và các salicylat vì làm giảm tác dụng của thuốc.

. Benzydaron (amplivix): liều 100 - 300mg/ngày, có tác dụng thải axit uric nhanh hơn các thuốc trên, ít tác dụng phụ. Nhưng có thể gây cường chức năng tuyến giáp vì trong thành phần cấu tạo có chứa iod. Thuốc có thể chỉ định cho cả những bệnh nhân có suy thận.

. Benzobromaron (desuric-labaz): viên 100mg liều dùng 100mg/ngày, tác dụng tốt cho cả bệnh nhân có suy thận.

Nhược điểm của thuốc tăng thải axit uric là tạo nguy cơ cao gây sỏi thận và niệu quản, nên không dùng cho bệnh nhân có sỏi tiết niệu.

- Thuốc ức chế tổng hợp axit uric:

. Allopurinol (zyloric): viên 100mg, 300mg. Thuốc có tác dụng ức chế men xanthioxydase là men chuyển hypoxanthine thành xanthine và chuyển thành axit uric. Liều khởi đầu 100 mg sau tăng dần đến liều 300 mg - 400 mg/ngày, không nên dùng quá 600mg/ngày.

Thuốc có tác dụng tốt, ít tác dụng phụ.

. Thiopurinol: liều 250mg - 500mg/ngày có tác dụng tương tự như allopurinol.

Sử dụng phối hợp thuốc đào thải axit uric và thuốc ức chế tổng hợp axit uric có nhiều ưu điểm, có thể làm giảm số lượng và kích thước các hạt Tophi.

Thường dùng thuốc ức chế tổng hợp axit uric cho những bệnh nhân có biến chứng thận, suy thận, thuốc tăng thải axit uric cho bệnh nhân chưa có biến chứng thận.

* *Lọc máu bằng thận nhân tạo*: có thể làm giảm axit uric máu.

THOÁI HOÁ KHỚP

(Osteoarthritis)

1. ĐẠI CƯƠNG.

Thoái hoá khớp là bệnh thoái hoá loạn dưỡng của khớp, biểu hiện sớm nhất ở sụn khớp, sau đó có biến đổi ở bề mặt khớp và hình thành các gai xương (osteophyte) cuối cùng dẫn đến biến dạng khớp. Viêm màng hoạt dịch mức độ nhẹ là biểu hiện thứ phát do những biến đổi thoái hoá của sụn khớp.

1.1. CẤU TRÚC SỤN BÌNH THƯỜNG.

Thành phần chủ yếu của sụn bao gồm nước, proteoglycan, sợi collagen. Proteoglycan chứa lõi protein và các chuỗi glycosaminoglycan ở bên cạnh và chủ yếu là chondroitin sulfate và keratan sulfate. Các thể proteoglycan kết nối với axit hyaluronic, các glycosaminoglycan khác và các protein liên kết với cấu trúc này đảm bảo tính ổn định và bền vững của sụn.

Các sợi collagen là những thành phần cấu trúc và chức năng quan trọng của sụn, đặc biệt là ở sụn trong, các sợi collagen ở sụn khớp thuộc typ II, ngoài ra còn có các sợi collagen thuộc typ I, typ IX và typ XI.

1.2. DỊCH TẾ HỌC:

+ Thoái hoá khớp là bệnh hay gặp nhất trong các bệnh khớp ở những người lớn tuổi, cả nam và nữ. Khoảng > 50% số người trên 65 tuổi có hình ảnh X quang thoái hoá khớp cấp, ở những người trên 75 tuổi thường có hình ảnh X quang thoái hoá ít nhất ở một khớp nào đó.

+ Hầu hết các bệnh nhân thoái hoá khớp không có triệu chứng lâm sàng, chỉ có 5 - 15% số người bệnh có triệu chứng lâm sàng khi đó được gọi là bệnh thoái hoá khớp.

+ Nghề nghiệp có liên quan đến tỉ lệ mắc bệnh thoái hoá khớp, những công nhân khuôn vác, những thợ mỏ có tỉ lệ mắc bệnh cao hơn những người làm công việc nhẹ.

+ Ở lứa tuổi 45 - 55 có tỉ lệ mắc bệnh ở nam và nữ ngang nhau, nhưng sau tuổi 55 thì bệnh gặp ở phụ nữ với tỉ lệ cao hơn so với nam.

2. NGUYÊN NHÂN, SINH BỆNH HỌC.

2.1. MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ LIÊN QUAN VỚI THOÁI HOÁ KHỚP:

+ Chấn thương và vi chấn thương có vai trò quan trọng làm thay đổi bề mặt sụn, những chấn thương lớn gây gãy xương, trật khớp kèm theo tổn thương sụn hoặc phân bố lại áp lực trên bề mặt sụn khớp.

- + Yếu tố nội tiết và chuyển hoá: bệnh to đầu chi, suy chức năng tuyến giáp, phụ nữ sau mãn kinh.
- + Các dị tật bẩm sinh, khớp lỏng lẻo.
- + Viêm khớp nhiễm khuẩn cấp tính, hoặc mạn tính (viêm mủ khớp, lao khớp).
- + Viêm khớp do các bệnh khớp mạn tính (viêm khớp dạng thấp...).
- + Thiếu máu, hoại tử xương.
- + Loạn dưỡng xương.
- + Rối loạn dinh dưỡng sau các bệnh thần kinh.
- + Bệnh rối loạn đông chảy máu (hemophylia), u máu.

2.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH THOÁI HOÁ KHỚP.

Nhiều thuyết giải thích sự thoái hoá sụn trong bệnh thoái hoá khớp, nhưng chủ yếu là thuyết cơ học: khi có sự quá tải cơ học làm thay đổi chuyển hoá của các tế bào sụn, hình thành các men proteolytic gây phá vỡ các chất căn bản của sụn. Hiện tượng bệnh lý đầu tiên là những mảnh gãy nhỏ nhiều cỡ khác nhau; sau đó gây thoái hoá và mất dần sụn khớp, biến đổi cấu trúc của khớp và hình thành gai xương.

Ở giai đoạn sớm, các tế bào sụn có biểu hiện phì đại, tăng tiết các cytokin như interleukin 1 (IL-1); yếu tố hoại tử u (TNF α) và các yếu tố tăng trưởng khác, các men làm tiêu các chất căn bản như: các collagenase, gelatinase, stromolysin, các men khác như lysosyme và cathepsin. IL-1 và TNF α gây thoái hoá sụn bằng cách kích thích tiết các men gây phá hủy collagen và proteoglycan, đồng thời ức chế tổng hợp các protein của chất căn bản của sụn. Các men kể trên bị ức chế bởi một protein có trọng lượng phân tử nhỏ, gọi là chất ức chế tổ chức của metalloproteinase. Sự cân bằng giữa các chất kích thích và ức chế hoạt tính của các men đảm bảo sự chuyển hoá sụn bình thường. Khi tăng yếu tố kích thích hoạt tính men dẫn đến thoái hoá sụn khớp. Quá trình thoái hoá khớp không kiểm soát được, vì khi có biến đổi cấu trúc sụn thì tác động cơ học lên khớp cũng thay đổi, dẫn đến những quá tải nặng hơn, làm giải phóng nhiều men gây thoái hoá hơn và tiếp tục như vậy quá trình thoái hoá liên tục xảy ra.

3. GIẢI PHẪU BỆNH.

Sụn khớp trong thoái hoá khớp có thể thấy thay đổi như sau:

3.1. ĐẠI THỂ:

Mặt sụn không trơn nhẵn, mất bóng, có các vết nứt, các vết loét trên bề mặt sụn, làm lộ phần xương dưới sụn, dày lớp xương dưới sụn và có các gai xương ở phần rìa sụn khớp.

3.2. VI THỂ:

+ Giai đoạn sớm thấy những sợi nhỏ, mặt sụn không đều, lớp sụn mỏng đi, tương ứng với sự biến đổi đại thể. Hình ảnh tổn thương viêm ít gặp trong thoái

hoá khớp, ở giai đoạn rất sớm có thể thấy xuất hiện các tế bào viêm nhưng chỉ trong thời gian ngắn.

+ Tổn thương màng hoạt dịch là biểu hiện thứ phát và muộn hơn; thường biến đổi xơ hoá màng hoạt dịch và bao khớp, đôi khi có viêm tràn dịch ổ khớp thứ phát do các mảnh sụn nhỏ bị bong trở thành các dị vật nhỏ trong ổ khớp kích thích giống như viêm khớp do vi tinh thể.

4. LÂM SÀNG.

+ Lâm sàng điển hình của thoái hoá khớp thường gặp ở bệnh nhân tuổi trung niên hoặc người già. Biểu hiện đau, cứng ở trong khớp hoặc quanh khớp, đi kèm với hạn chế cử động khớp. Đau khởi phát từ từ, mức độ đau vừa hoặc nhẹ. Đau tăng lên khi cử động, khi đi lại, mang vác nặng, đau giảm hoặc hết khi nghỉ ngơi. Đau khi nghỉ hoặc đau về đêm thường là có kèm theo viêm màng hoạt dịch thứ phát. Cơ chế đau trong thoái hoá khớp có nhiều yếu tố như viêm quanh vị trí gãy xương hoặc đứt rách tổ chức xương dưới sụn, kích thích các tận cùng thần kinh do các gai xương, co cứng cơ cạnh khớp, đau xương do tăng dòng máu và tăng áp lực trong xương, viêm màng hoạt dịch do tăng tổng hợp và giải phóng prostaglandin, leucotrien và các cytokin.

+ Cứng khớp buổi sáng cũng hay gặp trong thoái hoá khớp, nhưng thời gian cứng khớp buổi sáng ngắn, dưới 30 phút, khác với bệnh viêm khớp dạng thấp.

+ Có hiện tượng cứng khớp sau thời gian nghỉ hoặc không hoạt động.

+ Nhiều bệnh nhân cảm thấy đau và cứng khớp hay xuất hiện khi thay đổi thời tiết như lạnh, mưa, nắng... (có thể là do thay đổi áp lực trong ổ khớp có liên quan với thay đổi áp suất khí quyển).

+ Bệnh nhân thoái hoá khớp gối thường cảm thấy đau và đi không vững, đau tăng khi xuống cầu thang, hoặc khi gập gối.

+ Thoái hoá khớp háng thì bệnh nhân thường cảm thấy đau ở vùng háng, đôi khi đau lan xuống mặt sau đùi xuống khớp gối.

+ Thoái hoá cột sống cổ, hoặc cột sống thắt lưng gây triệu chứng đau cổ gáy và đau thắt lưng, đôi khi gãy xương có thể gây chèn ép rễ thần kinh gây hội chứng tổn thương rễ thần kinh: đau, yếu cơ, tê bì.

+ Khám thực thể: thường phát hiện các triệu chứng ở vị trí khớp đau như phù đại đầu xương, đau khi khám tổ chức cạnh khớp hoặc điểm bám của bao khớp, dây chằng, gân cơ.

+ Hạn chế cử động khớp do gai xương, do mặt sụn không trơn nhẵn, hoặc co cứng cơ cạnh khớp. Kẹt khớp khi cử động có thể là do vỡ sụn chêm, hoặc bong các mảnh sụn vào trong ổ khớp.

+ Có tiếng lắc rắc khi cử động khớp: là do mặt khớp không trơn nhẵn; dấu hiệu này gặp trong khoảng 90% số bệnh nhân thoái hoá khớp gối. Khoảng 50% bệnh nhân thoái hoá khớp gối có dấu hiệu tổn thương dây chằng, biến dạng khớp kiểu chân vòng kiềng, đau khi cử động do kích thích bao khớp, cứng cơ cạnh khớp và viêm quanh các gai xương.

- + Có dấu hiệu viêm khu trú gồm: nóng, sưng do tràn dịch trong ổ khớp.
- + Bệnh nhân thoái hoá nhiều khớp có thể có dấu hiệu viêm khớp đốt xa, viêm khớp đốt gần của bàn tay.

5. HÌNH ẢNH X QUANG KHỚP.

+ Chẩn đoán thoái hoá khớp thường dựa vào sự thay đổi hình ảnh X quang khớp. Triệu chứng X quang điển hình là: hình ảnh phì đại xương, gai xương ở rìa khớp, hẹp khe khớp không đồng đều, đậm đặc xương dưới sụn. Hẹp khe khớp có thể do lớp sụn mỏng đi, hoặc do vôi hoá sụn ở vùng mọc gai xương.

+ Giai đoạn muộn xuất hiện các kén ở đầu xương, tái tạo xương, thay đổi hình dạng đầu xương, khuyết xương ở trung tâm, xẹp vỏ xương ở khớp đốt xa hoặc đôi khi ở khớp đốt gần bàn tay là biểu hiện của thoái hoá nhiều khớp.

6. CÁC XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG.

+ Kết quả của các xét nghiệm thường qui ít thay đổi. Do đó các xét nghiệm này thường dùng để phát hiện những trạng thái bệnh lý khác đi kèm, hoặc theo dõi những diễn biến điều trị. Các xét nghiệm sinh hoá máu như: creatinin, urê, K^+ có thể làm trước khi dùng thuốc chống viêm không steroid.

+ Tốc độ lắng hồng cầu, yếu tố thấp cũng ít thay đổi trong bệnh thoái hoá khớp.

+ Dịch khớp thường có số lượng tế bào < 2000 cái/ mm^3 , protein và glucose trong dịch khớp bình thường.

Nếu số lượng tế bào > 2000 cái/ mm^3 thì cần chú ý theo dõi viêm khớp do vi sinh thể hoặc viêm khớp nhiễm khuẩn.

7. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT.

Cần chú ý phân biệt với 2 tình huống dễ nhầm lẫn:

- + Phân biệt thoái hoá khớp từ những bệnh nhân có biểu hiện viêm khớp.
- + Phân biệt thoái hoá khớp thứ phát trên cơ thể bệnh nhân đã có viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh khác có liên quan đến thoái hoá khớp.

8. ĐIỀU TRỊ.

8.1. NGUYÊN TẮC CHUNG TRONG ĐIỀU TRỊ THOÁI HOÁ KHỚP:

- + Làm giảm triệu chứng đau.
- + Duy trì, hoặc điều trị phục hồi chức năng của các khớp.
- + Hạn chế sự tàn phế.
- + Tránh các tác dụng độc do thuốc.

8.2. CÁC BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ GỒM:

+ Điều trị không dùng thuốc:

- Hướng dẫn bệnh nhân chế độ luyện tập, tránh các động tác bất lợi đối với các khớp bị tổn thương.

- Những sự giúp đỡ của gia đình và xã hội.

- Điều trị bằng phương pháp vật lý, lao động chữa bệnh.

- Các hoạt động hỗ trợ khác như tập thể dục, giảm cân.

+ Điều trị bằng thuốc:

Chủ yếu trong điều trị thoái hoá khớp là giảm đau.

- Các thuốc giảm đau đơn thuần (acetaminophen thường được dùng):

Những bệnh nhân điều trị bằng acetaminophen không kết quả thì có thể cho dùng thuốc chống viêm không steroid khác.

- Các thuốc chống viêm không steroid (vừa có tác dụng giảm đau và chống viêm).

Khi dùng thuốc chống viêm không steroid điều trị thoái hoá khớp thường làm tăng nguy cơ biến chứng trên ống tiêu hoá (viêm, loét, chảy máu, thủng ổ loét dạ dày tá tràng, biến chứng thận...).

- Tiêm corticoid trong ổ khớp để điều trị thoái hoá khớp có tràn dịch thứ phát: có tác dụng giảm đau do giảm viêm mạnh và nhanh. Chỉ định khi thoái hoá khớp có tràn dịch; hoặc bệnh nhân có chống chỉ định dùng corticoid do nhiều lý do khác.

Tiêm ổ khớp cần phải đảm bảo vô trùng tuyệt đối. Dịch khớp chọc hút được qua các lần tiêm cần được xét nghiệm tỉ mỉ và cấy khuẩn khi nghĩ có bội nhiễm. Bơm rửa ổ khớp bằng nước muối sinh lý sau đó tiêm vào ổ khớp các glucocorticoid.

+ Điều trị bằng phẫu thuật:

- Những bệnh nhân bị thoái hoá khớp gối điều trị nội khoa không kết quả hoặc có ảnh hưởng lớn đến chức năng cử động khớp thì có thể dùng biện pháp can thiệp phẫu thuật mở hoặc bằng nội soi để cắt bỏ gai mâm chày hoặc tái tạo các dây chằng.

- Phẫu thuật sửa chữa chỏm xương đùi và ổ cối được chỉ định cho bệnh nhân thoái hoá khớp phản ứng.

- Phẫu thuật thay toàn bộ khớp tổn thương bằng khớp nhân tạo giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân thoái hoá khớp (chỉ định cho những bệnh nhân đau nhiều, biến dạng khớp). Kết quả phẫu thuật rất tốt khi chỉ định thay khớp với mục đích giảm đau...

Biến chứng sau phẫu thuật thường gặp gồm: tắc mạch, nhiễm khuẩn ở khoảng 5% các trường hợp. Tử vong sau phẫu thuật khoảng 1%. Biến chứng xa là lỏng khớp do bị mòn lớp xi măng gắn với xương.

Hiện nay có nhiều kỹ thuật mới, vật liệu mới, nên phẫu thuật thay khớp kết quả ngày càng cao.

+ Các thuốc đang thử nghiệm:

- Hiện nay chưa có thuốc nào có thể làm thay đổi cấu trúc hoặc phục hồi sự bất thường về sinh học được công nhận.

- Một số thuốc làm thay đổi tính phản ứng của cơ thể đang được nghiên cứu trên động vật thực nghiệm và trong tương lai có thể được áp dụng trên người. Ví dụ: doxycycline, tiêm ổ khớp hyaluronate, tiêm bắp pentosan polysulfate, polysulfate glycosaminoglycan và ghép sụn.

- Thuốc glucosaminosulfate (vivartril-s) 250mg × 2 viên/ngày đang được thử nghiệm trên lâm sàng.

ĐẠI CƯƠNG CÁC BỆNH CHẤT TẠO KEO

Bệnh chất tạo keo là một nhóm bệnh viêm mạn tính lan toả chất tạo keo của tổ chức liên kết do hệ thống tự miễn dịch.

Nhóm bệnh chất tạo keo bao gồm:

- + Bệnh luput ban đỏ hệ thống.
- + Bệnh xơ cứng bì toàn thể.
- + Bệnh viêm đa cơ, da, cơ.
- + Bệnh viêm nút quanh động mạch.

Hiện nay, người ta đề nghị xếp thêm vào một số bệnh sau:

- + Bệnh viêm khớp dạng thấp.
- + Bệnh thấp tim (thấp khớp cấp).
- + Viêm cầu thận cấp.
- + Viêm gan mạn tính tiến triển đến xơ gan.
- + Bệnh Basedow.
- + Bệnh viêm giáp trạng Hashimoto.
- + Thiếu máu huyết tán mắc phải tự miễn.
- + Bệnh giảm tiểu cầu do miễn dịch.
- + Bệnh giảm bạch cầu tự miễn dịch.
- + Bệnh đái tháo đường.
- + Bệnh Addison không do lao.
- + Bệnh thận hư nhiễm mỡ.
- + Bệnh nhược cơ.

1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM BỆNH CHẤT TẠO KEO.

- + Có hiện tượng viêm kéo dài nhiều nơi.
- + Tổn thương nhiều cơ quan, tạng.
- + Rối loạn thể dịch chủ yếu là tự miễn dịch.
- + Tổn thương giải phẫu bệnh lý có 3 đặc điểm:
 - Thoái hoá dạng tơ huyết.
 - Thâm nhập các tế bào có thẩm quyền miễn dịch.
 - Viêm nội mạc mao mạch ở nhiều nơi.

2. NGUYÊN NHÂN.

- + Do cơ chế tự miễn dịch.
- + Các bằng chứng về tự miễn dịch:

- Xuất hiện nhiều tự kháng thể trong huyết thanh như kháng thể kháng nhân (ADN, ARN...), kháng histon, kháng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.
- Lượng bổ thể trong máu (C_3 ; C_4 ; CH_{50}) giảm, lắng đọng các phức hợp miễn dịch trong máu và tổ chức.
- Điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch có hiệu quả.
- Có thể gây bệnh thực nghiệm bằng phương pháp miễn dịch.
- Phản ứng BW dương tính giả.
- Tỷ lệ lympho bào T và B trong máu thay đổi.

+ Yếu tố cơ địa:

Bệnh thường gặp ở nữ tuổi trẻ hoặc trung niên chiếm tỉ lệ rất cao; ở những người mang yếu tố kháng nguyên bạch cầu HLA-DR3 chiếm tỉ lệ cao hơn ở những người bình thường.

+ Nguyên nhân trực tiếp gây bệnh:

Cho đến nay người ta chưa xác định vai trò của nguyên nhân trực tiếp gây bệnh tự miễn. Một số giả thuyết được đặt ra đó là bệnh xảy ra sau một nhiễm khuẩn (vi khuẩn, virus) tiềm tàng; sau khi dùng một số thuốc; sau khi bị nhiễm độc.

3. CƠ CHẾ TỰ MIỄN DỊCH.

Bình thường cơ thể không sản xuất ra những kháng thể chống lại các thành phần của bản thân mình. Vì ở thời kỳ bào thai đã có một sự dung nạp miễn dịch nên các tế bào có thẩm quyền miễn dịch nhận dạng được tất cả các thành phần của cơ thể đã trở nên quen thuộc đối với chúng; do đó chúng không sinh kháng thể để phản ứng lại như phản ứng với các vật lạ từ ngoài đưa vào. Vậy do đâu có sự nhầm lẫn đáng tiếc: cơ thể tự sinh kháng thể để chống lại bản thân mình, trong lâm sàng người ta giải thích theo 4 cơ chế sau:

+ Có một sự trùng hợp ngẫu nhiên giữa một kháng nguyên lạ với một thành phần quen thuộc của cơ thể.

Đó là trường hợp kháng nguyên vi khuẩn có cấu trúc kháng nguyên giống một trong những thành phần của cơ thể mà nó xâm nhập. Cơ thể sinh ra kháng thể chống lại kháng nguyên đó đồng thời kháng thể đó cũng chống luôn các bộ phận của cơ thể có cấu trúc kháng nguyên giống vi khuẩn. Kháng thể này trở thành tự kháng thể chống lại mình. Trong thấp tim, chất hexosamin có trong polyozit của liên cầu khuẩn β tan huyết nhóm A cũng có mặt trong glucoprotein ở van tim, ở sụn khớp, ở động mạch chủ, ở da, cho nên kháng thể kháng liên cầu khuẩn cũng kháng luôn cả van tim, sụn khớp, gây nên viêm tim, viêm khớp.

+ Một bộ phận nào đó trong cơ thể bị tổn thương (nhiễm khuẩn, nhiễm độc) làm thay đổi cấu trúc, mất tính đặc hiệu của kháng nguyên trở thành lạ đối với cơ thể. Các tế bào có thẩm quyền miễn dịch không nhận dạng thành phần đó của cơ thể, mặc dù vẫn quen thuộc từ thời kỳ bào thai nên coi như kháng nguyên lạ; cơ thể sinh ra kháng thể chống lại thành phần đó như trong viêm gan siêu vi trùng.

+ Trong cơ thể có những bộ phận vẫn có từ thời kỳ bào thai, nhưng do cấu tạo của cơ thể mà bộ phận này ở vào một chỗ không có máu lui tới, nên các tế bào có

thẩm quyền miễn dịch không bao giờ tiếp xúc với chúng. Khi chúng bị tổn thương, vào máu trở thành kháng nguyên lạ, cơ thể sinh ra kháng thể chống lại, ví dụ: thủy tinh thể, thủy tinh dịch trong nhãn mắt khi bị vỡ ra vào máu cơ thể sinh ra kháng thể kháng nhãn mắt gây mù mắt có thể gây nhãn viêm giao cảm, mù nốt mắt còn lại.

+ Các tế bào có thẩm quyền miễn dịch bị tổn thương hay suy yếu, không có khả năng kiểm soát được chính mình, làm cho các tế bào có thẩm quyền miễn dịch vốn bị cấm nay bùng tỉnh dậy, sinh sôi nảy nở phát sinh kháng thể chống lại các thành phần quen thuộc của cơ thể.

Thí dụ: bệnh thiếu máu huyết tán, bệnh Hodgkin.

4. ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH TỰ MIỄN DỊCH.

Có nhiều phương pháp điều trị.

+ Nội khoa: dùng các thuốc ức chế miễn dịch (như corticoid, endoxan, azathioprin)...

+ Điều trị bằng quang tuyến.

+ Dùng huyết thanh chống lymphocyt.

+ Thay máu.

+ Ngoại khoa.

BỆNH LUPUT BAN ĐỎ HỆ THỐNG

(Systemic luput erythematosus)

1. ĐẠI CƯƠNG.

Luput ban đỏ hệ thống là một bệnh tự miễn, tổn thương nhiều cơ quan, đa dạng về triệu chứng lâm sàng khu trú hoặc hệ thống.

1.1. NGUYÊN NHÂN:

- + Nguyên nhân nào phát sinh kháng thể kháng nhân và các thể khác đến nay chưa rõ. Người ta cho rằng có nhiều nguyên nhân phối hợp.
- Nữ mắc nhiều hơn nam (nữ chiếm 90%).
- Tuổi thường gặp 20 - 40 tuổi, tuy nhiên có khi gặp 5 - 6 tuổi hoặc có bệnh nhân trên 60 tuổi.
- Người da đen mắc nhiều hơn da trắng.
- Yếu tố gia đình: những trẻ sinh đôi cùng trứng cùng mắc bệnh.
- Về gen học: ở những người có kháng nguyên HLA-DR₂ và DR₃ thì tỷ lệ mắc bệnh cao hơn.
- Sự phối hợp giảm các bổ thể (C₂, C₄, C₁₃, C₁ ức chế).
- Sự thiếu hụt IgA di truyền.
- Vai trò của virus tham gia vào việc thúc đẩy khởi phát bệnh. Một số giả thuyết cho rằng virus làm tổn thương tế bào lympho B và T lympho.
- + Một số trường hợp thấy bệnh xuất hiện sau nhiễm lạnh, sau mổ, sau sinh đẻ, sau khi dùng một số thuốc.

1.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH:

Cơ chế về miễn dịch đóng vai trò chính trong bệnh sinh của bệnh luput ban đỏ hệ thống. Trong bệnh luput ban đỏ hệ thống, cơ thể tự sản sinh ra kháng thể để chống lại những kháng nguyên của bản thân mình, trong đó kháng thể kháng nhân (kháng ADN, ARN, RNP, kháng RO, kháng SS) và các thành phần của nhân đóng vai trò chủ yếu.

+ Các kháng thể đặc hiệu chống kháng nguyên màng hồng cầu, kháng lympho bào, kháng tiểu cầu, bạch cầu đa nhân gây nên tình trạng thiếu hồng cầu, huyết tán, thiếu bạch cầu lympho, giảm tiểu cầu tự miễn dịch.

+ Ngoài ra còn có sự bất thường về lympho B và lympho T.

1.3. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ:

Giải phẫu bệnh lý của bệnh luput rất đa dạng, phụ thuộc vào từng giai đoạn bệnh.

+ Lắng đọng fibrin và các phức hợp miễn dịch ở tổ chức gian mạch máu thận, dọc các sợi collagen, trên bề mặt thanh mạc. Sự lắng đọng phức hợp miễn dịch trong tổ chức sẽ hoạt hoá bổ thể gây viêm các tổ chức đó.

+ Tổn thương thận trong bệnh luput ban đỏ hệ thống chia thành 3 loại.

- Viêm cầu thận khu trú: một số tiểu cầu thận khu trú tăng sinh tế bào, xâm nhập tế bào viêm, lắng đọng IgG₃ và bổ thể C₃.

- Viêm cầu thận lan toả: màng nền dày lên, ống thận teo, lắng đọng IgG, IgA, IgM, C₃ khắp màng nền cầu thận.
- Viêm cầu thận màng do luput.
- Lắng đọng các IgG và bổ thể C₃ khu trú ở biểu mô màng nền.
- + Sinh thiết da: da teo thâm nhiễm các tế bào lympho, tương bào, tổ chức bào, lắng đọng IgG và C₃.

2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG.

2.1. GIAI ĐOẠN KHỞI PHÁT:

- + Thường khởi phát một cách từ từ tăng dần. Một số bắt đầu nhanh chóng xuất hiện đủ triệu chứng ngay từ đầu. Một số xuất hiện sau chữa đê, sau phẫu thuật, sau khi dùng một số thuốc (D-penicillamine, aldomet, rimifon, reserpin, sulfamid...).
- + Sốt dai dẳng kéo dài không tìm thấy nguyên nhân.
- + Viêm các khớp kiểu viêm nhiều khớp dạng thấp.
- + Một số ít khởi đầu bằng protein niệu kéo dài.

2.2. GIAI ĐOẠN TOÀN PHÁT:

- + Triệu chứng toàn thân: sốt cao kéo dài, gầy sút, chán ăn, mệt mỏi.
- + Triệu chứng xương khớp: đau mỏi trong xương khớp, tiến triển nhanh từng đợt, có đau cơ, viêm cơ.

Có thể bị sưng, nóng, đỏ, đau, co cứng khớp (khớp cổ chân, cổ tay, khớp gối, khớp khuỷu, khớp bàn-ngón) giống như viêm đa khớp dạng thấp.

Các triệu chứng sưng, đau xương khớp thường chiếm tỉ lệ cao trong luput (80 - 90%).

Trên phim X quang: không thấy dấu hiệu mòn xương hoặc gai xương ở các rìa khớp mà điều quan tâm là hoại tử vô khuẩn đầu xương đùi, xương chày, cánh tay. Có thể thấy tế bào LE trong dịch khớp, ít bạch cầu đơn nhân.

- + Triệu chứng về da và niêm mạc:
 - Ban đỏ hình cánh bướm ở mặt; là những màu đỏ nổi lên mặt da, ranh giới không rõ, ít ngứa, lõm ở giữa, phủ vẩy mỏng. Sau một thời gian bong vẩy để lại vết thâm trên da. Ban thường khu trú ở hai cánh mũi, hai gò má, có khi lan rộng vào hố mắt, lên trán nhưng không vào da đầu.
 - Ban đỏ hình đĩa: tổn thương có dạng vòng tròn, lõm ở giữa và có vẩy. Có thể ở mặt, trán, cổ, ngực và chi.
 - Ban đỏ rải rác toàn thân.
 - Xạm da: da nhạy cảm với ánh sáng mặt trời.
 - Loét niêm mạc: thường khu trú ở miệng, họng, lưỡi và niêm mạc bộ phận sinh dục.
 - Viêm thành mạch bao gồm: chấm, mảng xuất huyết, nốt dưới da, hoại tử đầu chi.
 - Nổi hạt dưới da kiểu dạng thấp.
 - Rụng tóc từng mảng, từng đám hay toàn bộ.
- + Triệu chứng tổn thương thận:

- Tổn thương thận trong luput thường hay gặp, xảy ra sớm và là một yếu tố tiên lượng bệnh.

- Tổn thương ở cầu thận, ống kẽ thận, mạch thận, nhưng tổn thương cầu thận là chính.

- Biểu hiện lâm sàng có: phù, huyết áp cao, đôi khi có đái máu vi thể. Một số trường hợp không có biểu hiện lâm sàng, chỉ có protein niệu đơn thuần kéo dài cho tới khi suy thận mạn tính hoặc hội chứng thận hư. Tổn thương cầu thận trong luput có 3 loại:

. Viêm cầu thận tăng sinh khu trú do luput, chưa có hội chứng thận hư và suy thận tiên lượng tốt hơn.

. Viêm cầu thận tăng sinh lan toả.

. Viêm cầu thận màng do luput.

- Có biểu hiện hội chứng thận hư và suy thận thì tiên lượng xấu, bệnh nhân thường không sống quá 3 năm.

- Có 5 hình thái tổn thương cầu thận được mô tả khi sinh thiết thận theo phân loại của WHO:

. Type I: trên kính hiển vi nhìn thấy cầu thận bình thường.

. Type II: cầu thận có lắng đọng IgG.

. Type III: viêm cầu thận từng đoạn, từng vùng.

. Type IV: viêm cầu thận tăng sinh lan toả.

. Type V: viêm cầu thận ngoài màng.

+ Triệu chứng tim mạch:

- Viêm màng ngoài tim: thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 50% trường hợp. Viêm khô hoặc tràn dịch, ít biểu hiện đau ngực trái, nghe tiếng cọ màng tim, phát hiện bằng điện tim, siêu âm, X quang, khỏi nhanh khi dùng corticoid.

- Viêm nội tâm mạc thể xơ chai (của Libmaun Sachs): khu trú ở thất trái, phát hiện qua mổ tử thi.

Có thể gây hẹp hoặc hở van 2 lá, trên lâm sàng nghe được tiếng thổi tâm thu hay rung tâm trương, yếu tố thuận lợi cho viêm nội tâm mạc (Osler).

- Viêm cơ tim: thường viêm khu trú, tiến triển tiềm tàng, biểu hiện lâm sàng: đau vùng trước tim, hay hồi hộp đánh trống ngực, nghe có tiếng thổi tâm thu tại mỏm, rối loạn nhịp, nhịp ngựa phi dẫn đến suy tim toàn bộ.

- Viêm động mạch vành, suy vành: xảy ra chậm nhưng nguy hiểm, dễ tử vong do nhồi máu cơ tim.

- Viêm tắc động mạch lớn, động mạch nhỏ gây hoại tử đầu chi.

- Viêm tắc tĩnh mạch: hay gặp ở chi dưới.

- Hiện tượng Raynaud: thường gặp.

+ Triệu chứng về phổi, màng phổi:

Thường gặp tràn dịch màng phổi thanh tợ, hoặc viêm phổi nặng, xơ hoá phổi. Bệnh nhân thường ho, khó thở, nghe phổi có ran ẩm hoặc ran nổ hai đáy và nền phổi. Tràn dịch màng phổi thường kèm theo tràn dịch màng tim. Dịch màng phổi thường màu vàng chanh, nhiều albumin, phản ứng Rivalta (+). Có thể tìm thấy tế bào LE hoặc kháng thể kháng nhân trong dịch màng phổi. Có thể gặp xơ phổi, tăng áp lực động mạch phổi.

+ Triệu chứng về tâm thần kinh:

- Động kinh cơn lớn hay cơn nhỏ toàn thể hoặc cục bộ, bệnh nhân có thể rối loạn ý thức, liệt, câm.
- Viêm màng não nước trong: tăng protein, lympho bào, có thể tìm thấy tế bào LE trong dịch não tủy.
- Viêm đa dây thần kinh ngoại biên.
- Rối loạn tâm thần: rối loạn nhân cách, hội chứng trầm cảm.
- + Biểu hiện về máu, cơ quan tạo máu:
 - Hạch to nhiều nơi, lách to (ít).
 - Thiếu máu, tan máu tự miễn.
 - Xuất huyết do giảm tiểu cầu (do kháng thể kháng tiểu cầu).
 - Thiếu hồng cầu, thiếu bạch cầu, tiểu cầu.
 - Rối loạn đông máu: tăng đông gây huyết khối động mạch, tĩnh mạch.
- + Triệu chứng về tiêu hoá:
 - Gan to.
 - Viêm tụy cấp.
 - Xuất huyết tiêu hoá, thủng tạng rỗng.
 - Hội chứng kém hấp thu.
- + Triệu chứng về mắt: viêm võng mạc, teo tuyến lệ, viêm kết mạc mắt.

3. TRIỆU CHỨNG CẬN LÂM SÀNG.

3.1. CÁC XÉT NGHIỆM ĐỊNH HƯỚNG CHẨN ĐOÁN:

- + Tốc độ lắng máu tăng cao.
- + Thiếu máu đẳng sắc.
- + Tăng các Ig huyết thanh.
- + Giảm bạch cầu.
- + Phản ứng BW (+) giả.

3.2. CÁC XÉT NGHIỆM VỀ MIỄN DỊCH:

- + Bỏ thể huyết thanh giảm (CH_{50} ; C_3 ; C_4 giảm).
- + Nghiệm pháp Waaler rose và γ -latex (+) 20%.
- + Phức hợp miễn dịch tuần hoàn cá thể (+).

3.3. CÁC XÉT NGHIỆM QUYẾT ĐỊNH CHẨN ĐOÁN:

+ Tìm tế bào Hargrave hay tế bào LE: là loại bạch cầu (phần lớn là bạch cầu đa nhân trung tính), trong nguyên sinh chất đã thực bào một tế bào khác chỉ còn lại một bóng tròn rỗng, không có cấu trúc rõ rệt, bắt màu hồng tím nhạt, nhân của bạch cầu thực bào bị đẩy ra phía ngoài, ôm xung quanh tế bào bị thực bào không còn nhân. Xét nghiệm này thường dương tính.

+ Kháng thể kháng nhân và các thành phần của nhân:

- Kháng thể kháng ADN tự nhiên có tính đặc hiệu cao: dương tính từ 60 - 90% các trường hợp; phát hiện bằng hai phương pháp:
 - . Nghiệm pháp Farr dùng kỹ thuật phóng xạ.
 - . Miễn dịch huỳnh quang trên *Critidia lucida*.
- Kháng thể kháng ADN đã phân giải.

- Kháng thể kháng Sm.
- Kháng thể kháng Histon (H₂A, H₂B, H₁, H₃, H₄).
- Kháng ribosoms; kháng lysosome; kháng phospho lipit; kháng thể kháng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.
- + Sinh thiết da thấy lắng đọng IgG, bổ thể ở nơi tiếp giáp da và hạ bì.
- + Soi mao mạch: viêm các tiểu mạch da.

4. TIẾN TRIỂN.

Tiến triển của bệnh luput ban đỏ hệ thống tùy thuộc vào từng thể bệnh.

4.1. THỂ CẤP TÍNH:

Tiến triển nhanh, sốt cao, gầy sút, tổn thương nhiều cơ quan nội tạng: thận, tim, phổi, thần kinh, máu, nhiễm khuẩn. Tử vong sau vài ba tháng.

4.2. THỂ BÁN CẤP TÍNH:

Tiến triển từng đợt, mỗi đợt tổn thương thêm một số nội tạng. Bệnh nặng lên khi bị nhiễm khuẩn, stress, có thai, phẫu thuật, tử vong sau 5 năm vì các biến chứng ở thận, tim, thần kinh.

4.3. THỂ MẠN TÍNH:

Diễn biến chậm, ít tổn thương nội tạng, tiên lượng tốt hơn.

5. CHẨN ĐOÁN.

5.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH:

Sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Thấp khớp Mỹ (ARA) (1982) có chỉnh lý gồm 11 tiêu chuẩn:

- + Ban đỏ hình cánh bướm ở mặt.
- + Ban đỏ hình đĩa ở mặt, ở thân mình.
- + Xạm da do ánh nắng.
- + Loét miệng.
- + Viêm khớp.
- + Viêm tràn dịch các màng.
- + Tổn thương thận.
- + Tổn thương thần kinh-tâm thần (không do các nguyên nhân khác).
- + Rối loạn về máu:
 - Thiếu máu, tan máu.
 - Giảm bạch cầu < 4000/mm³.
 - Giảm tiểu cầu < 100.000/mm³.
 - Giảm lymphocyt < 1500/mm³.
- + Rối loạn miễn dịch:

Tế bào LE hoặc kháng thể kháng ADN tự nhiên hay kháng thể Sm, BW (+) giả trên 6 tháng.

- + Kháng thể kháng nhân (+) (không do thuốc).

Chẩn đoán (+) khi có 4 tiêu chuẩn trở lên.

5.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT:

Cần chẩn đoán phân biệt với:

- + Bệnh thấp khớp cấp.
- + Bệnh viêm khớp dạng thấp.
- + Bệnh xơ cứng bì, bệnh viêm da-cơ, đa cơ, bệnh viêm nút quanh động mạch.

6. ĐIỀU TRỊ.

Điều trị bệnh luput ban đỏ hệ thống nhằm điều trị tấn công trong đợt kịch phát xen kẽ những đợt điều trị duy trì củng cố.

6.1. CORTICO-STEROID:

Cho đến nay corticoid vẫn là thuốc điều trị cơ bản và có hiệu quả trong bệnh collagen nói chung và trong bệnh LE nói riêng.

Corticosteroid là nội tiết tố của vỏ thượng thận có tác dụng chống viêm giảm tiết dịch và tính thấm, ngăn cản tăng sinh tế bào, ức chế hình thành kháng thể. Cơ chế tác dụng của thuốc là corticoid liên kết với ADN nhân tế bào có thẩm quyền miễn dịch, ngăn cản sao chép ARN và phong bế quá trình tổng hợp protein, trực tiếp phong bế tế bào Tc, các IL-2, ức chế hình thành ổ thể.

Liều lượng: liều điều trị trong một đợt hoạt động trung bình 1 - 1,5 mg/kg/24h (lấy prednisolon làm chuẩn) cho đến khi đạt được hiệu lực điều trị, cho giảm dần, sau đó duy trì 5 - 10mg/ngày tùy theo từng bệnh nhân cụ thể.

6.2. THUỐC CHỐNG SỐT RÉT TỔNG HỢP CHLOROQUIN (DELAGIN, NIVAQUIN):

Chỉ định trong thể trạng bán cấp, luput dạng đĩa, tổn thương da và khớp chiếm ưu thế.

Nivaquin viên 0,20g × 1 - 2v/ngày, uống kéo dài 3 - 6 tháng. Khi kết hợp với corticoid thì giảm liều corticoid.

Thuốc ức chế giải phóng men tiêu thể (lysozym) làm bền vững màng tiểu thể (lysosom). Thuốc có thể gây đỏ da, dị ứng, rối loạn dạ dày-ruột, thuốc có thể lắng đọng ở giác mạc dẫn đến nhìn mờ hoặc xuất hiện vết quầng xung quanh ánh sáng. Định kỳ 3 - 6 tháng khám mắt một lần. Không dùng khi có thai, suy gan-thận nặng, rối loạn chuyển hoá porphyrin.

6.3. Thuốc ức chế miễn dịch:

Cyclophosphamide (endoxan) viên 50 mg × 2 - 3 viên/ngày; azathioprine 1 - 2 mg/kg/24 giờ. Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch khi dùng corticoid không hiệu quả. Thuốc có tác dụng ức chế phân chia tế bào ở thời kỳ tiền phân bào. Thuốc có tác dụng mạnh trên tế bào lympho B.

Tác dụng phụ: giảm bạch cầu, suy tủy, nên điều trị sau 1 - 2 tuần xét nghiệm máu một lần.

Điều trị những thể nặng tiến triển nhanh:

Truyền cyclophosphamid liều 0,7g/m²/24h. Mỗi tháng truyền 1 lần trong 6 tháng; sau đó truyền 3 tháng 1 lần, trong 2 năm.

6.4. LỘC HUYẾT TƯƠNG:

Mục đích để loại bỏ các phức hợp miễn dịch lưu hành trong huyết tương.

6.5. Chống nhiễm khuẩn:

Trong bệnh luput ban đỏ bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn (vì tính chất bệnh và vì dùng thuốc ức chế miễn dịch), khi bị nhiễm khuẩn làm bệnh diễn biến nặng lên, vì vậy phải khám và cho thuốc kịp thời.

6.6. ĐIỀU TRỊ THỂ SỐT CAO TIẾN TRIỂN NHANH MÀ ĐIỀU TRỊ CÁC THUỐC KHÔNG HIỆU QUẢ:

Truyền methyl prednisolon 1g × 3 ngày liên tục. Sau đó uống liều củng cố kéo dài.

SỬ DỤNG CÁC THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID

1. ĐẠI CƯƠNG.

+ Các thuốc chống viêm không steroid là một nhóm gồm nhiều thuốc khác nhau về cấu trúc hoá học, nhưng không có cấu trúc nhân 17-xeto-steroid và không có tác dụng hormon.

- Dùng các thuốc chống viêm không steroid đã cải thiện chất lượng cuộc sống của hàng triệu bệnh nhân bị bệnh khớp và các bệnh có đau-viêm mạn tính khác.

- Phạm vi sử dụng thuốc ngày càng mở rộng: trong các bệnh nội khoa, ngoại khoa và các trạng thái đau không do viêm khác như: đau cứng cơ, đau thắt lưng, đau bụng trong chu kỳ kinh nguyệt v.v...

- Hiện nay, ở Việt Nam có xu hướng tăng sử dụng thuốc chống viêm không steroid do: nhu cầu nâng cao chất lượng cuộc sống, kiến thức của thầy thuốc được nâng lên và thị trường có nhiều thuốc mới.

+ Những đặc điểm chung của nhóm thuốc chống viêm không steroid:

- Tác dụng chống viêm không đặc hiệu, có khả năng ức chế bất kỳ quá trình viêm nào mà không phụ thuộc vào nguyên nhân hoặc đặc điểm bệnh lý học của quá trình viêm đó.

- Phối hợp tác dụng: chống viêm, giảm đau và hạ sốt.

- Khả năng dung nạp thuốc tốt.

- Ức chế ngưng kết tiểu cầu.

- Thuốc có liên kết với albumin huyết tương, trong đó giữa các thuốc có sự cạnh tranh vị trí liên kết.

2. CÁC NHÓM THUỐC CHỐNG VIÊM ĐANG SỬ DỤNG.

Các thuốc có cấu trúc hoá học khác nhau, nhưng đều có chung một số đặc điểm như trên. Trong lâm sàng có nhiều cách phân loại.

2.1. PHÂN LOẠI THEO DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA THUỐC:

Dựa vào thời gian bán thải trừ của thuốc, Sanz và Alboukrek đề nghị phân làm 3 nhóm nhỏ:

Bảng phân loại thuốc chống viêm không steroid theo dược động học:

| NHÓM | TÊN THUỐC | THỜI GIAN BÁN THẢI TRỪ | SỐ LẦN/NGÀY |
|-------------------------|-----------------|------------------------|-------------|
| Thời gian bán thải ngắn | Aspirin | 0,25 | 3 - 4 |
| | Tolmetin | 1,0 - 6,8 | 3 - 4 |
| | Diclofenac | 1,1 | 3 - 4 |
| | Flufenamic acid | 1,4 - 9,0 | 3 - 4 |

| | | | |
|-----------------------------------|------------------|-----------|-------|
| | Ketoprofen | 1,8 | 3 - 4 |
| | Salicylate | 2,0 - 15 | 3 - 4 |
| | Ibuprofen | 2,1 | 3 - 4 |
| | Fenoprofen | 2,5 | 3 - 4 |
| | Tiaprofenic acid | 3,0 | 3 - 4 |
| | Etodolac | 3,0 - 6,5 | 3 - 4 |
| | Flubiprofen | 3,8 | 3 - 4 |
| | Lornoxicam | 4 | 3 - 4 |
| | Indomethacin | 4,6 | 3 - 4 |
| Thời gian bán thải trừ trung bình | Fenbufen | 11 | 2 - 3 |
| | Diflunisal | 13 | 2 - 4 |
| | Naproxen | 14 | 2 |
| | Sulindac | 14 | 2 - 4 |
| | Meloxicam | 20 | 1 |
| | Nabumetone | 26 | 1 |
| | Tenidap | 20 - 30 | 1 |
| Thời gian bán thải trừ dài | Piroxicam | 40 - 45 | 1 |
| | Tenoxicam | 60 - 75 | 1 |
| | Phenylbutazone | 68 | 1 |

+ Nhóm thuốc có thời gian bán hủy ngắn: phải dùng nhiều lần/ngày (ít nhất 3 lần/ngày) để duy trì nồng độ có tác dụng của thuốc.

- Thuận tiện khi điều trị đau, viêm cấp tính, đợt điều trị ngắn ngày.

- Không thuận tiện khi dùng cho bệnh nhân bị bệnh mạn tính, thường hay có tác dụng phụ.

+ Nhóm thuốc có thời gian bán hủy trung bình: thuận tiện hơn khi sử dụng 1 - 2 lần/ngày, ít có tích lũy thuốc.

+ Nhóm thuốc có thời gian bán hủy dài: chỉ cần dùng thuốc một lần/ngày cũng đủ duy trì nồng độ có tác dụng của thuốc nhưng có nguy cơ tích lũy thuốc nhất là bệnh nhân già, có hội chứng suy thận, hoặc suy gan.

2.2. PHÂN LOẠI THEO CẤU TRÚC HOÁ HỌC:

2.2.1. Dẫn chất axit carboxylic:

+ Salicylic axit và các esters:

- Aspirin.

- Diflunisal.

+ Axit acetic:

- Diclofenac. - Tolmetil.

- Aceclofenac. - Fentiazac.

- Edotolac. - Fenbuen.

- Indomethacin. - Nabumeton.

- Sulindac.
- Acemethacin.
- Ketorolac.
- + Axit propionic:
 - Flubiprofen.
 - Naproxen.
 - Ketoprofen.
 - Fenoprofen.
 - Oxaprorin.
 - Indoprofen.
 - Suproxen.
 - Pirproxen.
 - Tiaprofenic acid.
 - Loxoprofen.
 - Ibuprofen.
 - Pranoprofen.
- + Axit fenamic:
 - Flufenamic.
 - Mefenamic.

2.2.2. Dẫn xuất nhóm axit enolic:

- + Pyrazolone: oxyphenylbutazone, phenylbutazone, azapropazone, feprazone.
- + Oxicam: piroxicam, tenoxicam, meloxicam, droxicam, lornoxicam.

2.2.3. Nhóm không acid:

Tiaramide, proquazone, bufexamac, epirizone, tinoridin.

2.3. PHÂN LOẠI THEO CƠ CHẾ TÁC DỤNG:

Chia 2 nhóm:

- + Nhóm thuốc chống viêm kinh điển.
- + Nhóm thuốc ức chế chọn lọc COX₂.

3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA CÁC THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID.

3.1. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CHUNG CỦA CÁC THUỐC CHỐNG VIÊM:

Cơ chế tác dụng của các thuốc chống viêm không steroid là cơ chế tổng hợp có nhiều yếu tố tham gia. Các thuốc khác nhau thì mức độ tham gia của các yếu tố có khác nhau và thể hiện bằng hiệu quả điều trị cũng khác nhau.

Tóm tắt cơ chế tác dụng chung của các thuốc như sau:

- + Làm giảm tính thấm mao mạch dẫn đến giảm hiện tượng phù nề xung huyết tại tổ chức viêm.
- + Làm ổn định màng lysosom dẫn đến giảm sự giải phóng các men thủy phân từ lysosom, do đó hạn chế tổn thương tế bào và tổ chức.

+ Ức chế sự tạo thành các liên kết giàu năng lượng: vì phản ứng viêm cần đến sự cung cấp năng lượng từ quá trình oxyphosphoryl hoá, thuốc có tác dụng ức chế tạo liên kết giàu năng lượng dẫn đến sự ức chế một phần các phản ứng viêm.

+ Ức chế sự tổng hợp, ức chế giải phóng, ức chế hoạt hoá chất trung gian hoá học (các mediator): kinin, bradykinin, prostaglandin và các cytokin). Các chất này được tổng hợp, giải phóng và hoạt hoá bởi các tác nhân gây viêm khi ức chế quá trình trên dẫn đến việc giảm các triệu chứng của viêm.

+ Thay đổi cơ chất của viêm: thuốc làm thay đổi cấu trúc phân tử của các thành phần tổ chức làm ngăn cản sự tham gia của chúng vào phản ứng viêm.

+ Tác dụng lên các tế bào sợi non làm giảm sự tổng hợp các sợi collagen do đó hạn chế sự xơ hoá sau viêm.

3.2. ỨC CHẾ SINH TỔNG HỢP PROSTAGLANDIN:

Năm 1971, Sir-J.Vane cho rằng: aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác phát huy tác dụng thông qua việc ức chế quá trình sinh tổng hợp các prostaglandin, cụ thể là ức chế men cyclooxygenase (COX) xúc tác quá trình tổng hợp prostaglandin từ axit arachidonic. Hiệu quả của thuốc liên quan với mức độ ức chế men COX.

Người ta đã chứng minh rằng: khi sốt và khi dùng các chất gây sốt thì thấy nồng độ prostaglandin trong dịch não tủy tăng. Ngoài ra, khi tiêm prostaglandin vào não thất III gây được sốt: khi tiêm prostaglandin vào chân chuột gây được hiện tượng viêm; khi truyền prostaglandin dưới da gây cảm giác đau. Do vậy tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt là do ức chế sự tổng hợp prostaglandin. Lý thuyết này được công nhận và năm 1982. J.Vane được giải thưởng Nobel y học về phát minh này.

Mặt khác, prostaglandin có tác dụng sinh lý, bảo vệ niêm mạc dạ dày thông qua việc ức chế bài tiết dịch vị, tăng dòng máu đến lớp dưới niêm mạc. Khi ức chế tổng hợp prostaglandin sẽ làm giảm khả năng thích ứng bảo vệ, mất cân bằng so với yếu tố tấn công dẫn đến viêm-loét hoặc chảy máu dạ dày, tá tràng. Ngoài ra, tác dụng giảm dòng máu đến thận và ức chế ngưng kết tiểu cầu cũng có liên quan đến cơ chế ức chế tổng hợp prostaglandin.

Giả thiết cho rằng: cơ chế tác dụng và cơ chế tác dụng phụ có thể cùng chung một con đường ức chế tổng hợp prostaglandin. Tuy nhiên người ta chưa tìm được cơ sở chứng minh.

3.3. PHÁT HIỆN MEN COX₂, VAI TRÒ CỦA COX₁ VÀ COX₂:

Từ năm 1990, người ta cho rằng: có các đồng phân khác nhau của COX trong từng tổ chức và có tính nhạy cảm khác nhau với thuốc chống viêm. Phát hiện men COX mới có gen mã hoá khác với gen mã hoá men COX trước đây được đặt tên là COX₂ để phân biệt với COX₁ đã biết từ trước.

Vai trò của COX₁ và COX₂:

+ COX₁ được giải phóng do các kích thích sinh lý, nó có mặt trong hầu hết các tế bào và tổ chức. Bình thường COX₁ xúc tác quá trình tổng hợp prostaglandin E₂, I₂, thromboxan A₂ từ axit arachidonic ở nội mạc mạch máu, niêm mạc dạ dày, tiểu cầu... Nồng độ COX₁ tương đối ổn định và có chức năng “giữ nhà”.

+ COX₂ không có mặt thường xuyên mà nó xuất hiện khi các tế bào trình diện với các yếu tố kích thích tiền viêm (các cytokines, endotoxin, mitogen) dẫn đến làm tăng tổng hợp trong tổ chức viêm. Do vậy, tác dụng chống viêm của thuốc thông qua việc ức chế men COX₂, còn tác dụng phụ và tai biến thông qua việc ức chế men COX₁.

Vai trò của COX₁ trong phản ứng viêm và vai trò sinh lý của COX₂ đang được tiếp tục nghiên cứu.

3.4. TÁC DỤNG ỨC CHẾ CHỌN LỌC COX₂ HOẶC COX₁:

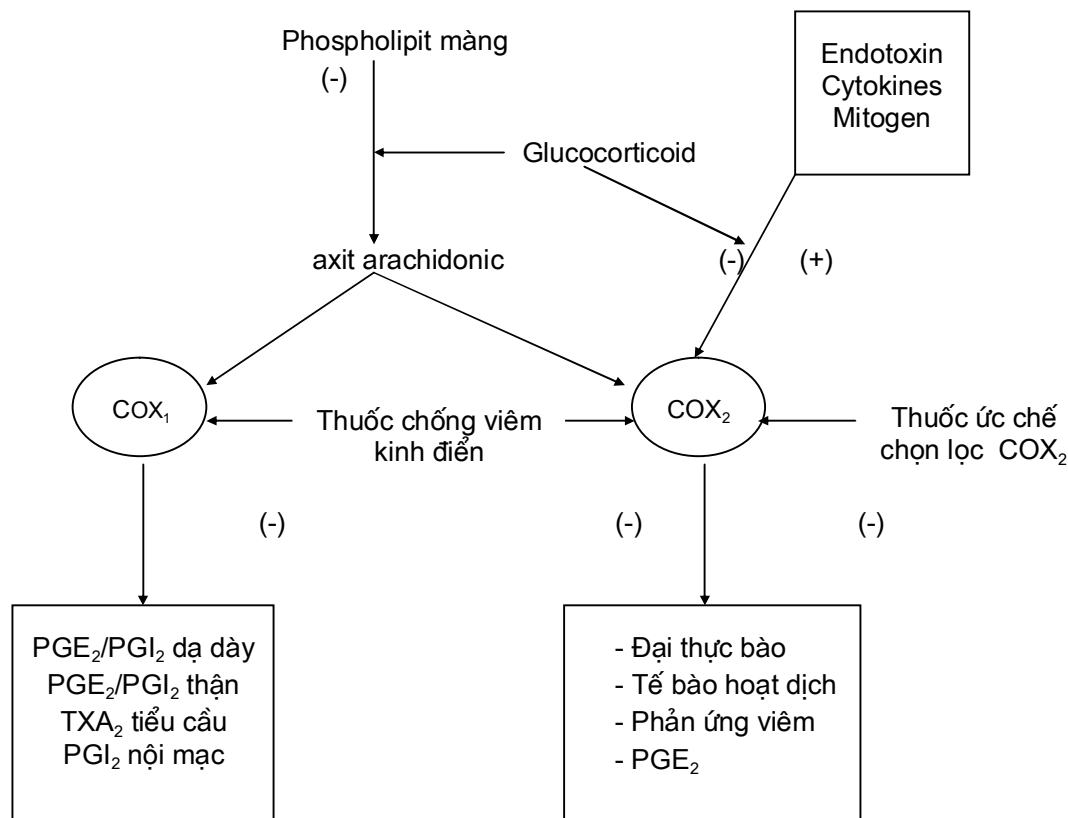
+ Các thuốc chống viêm không steroid tuy có cùng cơ chế tác dụng nhưng hiệu quả điều trị và biến chứng của các thuốc rất khác nhau.

+ Phát hiện men COX₂ đã làm thay đổi quan niệm và cơ chế tác dụng của thuốc. Sự hiểu biết về cơ chế tác dụng chia làm 2 giai đoạn:

- Giai đoạn từ năm 1971 đến năm 1991 hiểu biết vai trò men COX và prostaglandin.

- Giai đoạn từ năm 1991 trở lại đây: hiểu biết vai trò men COX₁, COX₂, giải thích cơ chế tác dụng và cơ chế tác dụng phụ của các thuốc.

Sơ đồ cơ chế tác dụng của các thuốc chống viêm (theo quan niệm mới) từ năm 1991 đến nay.



+ Thuốc có tác dụng ức chế chọn lọc COX₂ có tác dụng chống viêm cao nhưng ít có tai biến, ngược lại thuốc ức chế COX₁ là chủ yếu thì tỉ lệ, mức độ biến chứng nặng hơn.

+ Đánh giá mức độ chọn lọc của thuốc chống viêm trong phòng thí nghiệm dựa vào tỉ lệ IC₅₀ COX₂/IC₅₀ COX₁ (IC₅₀ là nồng độ cần để ức chế 50% tác dụng của men COX). Khi tỉ lệ càng thấp chứng tỏ thuốc ức chế COX₂ nhiều hơn, sẽ ít gây biến chứng hơn.

+ Từ năm 1999 đến nay thấy rằng: hoạt tính chống viêm cần phải có tỉ lệ ức chế COX₁ và COX₂ ở mức thích hợp nào đó. Tính chất chọn lọc COX₂ không chỉ dựa vào tỉ lệ IC₅₀COX₂/IC₅₀COX₁ mà còn phải tính đến tác dụng tại cơ quan đích và cuối cùng là tác dụng trên lâm sàng: đảm bảo tác dụng chống viêm - đồng thời hạn chế tác dụng phụ đến mức thấp nhất.

+ COX₂ còn có thể có vai trò trong việc điều hoà muối, thể tích và huyết áp qua việc kích thích hệ thống renin-angiotensin. Men này còn tham gia vào quá trình làm liền vết loét ở niêm mạc dạ dày, điều hoà chức năng tiểu cầu, làm trung gian cho sự phóng noãn và rụng trứng.

Ngoài ra còn thấy nồng độ cao của COX₂ ở não người bị bệnh Alzheimer và ở tổ chức polip đại tràng, do đó thuốc ức chế chọn lọc COX₂ còn có vai trò gì nữa đối với các bệnh trên hiện đang tiếp tục được nghiên cứu.

+ Người ta hay dùng tỉ lệ % ức chế COX₁ ở mức độ ức chế 80% COX₂ để đánh giá mức độ tác dụng chọn lọc trên COX₂ của một thuốc chống viêm nào đó.

4. Biến chứng do thuốc chống viêm không steroid.

Các thuốc chống viêm không steroid dùng trong lâm sàng có thể gây ra biến chứng trên hệ thống tiêu hoá, thận, gan và một số cơ quan khác; trong đó biến chứng trên hệ thống tiêu hoá là hay gặp nhất.

4.1. BIẾN CHỨNG TRÊN HỆ THỐNG TIÊU HOÁ:

Biến chứng tiêu hoá gồm nhiều mức độ khác nhau:

- Mức độ nhẹ: cảm giác đầy bụng, mất ngon miệng, cảm giác nóng rát.
- Mức độ vừa: viêm, loét dạ dày-hành tá tràng.
- Mức độ nặng: chảy máu tiêu hoá, thủng ổ loét, tử vong.

4.2. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ GÂY BIẾN CHỨNG TIÊU HOÁ:

4.2.1. Những yếu tố nguy cơ không thay đổi được:

+ Tuổi: khi tuổi cao thường kèm theo các yếu tố nguy cơ khác (mức độ, thời gian bị bệnh, những thuốc đã dùng trước đây...).

Những người trên 60 tuổi có nguy cơ biến chứng tiêu hoá cao gấp 4 - 5 lần so với người dưới 60 tuổi.

- + Giới tính (nam có tỷ lệ biến chứng cao hơn so với nữ).
- + Tiền sử đã có bệnh viêm, loét ống tiêu hoá.
- + Tiền sử có xuất huyết tiêu hoá.
- + Tiền sử có thủng tạng rỗng.
- + Đã sử dụng các thuốc chống viêm loét.

4.2.2. Những yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được:

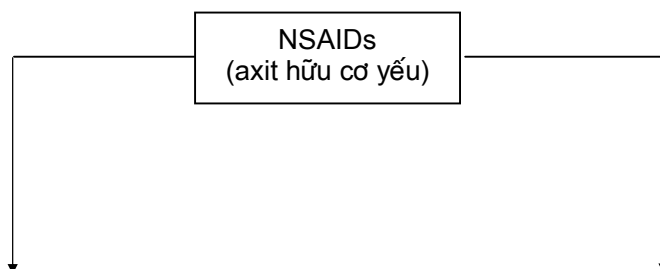
Các nguy cơ này thường phụ thuộc vào quyết định của người thầy thuốc:

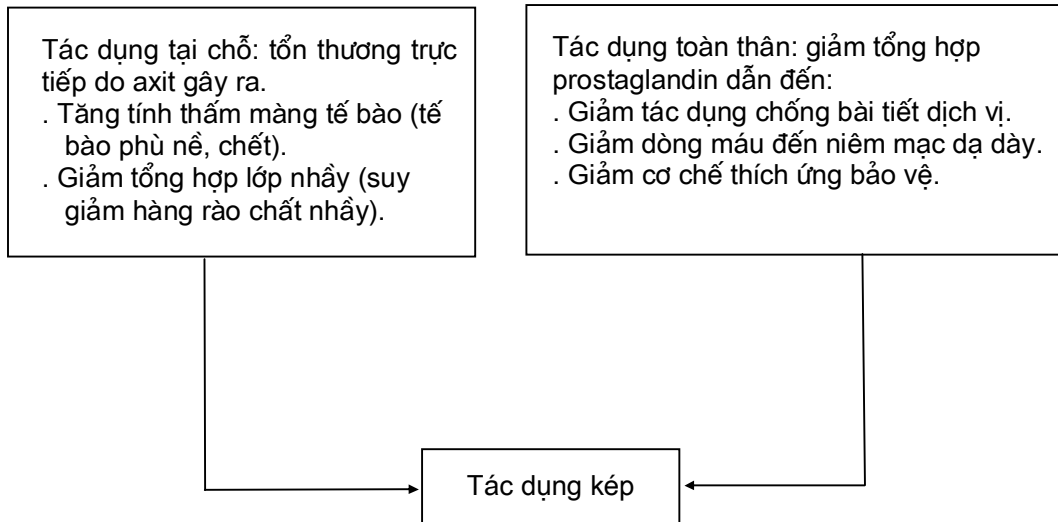
- + Chỉ định dùng thuốc.
- + Liều lượng thuốc: liều càng cao nguy cơ tai biến càng nhiều.
- + Thời gian dùng thuốc: thời gian càng kéo dài, nguy cơ tai biến càng cao.
- + Loại thuốc được lựa chọn.
- + Sự phối hợp với các thuốc khác:
 - Thuốc chống đông.
 - Corticoid.
 - Các thuốc chống viêm không steroid khác.
- + Tự ý bệnh nhân dùng thuốc không có sự chỉ dẫn của bác sĩ.

4.2.3. Những yếu tố có thể được coi là nguy cơ:

- + Dùng thuốc liên quan với thức ăn.
- + Rượu.
- + Nhiễm H. pylori.
- + Thuốc lá.
- + Phẫu thuật.

4.3. CƠ CHẾ BỆNH SINH TỔN THƯƠNG ỐNG TIÊU HOÁ DO THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID:





Sơ đồ cơ chế tổn thương ống tiêu hoá do thuốc chống viêm không steroid (Schoen-Vender 1989)

+ Hầu hết các thuốc chống viêm không steroid đều là axit hữu cơ yếu, hoà tan trong mỡ, độ pH dao động từ 3 - 5, có ảnh hưởng đến sự hấp thu và phân bố thuốc trong tổ chức viêm. Thuốc tập trung nhiều ở niêm mạc dạ dày, màng hoạt dịch khớp.

+ Theo Schoen-Vender, tác dụng phụ có thể thông qua hai cơ chế:

- Tác dụng trực tiếp: các axit hữu cơ yếu, làm giảm tổng hợp chất nhầy bảo vệ, tăng tính thấm thành mạch, màng tế bào.

- Tác dụng toàn thân: thuốc ức chế men COX, dẫn đến giảm tổng hợp prostaglandin, làm giảm tác dụng chống bài tiết dịch vị; làm giảm dòng máu đến niêm mạc dạ dày; giảm cơ chế thích ứng bảo vệ. Do đó làm suy giảm yếu tố bảo vệ, các yếu tố tấn công chiếm ưu thế gây ra các biến chứng ống tiêu hoá.

4.4. BIẾN CHỨNG THẬN:

Thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm mức lọc creatinin, tăng nồng độ creatinin máu. Ở những bệnh nhân có suy chức năng thận, sẽ gây giảm thể tích, giảm dòng máu đến thận do ức chế tác dụng co mạch thận của prostaglandin, creatinin đôi khi trở về mức bình thường ngay cả khi vẫn tiếp tục dùng thuốc. Vì vậy các thuốc chống viêm không steroid phải cân nhắc thận trọng ở những bệnh nhân có tình trạng suy chức năng lọc, bệnh nhân giảm thể tích máu tuần hoàn hoặc ở người già vì hay có những rối loạn chức năng kể trên. Ở những bệnh nhân bị bệnh khớp thường phối hợp tổn thương thận như bệnh luput ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì hệ thống cũng cần phải hết sức thận trọng. Viêm cầu thận

cấp, hội chứng thận hư có thể xuất hiện khi dùng thuốc chống viêm không steroid, nhưng nguy cơ hay gặp nhất là dùng fenoprofen.

Bệnh nhân có thể khỏi hoàn toàn khi ngừng thuốc. Nhưng đôi khi phải lọc máu, hoặc dùng corticoid liều cao cho đến khi hồi phục chức năng thận. Suy thận cấp, tăng kali máu có thể xuất hiện khi dùng indomethacin và triapterine kết hợp.

4.5. TÁC DỤNG PHỤ TRÊN GAN:

Tăng một hay nhiều men gan do tác dụng độc tế bào gan có hồi phục, gặp khoảng 15% số bệnh nhân dùng thuốc chống viêm không steroid, nhất là với diclofenac, transaminase có thể trở về mức bình thường sau khi ngừng thuốc. Ít khi thuốc gây rối loạn chức năng gan nặng làm tăng bilirubin, kéo dài thời gian prothrombin, những trường hợp này cần phải cắt thuốc. Phenylbutazon gây viêm đường mật, viêm gan dạng u hạt, có thể dẫn đến tử vong trong một số trường hợp. Trong trường hợp dùng thuốc benoxaprofen có thể gây độc với tế bào gan dẫn đến tử vong do hội chứng gan-thận nên thuốc đã bị loại khỏi thị trường. Do đó khi dùng thuốc chống viêm không steroid cần theo dõi men transaminase định kỳ.

4.6. TÁC DỤNG CHỐNG ĐÔNG MÁU:

Thuốc chống viêm không steroid có 2 loại tác dụng chống đông máu:

+ Chống ngưng kết tiểu cầu do tác dụng ức chế các prostaglandin cần thiết để hoạt hoá tiểu cầu. Vì tiểu cầu không có mitochondria và không thể tổng hợp bổ sung men cyclooxygenase, mà quá trình acetyl hoá men này do aspirin là không hồi phục nên dẫn đến giảm ngưng kết tiểu cầu dưới tác dụng của các kích thích. Tác dụng ức chế ngưng kết tiểu cầu của aspirin kéo dài 10 - 12 ngày cho đến khi hình thành các tiểu cầu mới chưa tiếp xúc với aspirin thay cho các tiểu cầu đã bị ức chế. Đặc tính này được sử dụng để phòng huyết khối và tắc mạch với liều thấp (80mg/ngày). Ngược lại các thuốc chống viêm không steroid khác ức chế cyclooxygenase có hồi phục. Nên các tác dụng trên tiểu cầu chỉ tồn tại khi còn duy trì nồng độ thuốc trong máu.

+ Loại tác dụng khác xuất hiện khi các thuốc chống viêm không steroid chiếm chỗ gắn warfarin vào vị trí trên protein huyết tương vận chuyển. Do đó làm tăng tác dụng chống đông của warfarin. Tác dụng này rõ nhất khi dùng phenylbutazone và salicylat ở liều gây độc. Để phòng chảy máu khi mổ cần phải ngừng aspirin trước 2 tuần, nhưng các thuốc khác chỉ cần ngừng trước mổ bằng khoảng thời gian để thuốc đào thải hết khỏi cơ thể. Ví dụ: tolmetil, ibuprofen có thời gian bán hủy ngắn, cần ngừng thuốc trước mổ 24 giờ (vì thuốc đã đào thải hết và không còn tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu).

4.7. CÁC TÁC DỤNG PHỤ KHÁC:

+ Những tác dụng phụ ít gặp hơn đó là các dạng phản ứng da, các dạng ban, hội chứng tăng nhạy cảm với aspirin như viêm mũi, polyp mũi, hen.

+ Phản ứng quá mẫn có thể liên quan với tolmetin, zomepirac nhưng cũng có thể xảy ra với các thuốc chống viêm khác.

+ Thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu ít gặp khi dùng các thuốc chống viêm không steroid nhưng với phenylbutazon thì hay gây ra tác dụng phụ này. Những biến chứng này đôi khi dẫn đến tử vong nhất là ở người già trên 60 tuổi.

+ Dùng salicylate có thể gây ù tai, điếc, khi quá liều sẽ có nhiều triệu chứng thần kinh, nặng hơn có thể dẫn đến hôn mê và tử vong. Quá liều của các thuốc chống viêm không steroid khác ít độc hơn so với tình trạng quá liều do salicylate hoặc acetaminophen. Đau đầu có thể gặp khi dùng indomethacin, có giật xảy ra ở người già khi dùng indomethacin, naproxen, hoặc ibuprofen.

+ Viêm màng não vô khuẩn có thể gặp ở bệnh nhân luput ban đỏ hệ thống được điều trị bằng ibuprofen hoặc các thuốc chống viêm khác.

5. MỘT SỐ THUỐC CHỐNG VIÊM MỚI (THUỐC ỨC CHẾ CHỌN LỌC COX₂).

Dựa trên lý thuyết COX₂: các thuốc ức chế chọn lọc COX₂ đã được nghiên cứu và áp dụng trong lâm sàng.

Hiện nay thống nhất dùng tên thuốc chống viêm không steroid ức chế chọn lọc COX₂ để chỉ những thuốc có tác dụng điều trị tương đương các thuốc chống viêm kinh điển nhưng ít có biến chứng trên ống tiêu hoá. Các tên gọi ức chế chuyên biệt, các coxib không phản ánh được đầy đủ bản chất của các thuốc thuộc nhóm này.

+ Meloxicam (mobic 7,5 mg; 15 mg) là thuốc ức chế chọn lọc COX₂ có sớm nhất. Các thuốc rofecoxib (vioxx), celecoxib là những thuốc được xếp vào nhóm ức chế chọn lọc COX₂. Hiện tại mobic được áp dụng rộng rãi trong điều trị các bệnh khớp, tác dụng chống viêm giảm đau tương tự diclofenac, nhưng tác dụng phụ trên ống tiêu hoá ít gặp hơn so với diclofenac.

+ Rofecoxib 25 mg, celecoxib 200 mg đã bắt đầu được sử dụng trong lâm sàng, giảm tác dụng phụ trên ống tiêu hoá so với các thuốc chống viêm kinh điển. Nhưng tác dụng phụ trên tim mạch đang được nghiên cứu.

SỬ DỤNG CORTICOID TRONG LÂM SÀNG

1. ĐẠI CƯƠNG.

Sử dụng corticoid là vấn đề quan trọng và còn nhiều tranh luận trong lâm sàng thấp khớp học. Tác dụng chống viêm nhanh và mạnh là những căn cứ cho việc chỉ định thuốc trong điều trị các bệnh khớp. Nhưng thực tế cho thấy: khi dùng thuốc kéo dài, liều cao vượt quá liều sinh lý đã gây nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng dẫn đến những quan điểm khác nhau về vai trò của cortico-steroid trong sinh lý bệnh và điều trị các bệnh khớp. Tuy vậy việc sử dụng cortico-steroid vẫn là biện pháp quan trọng trong điều trị một số bệnh khớp, vì tác dụng mạnh của thuốc trong nhiều trường hợp mà chưa có thuốc chống viêm nào vượt được.

2. TÁC DỤNG SINH LÝ CỦA CORTICO-STEROID.

+ Hormon cortico-steroid là yếu tố cần thiết cho sự phát triển bình thường của cơ thể, giúp cơ thể duy trì hằng định của nội môi trong trạng thái bình thường cũng như trạng thái stress. Các hormon này là sản phẩm của trục đồi thị-tuyến yên-tuyến thượng thận [hypothalamic pituitary adrenal (HPA)] đáp ứng với các stress.

- Ngoài tác dụng chống viêm nhanh và mạnh, các cortico-steroid còn có vai trò điều hoà quá trình chuyển hoá các chất, và điều hoà chức năng của hệ thần kinh trung ương.

- Điều kiện sinh lý bình thường nồng độ cortico-steroid trong huyết tương thay đổi theo nhịp ngày đêm. Nồng độ đạt đỉnh cao từ 8 - 10 giờ sáng và giảm dần, thấp nhất vào khoảng 21 - 23 giờ. Sau đó tăng trở lại từ khoảng 4 giờ sáng hôm sau.

- Trong trạng thái stress có biểu hiện tuyến thượng thận đáp ứng bằng tăng tổng hợp và giải phóng các cortico-steroid vào máu: các kích thích gây viêm thường kèm với việc giải phóng các cytokin như interleukin 1,6 (IL1 và IL6), yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factor TNF α). Các cytokin kích thích trục đồi thị-tuyến yên-tuyến thượng thận tăng tổng hợp cortico-steroid kết quả là gây ức chế ngược quá trình giải phóng cytokin do đó giảm quá trình viêm.

Khi tổng hợp không đủ cortico-steroid sẽ dẫn đến không kiểm soát được phản ứng viêm gây tổn thương tổ chức lan rộng - tiếp tục gây giải phóng nhiều chất trung gian hoá học có tác dụng gây viêm. Mất khả năng thông tin ngược (feed back) giữa hệ thần kinh trung ương và các cơ chế gây viêm ở ngoại vi có thể là yếu tố quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của một số bệnh khớp.

+ Một số tác dụng sinh lý:

Corticoid có nhiều tác dụng sinh lý. Một số tác dụng sinh lý chủ yếu gồm:

- Làm tăng khả năng thức tỉnh và sáng khoái.
- Làm tăng glucose máu và tăng glycogen ở gan.

- Làm tăng khả năng kháng insulin.
- Ức chế chức năng tuyến giáp.
- Ức chế chức năng tái tổng hợp và bài tiết hormon.
- Làm tăng quá trình dị hoá ở cơ.
- Làm tăng hoạt tính các men giải độc.
- Làm chậm liền vết thương.
- Kiểm chế phản ứng viêm cấp tính.
- Kiểm chế phản ứng quá mẫn cảm muộn qua trung gian tế bào (phản ứng type 4) và kiểm chế phản ứng miễn dịch dịch thể (type 2).
- + Tác dụng trên tế bào:
 - Thay đổi hoạt tính của tế bào thần kinh ở nhiều vùng của não do thay đổi các neuropeptit, do tổng hợp và giải phóng nhiều chất dẫn truyền thần kinh (đặc biệt là các catecholamine, axit α -aminobutyric và prostaglandine).
 - Ức chế sự tổng hợp và ức chế giải phóng các hormon kích thích bài tiết tuyến thượng thận và tuyến sinh dục (corticotropin, gonadotropin) từ vùng dưới đồi thị.
 - Ức chế sự tổng hợp và ức chế bài tiết các hormon kích thích tuyến thượng thận, kích thích tuyến giáp và hormon tăng trưởng của vùng tuyến yên.
 - Ức chế sự tổng hợp và ức chế bài tiết các hormon cortisol và androgen của tuyến thượng thận.
 - Ức chế sự tổng hợp estrogen của buồng trứng, ức chế tổng hợp testosterone của tinh hoàn, giảm hoạt tính của các hormon này tại cơ quan đích.
 - Ức chế sự phát triển của các tạo cốt bào.
 - Làm tăng loạn dưỡng cơ của khối cơ vân.
 - Làm thay đổi hoạt tính của tế bào mỡ do biến đổi phân bố mỡ trong tổ chức mỡ.
 - Làm giảm quá trình tăng sinh các tế bào sợi xơ, giảm tổng hợp ADN, và giảm tổng hợp các sợi collagen.
 - Ức chế tế bào sợi non sản xuất phospholipase A₂, cyclooxygenase, prostaglandin và metalloproteinase.
 - Ức chế chức năng tế bào nội mạc mạch máu.
 - Ức chế quá trình hoá ứng động của các tế bào bạch cầu.
 - Ức chế sự trình diện kháng nguyên của các đại thực bào (macrophage) đối với tế bào lympho.
 - Ức chế miễn dịch, ức chế hoạt hoá các tế bào viêm và các tế bào khác (đại thực bào, tế bào lympho T, lympho B, mastocyte).
 - Ức chế các chất trung gian hoá học kích thích phản ứng viêm [yếu tố hoại tử khối u α (TNF α , interleukin I, α -interferon, prostaglandin, leucotrien)...] có tác dụng chống viêm.

3. DƯỢC LÝ HỌC CORTICO-STEROID.

+ Cortico-steroid là hợp chất có cấu trúc phân tử 17-hydroxy-21-carbon steroid, dạng sản phẩm đầu tiên của các cortico-steroid là cortisol (hydrocortison). Hiện nay có nhiều sản phẩm tổng hợp được sử dụng trong điều trị. Các thuốc thường dùng là

prednisolone, prednisone và methyl prednisolon. Mặc dù dexamethazone là thuốc có tác dụng mạnh nhưng ít dùng để điều trị chống viêm vì thời gian bán hủy kéo dài.

- Tác dụng sinh học của thuốc phụ thuộc nhiều yếu tố như: liều lượng, thời gian dùng thuốc, đường dùng (uống, tiêm, dùng ngoài...) đáp ứng của người bệnh, tình trạng bệnh, giai đoạn bệnh, những thay đổi của các tổ chức của cơ thể.

- Điều trị bằng cortico-steroid không thể xác định liều chuẩn một cách chặt chẽ. Liều điều trị tùy thuộc từng bệnh nhân, giai đoạn bệnh, mục tiêu chủ yếu cần đạt được tác dụng điều trị tối đa, hạn chế đến mức thấp nhất các tác dụng phụ.

- Có nhiều biện pháp được áp dụng để đạt các mục tiêu kể trên. Khi tăng liều, kéo dài thời gian dùng thuốc sẽ làm tăng hiệu quả điều trị chống viêm, đồng thời cũng tăng nguy cơ tác dụng phụ.

- + Các phương pháp dùng cortico-steroid trong lâm sàng: tùy thuộc chỉ định. Có thể dùng theo các cách sau:

- Liều cao, dùng nhiều lần/ngày: thường dùng khi có các biểu hiện viêm mức độ nặng như: viêm mạch hệ thống, viêm khớp mức độ nặng, đợt bột phát luput ban đỏ hệ thống...

- Liều cao dùng một lần vào buổi sáng: cách này hay áp dụng cho bệnh nhân nặng, phải dùng thuốc kéo dài, dựa vào nhịp sinh lý ngày đêm của nồng độ cortico-steroid trong huyết tương. Cách này giúp đạt hiệu quả điều trị và tránh ức chế trục đồi thị-tuyến yên-tuyến thượng thận.

- Dùng liều nhỏ đợt ngắn < 10 mg/ngày: prednisolon ở mức sinh lý thường dùng trong điều trị kiểm soát triệu chứng viêm khớp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

- Liều trung bình-cách ngày: liều dùng có thể dùng một lần vào buổi sáng, cách dùng này thường áp dụng khi giảm liều corticoid hoặc chuẩn bị ngừng thuốc, khi bệnh mạn tính cần được kiểm soát các triệu chứng và ở trẻ em. Tổng liều thuốc đưa vào cơ thể giảm nhưng vẫn có khả năng đạt được hiệu quả điều trị, ít tác dụng phụ.

- Liều cao đợt ngắn (pulse-therapy): thường dùng methylprednisolon 500-1000mg truyền tĩnh mạch mỗi ngày, đợt điều trị 3 ngày liên tiếp hoặc đợt 3 ngày nhưng ngắt quãng cách ngày dùng một ngày. Phương pháp này áp dụng cho các trường hợp có hội chứng thận hư do luput ban đỏ hệ thống, viêm mạch hệ thống do viêm khớp dạng thấp, các thể lâm sàng nặng khác. Phương pháp này có tác dụng lên chức năng của các tế bào lympho T, B và các tế bào khác, tác dụng điều trị có thể duy trì nhiều tuần hoặc nhiều tháng.

- Tiêm tại chỗ, thuốc đạn hoặc bôi: áp dụng cho những trường hợp cụ thể, nếu điều kiện cho phép vì những tổn thương ở các vị trí đặc biệt.

Thực tế lâm sàng cần chú ý: cortico-steroid hấp thu nhanh qua ống tiêu hoá, hấp thu kém tại ổ khớp, củng mạc, da.

Thuốc được chuyển hoá ở gan và đào thải qua đường nước tiểu dưới dạng biến đổi. Thời gian bán hủy thuốc tùy thuộc từng loại, nhưng phần lớn các thuốc có thời gian bán hủy ngắn; tác dụng chuyển hoá của thuốc được duy trì kéo dài trong nhiều giờ. Dạng viên uống thường được dùng trong điều trị nhiều bệnh mạn tính,

kéo dài. Dạng thuốc tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch được chuyển hoá và thải trừ nhanh hơn nên ít khi dùng để điều trị duy trì mà thường dùng trong điều trị cấp cứu, hoặc đợt ngắn.

Khi dùng đường tiêm để đạt tác dụng tương đương với đường uống cần phải tăng liều lên gấp 2 - 4 lần so với đường uống.

Bảng các thuốc Cortico-steroid dùng điều trị theo đường uống:

| TÊN THUỐC | HIỆU LỰC CHỐNG VIÊM (TƯƠNG ĐƯƠNG) | THỜI GIAN BÁN HỬY (giờ) | LIỀU (mg) TƯƠNG ĐƯƠNG |
|--------------------|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Hydrocortison | 1 | 8 - 12 | 20 |
| Cortisone | 0,8 | 8 - 12 | 25 |
| Prednisolon | 4 | 12 - 26 | 5 |
| Methyl prednisolon | 5 | 12 - 36 | 4 |
| Prednisolon | 5 | 12 - 36 | 4 |
| Dexamethasone | 20 - 30 | 36 - 54 | 0,75 |

4. CÁC TÁC DỤNG PHỤ.

Tác dụng dược lý gây tác dụng phụ của cortico-steroid khó phân biệt với tác dụng sinh lý, vì nó cùng bản chất tác dụng sinh học giống nhau.

Tác dụng phụ của thuốc phụ thuộc liều lượng, thời gian tồn tại của thuốc, loại thuốc và nhiều yếu tố khác.

Cortico-steroid không những có tác dụng chống viêm mà còn có tác dụng hormon duy trì các chức năng sinh lý của cơ thể. Do vậy quá thừa, hoặc thiếu cortico-steroid trong huyết tương đều có thể gây ra các biểu hiện tác dụng phụ.

Các tác dụng phụ của cortico-steroid khi sử dụng kéo dài có thể tóm tắt như sau:

4.1. TÁC DỤNG PHỤ THƯỜNG GẶP:

- + Tăng huyết áp, giữ nước, phù.
- + Cân bằng canxi âm tính dẫn đến cường cận giáp trạng thứ phát.
- + Cân bằng nito âm tính (tăng dị hoá-tăng urê máu).
- + Rối loạn phân bố mỡ: lớp mỡ dưới da bụng dày, lớp mỡ dưới da ở chi teo mỏng, tích mỡ ở trên bả vai, sau gáy, mặt tròn, tăng cân.
- + Chậm liền vết thương, mặt đỏ, da mỏng, vết rạn da màu đỏ tím, có đốm hoặc mảng xuất huyết dưới da, trứng cá.
- + Chậm phát triển ở trẻ em.
- + Suy tuyến thượng thận thứ phát do ức chế trục đồi thị-tuyến yên-tuyến thượng thận.
 - + Tăng đường máu, đái tháo đường.
 - + Tăng lipoprotein máu, vữa xơ động mạch.
 - + Giữ muối Na^+ , giảm K^+ máu.
 - + Tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, tăng bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu mono, lympho, ức chế phản ứng quá mẫn cảm muộn.
- + Bệnh cơ (teo cơ, loạn dưỡng cơ).
- + Loãng xương, gãy lún cột sống.
- + Hoại tử xương (hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi và các xương khác).

- + Thay đổi thói quen, hưng cảm, trầm cảm, mất ngủ, tăng cảm giác ngon miệng.
- + Đục nhân mắt, glaucom.

4.2. TÁC DỤNG PHỤ ÍT GẶP:

- + Nhiễm khuẩn chuyển hoá.
- + Hôn mê đái tháo đường thể tăng axit xetoníc; hôn mê tăng áp lực thẩm thấu.
- + Loét ống tiêu hoá, thủng dạ dày, chảy máu tiêu hoá.
- + Thủng ruột “im lặng”.
- + Tăng áp lực nội sọ, giả u não.
- + Gãy xương tự nhiên.
- + Loạn thần.

4.3. TÁC DỤNG PHỤ RẤT HIẾM GẶP:

- + Chết đột ngột khi dùng liều tối đa (pulse therapy).
- + Tổn thương van tim ở bệnh nhân luput ban đỏ hệ thống.
- + Suy tim ứ máu ở bệnh nhân có bệnh van tim từ trước.
- + Viêm lớp mỡ dưới da (sau khi giảm liều).
- + Chứng rụng lông, nam hoá ở nữ, mất kinh nguyệt thứ phát, liệt dương ở nam giới.
- + Gan to do nhiễm mỡ.
- + Viêm tụy.
- + Co giật.
- + Tích mỡ ngoài màng cứng.
- + Lòi mắt.
- + Di ứng với cortico-steroid tổng hợp gây mê đày, phù mạch.

4.4. NHỮNG TÁC DỤNG PHỤ CẦN LƯU Ý:

Các tác dụng phụ của cortico-steroid rất đa dạng nhưng đáng chú ý là loãng xương, nhiễm khuẩn, suy tuyến thượng thận, hội chứng cai thuốc.

+ Loãng xương:

Tất cả các loại cortico-steroid đều gây ức chế quá trình tạo xương dẫn đến mất cân bằng giữa quá trình hủy xương và tạo xương, gây mất chất xương. Thường gặp loãng xương cột sống gây lún, xẹp, gãy đốt sống, có thể gây chèn ép dây thần kinh, tủy sống.

- Loãng xương thường xảy ra khi dùng liều cao, kéo dài.

- Ở bệnh nhân lớn tuổi, phụ nữ sau mãn kinh, các bệnh có liên quan đến mất chất xương như viêm khớp dạng thấp là những yếu tố nguy cơ cao gây loãng xương khi dùng cortico-steroid.

- Cortico-steroid gây loãng xương còn do ức chế các hormon sinh dục như estrogen, testosterone gây ảnh hưởng đến chuyển hoá xương.

- Cortico-steroid làm giảm hấp thu canxi từ ruột gây cường cận giáp trạng thứ phát làm tăng hoạt động của hủy cốt bào, ức chế tạo cốt bào. Dự phòng loãng xương do cortico-steroid có thể cho canxi phối hợp với vitamin D. Dùng estrogen cho phụ nữ sau mãn kinh, androgen cho nam giới, có thể dùng biphosphonat để đề phòng và điều trị loãng xương do cortico-steroid.

+ Nhiễm khuẩn:

Khi thiếu hụt cortico-steroid sẽ làm cho người bệnh dễ bị tổn thương tổ chức nặng, thậm chí nguy hiểm đến tính mạng khi bị nhiễm khuẩn vì rối loạn đáp ứng viêm. Ngược lại, khi quá nhiều cortico-steroid (dùng liều cao kéo dài, cường chức năng thượng thận) dẫn đến ức chế phản ứng viêm, ức chế miễn dịch làm tăng tỉ lệ và tăng mức độ nặng do nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn trong quá trình điều trị phụ thuộc liều lượng, thời gian dùng thuốc.

- Liều prednisolon 2 - 10 mg/ngày rất ít khi gây biến chứng nhiễm khuẩn.

- Nếu liều prednisolon từ 20 - 60 mg/ngày (tổng liều > 700 mg) làm giảm cơ chế thích ứng bảo vệ, tăng nguy cơ nhiễm khuẩn sau 2 tuần điều trị. Những vi khuẩn như vi khuẩn lao, các Mycobacteria, Pneumocystis carinii và nấm là những tác nhân hay gặp gây bội nhiễm khi dùng cortico-steroid. Ngoài ra, bệnh nhân có thể bị nhiễm khuẩn gây mủ cấp tính như: áp xe, nhiễm khuẩn huyết. Nhiễm virus không phải là vấn đề lớn khi dùng cortico-steroid trừ nhiễm virus Herpes.

- + Suy tuyến thượng thận:

- Khi dùng cortico-steroid liều cao kéo dài gây ức chế trục đồi thị- tuyến yên- tuyến thượng thận và có thể gây suy tuyến thượng thận thứ phát.

- Suy tuyến thượng thận có thể xảy ra khi dùng prednisolon liều 20 - 30 mg/ngày, kéo dài > 5 ngày.

- Chức năng trục đồi thị- tuyến yên- tuyến thượng thận có thể phục hồi nhanh sau khi ngừng thuốc. Nhưng ở bệnh nhân dùng thuốc kéo dài có khi phải sau 12 tháng mới hồi phục chức năng của hệ trục tuyến trên.

Những bệnh nhân dùng liều prednisolon > 20mg/ngày kéo dài trên một tháng đều có khả năng bị suy tuyến thượng thận với các mức độ khác nhau.

Thời điểm xuất hiện suy chức năng tuyến thượng thận hay xảy ra khi bắt đầu giảm liều thuốc. Nguy cơ cao gây suy thượng thận cấp ở bệnh nhân đang dùng cortico-steroid là khi có các stress như gây mê, phẫu thuật, chấn thương, nhiễm khuẩn cấp tính. Trong tình huống này đôi khi phải tăng liều cortico-steroid hoặc dùng hormon kích thích tuyến thượng thận (ACTH).

- + Hội chứng cai thuốc:

- Thiếu hụt cortico-steroid điển hình ở trong cơn khủng hoảng kiểu Addison, biểu hiện: sốt cao, buồn nôn, nôn, tụt huyết áp, giảm glucoza máu, tăng K⁺, giảm Na⁺. Ngoài ra còn có thể gặp các triệu chứng khác như đau lan toả các cơ, khớp, đau đầu, chán ăn. Tình trạng hội chứng cai thuốc xuất hiện khi giảm liều nhanh. Tình trạng bệnh diễn biến xấu đi. Định lượng nồng độ cortisol trong máu thường không tương ứng với mức độ biểu hiện lâm sàng.

Khi có hội chứng cai thuốc cần phải tăng liều thuốc, sau đó giảm liều từ từ và thận trọng.

Nếu dùng liều prednisolon > 40mg/ngày, khi cần giảm liều có thể giảm 10mg trong vòng một tuần.

Nếu dùng liều prednisolon 20 - 40mg/ngày có thể giảm 5mg trong vòng một tuần.

Dùng prednisolon cách ngày là biện pháp để giảm tổng liều thuốc trong đợt điều trị (hay dùng cho bệnh nhân luput ban đỏ hệ thống; nhưng ít kết quả với bệnh nhân viêm khớp dạng thấp vì các triệu chứng có thể xấu đi ngay sau khi dùng liều cách ngày).

Khi sử dụng cortico-steroid cần phải cân nhắc chỉ định và chống chỉ định, dự phòng các tác dụng phụ liên quan đến cả tình trạng thiếu hụt nồng độ cortico-steroid trong máu và tình trạng dùng liều cao kéo dài các cortico-steroid.

CHƯƠNG IV

BỆNH NỘI TIẾT, CHUYỂN HOÁ

BƯỚC TUYỂN GIÁP ĐƠN THUẦN

(Simple goiter)

1. ĐẠI CƯƠNG.

1.1. DANH PHÁP:

+ Bướu tuyến giáp đơn thuần gọi tắt là bướu tuyến giáp có chức năng bình thường hay bướu tuyến giáp lành tính, đôi khi quen gọi một cách ngắn gọn là bướu cổ.

+ Bướu tuyến giáp đơn thuần dùng để chỉ sự tăng khối lượng của tuyến giáp bất kể do nguyên nhân gì.

+ Tuyến giáp to lan toả, mặc dù đôi khi một thùy có thể to hơn so với thùy kia. Bướu tuyến giáp lan toả được gọi tắt là bướu tuyến giáp.

+ Bướu tuyến giáp có nhân (một hay nhiều nhân) sẽ được gọi là bướu tuyến giáp thể nhân.

+ Bướu tuyến giáp có thể bẩm sinh hoặc mắc phải.

+ Bướu tuyến giáp đơn thuần bao gồm: bướu cổ địa phương hoặc bướu cổ tản phát:

- Bướu cổ địa phương (endemic goiter) để chỉ những trường hợp tuyến giáp to lan toả hay khu trú khi ở một địa dư nhất định có > 10% dân số hoặc > 5% học sinh tiểu học bị mắc bệnh.

- Bướu cổ tản phát (sporadic goiter) xuất hiện ở những người ngoài vùng bướu cổ địa phương, hậu quả của các yếu tố không mang tính chất quần thể.

1.2. DỊCH TỄ HỌC:

Hiện nay tỉ lệ số dân bị bướu cổ ngày càng tăng do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Thiếu hụt iod là nguyên nhân quan trọng ở những vùng có bệnh bướu tuyến giáp địa phương. Sự thiếu hụt iod ngoài việc gây bướu tuyến giáp còn dẫn tới nhiều biến chứng nặng nề khác mà gần đây gọi là những rối loạn do thiếu iod (iodine deficiency disorders-IDD).

Ước tính hiện nay có gần một tỉ người trên thế giới (tương ứng với 20% dân số nói chung) có nguy cơ rối loạn do thiếu iod, trong số này có khoảng 200 - 300 triệu người bị bướu giáp do thiếu hụt iod.

Tại Việt Nam có 9 - 10 triệu người có nguy cơ bị rối loạn do thiếu hụt iod trong đó bướu cổ địa phương chiếm 16,2 - 55,2%.

Trong số những người bị rối loạn do thiếu iod và trong số dân sống ở vùng có rối loạn do thiếu hụt iod có khoảng 1 - 8% bị đần độn.

1.3. NGUYÊN NHÂN BƯỚU TUYẾN GIÁP ĐƠN THUẦN:

+ Thiếu hụt iod trong đất và nước: là nguyên nhân quan trọng ở vùng bướu cổ địa phương. Sự thiếu hụt này gây lên tình trạng gọi là rối loạn do thiếu iod. Người dân sống trong vùng bướu cổ địa phương thường có nồng độ iod niệu < 10,0 µg/dl.

+ Rối loạn trong quá trình sinh tổng hợp hormon tuyến giáp:

Do tổng hợp hormon không đầy đủ, hoặc thải trừ quá mức do một số bệnh gây nên như trong hội chứng thận hư. Nếu nhu cầu về hormon tuyến giáp tăng lên gây ra thiếu hụt tương đối.

+ Các yếu tố miễn dịch: người ta đã xác định được trong cơ thể một số người có kháng thể kích thích tuyến giáp làm tăng khối lượng song không làm thay đổi khả năng sinh tổng hợp hormon tuyến giáp (Thyroid growth immunoglobulin - TGI hay Thyroid growth antibody - TGA).

+ Do dùng một số loại thức ăn và thuốc:

Trong các rau củ thuộc họ cải (Brassica) như củ cải, bắp cải có chứa goitrin hay progoitrin có khả năng ức chế sự gắn kết iod vào tyrosin, do đó ngăn cản sự tạo ra các tiền chất của T₃, T₄; trong vỏ sắn (khoai mì) có chứa độc tố gốc thioxyanat (CNS) có thể gây bướu cổ. Một số loại thuốc: muối của lithium, kháng giáp tổng hợp, aminodarone, benzodiarone, thuốc cản quang... gây rối loạn chuyển hoá iod.

1.4. CƠ CHẾ SINH BỆNH HỌC:

Sự giảm sút iod vô cơ dẫn đến sự suy giảm tổng hợp hormon tuyến giáp, gây phản ứng tăng tổng hợp TSH. Khi đó tác dụng tăng khối lượng đối với tuyến giáp của TSH vượt trội hơn so với tác dụng tăng tổng hợp hormon tuyến giáp. Chính vì vậy mà bệnh nhân có bướu tuyến giáp to nhưng chức năng tuyến giáp vẫn bình thường. Tuy vậy nếu bệnh nặng, nồng độ TSH tiết ra nhiều vượt quá khả năng bù trừ của cơ thể, bệnh nhân sẽ vừa có bướu tuyến giáp to vừa có thể suy giáp. Tương tự, nếu tuyến giáp to do sự có mặt của các kháng thể chỉ có tác dụng kích thích sự tăng trưởng nhu mô tuyến giáp chứ không kích thích sự tăng tổng hợp hormon T₃, T₄, thì chức năng tuyến giáp vẫn bình thường trong khi bướu tuyến giáp to.

Tóm lại: ở bệnh nhân bướu tuyến giáp đơn thuần có nồng độ TSH tăng, còn nồng độ T₃, T₄ vẫn bình thường hoặc chỉ giảm khi đã có suy tuyến giáp.

1.5. MÔ BỆNH HỌC:

Ban đầu tuyến giáp phì đại, cường sản và tăng sinh mạch máu đều nhau giữa các chiều, sau đó tuyến giáp sẽ bị biến dạng. Bệnh tồn tại lâu dài làm cho tuyến giáp to thay đổi về hình dáng, cấu trúc. Tuyến giáp có thể dính với các tổ chức xung quanh hoặc bên trong có chứa các keo colloid. Tổ chức xơ hoá có thể phân chia tuyến thành nhiều nhân trông giống các u thực sự (adenoma). Có thể xuất hiện những vùng chảy máu hoặc canxi hoá không đều.

2. LÂM SÀNG.

+ Bướu tuyến giáp đơn thuần hay xảy ra ở phụ nữ do chịu ảnh hưởng của các giai đoạn thay đổi sinh lý (đây thì, thai sản, mãn kinh).

+ Dấu hiệu lâm sàng chủ yếu của bệnh là bướu tuyến giáp to dần. Tuyến giáp to có thể do bệnh nhân hoặc người xung quanh, hoặc khi khám sức khỏe nói chung tình cờ phát hiện. Bình thường trọng lượng tuyến giáp ước chừng 25 - 30gr, khi trọng lượng >35 gr thì gọi là bướu tuyến giáp, hay nói cách khác tuyến giáp thường to vượt $\geq 20\%$ so với khối lượng bình thường của nó. Tùy độ lớn của bướu tuyến giáp mà xác định độ to theo cách phân loại. Có nhiều cách phân loại, song phân loại đơn giản, dễ áp dụng là phân loại của Tổ chức Y tế thế giới.

Bảng 4.1: Phân loại độ lớn của tuyến giáp theo Tổ chức Y tế thế giới.

| ĐỘ | ĐẶC ĐIỂM |
|-----|--|
| 0 | Không sờ thấy bướu tuyến giáp. |
| IA | Bướu sờ nắn được: mỗi thùy tuyến giáp to hơn đốt 1 ngón cái của người bệnh nhân. |
| IB | Bướu sờ nắn được: khi ngửa đầu ra sau nhìn thấy tuyến giáp to. |
| II | Bướu nhìn thấy được: tuyến giáp to, nhìn thấy ở tư thế bình thường và ở gần. |
| III | Bướu lớn làm biến dạng cổ: bướu tuyến giáp rất lớn, nhìn thấy dù ở xa. |

Bảng 4.2: Phân loại độ lớn của tuyến giáp theo Viện hàn lâm Y học Liên Xô (cũ)

| ĐỘ | ĐẶC ĐIỂM |
|-----|--|
| 0 | Tuyến giáp không sờ thấy được. |
| I | Tuyến giáp to sờ được khi nuốt đặc biệt vùng eo tuyến. |
| II | Tuyến giáp to sờ được, nhìn thấy được khi nuốt. |
| III | Tuyến giáp to nhìn thấy được. |
| IV | Tuyến giáp to vượt qua cơ ức-đòn-chũm. |
| V | Tuyến giáp rất to chèn ép vào các tổ chức xung quanh. |

+ Bướu to có thể gây chèn ép vào khí quản, thực quản. Nếu tuyến giáp to nằm ở sau xương ức có thể chèn ép trung thất trên với dấu hiệu phù áo khoác ở mặt, chóng mặt, ngất (dấu hiệu Pemberton).

Tuyến giáp rất ít khi chèn vào dây thần kinh thanh quản, nếu có cần phải nghĩ đến ung thư.

Chảy máu cấp tính vào các nang tuyến giáp gây đau, sưng nề vùng cổ và xuất hiện các dấu hiệu do chèn ép.

+ Da trên bề mặt bướu bình thường, sờ không đau, mặt có thể nhẵn (nếu là bướu lan toả) hoặc gồ lên (nếu là đơn nhân hoặc đa nhân). Mặt độ tuyến có thể mềm, chắc, đàn hồi. Không có dấu hiệu của bướu mạch (sờ không có rung miu, nghe không có tiếng thổi tại tuyến).

Đa số các trường hợp không có các triệu chứng cơ năng. Ở những bệnh nhân có bướu đa nhân tồn tại lâu có thể xuất hiện cường giáp kể cả bướu đa nhân địa phương và tản phát (hiện tượng iod-Basedow: iod-Basedow phenomenon).

Đối với những vùng thiếu iod nặng, bướu tuyến giáp có thể kết hợp với suy chức năng tuyến giáp ở các mức độ khác nhau.

Chúng đần độn (cretinism) trên cả người có bướu hoặc không có bướu tuyến giáp to, xuất hiện ngày càng nhiều trong trẻ em ở những nơi có bướu cổ địa phương.

3. CẬN LÂM SÀNG.

- + Xét nghiệm sinh hoá máu: không có thay đổi đặc hiệu.
- + Nồng độ hormon giáp bình thường.
- + Độ tập trung ^{131}I của tuyến giáp bình thường. Nếu là bướu tuyến giáp to do háo iod thì độ tập trung sẽ cao, không có góc thoát.
- + Xạ hình và siêu âm tuyến giáp cho biết về kích thước, hình thể, vị trí của bướu giáp, ngoài ra còn cho biết về tính đồng nhất hay không đồng nhất của bướu giáp. Bướu tuyến giáp lạc chỗ chỉ có thể phát hiện được nhờ xạ hình.
- + X quang: chụp vùng cổ, ngực để tìm các dấu hiệu di lệch của khí quản hoặc bướu tuyến giáp phát triển xuống trung thất.

4. TIẾN TRIỂN, BIẾN CHỨNG.

- + Nếu bướu tuyến giáp mới phát có thể tự khỏi hoặc khỏi sau điều trị.
- + Bệnh có thể ổn định trong một thời gian rất dài. Tuy vậy, nếu có các yếu tố thuận lợi thúc đẩy bệnh như: thay đổi sinh lý của phụ nữ, thay đổi nơi cư trú, nhiễm khuẩn, căng thẳng tâm lý... có thể gây ra những biến chứng.
 - Biến chứng cơ học: chèn ép tĩnh mạch gây tuần hoàn bàng hệ nhất là khi bướu tuyến giáp chìm phát triển vào trung thất trước trên; chèn ép khí quản, dây thần kinh quặt ngược, thực quản gây khó thở, nói khàn và khó nuốt.
 - Nhiễm khuẩn: viêm tuyến giáp (strumite).
 - Chảy máu tuyến giáp do loạn dưỡng.
 - Biến chứng về chức năng tuyến: cường tuyến giáp hoặc suy chức năng tuyến giáp.
 - Ung thư hoá.

5. ĐIỀU TRỊ.

5.1. MỤC ĐÍCH VÀ CƠ SỞ CỦA ĐIỀU TRỊ BỆNH BƯỚU CỔ:

+ Điều trị bệnh bướu cổ nhằm mục đích giảm kích thước của bướu, giữ cho chức năng tuyến giáp luôn ở trạng thái bình thường.

+ Cơ sở cho việc điều trị là ức chế giải phóng hormon TSH của tuyến yên, bởi vì việc tiết TSH được điều chỉnh bằng đáp ứng feedback của nồng độ hormon tuyến giáp.

+ Liệu pháp được chọn phụ thuộc vào loại bướu giáp (lan toả, nhân); thời gian tồn tại bướu (mới, đã có lâu).

5.2. THUỐC VÀ CHẾ PHẨM ĐƯỢC CHỌN CHO ĐIỀU TRỊ:

Với mục đích điều trị bệnh nhân bướu cổ, có thể sử dụng các thuốc và chế phẩm:

+ Tinh chất tuyến giáp.

+ Thyroglobulin.

+ Levothyroxine.

+ Liothyronine.

+ Liotrix: thuốc kết hợp bao gồm iodide kali hoặc là muối natri của levothyroxine và iodide kali (100 µg L-T₄ + 100µg iodine) là những chế phẩm thích hợp sử dụng trong điều trị.

Bảng 4.3: So sánh đặc điểm các loại chế phẩm có chứa hormon giáp.

| TÊN THƯỜNG DÙNG | BẢN CHẤT | ĐẶC ĐIỂM DƯỢC LÝ | NỒNG ĐỘ HORMON/VIÊN |
|----------------------|---|--|--|
| Tinh chất tuyến giáp | Tuyến giáp không có mỡ và khô (thường là của lợn) | Iod chứa 0,17 - 0,23 % | Khó xác định chính xác |
| Thyroglobulin | Cao làm sạch từ tuyến giáp của lợn | Nồng độ iod tương ứng với tinh chất tuyến giáp | Khó xác định chính xác |
| Liothyronine | Muối của Na ⁺ L-T ₃ tổng hợp | Tinh khiết | 5 - 50 µg |
| Levothyroxine | Muối của Na ⁺ L-T ₄ tổng hợp | Tinh khiết | 25 - 300 µg (Mỹ) 50 - 150 µg (châu Âu). |
| Liotrix | Hỗn hợp L-T ₄ L-T ₃ với tỉ lệ 4/1 | Tinh khiết | 100 : 25 µg |

L-T₄ hấp thu tới 60 - 80%; thải theo phân 30 - 40%. Mặc dù L-T₃ rất tinh khiết nhưng thời gian bán hủy ngắn và nếu sử dụng L-T₃ thường làm tăng đáp ứng không có lợi của các cơ quan đích như rối loạn nhịp tim, cơn đau thắt ngực.

5.3. LIỀU LƯỢNG, CÁCH DÙNG VÀ THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ:

Tùy thuộc loại thuốc sử dụng mà dùng với liều lượng khác nhau. Cho thuốc với liều thích hợp để đưa nồng độ TSH huyết thanh hạ xuống dưới mức bình thường (nồng độ TSH đo bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ siêu nhạy); nồng độ T₄ và FT₄ bình thường hoặc hơi cao hơn mức bình thường; nồng độ T₃ và FT₃ bình thường.

Để ức chế sự tiết TSH thường dùng liều 1,7 - 2,5µg/kg/ngày ở người lớn đối với cả 2 giới.

Bảng 4.4: Liều lượng trung bình của các thuốc có hormon giáp.

| TÊN THUỐC | LIỀU LƯỢNG/NGÀY |
|----------------------|-----------------|
| Tinh chất tuyến giáp | 65 mg |
| Thyroglobulin | 65 mg |
| L-Thyroxine | 100 µg |
| Liothyronine | 25 µg |

Tuy vậy tùy thuộc vào tuổi, giới, thể trạng cần phải điều chỉnh liều cho thích hợp.

Bảng 4.5: Liều đề xuất L-T₄ tùy theo tuổi, giới, thể trạng.

| ĐỐI TƯỢNG | LIỀU LƯỢNG µg/kg | KHẢ NĂNG ỨC CHẾ |
|--------------------------------|------------------|------------------|
| Người lớn bình thường | 1,7 - 2,5 | (+) |
| Trên 60 tuổi | 1,2 - 2,0 | (-) |
| Phụ nữ có thai hoặc cho con bú | 2,0 - 3,0 | (+) |
| Trẻ sơ sinh | | |
| 0 - 6 tháng tuổi | 8,0 - 10,0 | (-) |
| 6 - 12 tháng tuổi | 6,0 - 8,0 | (-) |
| Trẻ em | | |
| 1 - 5 tuổi | 3,5 - 5,5 | (+) nếu bấu nhân |
| 6 - 10 tuổi | 2,5 - 3,5 | (+) nếu bấu nhân |
| 11 - 16 tuổi | 2,0 - 3,0 | (+) nếu bấu nhân |

Dùng liều ban đầu thấp sau đó tăng dần để đạt được mục đích điều chỉnh nồng độ hormon T₃, T₄ và TSH.

Phụ thuộc vào dược động học của thuốc, khi dùng L-T₄ đường uống một lần trong ngày sẽ duy trì được nồng độ T₄ huyết thanh ở mức tương đối hằng định trong suốt 24h, mà đỉnh tác dụng của thuốc sẽ rơi vào từ giờ thứ 2 đến giờ thứ 8 kể từ khi uống.

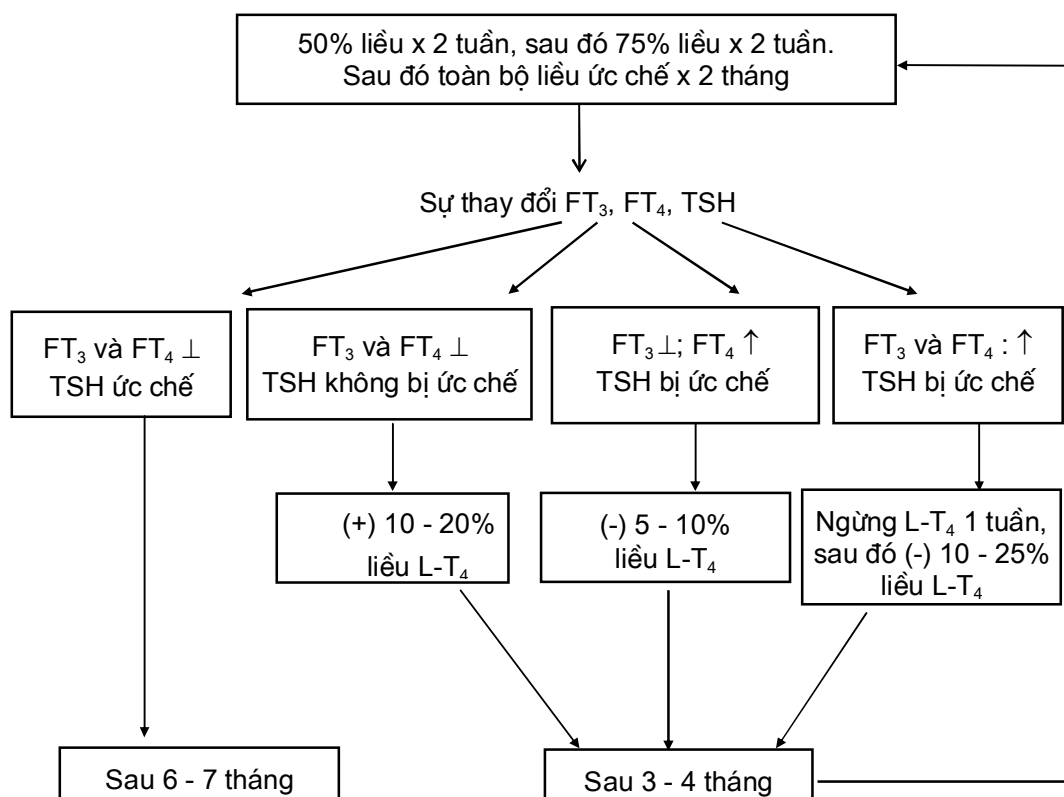
Do có quá trình khử iod để chuyển ngược T₄ về T₃, vì vậy nồng độ T₃ toàn phần và tự do trong huyết thanh tiếp tục duy trì ở mức tương đối hằng định lâu hơn 24 h, song nói chung vẫn ở trong giới hạn bình thường.

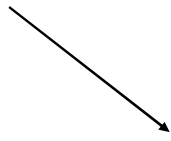
Khi dùng L-T₄ để điều trị bướu giáp, sẽ làm cho kích thước của tuyến giáp giảm đi nhờ tác dụng ức chế tiết TSH của thùy trước tuyến yên-yếu tố chủ yếu gây tuyến giáp to. Do vậy, nên dùng liều sát với liều gây nhiễm độc để có thể duy trì nồng độ T₄ cao hơn giới hạn bình thường. Cần phải theo dõi thường xuyên tác dụng của liều điều trị dựa vào triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm.

Điều trị đạt hiệu quả khi nồng độ TSH huyết thanh ở dưới mức bình thường, nồng độ T₄ toàn phần và tự do bình thường hoặc hơi cao hơn mức bình thường, nồng độ T₃ toàn phần và tự do ở mức bình thường.

Tóm lại: tùy thuộc vào sự thay đổi nồng độ các hormon T₃, T₄, FT₃, FT₄, TSH cần phải tăng hoặc giảm liều thuốc điều trị cho thích hợp.

Các tình huống cần tăng hoặc giảm liều có thể được tóm tắt theo sơ đồ sau đây:





Theo dõi FT₃, TSH

Sơ đồ 4.1: Đánh giá liều ức chế TSH của L-T₄ (theo Benvenca S. và cs 1997)

Chú thích:

⊥ : nồng độ bình thường.

↑ : nồng độ tăng.

(+) ; (-) : tăng, giảm % liều.

5.4. TÁC DỤNG PHỤ VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Bảng 4.6: Tác dụng phụ của liệu pháp L-T₄.

| TÁC DỤNG PHỤ | SỰ THƯỜNG GẶP |
|--------------------|---------------|
| - Hồi hộp | Hay gặp |
| - Nhịp nhanh | Hiếm gặp |
| - la lỏng | Hiếm gặp |
| - Tăng tiết mồ hôi | Hay gặp |
| - Mất ngủ | Hiếm gặp |
| - Nóng bức | Hay gặp |
| - Chuột rút | Hiếm gặp |
| - Mệt mỏi | Hiếm gặp |
| - Sút cân | Hay gặp |
| - Tăng cân | Rất hiếm |
| - Loãng xương | Hiếm gặp |
| - Cơ đau thắt ngực | Rất hiếm |
| - Rối loạn nhịp | Hiếm gặp |
| - Đau đầu | Hiếm gặp |
| - Mọc lông ở người | Rất hiếm |
| - Dị ứng | Rất hiếm |

Chống chỉ định của liệu pháp L-T₄.

- Con đau thắt ngực.
- Nhồi máu cơ tim.
- Thiếu máu cơ tim.
- Cường chức năng tuyến giáp.
- Bệnh lao giai đoạn hoạt động.
- Bệnh đần địa phương.
- Loãng xương.
- Tuyến giáp to và/hoặc với chức năng tự chủ.

5.5. KẾT HỢP GIỮA IOD VÀ L-T₄:

Dùng phối hợp 2 loại iod và L-T₄ hiện nay được sử dụng rộng rãi để điều trị bướu cổ địa phương. Cơ sở sự phối hợp này dựa vào tác dụng bổ sung của iod và tác dụng ức chế tiết TSH của L-T₄.

Thường dùng 75µg L-T₄ + 200µg iod.

5.6. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ:

Tác dụng của phương pháp điều trị thường được đánh giá sau 8-10 tháng dùng thuốc, đánh giá bằng siêu âm hoặc khám xét. Khối lượng của tuyến giáp có thể nhỏ đi từ 40 - 60%. Hiệu quả của các biện pháp điều trị sẽ kém hơn nếu tuyến giáp to lâu ngày, xuất hiện nhân. Trong những trường hợp trên cần chọc hút bằng kim nhỏ để xác định lại chẩn đoán. Chỉ định phẫu thuật khi tuyến giáp rất to có chèn ép về cơ học, có nhiễm độc hoặc nghi ngờ ác tính.

6. DỰ PHÒNG BƯỚU CỔ ĐỊA PHƯƠNG.

Bướu cổ địa phương không chỉ là một bệnh lý của từng cá thể mà là một vấn đề sức khỏe của cả xã hội trong đó nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh liên quan đến sự thiếu hụt iod. Chính vì vậy cần phải triển khai công tác dự phòng. Dự phòng thiếu hụt iod đã được bắt đầu ở Hoa Kỳ từ năm 1917, ở Thụy Sĩ từ năm 1920 và đã thu được kết quả tốt.

6.1. PHƯƠNG PHÁP DỰ PHÒNG:

Có 3 phương pháp tiến hành dự phòng bệnh bướu cổ:

- Hoà iod vào nước uống.
- Trộn iod vào muối ăn.
- Dùng dầu có iod.

Nếu dùng 1 trong 3 biện pháp trên ít nhất sau 3 - 6 tháng thì tỷ lệ những người bị bướu cổ địa phương sẽ giảm đi.

Bảng 4.7: Phương pháp bổ sung iod tùy thuộc vào mức độ thiếu hụt.

| MỨC ĐỘ THIẾU IOD | NỒNG ĐỘ IOD NIÊU (µg/24h) | PHƯƠNG PHÁP |
|------------------|---------------------------|--|
| Nhẹ | > 50 | - Trộn iod vào muối: 10 - 25 mg/kg - Hoà iod vào nước: 50 µg/l |
| Trung bình | 25 - 50 | - Trộn iod vào muối: 25 - 50 mg/kg - Uống dầu iod (480mg); nếu < 1 tuổi 240 mg. |
| Nặng | < 25 | - Uống dầu iod (480 mg); nếu < 1 tuổi 240 mg. |

6.2. MUỐI TRỘN IOD:

Đây là biện pháp dễ thực hiện, rẻ tiền, áp dụng rộng rãi. Ở Mỹ, trung bình mỗi người dân dùng 5g muối/ngày, vì vậy trộn iod vào muối với tỉ lệ 1:10.000 tương đương với 500 µg iod/ngày. Ở các nước châu Âu dùng với liều lượng thấp hơn, tỷ lệ 1:100.000 tương đương với 50µg iod/ngày. Nhìn chung liều lượng iod dùng cho mỗi người lớn phải > 120 - 150µg/ngày. Đối với phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ em thì liều phải cao hơn nhiều. Tuy vậy cần nhớ rằng: sự tích tụ muối trong cơ thể có thể rất khác nhau giữa các cá thể, do đó cần theo dõi ảnh hưởng của muối lên huyết áp.

Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới thì cung cấp iod với liều 150 - 300µg/ngày là có hiệu quả nhất.

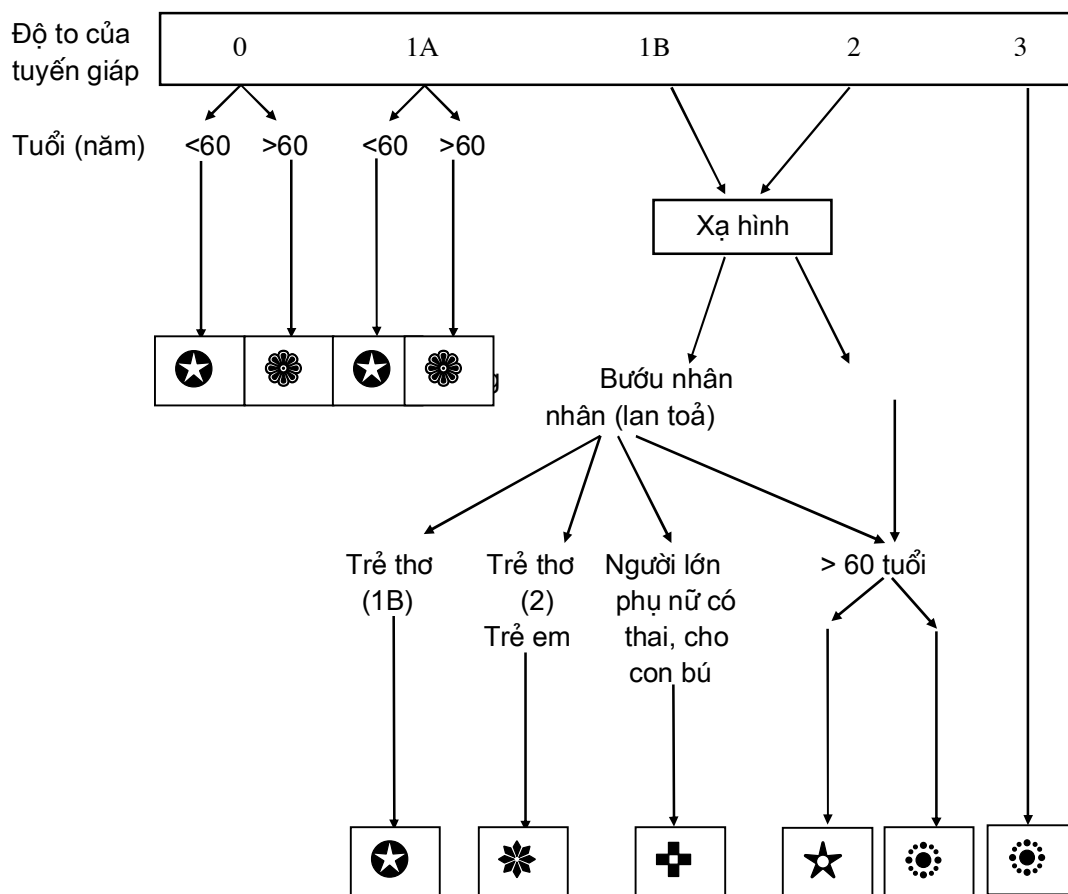
Ở Việt Nam theo chương trình phòng chống thiếu hụt iod thường trộn iodur kali vào muối với tỉ lệ 2,5 g iodur kali vào 50 kg muối ăn.

6.3. DẦU IOD:

Dầu iod được dùng với số đông những người trong vùng bấu cổ địa phương, thường dùng dầu lipiodol; 1 ml chứa 480mg iod. Nếu dùng dầu iod tiêm bắp, iod sẽ thải ra hết theo nước tiểu sau 7 năm ở người lớn, sau 2 - 3 năm ở trẻ em.

Nếu uống 1ml dầu iod (480 mg) sẽ cung cấp đủ iod từ 1 - 2 năm.

Thời gian duy trì nồng độ iod có thể ngắn hơn khi có sự bất thường về hấp thu ở những người béo hoặc do nguồn cung cấp iod ở mức thấp. Nếu dùng dầu iod đường uống thì sẽ tránh được các biến chứng có thể xảy ra như kích thích tại chỗ do tiêm.



Sơ đồ 4.2: Hướng dẫn điều trị bướu cổ địa phương tùy trường hợp cụ thể (Trimarchi F và cs - 1997)

Thái độ xử lý:



lod + L-T4



lod



Theo dõi lâm sàng



L-T4 (liều ức chế)



L-T4 (liều không ức chế)



Chẩn đoán bướu nhân

BƯỚC TUYỂN GIÁP THỂ NHÂN

(Nodular goiter)

1. ĐẠI CƯƠNG.

Tuyến giáp to có thể dưới dạng nhân, đơn nhân hay nhiều nhân (single thyroid nodular hay multinodular goiter).

Bướu tuyến giáp nhân còn gọi là nhân giáp.

Bướu tuyến giáp nhiều nhân có thể xuất hiện ngay từ đầu, hoặc trên nền một bướu to lan toả đã có sẵn còn gọi là bướu lan toả hoá nhân hay bướu tuyến giáp hỗn hợp.

Bướu tuyến giáp nhiều nhân là sự phì đại của toàn bộ tuyến giáp, trong đó xen kẽ nhiều nhân giáp. Nếu không có biến chứng thì chức năng tuyến giáp không thay đổi.

Trong số bệnh nhân có bướu tuyến giáp thể nhân thì 50% là bướu đơn nhân. Tại Mỹ, trong số các trường hợp tử vong được làm giải phẫu bệnh gặp 50% tử thi có một hoặc nhiều nhân tuyến giáp. Theo Framingham: 4,2% dân số có bướu nhân; 6,4% ở phụ nữ và 1,6% ở nam giới. Gharib H (1997) quan sát thấy có 4-7% người lớn có bướu tuyến giáp thể nhân, trong đó 95% lành tính; 85% là nhân lạnh và 50% nhiều nhân. Cũng ở Mỹ mỗi năm phát hiện được khoảng 250.000 trường hợp bị bướu tuyến giáp thể nhân, chủ yếu ở phụ nữ và những người cao tuổi.

Về nguyên nhân, sinh lý bệnh học của bướu tuyến giáp thể nhân cũng tương tự như bướu cổ đơn thuần lan toả.

2. LÂM SÀNG.

+ Đa số người bệnh bị bướu tuyến giáp thể nhân không có các triệu chứng lâm sàng. Bướu tuyến giáp có thể được phát hiện tình cờ khi khám sức khoẻ định kỳ hoặc vì một lý do nào đó hoặc bệnh nhân tự phát hiện.

+ Một số ít có thể thấy vùng tuyến giáp to ra, 2 thùy không cân xứng hoặc đột ngột có đau vùng tuyến giáp do chảy máu trong nhân.

Những nhân có đường kính ≥ 1 cm thì nhìn thẳng hoặc nhìn nghiêng đều thấy được, di động khi nuốt.

+ Sờ nắn thấy nhân có hình bầu dục hoặc tròn. Tùy theo bản chất mà mật độ của nhân sẽ khác nhau: căng cứng, chắc, cứng. Bướu nhân thường ở vị trí vùng cổ, nhưng có thể ở sau xương ức, trung thất hoặc gốc lưỡi. Các hạch bạch huyết vùng cổ thường không to.

+ Bướu nhân to hoặc phát triển nhanh có thể gây biểu hiện chèn ép vào các tổ chức xung quanh làm xuất hiện nói khàn, khó thở, khó nuốt.

3. CẬN LÂM SÀNG.

3.1. XÉT NGHIỆM HORMON:

T₃, T₄, TSH đều bình thường, cần đề phòng một nhân tuyến giáp có chức năng tự hoạt động hoặc nhiễm độc giáp nếu nồng độ TSH giảm hơn so với mức bình thường,

Có thể định lượng các kháng thể kháng microsom hoặc kháng thể kháng thyroglobulin để loại trừ bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto.

Xét nghiệm sinh hoá máu không có sự thay đổi đặc hiệu.

3.2. X QUANG TUYẾN GIÁP:

Có thể thấy các điểm canxi hoá ở bên trong nhân, thấy sự chèn ép hoặc di lệch của khí quản hay thực quản.

3.3. XẠ HÌNH TUYẾN GIÁP:

Có thể sử dụng technetium 99 (^{99m}Tc); ¹³¹I hoặc ¹²³I.

Dựa vào kết quả xạ hình; tuyến giáp thể nhân được phân chia thành 4 loại hình ảnh:

+ Nhân lạnh (cold): độ tập trung xạ của nhân ít hoặc không có (chiếm khoảng 85%).

+ Nhân ấm (warm): độ tập trung xạ của nhân giống như đậm độ xạ bình thường của tuyến giáp.

+ Nhân nóng (hot): độ tập trung xạ của nhân dày đặc, tăng hơn trên nền đậm độ xạ bình thường của tuyến giáp. Có thể xóa một phần hoặc xóa toàn bộ nhu mô còn lại của tuyến giáp tức là bướu nhân tuyến giáp có chức năng tự hoạt động (nodule autonomic).

+ Nhân không đồng nhất: độ tập trung xạ bên trong của tuyến giáp không có quy luật. Đa số các trường hợp này là bướu đa nhân.

Dựa vào đậm độ xạ của nhân có thể nghĩ đến sự thay đổi chức năng. Nhân nóng thường cường chức năng, nhân lạnh thì chức năng giảm.

3.4. SIÊU ÂM:

Dựa vào siêu âm tuyến giáp có thể ước lượng được thể tích của tuyến giáp, kích thước và đặc điểm bên trong của nhân.

Nhân có độ phân giải âm cao thì thường là nang hoặc là ổ tổn thương thuần nhất với kích thước của nhân 2 - 4mm. Dựa vào đậm độ cản âm, nhân tuyến giáp chia thành: đặc, nang và hỗn hợp.

Nhân lành tính đặc trưng bởi nang lớn, xung quanh canxi hoá, tăng cản âm.

Nhân ác tính đặc trưng bởi sự tăng cản âm không có quy luật, khối thường rắn.

Những nốt vôi hoá nhỏ gặp ở 10 - 15% trường hợp bướu nhân.

Canxi hoá ngoại vi đặc trưng cho nhân lành tính, trong khi đó canxi hoá trung tâm của nhân thường là ung thư thể nhú.

3.5. CHỌC HÚT SINH THIẾT BẰNG KIM NHỎ:

Dựa vào kết quả xét nghiệm cho phép xác định bản chất của nhân là lỏng hay đặc, lành hay ác tính. Chẩn đoán được xác định dựa vào kết quả tổ chức học (đạt 85%, còn 15% không chẩn đoán được). Chẩn đoán nguyên nhân dựa vào kết quả chọc hút sinh thiết kim nhỏ (có độ nhạy 80 - 90%; độ đặc hiệu 90 - 98%; âm tính giả 1 - 5%; dương tính giả 1 - 10%).

4. CHẨN ĐOÁN NGUYÊN NHÂN.

Căn cứ vào kết quả chụp xạ hình và tổ chức học có thể xác định được nguyên nhân.

- + Nhân ấm: ít gặp, thường là adenoma.
- + Nhân nóng: thường là adenoma lành tính.
- + Nhân lạnh: kết quả chọc hút bằng kim nhỏ nếu:
 - Nhân có dịch thì có thể là: túi máu, u nang giả có máu, u nang.
 - Nhân đặc có thể là: ung thư tuyến giáp, adenoma, viêm tuyến giáp.

5. TIẾN TRIỂN VÀ BIẾN CHỨNG.

Bướu tuyến giáp thể nhân nhát là bướu đa nhân thường diễn biến kéo dài, vì vậy cấu trúc của nó chịu nhiều sự thay đổi bởi các đợt viêm bướu giáp (strumite), túi máu, canxi hoá, xơ hoá mạnh...

Biến chứng:

- + Xuất hiện các triệu chứng cường giáp.
- + Thoái hoá ác tính của một hay nhiều nhân.

6. ĐIỀU TRỊ.

6.1. ĐIỀU TRỊ BƯỚU ĐA NHÂN HOẶC HỖN HỢP KHÔNG CÓ NHIỄM ĐỘC HORMON GIÁP:

+ Liệu pháp ức chế tiết TSH:

Mục đích của phương pháp là giảm tiết TSH xuống mức thấp trong khoảng giới hạn bình thường, do đó không hoàn toàn giống liệu pháp hormon thay thế như trong suy giáp tiên phát.

Thường dùng levothyroxine (L-T₄) hơn là T₃ để đạt được tác dụng giảm kích thích của bướu. Liều trung bình 100µg/ngày. Nếu kết hợp với iod sẽ cho kết quả tốt hơn. Nếu dùng L-T₄ kết hợp với 150 - 300µg iod/ngày thì sau 9 tháng có 58% bệnh nhân kích thích tuyến giáp giảm được 25%. Đối với tuyến giáp to lan toả

thuộc vùng thiếu iod, sau 3 tháng điều trị bằng T₄ sẽ giảm tối đa 20 - 30% khối lượng của tuyến.

Thời gian điều trị tối ưu kéo dài bao lâu rất khó xác định. Bệnh tái phát sau dùng thuốc gặp ở bệnh nhân cả vùng thiếu hoặc là đủ iod. Điều trị phải kéo dài ≥ 1 năm mới có thể nhận xét được thành công hay thất bại.

Các thuốc có thể dùng thay thế cho L-T₄ là: synthroid; levothroid, levoxyl, generic.

+ Liệu pháp xạ trị:

Điều trị bằng phóng xạ thường áp dụng cho những bệnh nhân bướu đa nhân không độc bị tái phát sau phẫu thuật hoặc từ chối phẫu thuật. Những vùng lạnh trong tuyến giáp thường không hấp thụ xạ hoặc vẫn tiếp tục phát triển sau điều trị.

Đối với bướu đa nhân không lớn, sau điều trị 12 - 24 tháng bằng ¹³¹I, khối lượng tuyến giáp giảm được 35 - 55%.

+ Phẫu thuật:

Phẫu thuật được tiến hành đối với các trường hợp: bướu phát triển nhanh, nghi ngờ ác tính, chèn ép vào các tổ chức xung quanh, chảy máu vào nang hoặc nhân gây đau, tuyến giáp rất to, bướu giáp to sau xương ức.

Biện pháp phẫu thuật: cắt gân hoàn toàn tuyến giáp. Sau phẫu thuật cần dùng thêm L-T₄ để phòng tái phát, đặc biệt đối với các trường hợp tăng TSH sau mổ hoặc cắt gân hoàn toàn tuyến giáp, hoặc đã có suy giáp.

6.2. ĐIỀU TRỊ BƯỚU ĐƠN NHÂN:

+ Bướu nhân lành tính:

Tiến hành chọc hút dịch keo trong nhân. Nếu kết quả chọc hút tế bào là viêm tuyến giáp lympho bào và để giữ nồng độ TSH ở mức thấp hơn bình thường thì cần dùng thêm L-T₄ với liều thích hợp để giữ nồng độ TSH ở mức 0,2 - 0,5mIU/lít.

+ Bướu nhân ác tính hoặc nghi ngờ ác tính:

Bướu nhân ác tính chiếm khoảng 5% các trường hợp bị bệnh bướu cổ thể nhân. Nếu carcinoma tuyến giáp thể nhú thì phải cắt bỏ gân hoàn toàn tuyến giáp và các hạch di căn nếu có. 20% có thể chọc hút nhiều lần, 25% cần phải phẫu thuật.

+ Bướu nhân không xác định được bản chất:

Số này chiếm khoảng 15% các trường hợp bị bướu cổ thể nhân; nếu chọc hút nhân nhiều lần sẽ cho kết quả tốt ở 50% trường hợp. Các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao cần phải phẫu thuật như: < 20 tuổi hoặc > 60 tuổi, nang lớn dễ tái phát, có chiếu xạ vùng cổ trong tiền sử. Các trường hợp có yếu tố nguy cơ thấp (tuổi trung niên) nang nhỏ, nhân ổn định thì nên điều trị bảo tồn.

+ Nang tuyến giáp:

Dạng bướu nang chiếm 15 - 25% các trường hợp; dịch chứa trong nang có thể từ 10 - 30ml với dịch trong suốt, vàng chanh, màu nâu. Trước hết nên chọc hút dịch một hoặc nhiều lần. Nếu nang có đường kính > 4cm thì nên phẫu thuật. Liệu pháp L-T₄ không có kết quả. Hiện nay có thể dùng dung dịch ethanol bơm vào nang để gây dính thường thu được kết quả tốt.

+ Nhân nóng:

Khoảng 5% nhân đặc có biểu hiện cường chức năng. Điều trị được tiến hành với nhân nóng nhiễm độc bằng cách chiếu xạ, phẫu thuật hoặc tiêm ethanol. Suy giáp sau phẫu thuật gặp 10 - 20% các trường hợp. Nhân độc nên dùng ^{131}I với liều 20 - 100mci phụ thuộc vào kích thước và độ tập trung ^{131}I của bướu. Suy giáp sau dùng phóng xạ gặp ở 5 - 40% các trường hợp. Có thể dùng ethanol 95% để tiêm cho những trường hợp nhân nóng với liều 2 - 4ml; 1 - 2 lần/ tuần.

+ Bướu nhân không sờ thấy:

Bướu được phát hiện nhờ các phương pháp chẩn đoán hình ảnh. Đây thường là những bướu nhỏ, đường kính <1,5cm, không có triệu chứng lâm sàng. Các bướu này có thể không cần thiết phải điều trị. Nếu cần chỉ nên chọc hút dưới siêu âm.

+ Tuyến giáp nhiều nhân:

Tuyến giáp nhiều nhân thường là không có triệu chứng và lành tính, khoảng 50% nhân sờ thấy có mật độ rắn. Đối với bướu nhiều nhân nên định lượng nồng độ T_3 , T_4 , TSH nếu nghi ngờ có cường giáp và chọc hút kim nhỏ làm xét nghiệm tế bào học.

Đối với bướu nhiều nhân có kích thước nhỏ và trung bình, nồng độ TSH bình thường, không có nhiễm độc, mà chẩn đoán tế bào học là lành tính thì cần theo dõi.

Nếu nghi ngờ ác tính hoặc đã ác tính cần phải phẫu thuật. Bướu nhiều nhân không có nhiễm độc có thể dùng phóng xạ. Nếu nồng độ TSH thấp hoặc bình thường thì có thể đây là những nhân tự chủ cần được theo dõi, chưa nên dùng L- T_4 .

BỆNH BASEDOW

(Basedow's disease)

1. ĐẠI CƯƠNG.

1.1. ĐỊNH NGHĨA:

Bệnh Basedow là bệnh cường chức năng, phì đại và cường sản tuyến giáp. Những biến đổi bệnh lý trong các cơ quan và tổ chức là do tác dụng của các hormon tuyến giáp tiết quá nhiều vào trong máu.

Hiện nay, bệnh Basedow được xác định là bệnh có cơ chế tự miễn dịch do đó có thể định nghĩa bệnh dưới dạng sau:

Bệnh Basedow là bệnh cường chức năng tuyến giáp kết hợp với bướu phì đại lan toả do kháng thể kích thích trực tiếp thụ cảm thể tiếp nhận TSH gây tăng nồng độ hormon tuyến giáp trong máu.

1.2. DANH PHÁP:

Bệnh mang nhiều tên gọi khác nhau tùy tập quán quen dùng ở từng quốc gia:

- + Bệnh Graves.
- + Bệnh Parry.
- + Bệnh bướu tuyến giáp có lồi mắt.
- + Bệnh bướu tuyến giáp lan toả nhiễm độc có/không có biểu hiện bệnh lý mắt.
- + Bệnh cường chức năng tuyến giáp miễn dịch.
- + Bệnh cường chức năng tuyến giáp tự miễn dịch.

Cần phân biệt 2 khái niệm: cường giáp và nhiễm độc hormon giáp.

- Cường giáp là tình trạng hoạt động quá mức của tuyến giáp với hậu quả là sự sản xuất hormon tuyến giáp (T_3 hoặc T_4) nhiều hơn bình thường.

- Nhiễm độc giáp là tình trạng tăng hormon tuyến giáp trong huyết tương gây nên những thay đổi ở các cơ quan và tổ chức. Danh từ nhiễm độc hormon giáp được dùng để chỉ toàn bộ các tổn hại này.

Các trạng thái lâm sàng của cường giáp phụ thuộc chặt chẽ vào các cơ chế sinh lý bệnh, tuy nhiên bệnh cảnh lâm sàng chung là tình trạng nhiễm độc hormon giáp.

2. CƠ CHẾ BỆNH SINH.

Từ khi phát hiện ra bệnh Basedow (năm 1840) đến nay đã có nhiều giả thuyết về cơ chế bệnh sinh của bệnh. Hiện nay dưới ánh sáng của miễn dịch học, người ta nhận thấy: bệnh được sinh ra là do cơ chế tự miễn dịch. Đa số các

tác giả cho rằng: đây là một rối loạn tự miễn dịch cơ quan đặc hiệu với sự xuất hiện của kháng thể kháng thụ cảm thể tiếp nhận TSH. Kháng thể này có tác dụng kích thích tuyến giáp nên được gọi là kháng thể kích thích tuyến giáp TSI (thyroid stimulating immunoglobulins) hay TSAb (thyroid stimulating antibodies), kháng thể này tác động như một chủ vận TSH (TSH agonist) làm tăng tổng hợp hormon giáp và làm tăng diễn đạt kháng nguyên tuyến giáp. Về bản chất, các TSI là những globulin miễn dịch G (IgG). Ngoài các kháng thể có tác dụng kích thích tuyến giáp, trong huyết thanh bệnh nhân Basedow còn lưu hành các kháng thể có tác dụng ức chế TSH. Cả hai loại kháng thể kích thích và ức chế tuyến giáp được gọi chung là kháng thể đối với thụ thể TSH - TSH receptor antibodies (TRAb), các kháng thể này có thể định lượng được thông qua sự ức chế gắn kết của TSH với các thụ thể của nó. Cả hai loại kháng thể này đều là các globulin miễn dịch ức chế gắn TSH - TSH binding inhibitory immunoglobulin (TBII). Có thể những tình trạng nhiễm độc hormon tuyến giáp trước đây tồn tại nay mất đi đã phản ánh tính vượt trội của các TRAb ức chế so với các TRAb kích thích. Mặt khác sự mất đi các yếu tố kích thích trong huyết thanh ở bệnh nhân nhiễm độc hormon tuyến giáp đã được điều trị cho phép nghĩ đến sự thuyên giảm hoặc ổn định lâu dài của bệnh. Sự diễn đạt lạc chỗ kháng nguyên HLA-DR trên bề mặt màng nền của tế bào tuyến giáp là điều kiện tiên quyết để khởi động bệnh tuyến giáp tự miễn.

Cơ chế bệnh sinh bệnh Basedow có thể tóm tắt theo sơ đồ sau đây:

Sơ đồ 4.3: Cơ chế bệnh sinh của bệnh Basedow (Volpe R- 1994).

Do sự thiếu hụt của cơ quan đặc hiệu về chức năng tế bào lympho T ức chế (T suppressor - Ts), các yếu tố môi trường (stress, nhiễm khuẩn, thuốc, chấn thương...) có thể là nguyên nhân giảm số lượng và chức năng Ts làm thiếu hụt tế bào lympho T ức chế cơ quan đặc hiệu, kết quả là giảm sự ức chế các quần thể của tế bào lympho T hỗ trợ trực tiếp cơ quan tuyến giáp (Th-T helper). Các lympho T hỗ trợ đặc hiệu này khi có mặt các monocyte và kháng nguyên đặc hiệu một mặt sản xuất ra γ -interferon ($IFN\gamma$), mặt khác kích thích lymphocyte B đặc hiệu sản xuất ra kháng thể kích thích tuyến giáp (TSAb). TSAb tăng tổng hợp hormon tuyến giáp và làm tăng khả năng trình diện kháng nguyên tuyến giáp, $IFN\gamma$ là nguồn gốc của hiện tượng trình diện kháng nguyên HLA-DR trên bề mặt tế bào tuyến giáp, tác dụng này sẽ tăng lên nhờ TSAb và TSH. Kết quả là các tế bào tuyến giáp trở thành các tế bào trình diện kháng nguyên, vì vậy sẽ tham gia vào kích thích các tế bào lympho T hỗ trợ đặc hiệu, duy trì mãi quá trình bệnh. Mặt khác, các hormon giáp tiết quá nhiều sẽ tác động trên tổng thể các tế bào lympho T ức chế cả về số lượng và chức năng của chúng, hơn nữa về sau sẽ kích thích các tế bào lympho T hỗ trợ.

Tuy nhiên nếu không có sự bất thường về các tế bào lympho T ức chế đặc hiệu, vòng luẩn quẩn liên tục sẽ không xảy ra.

Bệnh hay gặp ở nữ tới 80% các trường hợp, tỷ lệ bị bệnh ở nữ và nam là 9/1, thường ở phụ nữ lứa tuổi 20 - 50, hiếm gặp ở trẻ em < 10 tuổi.

3. LÂM SÀNG.

Lâm sàng của bệnh Basedow được biểu hiện bằng sự thay đổi chức năng ở nhiều cơ quan, do hiện tượng dư thừa hormon tuyến giáp trong đó các cơ quan bị ảnh hưởng rõ nét nhất bao gồm: hệ thần kinh, tim mạch, cơ, quá trình chuyển hoá. Lâm sàng của những thay đổi trên được biểu hiện bằng tình trạng được gọi là nhiễm độc giáp.

3.1. NHIỄM ĐỘC HORMON TUYẾN GIÁP:

+ Rối loạn điều hoà nhiệt: cảm giác sợ nóng, da nóng và sốt nhẹ $37,5^{\circ}\text{C}$ - 38°C . Khi khám bàn tay bệnh nhân thấy có các đặc điểm: ấm, ẩm ướt và như mọng nước - "bàn tay Basedow".

+ Rối loạn chuyển hoá: uống nhiều, khát tăng lên, có khi dẫn tới tiểu nhiều ở mức độ nào đó. Bệnh nhân ăn nhiều, mau đói, cũng có thể ăn vẫn bình thường

hoặc kém đi. Đa số gây sút cân nhanh, ở một số ít bệnh nhân nữ trẻ tuổi có khi không sút cân thậm chí tăng cân nghịch thường.

Khoảng 50% bệnh nhân có các triệu chứng rối loạn tiêu hoá: tiêu chảy không kèm đau quặn, 5 - 10 lần/ngày. Nếu là người bị táo bón thường xuyên thì sự bài tiết phân trở lại bình thường. Khi mới bị bệnh có thể có tăng tiết dịch dạ dày, với thể nặng và bệnh kéo dài có thể vô toan. Các triệu chứng tiêu hoá trên là do tăng nhu động ruột và giảm chức năng tiết của các tuyến thuộc ống tiêu hoá. Tăng tiết hormon tuyến giáp đưa đến loạn dưỡng lipid, protit trong gan, giảm hoạt tính của nhiều men gan. Bệnh nặng có thể gây giảm protein huyết tương, rối loạn tổng hợp và phân hủy cholesterol, điều động axit béo không bão hoà từ các kho dự trữ, rối loạn dinh dưỡng và thiếu oxy trong các tế bào gan. Những rối loạn trên đây cuối cùng đưa đến loạn dưỡng và xơ gan. Vàng da là tiền triệu của tình trạng loạn dưỡng cấp của gan. Các chức năng ngoại tiết của tuyến tụy cũng thường bị rối loạn, có thể gây tăng đường máu.

+ Biểu hiện tim mạch:

- Rối loạn chức năng tim mạch là những thay đổi xuất hiện sớm, rõ nét nhất khi bị Basedow. Hormon tuyến giáp ảnh hưởng đến chức năng tim mạch thông qua 3 cơ chế chủ yếu:

- . Hormon tuyến giáp trực tiếp tác động lên tế bào cơ tim.
 - . Tương tác giữa hormon tuyến giáp và hệ thần kinh giao cảm.
 - . Tác động gián tiếp lên tim thông qua sự thay đổi tuần hoàn ngoại vi và tăng tiêu thụ ôxy ở ngoại biên.
- Các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng tim mạch có thể chia thành các hội chứng sau:

. Hội chứng tim tăng động: đó là các biểu hiện hồi hộp đánh trống ngực, cảm giác nặng ngực. Nhịp tim nhanh là triệu chứng sớm nhất và hầu như bao giờ cũng có, mạch nhanh thường xuyên, kể cả lúc nghỉ và khi ngủ. Nếu mức độ nặng, mạch có thể lên tới 140 lần/phút hoặc hơn nữa. Các cơn nhịp nhanh tiến triển kiểu Bouveret, nhịp nhanh trên thất có thể gặp. Đa số là nhịp nhanh xoang nhưng có thể có loạn nhịp dưới dạng ngoại tâm thu nhĩ hoặc thất.

Tình trạng tim tăng động được biểu hiện bằng mạch căng và nảy giống như trong hở van động mạch chủ, rõ nhất là đối với động mạch cảnh và động mạch chủ bụng, mỏm tim thường đập mạnh và rất dễ nhìn thấy.

Huyết áp tâm thu có thể tăng, huyết áp tâm trương bình thường hoặc giảm làm hiệu số huyết áp rộng ra.

Nghe tim có thể thấy tiếng T₁ đánh ở mỏm tim, T₂ đánh tách đôi ở nền tim, đôi khi có tiếng thổi tâm thu cơ năng ở mỏm tim hoặc liên sườn III-IV cạnh ức trái do tăng cung lượng tim và tăng tốc độ dòng máu.

Biểu hiện tình trạng tim tăng động trên điện tim thường là : tăng biên độ của các sóng P, R, T; đoạn PQ ngắn lại, có thể xuất hiện hội chứng Wolf-Parkinson-White, tăng chỉ số Sokolow- Lyon thất trái mà không có dày thất trái.

. Hội chứng suy tim:

Rối loạn huyết động là biểu hiện thường gặp và xuất hiện sớm, nếu rối loạn huyết động nặng và kéo dài sẽ dẫn đến suy tim. Trong suy tim do bệnh Basedow cung lượng tim tăng có thể lên tới 8 - 16 lít/phút. Suy tim thường hay xuất hiện ở bệnh nhân cao tuổi hoặc đã bị bệnh tim trước khi nhiễm độc giáp. Tim to chủ yếu thất trái, tăng tỷ lệ trọng lượng tim/trọng lượng cơ thể do cơ tim phì đại. Tuy vậy do có tăng cung lượng tim nên triệu chứng suy tim trên lâm sàng thường nghèo nàn, không điển hình. Ở bệnh nhân suy tim do Basedow vẫn còn biểu hiện của hội chứng tim tăng động.

. Rung nhĩ: là một biến chứng hay gặp trong nhiễm độc giáp. Khác với rung nhĩ có nguyên nhân do các bệnh tim mạch, rung nhĩ do cường chức năng tuyến giáp có một số đặc điểm sau:

Lúc đầu chỉ là kịch phát trong thời gian ngắn sau đó tái phát nhiều lần trở nên thường xuyên.

Nếu như trước đây cho rằng rung nhĩ trong Basedow không gây huyết khối thì những nghiên cứu gần đây cho thấy không hẳn như vậy, huyết khối vẫn có thể xảy ra và có thể gây tắc mạch.

Rung nhĩ do Basedow thường gặp ở bệnh nhân cao tuổi hoặc trên nền vừa xơ động mạch, bệnh van tim, tăng huyết áp. Rung nhĩ có thể hết khi bình giáp, tuy vậy một số bệnh nhân rung nhĩ còn tồn tại cả khi đã bình giáp, nếu sau 4 tháng bình giáp mà rung nhĩ còn tồn tại thì rất khó có khả năng điều trị trở về nhịp xoang được.

. Hội chứng suy vành:

Tăng cung lượng tim lâu ngày sẽ làm cho tim phì đại, nhất là đối với thất trái và làm cho công của cơ tim tăng lên, dẫn đến tăng nhu cầu về ôxy đối với cơ tim. Dự trữ cơ tim thường là hạn hẹp vì hiệu số động-tĩnh mạch về ôxy nói chung thấp hơn nhiều so với các cơ vân khác. Tăng công của cơ tim sẽ làm cho dự trữ vành giảm, đặc biệt trên những bệnh nhân lớn tuổi đã có xơ vữa động mạch vành, làm hẹp lòng động mạch có thể gây cơn đau thắt ngực. Cơn đau thắt ngực có thể gặp kể cả khi nghỉ và gắng sức. Cơn đau thắt ngực sẽ giảm đi hoặc khỏi hẳn sau khi bệnh nhân trở về trạng thái bình giáp. Nhồi máu cơ tim trong bệnh Basedow rất hiếm gặp.

+ Thần kinh, tinh thần, cơ:

Triệu chứng thần kinh, tinh thần là những biểu hiện sớm và dễ nhận biết.

Bệnh nhân bồn chồn, tính tình hay thay đổi dễ nổi nóng, giận dữ song có thể cũng dễ xúc động. Tổn thương thần kinh trung ương được xem như một bệnh lý não do nhiễm độc hormone tuyến giáp, bệnh nhân thường đau đầu, chóng mặt, sợ ánh sáng, rối loạn giấc ngủ, tăng phản xạ gân xương, xuất hiện các phản xạ dị thường, đôi khi có liệt và teo cơ.

Bệnh nhân thường mệt mỏi cả về thể lực lẫn trí lực, khả năng lao động giảm sút, có thể kèm theo các rối loạn vận mạch: đỏ mặt từng lúc, toát mồ hôi.

Run tay tần số cao, biên độ nhỏ, thường run đầu ngón, có thể run cả lưỡi, môi, đầu, chân. Run thường xuyên không thuyên giảm khi tập trung vào một việc khác, mức độ run phụ thuộc vào mức độ của bệnh.

Biểu hiện tổn thương cơ có thể ở các mức độ khác nhau. Có thể mỗi cơ, yếu cơ, đau cơ, nhược cơ và liệt cơ. Tổn thương cơ hay gặp ở bệnh nhân nam giới, có đặc điểm tiến triển từ từ, ngày càng nặng. Có thể teo cơ đặc biệt ở các vùng cơ gốc chi (vai, đùi). Khi nhược cơ kết hợp với bệnh Basedow thì yếu cơ chủ yếu là các cơ tham gia vận động nhãn cầu, cơ nhai, nuốt và nói. Trường hợp nặng có thể liệt cơ hô hấp và là nguyên nhân gây tử vong.

Liệt cơ chu kỳ do nhiễm độc giáp thường gặp ở những thể Basedow nặng, bệnh kéo dài. Liệt thường xuất hiện đột ngột biểu hiện bằng triệu chứng mệt mỏi khi đi lại hoặc đứng lâu. Một số trường hợp liệt nhẹ ở chân, tay hoặc thân, mất phản xạ hoặc mất hoàn toàn kích thích điện. Nếu mức độ nặng có thể liệt hoàn toàn tất cả các cơ, thời gian kéo dài cơn liệt từ một vài giờ tới vài ngày và sẽ hết đi nhờ tác dụng của các thuốc kháng giáp tổng hợp. Có những cơn liệt do não, tùy bị nhiễm độc hormon tuyến giáp hoặc do giảm nồng độ kali huyết tương, có thể cắt cơn bằng phương pháp dùng kali.

Rối loạn tâm thần có thể xảy ra nhưng rất hiếm. Có thể có cơn kích động hoặc tình trạng lú lẫn hay hoang tưởng.

3.2. BƯỚU TUYẾN GIÁP:

Tuyến giáp to ở các mức độ khác nhau, thường độ II hoặc III, to ở phía trước, mặt độ mềm, bướu lan toả hoặc hỗn hợp. Thông thường thùy phải to hơn thùy trái. Không có biểu hiện của viêm, bướu có tính chất của bướu mạch: có rung miu khi sờ, khi nghe có tiếng thổi tâm thu hoặc tiếng thổi liên tục, hay gặp ở các cực trên của mỗi thùy. Bướu có thể to vòng quanh khí quản (bướu hình nhẫn) dễ chèn ép gây khó thở; có thể nằm sau xương ức, cá biệt có trường hợp nằm ở gốc lưỡi.

3.3. BỆNH LÝ MẮT DO BASEDOW (*OPHTHALMOPATHY*):

Có khoảng trên 50% bệnh nhân Basedow có biểu hiện bệnh lý mắt trên lâm sàng.

Tổn thương mắt thường ở cả hai bên, đôi khi rõ rệt hơn ở một bên so với bên kia.

+ Triệu chứng cơ năng: chói mắt, chảy nước mắt, cộm như có bụi hay vào mắt, hoặc nóng rát.

+ Triệu chứng thực thể:

- Lồi mắt: lồi mắt ở bệnh nhân Basedow có thể gặp ở bất kỳ lứa tuổi nào, thường cả hai bên, 10 - 20% trường hợp lồi mắt chỉ có một bên. Lồi mắt có thể xuất hiện ở những bệnh nhân Basedow đang có nhiễm độc hormon tuyến giáp, ở những bệnh nhân bình giáp sau điều trị bằng các thuốc kháng giáp tổng hợp, phóng xạ hoặc bằng phẫu thuật thậm chí ở cả những bệnh nhân Basedow đã suy giáp sau điều trị. Theo thống kê có khoảng 20% bệnh nhân Basedow xuất hiện bệnh lý mắt trước khi có biểu hiện cường giáp trên lâm sàng; 40% xuất hiện đồng thời và 40% xuất hiện sau khi đã bình giáp. Về tiến triển, lồi mắt có khi duy trì rất lâu ở mức độ nhẹ hoặc có thể tiến triển nặng lên nhanh, mức độ của bệnh và mức độ của lồi mắt không song song với nhau. Độ lồi mắt phụ thuộc vào yếu tố

chủng tộc và dân tộc. Độ lồi mắt sinh lý của người da vàng có thể tới 17 mm, của người da trắng: 20 mm, của người da đen: 22 mm. Độ lồi mắt trung bình của người Việt Nam là $12 \pm 1,7$ mm (Mai Thế Trạch - 1996). Lồi mắt kèm theo phù mi mắt, phù giác mạc, xung huyết giác mạc. Càng phù nhiều thì mắt càng không ấn vào được nữa.

Mô tả các bộ phận và dấu hiệu của mắt bị tổn thương, Sheikh M.(1997) đã tổng hợp:

Bảng 4.8. Đặc điểm tổn thương bệnh lý mắt do Basedow:

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> + Bộ phận mắt bị tổn thương: - Mi mắt. - Giác mạc. - Cơ ngoại nhãn. - Chứng lồi mắt. - Dây thần kinh thị giác. + Dấu hiệu hoạt động của bệnh lý mắt: - Đau ở sau nhãn cầu - Đau khi liếc mắt - Mẩn đỏ ở mi. - Phù mi. - Phù kết mạc - Nề nổi cục |
|--|

Để đánh giá mức độ tổn thương của mắt trong bệnh Basedow, người ta dùng xếp loại của Werner (American thyroid association):

Bảng 4.9. Mức độ tổn thương mắt trong bệnh Basedow.

| ĐỘ | BIỂU HIỆN |
|----|---|
| 0 | Không có biểu hiện. |
| 1 | Co cơ mi trên (dấu hiệu Dalrymple, Von Graefe). |
| 2 | Tổn thương phần mềm ở hốc mắt (phù mi mắt). |
| 3 | Lồi mắt >3mm so với bình thường. |
| 4 | Tổn thương cơ vận nhãn: cơ thẳng dưới và giữa. |
| 5 | Tổn thương giác mạc. |
| 6 | Tổn thương dây thần kinh thị giác. |

Không nhất thiết phải có sự chuyển từ độ 1 sang độ 2 rồi mới sang độ 3, 4. Các biểu hiện có thể thay đổi cùng với tiến triển của bệnh sau điều trị. Trong xếp loại này: độ 1 liên quan trực tiếp đến cường giáp, khi cường giáp đã kiểm soát

được thì nó có thể mất; từ độ 2 đến độ 6 là do sự thâm nhiễm các tế bào lympho và dịch phù của các mô, cơ ở hốc mắt và sau nhãn cầu gây ra. Nếu các cơ sau nhãn cầu bị phù nề, chúng có thể bị chèn ép vào dây thần kinh thị giác gây ra mù loà.

Sự phù nề các cơ hốc mắt có thể chứng minh được bằng xạ hình cắt lớp điện toán (CT-scanner).

- Rối loạn trương lực thần kinh của các cơ vận nhãn: do cơ cơ mi trên (cơ Muller):

- . Dấu hiệu Dalrymple: hở khe mi còn gọi là “lồi mắt giả”.
 - . Dấu hiệu Von Graefe: mất đồng tác giữa nhãn cầu và mi mắt.
 - . Dấu hiệu Stellwag: mi mắt nhắm không kín.
 - . Dấu hiệu Joffroy: mất đồng tác giữa nhãn cầu và cơ trán.
 - . Có thể có dấu Jellinek: viền sạm màu ở quanh mi mắt.
 - . Dấu hiệu Moebius: liệt cơ vận nhãn gây song thị, hội tụ của 2 mắt không đều.
- + Cơ chế sinh bệnh học bệnh lý mắt do Basedow:

Cơ chế bệnh sinh của lồi mắt trong bệnh Basedow chưa hoàn toàn được sáng tỏ. Yếu tố quyết định trong cơ chế bệnh sinh của triệu chứng này là vai trò của chất kích thích tuyến giáp kéo dài (long acting thyroid stimulator - LATS) và yếu tố gây lồi mắt (exophthalmos producing substance - EPS) được tiết ra từ tuyến yên với một lượng khá lớn.

Những rối loạn bệnh lý trong lồi mắt là phù, tăng thể tích sau nhãn cầu và tổ chức liên kết của cơ ngoài nhãn cầu, ứ đọng trong các tổ chức này các mucopolysacharit và các axit có tính hút nước mạnh (axit hyaluronic và axit chondrohytinsulfuric). Cản trở lưu thông tĩnh mạch, tăng sinh tổ chức liên kết của nhãn cầu, thâm nhiễm các tế bào lympho và tương bào (plasmocyte).

Trong tổ chức liên kết của nhãn cầu, tăng số lượng các tế bào mỡ sản xuất ra lipit dự trữ, nhưng nếu bệnh nặng thì có thể giảm số lượng tế bào mỡ. Nguyên nhân cơ bản của lồi mắt là tăng sinh thâm nhiễm, phù tổ chức sau nhãn cầu, tăng lực đẩy nhãn cầu ra phía trước và xơ hoá các cơ quan ngoài nhãn cầu (giảm lực giữ nhãn cầu ở vị trí sinh lý). Do vậy lồi mắt trở thành khó hồi phục.

Cơ chế sinh bệnh học bệnh lý mắt do bệnh Basedow đã được Volpe và Kriss minh họa bằng sơ đồ sau đây:

Sơ đồ 4.4: Lý thuyết sinh bệnh học bệnh lý mắt trong Basedow.

| | |
|---|--|
| <i>Chú thích:</i> | Ag : kháng nguyên. |
| TG : thyroglobulin. | B : lymphocyte B. |
| TGAb : kháng thể tăng trưởng tuyến giáp (thyroid growth antibody). | Ts : lymphocyte ức chế (T suppressor). Th : lymphocyte T hỗ trợ (T helper). |

Các tự kháng thể (TRAb) sau khi hình thành sẽ kết hợp với thyroglobulin tạo nên phức hợp kháng nguyên-kháng thể. Phức hợp này tới hốc mắt qua đường máu hoặc các ống bạch mạch cổ trên. Tại đó phức hợp này kết hợp với các cơ hốc mắt gây ra viêm cơ, làm cơ sở cho biểu hiện mắt của bệnh Basedow. Các lympho T hỗ trợ cũng có thể làm các kháng nguyên ở hốc mắt trở nên nhạy cảm và duy trì các triệu chứng ở mắt.

Cần phải lưu ý triệu chứng lồi mắt giả ở bệnh Basedow do khe mắt rộng, mắt sáng long lanh, nhưng độ lồi mắt bình thường. Lồi mắt có thể gặp ở người cận thị nặng, thiên đầu thống, lồi mắt bẩm sinh hoặc gia đình, lồi mắt do não úng thủy, u mắt, do các khối u của não.

Lồi mắt một bên ngoài bệnh Basedow có thể gặp do bệnh lý gây chèn ép hoặc viêm một bên nhãn cầu: u máu nhãn cầu, u tuyến lệ, viêm tổ chức nhãn cầu.

3.4. CÁC BIỂU HIỆN KHÁC:

+ Phù niêm khu trú (localized myxedema):

Hiện tượng lắng đọng glycosaminoglycans gọi là phù niêm khu trú, nó tương phản lại so với sự lắng đọng lan toả xuất hiện trong suy giáp. Sự lắng đọng này thường xuất hiện trên da ở mặt trước từ đầu gối trở xuống. Vì vậy thường gọi là phù niêm trước xương chày. Năm 1840, Von Basedow là người đầu tiên mô tả bệnh nhân nhiễm độc giáp trong đó thấy: chân to lên ở 1/3 dưới, rất nhiều mỡ tuy vậy không phải phù, các mô tế bào dường như bị nở ra, xanh lợt, ấn vào không lõm, chọc vào không có dịch chảy ra. Hình ảnh trên gọi là thể chân voi của phù niêm khu trú hay gọi là bệnh lý da do tuyến giáp.

Theo Cairns có 3 type phù niêm khu trú bao gồm:

- Phù to lan toả trước xương chày, sờ vào rắn, ấn không lõm.
- Phù có máu hoặc nhân.

- Phù thể chân voi có cả lõm và nhân.

Vùng thâm nhiễm có màu vàng hoặc tím đỏ với các lỗ chân lông giãn ra tạo nên dạng “da cam”, đôi khi có rậm lông. Trường hợp rất hiếm có thể thấy ở ngực hoặc cánh tay. Phù niêm khu trú rất hiếm gặp, chỉ gặp ở 2 - 3% bệnh nhân Basedow, đặc biệt hiếm gặp ở bệnh nhân Basedow là người châu Á trong đó có Việt Nam.

+ Bệnh to đầu chi do tuyến giáp (thyroid acropathy): đây là tình trạng phì đại chân tay, một biểu hiện lâm sàng rất hiếm gặp. Đó là hiện tượng các tổ chức lỏng lẻo bị nề lên giống như phù niêm khu trú, thường tổn thương ngón chân tay và biến dạng lớp dưới màng xương. Da trên bề mặt nơi bị tổn thương bị rối loạn sắc tố và tăng sừng hoá. Đa số bệnh nhân to đầu chi do tuyến giáp có ý nghĩa về lâm sàng giống như lồi mắt hoặc phù niêm trước xương chày. Ngón tay dài trông khi phối hợp với phù niêm trước xương chày và lồi mắt gọi là hội chứng Diamond.

Thứ tự xuất hiện thường đầu tiên là lồi mắt, thứ đến là phù niêm trước xương chày và sau cùng là to đầu chi.

+ Có vết bạch biến (vitiligo).

+ Viêm quanh khớp vai.

+ Vú to hoặc chảy sữa ở nam giới.

+ Suy tuyến sinh dục: ở phụ nữ nhiễm độc giáp mức độ trung bình và nặng có rối loạn chu kỳ kinh nguyệt, giảm ham muốn sinh dục. Bệnh nặng và kéo dài có thể teo tử cung, buồng trứng hoặc tuyến sữa, có thể xảy thai hoặc vô sinh. Nếu bệnh xuất hiện ở tuổi dậy thì sinh dục thường chậm xuất hiện kinh nguyệt và các biểu hiện sinh dục thứ phát.

+ Suy tuyến thượng thận: bệnh nặng và kéo dài dẫn đến suy giảm chức năng tuyến thượng thận. Lâm sàng biểu hiện bằng các triệu chứng vô lực, xạm da, huyết áp thấp, tăng bạch cầu lympho và mono, nồng độ androgen và glucocorticoid trong nước tiểu thấp.

+ Cường sản tuyến ức và hệ thống lympho (lách, hạch) gọi chung là “thymico-lymphatic status”, hay gặp ở bệnh nhân tuổi thiếu niên, tuổi dậy thì hoặc bệnh nhân Basedow mức độ nặng.

4. CẬN LÂM SÀNG.

+ Chuyển hoá cơ sở (CHCS) tăng > 20% so với bình thường. Phải đo đúng kỹ thuật kết quả mới đáng tin cậy.

+ Phản xạ đồ (PXĐ) gân gót: thời gian phản xạ ngắn < 240 ms (trung bình 196 ± 25 ms), ở bệnh nhân Basedow thường trong khoảng 140 - 240 ms).

+ Giảm cholesterol, tăng glucose huyết.

+ 30% trường hợp có tăng canxi huyết.

+ Định lượng hormon giáp lưu hành:

- Nồng độ iod liên kết protein tăng (PBI): > 7 mcg/100 ml (bình thường 4 - 7 mcg/100ml).

- T₄ tăng (bình thường 60 - 155 nmol/l; chú ý T₄ có thể cao nếu dùng thuốc ngừa thai).

- T₃ tăng (bình thường 1,0 - 3,0 nmol/l).

- T₄ tự do (FT₄) và T₃ tự do (FT₃) đều tăng (bình thường FT₃: 3,5 - 6,5 pmol/l; FT₄: 11 - 22 pmol/l).

+ Độ tập trung iod phóng xạ tại tuyến giáp (¹³¹I hay ¹²³I) trừ những ca đặc biệt còn lại độ tập trung các chất đồng vị phóng xạ có các đặc điểm:

- Chỉ số hấp thu ở các thời điểm đều tăng.

- Tốc độ tăng nhanh, sớm ở các giờ đầu (2 - 6 giờ).

- Sau đó giảm nhanh tạo ra “góc thoát”.

Tuy nhiên ở một số ca độ tập trung tăng và giữ nguyên hình cao nguyên. Hiện nay độ tập trung ¹³¹I là xét nghiệm phản ánh không khách quan chức năng của tuyến giáp do ảnh hưởng việc sử dụng trên phạm vi toàn quốc muối iod của chương trình quốc gia phòng chống thiếu hụt iod.

+ Mất điều chỉnh trục hạ khâu não-tuyến yên-tuyến giáp. TSH hạ rất thấp trừ trường hợp adenoma hướng giáp, bởi có sự ức chế do lượng hormon giáp quá nhiều (bình thường TSH: 0,3 - 3,5 μIU/ml).

+ Thử nghiệm Werner âm tính.

+ Thử nghiệm TRH âm tính: TSH không tăng sau khi tiêm tĩnh mạch 200 μg TRH vì tình trạng ức chế do quá nhiều hormon.

+ Xạ hình và siêu âm: chủ yếu dùng để khảo sát hình dạng tuyến giáp cho các hình ảnh khác nhau.

+ Ngày nay bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ có thể định lượng nồng độ các tự kháng thể kháng thụ thể TSH (TRAb) trong huyết thanh thông qua sự ức chế gắn kết của TSH với các thụ thể của nó. Nồng độ TRAb (+) ở 80 - 90%; (-) ở 10 - 20% bệnh nhân bị bệnh Basedow.

5. MỘT SỐ THỂ BỆNH LÂM SÀNG.

5.1. BỆNH BASEDOW Ở TRẺ EM VÀ TUỔI TRƯỞNG THÀNH:

Tuyến giáp thường to. Triệu chứng sớm của bệnh: hay quên, nhức đầu, trẻ phát triển nhanh về chiều cao và xương nhanh cốt hoá. Các triệu chứng sinh dục kém phát triển, trẻ em ít có suy tim, loạn nhịp hoàn toàn, rối loạn tiêu hoá, ít có cơn nhiễm độc giáp kịch phát, thường gặp “thymico-lymphatic status”, run tay biên độ lớn.

5.2. BỆNH BASEDOW Ở NGƯỜI CAO TUỔI:

Trước hết là những rối loạn tim mạch do tổn thương vữa xơ động mạch có trước khi bị bệnh Basedow. Bệnh nhân thường có suy tim, loạn nhịp hoàn toàn,

đau ngực do thiếu năng mạch vành. Tuyến giáp to vừa phải, các triệu chứng về mắt không rõ, run tay biên độ lớn.

5.3. BỆNH BASEDOW Ở NGƯỜI CÓ THAI:

Hay bị xảy thai, đẻ non hoặc thai chết ngay sau sinh. Thời gian đầu của thai các triệu chứng bệnh nặng lên, nửa phần sau các triệu chứng giảm đi. Sau khi sinh con và trong thời gian cho con bú bệnh có thể nặng lên.

5.4. CƠN NHIỄM ĐỘC HORMON GIÁP KÍCH PHÁT (*có bài riêng*).

5.5. THỂ BỆNH THEO TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG:

+ Thể tim: thực ra đây là những thể phức tạp của tình trạng tim mạch trong cường giáp (cardiothyrotoxicosis).

+ Thể tăng trọng lượng: gặp ở bệnh nhân nữ trẻ, với biểu hiện mất kinh nguyệt (5% các trường hợp).

+ Thể suy mòn: còn gọi là “vô cảm” hay gặp ở người già, triệu chứng lâm sàng hầu như duy nhất là gầy nhiều.

+ Thể tiêu hoá: tiêu chảy nhiều, gầy nhanh.

+ Thể thần kinh và tâm thần.

+ Giả liệt chu kỳ liên quan tới giảm kali máu.

+ Rối loạn tâm thần: biểu hiện bằng cơn kích động hoặc bằng tình trạng lú lẫn hay hoang tưởng.

+ Thể theo triệu chứng sinh hoá đặc biệt:

- Cường giáp do tăng T₃: chỉ tăng T₃, còn T₄ vẫn bình thường, chiếm 5 - 10% các trường hợp.

- Cường giáp do tăng T₄ mà T₃ vẫn bình thường, ít gặp hơn.

Trong cả 2 thể này thử nghiệm TRH đều âm tính.

6. TIẾN TRIỂN VÀ BIẾN CHỨNG.

Nếu được chẩn đoán sớm, điều trị đúng diễn biến của bệnh thường khả quan. Tuy nhiên vẫn có trường hợp diễn biến phức tạp, hay tái phát.

Mức độ nhiễm độc hormon tuyến giáp:

Baranov V.G (1977) chia bệnh Basedow thành 3 mức độ:

+ Mức độ nhẹ: nhịp tim nhanh <100 ck/phút, không có triệu chứng suy tim, sút cân <10% trọng lượng cơ thể; CHCS < 30%.

+ Mức độ trung bình:

Nhịp tim nhanh 100 - 120 ck/ phút, có thể có suy tim độ II, sút cân < 20% trọng lượng cơ thể; CHCS < 60%.

+ Mức độ nặng:

Các triệu chứng lâm sàng rầm rộ có thể có triệu chứng không hồi phục ở các cơ quan nội tạng, nhịp tim ≥ 120 ck/phút, loạn nhịp tim và suy tim độ III, IV, sút cân tới 30% trọng lượng cơ thể; CHCS ≥ 60%. Có thể có cơn nhiễm độc hormon giáp kịch phát.

7. CHẨN ĐOÁN VÀ CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT.

7.1. CHẨN ĐOÁN BỆNH:

Dựa vào các triệu chứng bệnh đã mô tả, trong đó một số triệu chứng chính là:

- + Bướu tuyến giáp lan toả (hoặc hỗn hợp).
- + Mắt lồi.
- + Nhịp tim nhanh thường xuyên.
- + Các triệu chứng về thần kinh, tinh thần và cơ.
- + Thay đổi nồng độ hormon: tăng nồng độ T_3 , T_4 hoặc FT_3 , FT_4 , giảm nồng độ TSH.
- + Tăng độ tập trung ^{131}I .
- + Tăng chuyển hoá cơ sở.

7.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT:

Một số trường hợp cần chẩn đoán phân biệt với:

- + Tình trạng giảm trương lực thần kinh tuần hoàn: nhịp tim không ổn định, chủ yếu các triệu chứng cơ năng còn nồng độ T_3 , T_4 , FT_4 , TSH, độ tập trung ^{131}I bình thường.
 - + Bướu độc thể nhân (bệnh Plummer):
Bướu giáp thể nhân, ghi xạ hình có vùng nóng, không có lồi mắt, thường gặp ở người > 40 tuổi, triệu chứng tim mạch rầm rộ.
 - + Lao phổi: những trường hợp bệnh nhân Basedow có sút cân nhanh, sốt nhẹ cần phân biệt với lao phổi. Trong lao thường có:
 - Ốn lạnh.
 - Sốt về chiều, ra mồ hôi ban đêm.
 - Triệu chứng tổn thương lao trên X quang, xét nghiệm đặc hiệu chẩn đoán lao dương tính (M.tuberculosis, AFB, Mantoux).
 - Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp bình thường.

8. ĐIỀU TRỊ.

Đến nay có 3 phương pháp điều trị cơ bản:

- + Điều trị nội khoa.
- + Phẫu thuật.
- + Điều trị bằng phóng xạ.

8.1. ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA:

Giảm nồng độ hormon tuyến giáp là mục tiêu chủ yếu của biện pháp điều trị nội khoa bệnh Basedow. Song không phải cứ khi nào làm giảm các hormon tuyến giáp cũng kéo theo sự giảm các kháng thể và một số triệu chứng lâm sàng liên quan trực tiếp với sự có mặt của kháng thể nhiều hơn là liên quan tới việc tăng nồng độ hormon tuyến giáp. Ví dụ các kháng thể gây phì đại tuyến giáp, lồi mắt

là một biểu hiện lâm sàng của bệnh Basedow có liên quan nhiều đến sự xuất hiện và duy trì của các kháng thể gây ra nó.

Điều trị tình trạng cường chức năng tuyến giáp trong bệnh Basedow nhằm 3 mục đích sau đây:

- + Làm mất các triệu chứng lâm sàng do cường chức năng tuyến giáp.
- + Duy trì ở mức bình thường nồng độ hormon tuyến giáp, hạn chế việc tăng nồng độ các kháng thể hoặc giảm đến mức thấp nhất nếu có thể được.
- + Nồng độ TSH là một chỉ số có độ nhạy cao đối với việc đánh giá tình trạng cường chức năng tuyến giáp. Duy trì nồng độ TSH huyết thanh ở mức bình thường là một mục tiêu quan trọng của quá trình điều trị bệnh.

8.1.1. Chống lại sự tổng hợp hormon giáp:

* *Thuốc kháng giáp trạng tổng hợp:*

+ Thuốc kháng giáp tổng hợp (KGTH) là dẫn chất của thionamides gồm 2 phân nhóm là:

- Nhóm thiouracil: methylthiouracil (MTU); propylthiouracil (PTU) và benzylthiouracil (BTU).

- Nhóm imidazole: methimazole, carbimazole.

+ Gốc thiocarbamide là rất cần thiết để phát huy tác dụng kháng giáp của thionamides. Tác dụng này chủ yếu là ngăn cản sự tổng hợp hormon giáp ở nhiều khâu:

- Tác dụng trong tuyến giáp:

. Ngăn cản sự iod hữu cơ hoá, tức là gắn iod với thyroglobulin.

. Ngăn sự hình thành và kết hợp của monoiodotyrosin và diiodotyrosin.

. Có khả năng làm biến đổi cấu trúc và kìm hãm sự tổng hợp của thyroglobulin.

- Tác dụng ngoài tuyến giáp:

. Ngăn cản sự chuyển T_4 thành T_3 ở ngoại vi.

. Có khả năng tác dụng ức chế miễn dịch (có lẽ cả trong và ngoài tuyến giáp).

Tác dụng kháng giáp của nhóm imidazole mạnh hơn nhóm thiouracil từ 7 - 15 lần (trung bình 10 lần) nhưng imidazole gây dị ứng nhiều hơn thiouracil. Tác dụng của imidazole dài hơn nên có thể cho uống liều duy nhất một lần/ngày khi dùng liều không cao.

Liều methimazole (30mg) duy nhất có thể kéo dài tác dụng kháng giáp hơn 24 giờ.

PTU gắn với protein mạnh hơn vì vậy ở phụ nữ có thai nó thấm qua nhau thai ít hơn, nó cũng tiết theo sữa ít nên thường an toàn hơn đối với người mang thai.

+ Liều lượng và cách dùng:

- Liều lượng thuốc điều trị thay đổi tùy theo nhóm, nói chung liều điều trị và liều độc có khoảng cách khá lớn, khá an toàn. Sử dụng nhóm nào là theo thói quen của các nước. Ở Bắc Mỹ chỉ dùng PTU viên 50 mg hoặc methimazole viên 5 - 10 mg.

Ở châu Âu lại hay dùng BTU viên 25 mg và carbimazole (neo-mercazole) viên 5mg. Một số nước châu Âu còn dùng cả MTU, thiamazole.

- Thuốc KGTH dùng với liều lượng khác nhau ở các giai đoạn điều trị:

. Giai đoạn điều trị tấn công: trung bình 6 - 8 tuần.

Khi đã chẩn đoán chắc chắn là cường giáp thì nên sử dụng ngay liều cao, liều thấp thường không có kết quả, thường phải 10 - 20 ngày sau các triệu chứng mới giảm dần, nhưng phải 2 tháng sau thì mới cải thiện rõ.

. Giai đoạn duy trì: kéo dài từ 18 - 24 tháng, ở giai đoạn này liều lượng giảm dần mỗi 1 - 2 tháng dựa theo sự cải thiện các triệu chứng.

Liều khởi đầu và duy trì cao hay thấp là tùy mức độ nặng nhẹ của bệnh và đáp ứng của từng người bệnh.

Theo Kiyoshi Hashizume và Satoru Suruki: liều ban đầu với methimazole là 30 - 60mg/ngày; PTU là 300 - 600mg/ngày, tăng hay giảm là tùy theo mức độ các triệu chứng nhiễm độc, độ lớn của tuyến giáp, nồng độ hormone tuyến giáp và TSAb.

Bảng 4.10. Liều thuốc KGTH dùng cho mức độ trung bình của bệnh Basedow (Mai Thế Trạch - 1996).

| NHÓM | HÀM LƯỢNG (mg/viên) | LIỀU TẤN CÔNG (mg/ngày) | LIỀU DUY TRÌ (mg/ngày) |
|--------------------------------|------------------------|----------------------------|---------------------------|
| PTU | 50mg | 200 - 400 | 50 - 100 |
| BTU (Basdene) | 25mg | 100 - 200 | 50 - 100 |
| Methimazole | 5mg | 30 - 45 | 5 - 10 |
| Carbimazole (Neo mercazole) | 5mg | 30 - 45 | 5 - 10 |

Giai đoạn tấn công, thuốc thường được chia đều 4 lần/ngày để giữ được nồng độ thuốc hằng định trong máu suốt 24 giờ.

Sau 6 - 8 tuần đầu của giai đoạn điều trị tấn công, nếu các triệu chứng giảm dần về mức bình thường và đạt được tình trạng gọi là bình giáp thì coi như đã kết thúc giai đoạn tấn công.

+ Tiêu chuẩn bình giáp:

- Hết các triệu chứng cơ năng.

- Nhịp tim bình thường.

- Tăng cân hoặc trở lại cân trước khi bị bệnh.

- CHCS < 20%.

- Nồng độ PBI, T₃, T₄ (FT₄) trở lại bình thường. Nồng độ TSH sẽ vẫn ở mức thấp kéo dài vài tháng khi nồng độ T₃, T₄ đã trở về bình thường.

+ Khi nào ngừng điều trị các thuốc KGTH: nếu tình trạng bình giáp được duy trì liên tục trong suốt thời gian điều trị thì sau 18 đến 24 tháng có thể ngừng. Kết quả điều trị: 60 - 70% khỏi bệnh. Có khoảng 30 - 40% bị tái phát sau khi ngừng điều trị vài tháng. Điều trị thời gian quá ngắn, hoặc không liên tục thường là nguyên nhân tái phát của bệnh.

+ Những yếu tố cho phép dự đoán tiến triển tốt là:

- Khối lượng tuyến giáp nhỏ đi.

- Liều duy trì cần thiết chỉ còn rất nhỏ (thiouracil \leq 50mg; hoặc imidazole \leq 5mg).
- Nghiệm pháp Werner (-) trở lại.
- Trong huyết thanh không còn TSI.
- Nếu ^{131}I sau 24h $<$ 30%.

+ Tác dụng phụ của thuốc KGTH:

- Dị ứng: vào ngày thứ 7 - 10 sau khi bắt đầu điều trị có thể có sốt nhẹ, mẩn đỏ ngoài da, đau khớp, chỉ cần giảm liều hoặc cho các thuốc kháng histamin, không cần ngừng điều trị. Chỉ cần ngừng khi có dị ứng rất nặng.

- Giảm bạch cầu: khoảng 0,5% có thể bị mất bạch cầu hạt xảy ra trong 3 tháng đầu điều trị. Trước khi điều trị cần thử công thức bạch cầu vì trong cường giáp chưa điều trị có thể có giảm bạch cầu là một dấu hiệu của bệnh.

Khi bạch cầu $<$ $4.10^9/l$ hoặc bạch cầu đa nhân trung tính $<$ 45% thì cần ngừng thuốc KGTH.

- Rối loạn tiêu hoá: ít gặp và thường chỉ thoáng qua. Hội chứng hoàng đản thường là do tắc mật trong gan hoặc viêm gan (thực tế rất hiếm gặp, có thể xảy ra ở những bệnh nhân thể trạng yếu). Nếu có hội chứng hoàng đản nên thay bằng liệu pháp iod, dung dịch lugol tạm thời hoặc vĩnh viễn.

+ Chống chỉ định dùng các thuốc KGTH:

- Bướu tuyến giáp lạc chỗ, đặc biệt với bướu sau lồng ngực.
- Nhiễm độc ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú.
- Suy gan, suy thận nặng.
- Bệnh lý dạ dày - tá tràng.

* *Kali perchlorat*:

Kali perchlorat có tác dụng ngăn cản iod đi vào tuyến giáp. Ngoài việc bắt giữ "iodur" tuyến giáp còn bắt một số muối khác: pertechnetat, perchlorat. Tới một liều lượng nhất định các ion này cạnh tranh, ức chế việc bắt giữ iodur. Vì vậy perchlorat kali liều cao có tác dụng chống lại quá trình tổng hợp hormon tuyến giáp. Hiện nay thuốc này ít dùng vì khó xác định liều và vì hiệu lực điều trị thấp.

* *Các muối lithium*:

Thường sử dụng là carbonate lithium với liều 600 - 1500mg/ngày.

Thuốc có tác dụng ổn định màng, giảm hoạt tính của adenylyclaze do đó làm giảm tác dụng của TSH và TSI, ngoài ra còn có tác dụng ức chế tiết hormon giáp. Tuy nhiên so với thuốc KGTH thì lithium có tác dụng thấp hơn nhiều.

Tác dụng phụ của thuốc: run tay, đái tháo nhạt do thận, tăng aldosterol, các triệu chứng nhân cách giả thể.

* *Iod*:

iod vô cơ là thuốc kháng giáp xưa nhất mà người ta biết.

Đầu tiên được Plummer (Mayo Clinic) dùng từ năm 1923 có kết quả trong bệnh Basedow.

+ Nhu cầu sinh lý bình thường của mỗi người đối với iod là 150 - 200µg/ngày. Nếu đưa vào cơ thể một lượng lớn iod $\geq 200\text{mg/ngày}$ và kéo dài sẽ gây ra hiện tượng iod-Basedow .

+ Nếu dùng iod với liều trong khoảng 5 - 100mg/ngày sẽ có nhiều tác dụng có thể dùng để điều trị bệnh Basedow. Với liều như trên iod sẽ:

- Ức chế gắn iod với thyreoglobulin dẫn đến giảm sự kết hợp mono và diiodtyrosin và hậu quả là giảm tổng hợp $T_3, T_4 \rightarrow$ hiệu ứng Wolff- Chaikoff.

- Giảm sự phóng thích hormon tuyến giáp vào máu.

- Làm giảm sự tưới máu ở tuyến giáp đưa mô giáp về trạng thái nghỉ ngơi.

- Ức chế chuyển T_4 thành T_3 .

+ Liều lượng:

- Liều tác dụng bắt đầu 5 mg/ngày, liều tối ưu 50 - 100 mg/ngày.

- Liều điều trị thông thường:

Dung dịch iod 1% $\times 20 - 60$ giọt (25 - 75,9 mg), (dung dịch lugol 1%, 1ml = 20 giọt có 25,3 mg iod).

- Cách dùng: chia làm 2 - 3 lần uống pha với sữa, nước, uống vào các bữa ăn chính.

Iod có tác dụng sớm nhưng ngắn, sau vài ngày thuốc bắt đầu có tác dụng và mạnh nhất từ ngày thứ 5 - 15. Sau đó tác dụng giảm dần, muốn có tác dụng trở lại cần có thời gian nghỉ 1 - 2 tuần.

+ Chỉ định dùng iod:

- Basedow mức độ nhẹ.

- Con cường giáp cấp: chống lại sự phóng thích hormon giáp vào máu.

- Chuẩn bị cho phẫu thuật tuyến giáp: 2 tuần trước và 1 tuần sau phẫu thuật, tác dụng giảm tưới máu và bớt chảy máu lúc mổ, làm mô giáp chắc lại.

- Bệnh nhân có bệnh lý ở gan (viêm gan).

- Có bệnh tim kèm theo, cần hạ nhanh nồng độ hormon giáp.

Ngoài dạng dung dịch iod còn được sản xuất dạng viên: bilivist viên nang 500mg, iopanoic acid (telepaque) viên nén 500 mg.

Sơ đồ 4.5: Tóm tắt cơ chế tác dụng của các thuốc tác động lên hormon tuyến giáp trong điều trị bệnh Basedow.

1. Iod liều cao, perchlorat.
2. Thionamide (thiamazol, carbimazol, PTU).
3. Lithium, iod liều cao.
4. Propranolol, steroide, PTU liều cao.

8.1.2. Chống biểu hiện cường giao cảm:

Do có những biểu hiện giống như trong cường giao cảm, nên người ta đã dùng các thuốc ức chế giao cảm nhất là thuốc chẹn β giao cảm.

+ Chẹn β giao cảm:

Propranolol (inderal, avlocardyl) ức chế hoạt động quá mức của thân kinh giao cảm, giảm nồng độ T_3 do ức chế sự chuyển T_4 thành T_3 ở ngoại vi. Với liều thông thường nó làm chậm nhịp tim mà không gây hạ huyết áp.

Liều thông dụng 40 - 120 mg/ngày chia làm 4 - 6 lần vì tác dụng của propranolol nhanh nhưng ngắn. Trong cường giáp, các thuốc chẹn β khác, không loại nào hơn được propranolol (Perlemuter-Hazard). Sau vài ngày dùng thuốc chẹn β , nhịp tim chậm lại, tình trạng bồn chồn, run tay, mồ hôi đều giảm bớt nhưng các dấu hiệu gầy, lồi mắt chưa giảm ngay.

Thuốc chẹn β chỉ có tác dụng ngoại vi mà không làm giảm được cường giáp. Vì vậy luôn luôn phải kết hợp với thuốc KGTH.

Khi chỉ định propranolon cần lưu ý các chống chỉ định của thuốc.

+ Thuốc chẹn giao cảm khác:

Khi có chống chỉ định dùng chẹn β , có thể thay bằng:

- Reserpin: 0,25mg/4 giờ.
- Guanethidin: 30mg/6 giờ.
- Ức chế kênh canxi: diltiazem 180 - 360mg/ngày chia đều 4 - 6 lần dùng khi có cơn nhiễm độc hormon giáp kịch phát với nhịp rất nhanh hoặc là tình trạng tim tăng động nặng.

8.1.3. Kết hợp thuốc kháng giáp tổng hợp với thyroxin (T_4):

Dùng thyroxin với liều 1,8 μ g/kg/ngày hoặc cao hơn kết hợp với thuốc KGTH có thể hạn chế được tác dụng phụ gây suy giáp. Việc điều trị kết hợp sẽ duy trì

được nồng độ TSH ở mức thấp (vào khoảng $0,05\mu\text{UI/ml}$) mà nếu nồng độ TSH thấp sẽ hạn chế sự kích thích tuyến giáp tổng hợp và giải phóng hormon, giảm nguy cơ bùng nổ tự kháng nguyên của hệ thống miễn dịch cùng với việc giảm hoạt tính của TRAb.

Mặt khác, nếu ngừng dùng T_4 thì nồng độ TSH huyết thanh sẽ tăng lên đáng kể, hậu quả là làm tăng TRAb thậm chí sau khi các chỉ số theo dõi khác về chức năng tuyến giáp trong quá trình điều trị bằng thuốc KGTH đã trở về bình thường.

Do đó để đề phòng tăng nồng độ TRAb, hậu quả của việc tái tăng trưởng TSH, cần tiếp tục điều trị T_4 đơn độc kéo dài 2 - 3 năm hoặc lâu hơn sau khi đã ngừng thuốc KGTH. Với sự điều trị kết hợp, nồng độ TRAb giảm ở 60 - 70% số bệnh nhân Basedow. Điều này đã nhấn mạnh tầm quan trọng về cơ chế miễn dịch của bệnh và nguy cơ tái phát sau khi đã bình giáp.

Bằng sự điều trị kết hợp, tác dụng tăng trưởng đối với tuyến giáp của cả TSH và TRAb đều bị ức chế. Các biểu hiện lâm sàng của nhiễm độc giáp giảm đi kèm theo sự giảm hoạt tính của TRAb.

Trong lâm sàng, methimazole thường được ưa dùng để kết hợp với T_4 hơn là PTU.

8.1.4. Điều trị lồi mắt:

+ Các biện pháp bảo vệ tại chỗ: đeo kính râm để tránh gió, bụi. Nhỏ thuốc chống khô mắt và viêm kết mạc, nằm đầu cao để giảm phù ở mắt.

+ Biện pháp điều trị đối với các phản ứng miễn dịch:

Các biện pháp này nhằm mục đích giảm khối lượng các mô sau nhãn cầu, làm thay đổi các phản ứng miễn dịch.

- Cortico-steroid dùng toàn thân:

Nếu dùng với liều cao thì các biểu hiện: đau mắt, chói mắt, phù quanh mi mắt, viêm kết mạc sẽ giảm đi sau 48 giờ. Chức năng các cơ vận nhãn và bệnh lý thần kinh thị giác chỉ có thể cải thiện sau vài ngày hoặc vài tuần.

Cortico-steroid dùng liều 40 - 60 mg/ngày, sau đó giảm dần liều (cứ 10 ngày giảm 10 mg), đợt điều trị 1 - 2 tháng, có khi tới 6 tháng.

Có thể dùng corticoid tiêm hậu nhãn cầu hoặc dưới kết mạc sẽ có tác dụng kéo dài.

Có thể điều trị kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch như 6-mercaptopurin, cyclophosphamid.

- Các thuốc ức chế miễn dịch khác:

Cyclosporin A ức chế đặc hiệu các lymphocyte, đặc biệt với tế bào T hỗ trợ.

Cũng có một số bệnh nhân không đáp ứng với corticoid hoặc cyclosporin A dùng đơn độc, khi đó phải dùng kết hợp.

+ Lọc huyết tương (plasmapheresis):

Phương pháp lọc để loại bớt các kháng thể đặc hiệu gây lồi mắt lưu hành trong máu.

+ Lợi tiểu:

Cho thuốc lợi tiểu để giảm phù tổ chức quanh và sau nhãn cầu: furosemid (lasix) 40 mg/ngày chia 2 - 3 lần/tuần, ăn hạn chế muối.

+ Kết hợp thuốc kháng giáp tổng hợp với T₄:

Kết hợp KGTH với T₄ có tác dụng tốt để điều trị bệnh lý mắt do Basedow bởi vì lồi mắt có liên quan rất chặt chẽ với tăng nồng độ và hoạt tính của TRAb. Nếu chỉ sử dụng thuốc KGTH đơn độc kéo dài, mặc dù nồng độ TRAb có thể giảm song quá trình lồi mắt vẫn tăng. Để đề phòng việc gia tăng kháng thể, điều quan trọng là phải điều trị bệnh lý mắt. Khoảng 80 - 90% biểu hiện bệnh lý mắt được cải thiện khi điều trị kết hợp thuốc KGTH với T₄.

+ Chiếu xạ hốc mắt:

Tác dụng của chiếu xạ hốc mắt có thể gây ion hoá và hình thành các gốc tự do, tác động lên các tế bào trung gian như macrophages, lymphocyte hoặc là thay đổi sự tạo thành các chất trung gian.

Tuy vậy kết quả chiếu xạ hốc mắt cũng rất khác nhau: 35% đáp ứng tốt; 20% đáp ứng ở mức tối thiểu; 45% không đáp ứng; 92% làm giảm được các triệu chứng phù nề các tổ chức lỏng lẻo; 85% giảm lồi mắt.

Nếu kết hợp sử dụng corticoid và chiếu xạ hốc mắt sẽ cho kết quả cao hơn.

+ Điều trị phẫu thuật bệnh lý mắt:

Trong một số trường hợp điều trị bảo tồn mang lại kết quả rất hạn chế như: bệnh lý thần kinh thị giác, không dùng được corticoid do tác dụng phụ, đau nhức hốc mắt kéo dài..., cần phải tiến hành biện pháp giảm áp lực hốc mắt bằng phương pháp tạo lỗ khuyết ở sàn dưới của hốc mắt lấy chỗ cho nhãn cầu hạ thấp xuống.

Phẫu thuật có thể nhằm vào việc sửa chữa các cơ giữ nhãn cầu bị phì đại hoặc tăng sinh để lấy lại sự cân bằng tương đối giữa các nhóm cơ.

Nếu mắt lác nhiều gây song thị cũng có thể sửa cơ để chỉnh hình và điều trị lác.

8.1.5. Điều trị phù niêm trước xương chày:

Corticoid có thể làm giảm được sự phù nề. Thuốc được dùng dưới dạng uống, tiêm hoặc bôi tại chỗ. Corticoid dùng tại chỗ cho kết quả cao, bôi 3 - 7 lần/tuần, dùng 2 - 4 đợt/tháng, liều tối đa của cả 3 phương pháp cộng lại không vượt quá 2 gam/ngày. Ngoài ra còn áp dụng băng ép để giảm phù khu trú.

Có tác giả dùng T₃ liều 200 - 500 µg tiêm vào vùng bị phù niêm sẽ làm cho vùng tổn thương mềm ra và mất đi một cách nhanh chóng.

8.2. ĐIỀU TRỊ BẰNG ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ ¹³¹I:

+ Đây là phương pháp an toàn đối với bệnh nhân > 40 tuổi, thể trạng yếu, không có bệnh tim kèm theo. Liều ¹³¹I từ 80 - 120 µCi/gam tuyến giáp (tính bằng xạ hình hoặc siêu âm). Phải căn cứ vào độ tập trung của iod phóng xạ trong 24 giờ. Công thức tính liều:

$$\text{Liều iod (}\mu\text{Ci)} = 80 - 120 \mu\text{Ci/g} \times \text{TG (gram)} \times \frac{100}{\text{Độ tập trung } ^{131}\text{I giờ thứ 24}}$$

Liều lượng 1 bức xạ tương đương 7000 - 8000 rads.

Với người có bệnh tim kèm theo hoặc cường giáp nặng, hoặc tuyến giáp quá lớn (>100g) thì nên dùng thuốc KGTH để ổn định rồi mới dùng phóng xạ. Ngừng thuốc KGTH 5 - 7 ngày sau đó đo độ tập trung ¹³¹I tuyến giáp bằng xạ hình để tính liều lượng.

Cần cho 120 - 150 μ Ci/g tuyến giáp, liều ở đây cao hơn vì bệnh nhân đã dùng thuốc KGTH.

Sau 2 tuần hoặc lâu hơn 2 - 3 tháng thậm chí sau 6 tháng kết quả mới có thể đánh giá hoàn toàn. Cần thiết có thể dùng lại lần 2, lần 3 song liều thường nhỏ hơn.

Khoảng 25% trường hợp bị suy giáp xảy ra sớm, cần phải điều trị tạm thời bằng thyroxin 0,1 - 0,2mg/ngày từ 6-12 tháng.

Nếu suy giáp xảy ra nhiều năm sau dùng iod phóng xạ thì thường là suy giáp vĩnh viễn phải điều trị thay thế suốt đời. Thời gian đầu biểu hiện mắt và cường giáp có thể tạm thời tăng.

+ Chỉ định:

- Điều trị nội khoa thời gian dài không có kết quả.
- Bệnh nhân > 40 tuổi có bướu không lớn lắm.
- Tái phát sau phẫu thuật.
- Bệnh Basedow có suy tim nặng không dùng được kháng giáp tổng hợp dài ngày hoặc không phẫu thuật được.

+ Chống chỉ định:

- Phụ nữ có thai, đang cho con bú.
- Bướu nhân, bướu sau lồng ngực.
- Hạ bạch cầu thường xuyên.

8.3. ĐIỀU TRỊ NGOẠI KHOA:

+ Chỉ định:

- Điều trị nội khoa kết quả hạn chế, hay tái phát.
 - Bướu giáp quá to.
 - Basedow ở trẻ em điều trị bằng nội khoa không có kết quả.
 - Phụ nữ có thai (tháng thứ 3 - 4) và trong thời gian cho con bú.
 - Không có điều kiện điều trị nội khoa.
- + Chuẩn bị bệnh nhân:
- Điều trị bằng thuốc kháng giáp tổng hợp sau 2 - 3 tháng để đưa bệnh nhân về trạng thái bình giáp, hoặc dùng carbimazole liều cao 50 - 60mg/ngày trong một tháng (Perlemuter-Hazard).
 - Iod: lugol cho 2 - 3 tuần trước khi mổ, corticoid 20 - 30mg/ngày trước phẫu thuật 2 - 3 tuần.
 - Nếu cho propranolol thì phải ngừng thuốc trước khi phẫu thuật 7 - 10 ngày.
- + Phương pháp mổ: cắt gần toàn bộ tuyến giáp chỉ để lại 2 - 3g ở mỗi thùy để tránh cắt phải tuyến cận giáp.
- + Biến chứng của phương pháp điều trị ngoại khoa:
- Chảy máu sau mổ.

- Cắt phải dây thần kinh quặt ngược gây nói khàn hoặc mất tiếng.
- Khi cắt phải tuyến cận giáp gây cơn tetani.
- Cơn nhiễm độc hormon giáp kịch phát có thể đưa đến tử vong.

Chuẩn bị bệnh nhân tốt trước mổ là biện pháp đề phòng xuất hiện cơn nhiễm độc hormon giáp kịch phát trong phẫu thuật.

- Suy chức năng tuyến giáp: suy chức năng tuyến giáp sớm xuất hiện sau mổ vài tuần. Suy chức năng tuyến giáp muộn xuất hiện sau mổ vài tháng.
- + Bệnh tái phát: ở những trung tâm lớn, 20% các trường hợp tái phát.
- + Tỷ lệ tử vong dưới 1%.

BỆNH VIÊM TUYẾN GIÁP

(Thyroiditis)

Viêm tuyến giáp là một bệnh hay gặp trong lâm sàng. Biểu hiện lâm sàng rất đa dạng và nhiều khi rất dễ gây nhầm lẫn với một số bệnh lý khác của tuyến giáp.

Viêm tuyến giáp xảy ra do nhiều nguyên nhân khác nhau. Dựa vào nguyên nhân và diễn biến của bệnh, viêm tuyến giáp được chia thành 3 nhóm:

- + Viêm tuyến giáp cấp tính do vi khuẩn sinh mủ hoặc nhiễm khuẩn cơ hội.
- + Viêm tuyến giáp bán cấp tính bao gồm viêm tuyến giáp tế bào khổng lồ và viêm tuyến giáp không đau (viêm tuyến giáp thâm lạng).
- + Viêm tuyến giáp mạn tính bao gồm viêm tuyến giáp tự miễn dịch (Hashimoto); viêm tuyến giáp teo (myxedema không rõ căn nguyên); viêm tuyến giáp xơ hoá (Riedel).

Các thể viêm khác nhau sẽ có biểu hiện lâm sàng khác nhau, tùy thuộc vào từng giai đoạn của bệnh, chức năng của tuyến giáp cũng có thể ở tình trạng bình giáp, cường giáp hoặc suy giáp.

Viêm tuyến giáp có thể xảy ra trên một tuyến giáp bình thường hoặc một bướu giáp có từ trước.

1. VIÊM TUYẾN GIÁP CẤP TÍNH (ACUTE THYROIDITIS).

Viêm tuyến giáp cấp tính là một bệnh tương đối hiếm gặp, có nguyên nhân được xác định rõ.

1.1. NGUYÊN NHÂN GÂY BỆNH:

+ Do vi khuẩn hoặc virus: bệnh thường xảy ra sau cúm, viêm họng, thương hàn, quai bị, viêm xoang, nhiễm khuẩn huyết, thấp khớp cấp, lao, giang mai...

Viêm tuyến giáp có thể xảy ra ngay trong thời gian nhiễm khuẩn hoặc sau nhiễm khuẩn như là một biến chứng.

- + Nhiễm độc iod, chì, oxyt cacbon.
- + Sau chấn thương tuyến giáp.
- + Không rõ nguyên nhân.

1.2. MÔ BỆNH HỌC:

Sau khi vi khuẩn hoặc virus xâm nhập vào tuyến giáp gây ra quá trình viêm lan tràn trong nhu mô tuyến và tổ chức liên kết. Tuyến giáp sưng to, phù nề do các hiện tượng xung huyết, xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính vào nhu mô tuyến giáp, nhiều nơi làm mủ, hoại tử.

Viêm mủ gây phá hủy các tổ chức xơ, sợi, tổ chức liên kết, thoái hoá trong đưa đến giảm nhu mô và chức năng của tuyến.

1.3. LÂM SÀNG:

+ Ở đa số các trường hợp quá trình viêm có thể xảy ra từ từ, song cũng có trường hợp xảy ra cấp tính.

+ Bệnh cảnh thường là nhiễm trùng: đau vùng cổ, nuốt vướng, khàn tiếng, mệt mỏi. Nhiệt độ cơ thể bình thường hoặc tăng nhẹ. Sau một thời gian có thể xuất hiện ớn lạnh, đau đầu, ra mồ hôi, nhịp tim nhanh, đôi khi buồn nôn và nôn.

+ Tuyến giáp sưng to, đau khi nuốt, ho và sờ đau lan lên tai, dưới hàm, sau cổ. Da vùng tuyến giáp hơi đỏ, nóng. Mặt bệnh nhân đỏ, hơi phù, sưng đau các hạch bạch huyết vùng cổ.

+ Đa số các trường hợp chức năng tuyến giáp bình thường, một số ít bệnh nhân có thể có cường chức năng giáp (giai đoạn đầu).

+ Bệnh thường kéo dài 3 - 6 tuần. Bệnh nặng có thể gây áp xe hoá tuyến giáp.

+ Xét nghiệm có bạch cầu tăng cao, tăng bạch cầu đa nhân trung tính, tốc độ lắng máu tăng. Có thể chọc hút tuyến giáp để chẩn đoán tế bào.

+ Biến chứng nguy hiểm là vỡ mủ vào thực quản, khí quản, trung thất.

+ Bệnh có thể kết thúc bằng hiện tượng phát triển tổ chức xơ trong tuyến giáp và có thể gây suy chức năng tuyến giáp.

1.4. ĐIỀU TRỊ:

Đa số các trường hợp viêm tuyến giáp cấp xảy ra sau viêm đường hô hấp trên do vi khuẩn, vì vậy để điều trị thường dùng penixiline G với liều cao cùng với metronidazole 500mg/mỗi 8 giờ.

Nếu bệnh mức độ nặng có thể dùng clindamycin liều cao tới 300mg, đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, cứ mỗi 6h nhắc lại một lần.

Nếu có hiện tượng đề kháng của vi khuẩn với penixiline thì có thể dùng cephalosporin như cefotaxime.

Tại chỗ có thể dùng: chườm nóng, chiếu tia cực tím.

Nếu sau một tuần dùng kháng sinh tích cực nhưng chọc hút thấy có mủ thì cần phải rạch tháo mủ, dẫn lưu và sau 6 - 8 tuần tiến hành cắt bỏ thùy viêm.

2. VIÊM TUYẾN GIÁP BÁN CẤP (subacute thyroiditis).

Viêm tuyến giáp bán cấp hay gặp 2 thể trong lâm sàng là viêm tuyến giáp tế bào khổng lồ và viêm tuyến giáp thâm lạng.

2.1. VIÊM TUYẾN GIÁP TẾ BÀO KHỔNG LỒ (*giant cell thyroiditis*):

Danh pháp tương tự: viêm tuyến giáp hạt, viêm tuyến giáp bán cấp điển hình, viêm tuyến giáp giả lao, viêm tuyến giáp de Quervaine, viêm tuyến giáp đau.

Bệnh gặp với tỷ lệ 1/5 so với bệnh Basedow và 1/15 - 20 so với viêm tuyến giáp tự miễn dịch. Phụ nữ bị bệnh nhiều hơn so với nam giới từ 3 - 6 lần. Bệnh thường gặp ở độ tuổi từ 20 - 50, rất hiếm gặp ở trẻ em và người cao tuổi. Bệnh hay gặp ở Bắc Mỹ, châu Âu, Scandinavia, Nhật Bản, các vùng khác trên thế giới rất ít gặp, đặc biệt là vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới.

2.1.1. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh:

Nguyên nhân bệnh chưa được xác định rõ. Nhiều ý kiến cho là do virus, xảy ra sau cúm, viêm họng, viêm tuyến mang tai. Bệnh xảy ra ở mùa hè thường liên quan tới enterovirus. Ở bệnh nhân viêm tuyến giáp bán cấp có thể thấy kháng thể đối với virus quai bị lưu hành trong máu, song không thể hiện bệnh quai bị trên lâm sàng và virus quai bị phát triển từ các nhu mô tuyến giáp phát hiện được nhờ

chọc hút tuyến giáp. Người ta cũng thấy có mối liên quan của viêm tuyến giáp bán cấp tính với sởi, cúm, nhiễm lạnh, adenovirut, bệnh Epstein-Barr.

Rối loạn miễn dịch đóng vai trò thứ phát, bằng chứng là đã xác định được các kháng thể lưu hành trong máu ở một số bệnh nhân bị bệnh này. Ở 44% số bệnh nhân viêm tuyến giáp xác định được kháng thể với virut. Số còn lại, viêm tuyến giáp có thể gây nên do các nguyên nhân khác.

Tự miễn dịch cũng có thể đóng vai trò trong cơ chế gây bệnh, bằng chứng là ở một số bệnh nhân có thể xác định được các kháng thể ức chế TSH ở pha nhiễm độc giáp của bệnh viêm tuyến giáp bán cấp. Tuy vậy hiện tượng trên vẫn còn đang tranh cãi.

2.1.2. Mô bệnh học:

Cấu trúc thông thường của các nang tuyến giáp bị phá hủy. Có sự hiện diện của những tế bào khổng lồ và những hạt giống như tổ chức của củ lao thâm nhiễm các lympho bào và bạch cầu đa nhân trung tính, ở giai đoạn muộn có thâm nhiễm mô sợi. Trong giai đoạn toàn phát dù tế bào bị hủy nhiều nhưng sau đó cấu trúc mô học lại trở về bình thường.

2.1.3. Lâm sàng:

Biểu hiện có thể từ từ hoặc đột ngột bằng triệu chứng đau vùng cổ, tăng nhạy cảm đối với đau vùng tuyến giáp và các triệu chứng tổn thương viêm toàn thân với biểu hiện có hoặc không có nhiễm độc giáp. Có tới 8 - 10% các trường hợp không có biểu hiện trên lâm sàng mà chỉ được phát hiện ra nhờ chọc hút tuyến giáp. Kể cả những trường hợp có đau thì đau có thể khu trú ở một hoặc cả 2 thùy tuyến giáp. Điển hình của đau do viêm tuyến giáp là đau lan ra góc hàm và tai. Có thể đau phần trên của ngực hoặc đau khi nuốt. Đau thường tăng lên khi ho, nuốt hoặc quay đầu. Ngoài những triệu chứng tại chỗ, ở nhiều bệnh nhân còn có các triệu chứng toàn thân như: mệt mỏi, đau mỏi cơ, sốt nhẹ, chán ăn.

Nếu có biểu hiện nhiễm độc giáp thì có thể có các triệu chứng về tổn thương thần kinh, run tay, không chịu được nóng, nhịp tim nhanh.

Khi khám thường thấy tuyến giáp to, đa số to thể lan toả, đôi khi to không cân xứng. Mật độ của tuyến giáp chắc, sốt dưới 40°C. Khoảng 8 - 16% bệnh nhân trước khi bị viêm đã có tuyến giáp to từ trước.

Bảng 4.11: Triệu chứng lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân viêm tuyến giáp bán cấp (T.Nicolai- 1992).

| TRIỆU CHỨNG | TỶ LỆ % |
|---|---------|
| + Tại chỗ: | |
| - Đau ở cổ. | 91 |
| - Đau ở vùng tuyến giáp: | 89 |
| . Đau phần trên cổ. | 25 |
| . Đau một bên. | 27 |
| . Đau lan từ một bên sang bên đối diện. | 38 |
| - Đau lan ra tai. | 64 |
| - Khó nuốt. | 36 |
| - Đau khi nuốt. | 52 |

| | |
|---|----|
| - Đau khi cử động đầu. | 38 |
| - Đau đột ngột ở cổ. | 18 |
| - Cảm giác cứng cổ. | 21 |
| - Nói giọng khàn. | 7 |
| - Có thể tự thấy sưng đau ở cổ. | 14 |
| + Các triệu chứng hệ thống: | |
| - Toàn thân: | |
| . Mệt mỏi. | 84 |
| . Sốt. | 46 |
| . Sút cân. | 38 |
| . Chán ăn. | 18 |
| . Có nhiễm khuẩn đường hô hấp trước đó. | 18 |
| . Ớn lạnh. | 7 |
| . Mỏi và đau cơ. | 12 |
| - Nếu có nhiễm độc giáp: | |
| . Các triệu chứng thần kinh. | 46 |
| . Vã mồ hôi. | 46 |
| . Không chịu được nóng. | 30 |
| . Nhịp tim nhanh. | 18 |
| . Ăn ngon miệng song sút cân. | 11 |
| . Run tay. | 9 |

Bảng 4.12: Các dấu hiệu hay gặp ở bệnh nhân viêm tuyến giáp bán cấp.

| DẤU HIỆU | TỶ LỆ % |
|--|---------|
| + Tại chỗ: | |
| - Tuyến giáp to 2 bên. | 45 |
| - Tuyến giáp một thùy to hơn so với bên kia. | 38 |
| - Tuyến giáp to một thùy. | 18 |
| - Mật độ tuyến giáp cứng. | 100 |
| - Tăng cảm ở vùng tuyến giáp. | 93 |
| - Không có tăng cảm. | 7 |
| + Triệu chứng hệ thống: | |
| - Toàn thân: | |
| . Diễn biến cấp tính. | 50 |
| . Diễn biến mạn tính. | 9 |
| . Thể trạng bên ngoài tốt. | 41 |
| . Sốt. | 57 |
| . Không sốt. | 43 |
| - Nếu có nhiễm độc giáp: | |
| . Tính tình thay đổi. | 46 |
| . Da nóng, ẩm. | 46 |
| . Áp lực mạch không ổn định. | 18 |
| . Run. | 16 |
| . Sụp mí, ánh mắt sáng. | 11 |

2.1.4. Cận lâm sàng:

+ Nồng độ T₃, T₄ và thyroglobulin huyết thanh có thể tăng.

Nồng độ iod trong huyết thanh và trong nước tiểu, nồng độ TSH huyết thanh giảm.

Sau giai đoạn cấp tính, nồng độ T₃, T₄ trở về bình thường đôi khi thấp hơn mức bình thường, còn nồng độ TSH tăng lên sau 2 - 4 tuần.

+ Chỉ số hấp thu ¹³¹I của tuyến giáp ở các thời điểm thấp hơn so với bình thường.

+ Chọc hút tuyến giáp thấy thâm nhiễm nhiều bạch cầu lympho và đa nhân trung tính. Có sự hiện diện của các u hạt và tế bào khổng lồ nhiều nhân.

+ Kháng thể kháng tuyến giáp dương tính ở 10 - 20% số bệnh nhân viêm tuyến giáp.

Kháng thể kháng microsom của tuyến giáp và thyroglobulin không có hoặc tăng với hiệu giá thấp.

+ Đa số bạch cầu bình thường, cá biệt có trường hợp tăng tới 18.10⁹/l; tốc độ lắng máu tăng.

+ Rối loạn chức năng của gan thường hết đi nhanh ngay trong những giai đoạn đầu của bệnh.

2.1.5. Tiến triển:

Đa số các trường hợp viêm tuyến giáp bán cấp kéo dài 2 - 4 tháng, cá biệt có trường hợp kéo dài tới một năm, 50% các trường hợp có nhiễm độc giáp với các triệu chứng chỉ kéo dài 4 - 10 tuần. Từ 10 - 20% các trường hợp bệnh ổn định sau dùng corticoid lại bị tái phát.

Một số ca nặng có thể xuất hiện suy chức năng tuyến giáp kéo dài 1 - 2 tháng.

5 - 10% các trường hợp có thể suy giáp vĩnh viễn.

2.1.6. Chẩn đoán:

Các trường hợp điển hình, việc chẩn đoán không khó khăn, chủ yếu dựa vào: đau vùng cổ lan ra góc hàm và tai, tuyến giáp sưng to, mật độ chắc. Xét nghiệm có máu lắng tăng, tăng nồng độ T₃, T₄, giảm độ hấp thu ¹³¹I của tuyến giáp. Trong trường hợp cần thiết có thể chẩn đoán bằng tế bào học tuyến giáp.

2.1.7. Điều trị:

+ Với mục đích giảm đau, chống viêm: dùng salicylate hoặc nonsteroid. Thường dùng aspirin liều lượng 2 - 4 gam/ ngày.

+ Prednisolon hoặc các loại cortico-steroid tổng hợp khác: liều bắt đầu của prednisolon 40 - 60 mg/ngày trong một tuần, sau đó giảm liều, dùng trong 4 tuần, uống một lần/ngày. Có khoảng 10% số bệnh nhân bệnh sẽ nặng hơn khi prednisolon giảm tới liều 10 - 20mg/ngày hoặc là ngay sau khi ngừng thuốc điều trị, nghĩa là bệnh lại tái phát. Trong trường hợp này cần phải tăng liều prednisolon và tiến hành điều trị lại trong một số tháng, kết quả thường sẽ hồi phục tốt.

+ Nếu có biểu hiện cường chức năng tuyến giáp phải dùng thêm thuốc bloc thụ thể beta: propranolol liều 40 - 160 mg/ngày kết hợp với thuốc kháng giáp tổng hợp thời gian 1 - 2 tuần.

+ Nếu có suy giáp cần dùng hormon: L-T₃ liều 50 - 75 µg/ngày hoặc L-T₄ liều 100 - 200µg/ngày; thời gian dùng phụ thuộc vào sự tồn tại của tình trạng suy giảm chức năng tuyến giáp.

2.2. VIÊM TUYẾN GIÁP THÂM LẶNG (*silent thyroiditis*):

2.2.1. Định nghĩa:

Viêm tuyến giáp thâm lặng là tình trạng viêm bán cấp tuyến giáp không đau với biểu hiện hội chứng cường giáp thoáng qua.

Các danh pháp tương tự: viêm tuyến giáp thâm lặng không đau, viêm tuyến giáp bán cấp không điển hình, viêm tuyến giáp thâm nhiễm lympho bào. Nếu xảy ra ở phụ nữ sau đẻ còn gọi là viêm tuyến giáp sau đẻ.

2.2.2. Tỷ lệ:

Ở Mỹ, bệnh viêm tuyến giáp thâm lặng chiếm 20% trong số bệnh nhân viêm tuyến giáp nói chung. Cứ 100 bệnh nhân nhiễm độc giáp thì có 2 - 3 ca do viêm tuyến giáp thâm lặng. Trong những năm từ 1970 - 1980, tại bệnh viện Marshfield đã thống kê được 9 bệnh nhân viêm tuyến giáp thâm lặng sau đẻ có nhiễm độc giáp thoáng qua. Cứ 5 - 10 ca viêm tuyến giáp bán cấp thì có một ca viêm tuyến giáp thâm lặng.

Năm 1976 theo thống kê tại Mỹ, bệnh viêm tuyến giáp thâm lặng chiếm 14 - 15% các trường hợp nhiễm độc giáp nói chung, năm 1984 còn 2,4%, tại Nhật Bản tỷ lệ đó là 10,7%. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nữ và nam là 1,5 - 2/1. Đa số bị bệnh ở tuổi 30 - 60; tuy vậy đã có thông báo bệnh nhân trẻ nhất là 5 tuổi, già nhất là 93 tuổi.

2.2.3. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh và mô bệnh học:

Đến nay nguyên nhân bệnh chưa được xác định rõ. Bệnh thường xuất hiện sau một nhiễm trùng đường hô hấp. Khoảng 40% số bệnh nhân bị bệnh có thay đổi hàm lượng kháng thể đối với các chủng virus, tuy vậy bằng chứng do nhiễm virus đến nay vẫn chưa được khẳng định. Song một điều chắc chắn rằng viêm tuyến giáp thâm lặng là một dạng hoặc thể mới của viêm tuyến giáp do thâm nhiễm lympho bào.

Mặc dù ở đa số bệnh nhân, bệnh có thể ổn định tạm thời hoặc lâu dài, nhưng nghiên cứu từ một đến 10 năm sau khi bị bệnh vẫn thấy tồn tại các tự kháng thể tuyến giáp, tuyến giáp vẫn to, có thể suy giáp vĩnh viễn ở một nửa trong số những người bị bệnh, trong khi đó viêm tuyến giáp bán cấp nói chung rất ít khi chuyển sang bệnh viêm tuyến giáp vĩnh viễn.

Bệnh có thể mang tính chất gia đình và thường hay kèm theo các bệnh tuyến giáp tự miễn khác.

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân viêm tuyến giáp thâm lặng hay có tăng nồng độ HLA-DR₃ và ở bệnh nhân viêm tuyến giáp sau đẻ hay có tăng nồng độ HLA-DR₃ và HLA-DR₅.

Một số yếu tố thuận lợi có thể làm xuất hiện bệnh như cung cấp nhiều iod, thuốc chống loạn nhịp tim amiodaron. Bệnh hay xảy ra vào mùa hè và cuối thu.

Trong bệnh viêm tuyến giáp thâm lạng các mô nang tuyến giáp bị phá hủy, xơ hoá các mô liên kết. Có thể gặp các tế bào khổng lồ nhiều nhân. Tế bào lympho thâm nhiễm rải rác khắp tuyến giáp. Khác với các thể khác của viêm tuyến giáp mạn tính, ở bệnh nhân viêm tuyến giáp thâm lạng các nang tuyến bị phá vỡ. Trên các tiêu bản gặp nhiều tế bào lympho, các nang tuyến giáp với nhiều tế bào khổng lồ đa nhân. Ở giai đoạn suy giáp hoặc thời kỳ sớm của giai đoạn hồi phục các mô tuyến giáp chứa rất ít chất keo.

2.2.4. Lâm sàng:

Khoảng 8% bệnh nhân viêm tuyến giáp thâm lạng không có triệu chứng trên lâm sàng. Bệnh có thể được phát hiện tình cờ do làm các xét nghiệm chức năng tuyến giáp định kỳ.

Biểu hiện lâm sàng của bệnh có thể qua 3 giai đoạn:

- Giai đoạn có nhiễm độc giáp.
- Giai đoạn suy giáp.
- Giai đoạn hồi phục.

Bảng 4.13: Các triệu chứng và dấu hiệu ở 89 bệnh nhân viêm tuyến giáp thâm lạng (Nikolai T. F- 1993).

| TRIỆU CHỨNG VÀ DẤU HIỆU | TỶ LỆ % |
|-------------------------------|---------|
| + Triệu chứng: | |
| - Không có triệu chứng. | 8 |
| - Sút cân. | 67 |
| - Triệu chứng thần kinh. | 84 |
| - Mệt mỏi. | 83 |
| - Sợ nóng. | 75 |
| - Ra nhiều mồ hôi. | 70 |
| - Trầm cảm sau đẻ. | 25 |
| + Dấu hiệu: | |
| - Tuyến giáp to: | 54 |
| . Lan toả. | 52 |
| . Đa nhân. | 2 |
| . Đơn nhân. | 1 |
| - Nhịp tim nhanh. | 88 |
| - Thời gian phản xạ rút ngắn. | 71 |
| - Run. | 67 |
| - Sụp mí và chớp nhiều. | 53 |
| - Động tác bất thường. | 32 |
| - Yếu cơ. | 8 |

Ngoài các triệu chứng của nhiễm độc giáp hay gặp trên đây, còn có thể có biểu hiện rung nhĩ, đau cơ ở nhiều nơi, liệt chu kỳ, trầm cảm sau đẻ. Lồi mắt và phù cứng hầu như không gặp.

Tuyến giáp to gấp ở 50 - 60% trường hợp, to đối xứng, mật độ hơi chắc hơn so với bình thường.

Ở phụ nữ sau đẻ thường gặp những trường hợp viêm tuyến giáp thâm lạng chỉ có biểu hiện suy giáp mà không có pha cường giáp. Cũng có trường hợp ban đầu chỉ có tuyến giáp to và sau 1 - 4 tuần sẽ có biểu hiện suy giáp thoáng qua. Một số phụ nữ sau đẻ có tuyến giáp to đơn thuần tự hết sau vài tuần, không hề có biểu hiện cường hoặc suy giáp. Ngược lại có trường hợp 6 tháng sau hoặc muộn hơn mới xuất hiện suy giáp.

2.2.5. Tiến triển của bệnh:

Đa số bệnh nhân bị viêm tuyến giáp thâm lạng đều tiến triển qua 3 giai đoạn: cường giáp, suy giáp và hồi phục.

+ Giai đoạn cường giáp:

- Hormon tuyến giáp: T_3 , T_4 , FT_4 đều cao; nồng độ TSH thấp, không tăng khi làm test TRH.

- Thyroglobulin và iod liên kết protein (PBI) cũng đều tăng.

- Do các tế bào nang tuyến giáp bị tổn thương và nồng độ TSH giảm tiết nên các tế bào nang tuyến giáp không thể vận chuyển iod được, do vậy độ hấp thu ^{131}I của tuyến giáp thấp.

- Khoảng 25% bệnh nhân có kháng thể kháng thyroglobulin, kháng thể kháng microsom của tuyến giáp xuất hiện ở 60% số bệnh nhân.

- Khoảng 50% số bệnh nhân có tốc độ lắng máu tăng cao, có thể > 50mm/giờ, số lượng bạch cầu toàn phần và protein huyết thanh tăng ở một nửa số bệnh nhân.

+ Giai đoạn suy giáp và hồi phục:

Cuối giai đoạn cường giáp, nồng độ T_3 , T_4 giảm dần về mức bình thường sau 1 - 6 tuần và sau đó giảm xuống dưới mức bình thường. Trong giai đoạn này nồng độ TSH và độ hấp thu ^{131}I vẫn còn ở mức thấp và chỉ 2 - 4 tuần sau khi đã bình giáp hoặc cuối giai đoạn suy giáp thì 2 chỉ số trên mới trở về bình thường hoặc tăng lên. Thời gian của giai đoạn suy giáp kéo dài 4 - 10 tuần hoặc lâu hơn, chỉ có khoảng 5% số bệnh nhân suy giáp vĩnh viễn.

Nồng độ kháng thể kháng tuyến giáp tăng cao đặc biệt ở phụ nữ sau đẻ. Nồng độ iod tự do lưu hành ngoài tuyến giáp giảm 50 - 70% sau 1 - 3 tháng kể từ khi bệnh nhân bị viêm tuyến giáp và vẫn còn giảm tiếp 20 - 30% sau 10 - 12 tháng. Nồng độ thyroglobulin vẫn còn ở mức thấp trong suốt giai đoạn hồi phục và chỉ tăng sau 1 - 2 năm; điều đó chứng tỏ viêm tuyến giáp tồn tại rất lâu dài. Nồng độ iod niệu cũng giảm rõ rệt trong cả giai đoạn hồi phục.

2.2.6. Chẩn đoán:

+ Chẩn đoán viêm tuyến giáp thâm lạng: dựa vào biểu hiện cường giáp mức độ nhẹ hoặc trung bình với việc tăng nồng độ T_3 , T_4 , giảm chỉ số hấp thu ^{131}I của tuyến giáp và tuyến giáp to (gấp ở 50 - 60%) trên những bệnh nhân không có tiền sử dùng các hormon tuyến giáp và các chế phẩm có iod.

Nếu có cường giáp hoặc suy giáp thoáng qua xuất hiện ngay sau khi đẻ phải nghĩ ngay là viêm tuyến giáp thâm lạng.

+ Trong một số trường hợp cần chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân khác của cường giáp như:

- Bệnh Basedow: bệnh nhân Basedow có độ hấp thu ^{131}I tăng cao.
- Trường hợp cường giáp do dùng thuốc: TSH giảm và nồng độ thyroglobulin huyết thanh cũng giảm.

2.2.7. Điều trị:

Bệnh viêm tuyến giáp thâm lạng có thể tự khỏi sau 8 - 12 tuần. Nếu có biểu hiện nhiễm độc giáp thì cần dùng các thuốc ức chế thụ thể beta. Đa số các trường hợp không cần thiết phải dùng thuốc kháng giáp tổng hợp bởi vì tăng nồng độ T_3 , T_4 ở đây là do quá trình viêm tuyến giáp.

Một số trường hợp viêm tuyến giáp có biểu hiện nhiễm độc giáp nếu dùng prednisolon để giảm viêm thì vừa có tác dụng làm tuyến giáp nhỏ đi vừa có thể hạ nồng độ T_3 , T_4 . Liều ban đầu 40 - 60 mg/ngày, uống 1 hoặc 2 lần/ngày, giảm liều 7,5 - 15 mg/1 tuần, đợt điều trị khoảng 4 tuần.

Số ít trường hợp nếu bệnh dễ tái phát thì cần cắt bán phần tuyến giáp. Nếu suy giáp kéo dài > 10 tuần cần dùng thêm hormone tuyến giáp.

Các bệnh nhân cần được theo dõi 1 - năm bởi vì có khoảng một nửa số bệnh nhân viêm tuyến giáp thâm lạng trở thành bệnh lý tuyến giáp vĩnh viễn. Phụ nữ có bướu tuyến giáp hoặc đã có tiền sử viêm tuyến giáp thâm lạng cần phải được theo dõi kỹ giai đoạn sau để đề phòng bệnh tái phát hoặc trầm cảm sau đẻ.

3. VIÊM TUYẾN GIÁP MẠN TÍNH (chronic thyroiditis).

Trong lâm sàng hay gặp 2 thể của viêm tuyến giáp mạn tính là viêm tuyến giáp Hashimoto và viêm tuyến giáp xơ hoá mạn tính Riedel.

3.1. Viêm tuyến giáp Hashimoto (Hashimotos thyroiditis):

3.1.1. Định nghĩa:

Viêm tuyến giáp Hashimoto là bệnh lý viêm mạn tính của tuyến giáp với sự có mặt của các yếu tố tự miễn đóng vai trò nổi bật trong cơ chế bệnh sinh.

Vì vậy bệnh còn có tên gọi: viêm tuyến giáp tự miễn, viêm tuyến giáp lympho bào mạn tính, bướu giáp dạng lympho (lymphodenoid goiter).

Bệnh thường xảy ra ở phụ nữ tuổi trung niên và là một trong những nguyên nhân hay gặp của bướu tuyến giáp tản phát ở trẻ em.

3.1.2. Cơ chế bệnh sinh:

Viêm tuyến giáp Hashimoto là loại bệnh tự miễn dịch đầu tiên được ghi nhận. Bằng chứng về sự tham gia của các yếu tố tự miễn là sự thâm nhiễm tế bào lympho vào tuyến giáp và tăng nồng độ các immunoglobulin và kháng thể chống lại một số thành phần của tổ chức tuyến giáp mà chủ yếu là kháng thể kháng microsom và thyroglobulin xuất hiện trong máu. Khởi đầu của tình trạng tự miễn này là tình trạng hoạt hoá của các tế bào T hỗ trợ CD_4 (T helper). Có 2 giả thuyết về sự hoạt hoá của tế bào CD_4 :

+ Các vi khuẩn hoặc virut có mang protein giống với protein tuyến giáp do đó hoạt hoá các tế bào T hỗ trợ chuyên biệt với tuyến giáp.

+ Bản thân tế bào tuyến giáp trình diện protein nội bào của chính nó cho tế bào T hỗ trợ.

Gamma interferon được tiết ra bởi các tế bào T đã được hoạt hoá song lại tái kích hoạt các tế bào T làm quá trình tự miễn được tiếp diễn. Các tế bào T sau khi được hoạt hoá sẽ kích thích các tế bào T tự cảm ứng xâm lấn vào tuyến giáp và tiết ra các kháng thể kháng tuyến giáp. 3 loại kháng nguyên chính của chúng là: thyroglobulin, các protein dự trữ của tuyến giáp, kháng nguyên microsom (ngày nay được biết chính là men peroxydaza) và thụ thể TSH.

Tế bào T hỗ trợ sau khi được hoạt hoá sẽ tuyển lựa các tế bào T tiêu diệt CD₈ và tế bào B vào trong mô tuyến giáp. Có thể CD₈ là tác nhân chính gây suy giáp. Kháng thể kháng microsom có thể gắn bổ thể và làm tiêu tế bào kháng thể kháng thụ thể TSH do đó gây suy giáp vì ngăn chặn tác dụng của TSH. Nó được tìm thấy ở 10% bệnh nhân viêm tuyến giáp tự miễn có bướu và ở 20% bệnh nhân viêm tuyến giáp thể teo.

Bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto có thể di truyền, thường kết hợp với kháng nguyên hoà hợp HLA-B₈; HLA-DR₅; HLA-DR₃.

Bệnh có thể hay đi kèm với một số bệnh tự miễn khác như: bệnh Basedow, đái tháo đường type1, luput ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp tuổi thiếu niên, thiếu máu ác tính Biermer, suy tuyến thượng thận.

3.1.3. Lâm sàng:

Triệu chứng nổi bật của bệnh là tuyến giáp to, có thể to cả 2 thùy song không phải khi nào cũng to đồng đều 2 bên. Thùy thấp có thể rất lớn. Mật độ tuyến giáp có khi cứng như cao su, bề mặt thường gồ ghề. Bướu lớn có thể gây nuốt nghẹn, khàn tiếng hoặc khó thở. Nếu tuyến giáp to có suy giáp thì hầu hết nguyên nhân gây suy giáp trong các trường hợp này là viêm Hashimoto.

Giai đoạn đầu đa số bệnh nhân có chuyển hoá bình thường, sau đó hormon tuyến giáp giảm và nồng độ TSH tăng. Chỉ có khoảng < 5% các trường hợp có cường giáp thoáng qua ở giai đoạn đầu.

Nếu bệnh tiếp tục tiến triển, suy giáp có thể xuất hiện với các triệu chứng lâm sàng do có sự thay thế nhu mô tuyến giáp bằng các lympho và sợi bào xảy ra liên tục. Khi đó biểu hiện đầu tiên là tăng nồng độ TSH, sau đó là giảm nồng độ T₃, T₄. Viêm tuyến giáp tự miễn bao gồm cả Hashimoto chiếm 90% các trường hợp suy giáp. Nếu không điều trị mỗi năm sẽ có khoảng 5% bệnh nhân bị suy giáp rõ.

Nồng độ các kháng thể kháng peroxydaza của tuyến giáp hoặc kháng thể kháng microsom thường rất cao. Tăng nồng độ TSH là biểu hiện chứng tỏ cần phải điều trị bổ sung bằng levothyroxine. Ở một số bệnh nhân việc điều trị bằng hormon thay thế sẽ làm cho tuyến giáp nhỏ lại.

Ở những bệnh nhân có nhiễm độc giáp với tuyến giáp to, chắc và với nồng độ cao kháng thể kháng tuyến giáp lưu hành trong máu, sự kết hợp này có lẽ là do có sự đồng thời cùng xảy ra bệnh Basedow và bệnh Hashimoto.

3.1.4. Cận lâm sàng:

+ Biểu hiện đặc trưng nhất của bệnh Hashimoto là sự hiện diện của các kháng thể kháng tuyến giáp, kháng thể kháng microsom (còn gọi là kháng thể kháng thyroperoxydaza-TPD) gặp ở 90% trường hợp, kháng thể kháng thyroglobulin xuất hiện ở 20 - 50% trường hợp. Kháng thể kháng microsom hiện diện với hiệu giá cao trong 61 - 65% trường hợp, kháng thể kháng thyroglobulin chỉ có ở 15 - 65% trường hợp.

+ Độ hấp thu ^{131}I của tuyến giáp không hằng định, thay đổi từ thấp đến cao và ít có giá trị chẩn đoán bệnh.

+ Chọc hút hoặc sinh thiết tuyến giáp sẽ thấy có nhiều vùng thâm nhiễm lympho hoặc tương bào. Trong biểu mô tuyến giáp có hiện tượng thoái hoá trong. Quá trình xơ hoá và tăng sinh trong tổ chức tuyến càng tăng khi bệnh càng kéo dài và càng nặng.

3.1.5. Chẩn đoán:

Dựa vào các triệu chứng sau để chẩn đoán:

- + Bướu giáp to, cứng, không dính, thường lan toả.
- + Các biểu hiện của suy chức năng tuyến giáp.
- + Các xét nghiệm chủ yếu là miễn dịch học:
 - Hiệu giá kháng thể kháng tuyến giáp cao. Hashimoto là bệnh có hiệu giá kháng thể kháng tuyến giáp cao nhất.
 - Tăng gama globulin huyết thanh.
 - Tăng tế bào lympho trong máu.
 - Tăng tốc độ lắng hồng cầu.
 - Sinh thiết hoặc chọc hút tuyến giáp để chẩn đoán.

Ở bệnh nhân lớn tuổi bệnh viêm Hashimoto tuyến giáp hay kết hợp với u lympho tuyến giáp. Do đó nếu có u tuyến giáp lớn, chắc hoặc cứng, kháng thể kháng microsom dương tính cần phải phân biệt giữa 2 bệnh: viêm tuyến giáp Hashimoto với u lympho tuyến giáp.

3.1.6. Điều trị:

- + Mục đích của điều trị:
 - Giảm kích thích của kháng nguyên.
 - Ức chế quá trình tự miễn.
 - Giảm hoặc mất hiện tượng thâm nhiễm các tế bào lympho và tương bào vào tuyến giáp.

+ Điều trị bằng hormon tuyến giáp:

Nếu bệnh nhân có suy giáp điều trị chủ yếu là L-thyroxin (L-T_4) liều lượng khoảng 75 - 200 μg /ngày. Nếu bệnh nhân cao tuổi (> 50 tuổi) hoặc có bệnh lý tim mạch thì dùng L-thyroxine với liều ban đầu nhỏ từ 12,5 - 25 μg /ngày sau đó tăng dần liều, mỗi lần tăng từ 12,5 - 25 μg trong thời gian 6 tuần để đạt được liều tối đa 100 - 150 μg /ngày. Với liệu pháp hormon thay thế có thể giảm được kích thước của tuyến giáp ở rất nhiều bệnh nhân.

Nói chung rất ít sử dụng L-T₃ trừ trường hợp có biểu hiện suy giáp mức độ nặng và không có bệnh lý tim mạch kết hợp. Nếu dùng L-T₃ thì liều khởi đầu 5 - 12,5µg × 2-3 lần/ngày, tăng liều sau mỗi tuần để đạt liều tối đa 50- 75µg/ngày. Không được dùng đồng thời cả L-T₃ và L-T₄, phải xét nghiệm T₄ và TSH cứ 6 - 8 tuần/lần để điều chỉnh liều.

+ Điều trị bằng phẫu thuật:

Chỉ định phẫu thuật tuyến giáp bệnh nhân Hashimoto rất hạn chế. Tuy vậy, nếu đã điều chỉnh bằng L-T₄ song vẫn có thể chỉ định phẫu thuật nếu bệnh nhân có những biểu hiện sau:

- Tuyến giáp to gây chèn ép thực quản, thần kinh quặt ngược hoặc khí quản.
- Bướu nhân có suy giáp nghi ngờ u tuyến giáp, ung thư hoặc lymphoma.
- Bướu nhân tồn tại lâu hoặc kích thước tăng dần mặc dù đã dùng hormon thay thế.
- Khối u kết hợp với viêm tuyến giáp lympho bào.

3.2. Viêm tuyến giáp xơ hoá mạn tính [chronic fibrosing (Riedel) thyroiditis]:

3.2.1. Định nghĩa:

Viêm tuyến giáp Riedel là một bệnh trong đó quá trình xơ hoá tổ chức tuyến giáp và xung quanh xảy ra rất mạnh, hậu quả gây cứng cổ và có thể kết hợp xơ hoá trung thất và sau màng bụng.

Bệnh được Riedel mô tả lần đầu tiên vào năm 1896.

Đây là loại viêm tuyến giáp rất hiếm gặp. Tại Mayo clinic từ năm 1920 đến năm 1984 chỉ có 37 trường hợp trong 56.700 bệnh nhân phẫu thuật tuyến giáp.

Bệnh xảy ra chủ yếu ở phụ nữ, lứa tuổi 30 - 60, tỷ lệ nữ/nam là 3/1.

3.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh:

Cho đến nay vẫn chưa rõ nguyên nhân gây bệnh. Có ý kiến cho rằng bệnh xảy ra liên quan tới nhiễm khuẩn, virus. Các yếu tố rối loạn tự miễn dịch cũng đóng một vai trò nhất định trong cơ chế gây bệnh. Bằng chứng là ở một số bệnh nhân có thể xác định được tự kháng thể kháng tuyến giáp với hiệu giá cao. Vì vậy có thể coi viêm tuyến giáp Riedel cũng là một thể viêm tuyến giáp tự miễn mạn tính.

3.2.3. Mô bệnh học:

Thâm nhiễm các tế bào lympho, có thể cả tế bào ái toan vào tổ chức tuyến giáp. Các mô tuyến giáp bị thay thế hầu hết bởi tổ chức liên kết xơ dày đặc. Phần lớn nhu mô tuyến bị mất, lòng tuyến biến thành những ống tuyến, thành của tuyến bị dính, các biểu mô tuyến bị teo.

Tổn thương xơ hoá có thể lan sang cả trung thất và sau màng bụng, quanh nhân cầu. Bướu Riedel rất dễ nhầm với carcinom tuyến giáp.

3.2.4. Lâm sàng:

+ Giai đoạn đầu của bệnh thường không có các biểu hiện lâm sàng bởi vì chức năng tuyến giáp bình thường.

+ Dấu hiệu thường gặp nhất là bướu tuyến giáp to, không đau trong một thời gian dài. Tuyến giáp to dần gây chèn ép vào các cơ quan và tổ chức xung quanh như khí quản, thực quản, thần kinh thanh quản, gây lên các triệu chứng: khó thở, ho, nuốt đau và nghẹn, khàn tiếng. Tuyến giáp thường to lan toả (chiếm 50%) đôi khi chỉ to

một thùy. Khám thấy bướu to, cứng như gỗ, mặt tuyến phẳng, da trên tuyến bình thường. Các hạch bạch huyết lân cận không to.

+ Bướu thường xâm lấn dính vào vùng lân cận và có thể kết hợp với hội chứng xơ hoá trung thất, sau màng bụng, quanh nhãn cầu, sau nhãn cầu và xơ hoá cả đường mật.

+ Khi mô tuyến giáp bị thay thế hầu hết bởi mô xơ thì bệnh nhân sẽ bị suy giáp trên lâm sàng.

+ Các xét nghiệm sinh hoá thường không có thay đổi đặc hiệu.

3.2.5. Chẩn đoán:

Chẩn đoán viêm tuyến giáp Riedel dựa trên sinh thiết cắt hoặc mổ, kết quả cho thấy hầu hết mô tuyến giáp bị thay thế bởi mô xơ dày đặc. Cần chẩn đoán mô bệnh học để loại trừ carcinom tuyến giáp, bởi vì trong ung thư tuyến giáp cũng cứng như gỗ. Chọc hút kim nhỏ thường không cho kết quả đầy đủ vì tuyến giáp rất cứng.

3.2.6. Điều trị:

Biện pháp điều trị chủ yếu là phẫu thuật để giải phóng chèn ép, thường cắt bỏ eo tuyến. Cắt rộng hơn có thể gây nguy hiểm vì nó có xơ xâm lấn vào các cơ quan lân cận. Mặc dù xâm lấn nhiều nhưng thường ít tái phát sau mổ và khả năng bù trừ lớn. Chỉ khi nào có suy giáp mới cần dùng hormon thay thế.

BỆNH SUY CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP

(Hypothyroidism)

1. ĐẠI CƯƠNG.

1.1. ĐỊNH NGHĨA.

+ Suy chức năng tuyến giáp là tình trạng giảm chức năng tuyến giáp dẫn đến sự thiếu hụt tổng hợp hormon tuyến giáp.

Danh từ đồng nghĩa: thiếu năng tuyến giáp, nhược năng tuyến giáp, suy tuyến giáp.

+ Suy tuyến giáp tiên phát là vấn đề quan tâm chung của ngành y tế.

+ Suy chức năng tuyến giáp có thể xuất hiện sau khi sinh hoặc/và trong thời kỳ trưởng thành. Bệnh gây ra chứng đần độn (cretinism).

+ Bệnh phù niêm (myxedema) là trường hợp suy tuyến giáp nặng trong đó phù niêm là do da và các mô khác bị xâm nhiễm bởi một chất dạng nhầy chứa nhiều polysaccarit axit hút nước, có đặc điểm là phù cứng ấn không lõm.

+ Tỷ lệ gặp: 1 - 3% trong cộng đồng dân số; 1 - 2 người trên 1.000 phụ nữ; 2 người trên 10.000 nam giới tuổi trung niên trở lên, trong đó suy giáp bẩm sinh gặp với tỉ lệ 1/5000 trẻ sơ sinh.

2. NGUYÊN NHÂN.

2.1. Suy giáp tiên phát (nguyên nhân tại tuyến giáp):

+ Suy giáp không có tuyến giáp to:

- Thiếu hụt bẩm sinh men tổng hợp hormon giáp.
- Suy giáp tiên phát không rõ nguyên nhân.
- Tai biến sau điều trị: phóng xạ, phẫu thuật.
- Tai biến sau chiếu xạ.

+ Suy giáp có tuyến giáp to:

- Thiếu hụt di truyền men tổng hợp hormon giáp .

- Tai biến do dùng các thuốc để điều trị bệnh lý tuyến giáp: iod, thuốc kháng giáp tổng hợp.

- Thiếu hụt cung cấp iod.

- Tai biến do dùng một số loại thuốc khác: aminosalicylic axit, iod, phenylbutazone, iodoantipyrine, lithium.

- Viêm tuyến giáp mạn tính: Hashimoto.

- Interleukin 2 và các tế bào hoạt động tự giết lymphokine.

2.2. SUY GIÁP THỨ PHÁT:

Nguyên nhân tổn thương tại tuyến yên hoặc vùng dưới đồi:

+ Tổn thương tại tuyến yên:

- Suy toàn bộ chức năng tuyến yên.
- Thiếu hụt TSH đơn độc.
- + Tổn thương vùng dưới đồi:
 - Thiếu hụt bẩm sinh TRH.
 - Nhiễm khuẩn (viêm não).
 - U vùng dưới đồi.
 - Thâm nhiễm (sarcoidosis).

2.3. Nguyên nhân tự có trong cơ thể (self limited):

- + Triệu chứng phản ứng khi dùng các thuốc ức chế tuyến giáp.
- + Viêm tuyến giáp bán cấp và mạn với suy giáp thoáng qua (thường đi sau pha cường giáp).
- + Do đề kháng đối với tác dụng của hormon giáp ở ngoại vi gây ra bởi sự bất thường của thụ thể tiếp nhận thyroxin ở tế bào.

3. CƠ CHẾ BỆNH SINH.

Suy chức năng tuyến giáp có thể có tuyến giáp to hoặc không to.

3.1. Cơ chế bệnh sinh của suy giáp không có tuyến giáp to:

Do tuyến giáp teo làm mất tổ chức tuyến giáp dẫn đến giảm tổng hợp hormon tuyến giáp mặc dù tác dụng kích thích của TSH đối với tuyến giáp vẫn còn được bảo tồn.

Đa số các trường hợp suy giáp là do tai biến điều trị bệnh Basedow bằng phẫu thuật, phóng xạ.

Suy giáp có teo tuyến giáp có thể là những bệnh tiên phát không rõ nguyên nhân, thường do cơ chế tự miễn dịch và kết hợp với sự xuất hiện các kháng thể kháng tuyến giáp lưu hành trong máu. Một số trường hợp khác là do xuất hiện kháng thể chống lại thụ thể tiếp nhận TSH, những trường hợp này hay kết hợp với một số bệnh như đái tháo đường do tụy, thiếu máu huyết tán, luput ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, viêm gan mạn.

Nói chung suy giáp có thể là một trong những biểu hiện sự thiếu hụt hormon của nhiều tuyến nội tiết như tuyến giáp, thượng thận, cận giáp, sinh dục gây ra do cơ chế tự miễn. Tất cả những bệnh này đều có biểu hiện suy giáp tiên phát và là những bệnh có tăng lưu hành ở các đơn bội HLA đặc hiệu. Những thiếu hụt của các quá trình này dẫn đến chứng đần độn đơn lẻ không có tuyến giáp to hoặc suy giáp ở thiếu niên.

Suy giáp gây ra do viêm tuyến giáp bán cấp và trong các hội chứng “viêm tuyến giáp không đau” bao gồm: các trường hợp sau đẻ, bệnh thường xuất hiện sau giai đoạn nhiễm độc giáp tạm thời.

3.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA SUY GIÁP CÓ TUYẾN GIÁP TO:

Khi không đủ hormon tuyến giáp sẽ dẫn đến tăng tiết TSH và dưới tác dụng của TSH với nồng độ cao tuyến giáp sẽ to ra.

Nếu những đáp ứng này không được điều chỉnh tương ứng thì sau đó sẽ xuất hiện suy giáp. Đa số các trường hợp suy giáp có tuyến giáp to ở Bắc Mỹ là do bệnh Hashimoto, nguyên nhân do sự khiếm khuyết quá trình gắn kết iod vô cơ và sự nhả ra bất thường của các protein có mang iod.

Tuyến giáp to do bất thường về iod có hoặc không có suy giáp là do thiếu hụt cơ chế gắn kết iod vô cơ trong nội tại của tuyến giáp như hiệu ứng Wolff- Chaikoff. Ví dụ bệnh nhân Basedow đã bình giáp, đặc biệt sau điều trị phẫu thuật, phóng xạ, bệnh nhân Hashimoto thường có tuyến giáp to tất cả đều liên quan đến sự thiếu hụt iod. Một số nguyên nhân ít gặp gây suy giáp có tuyến giáp to như sự thiếu hụt di truyền trong tổng hợp hormon tuyến giáp hoặc do dùng một số loại thuốc như aminosalicic acid và lithium. Cuối cùng là sự thiếu hụt iod trong môi trường có thể gây ra bệnh đần độn và suy giáp với tuyến giáp to có tính chất địa phương.

Một số trường hợp rất ít, suy giáp tồn tại trong thời gian dài dẫn đến phì đại tuyến yên lan toả dạng nhân hoặc u.

Những bệnh nhân có nồng độ TSH tăng, khi có suy giáp nguồn gốc ngoài tuyến giáp thì tuyến giáp thực chất bình thường nhưng thiếu hụt sự kích thích của TSH. Sự thiếu hụt này đa số là do hoại tử tuyến yên sau đẻ hoặc u tuyến yên, hậu quả là suy giáp có nguồn gốc từ tuyến yên. Suy giáp do tổn thương vùng dưới đồi gây giảm tiết TRH rất ít gặp.

4. PHÂN LOẠI.

Tùy thuộc vào lứa tuổi xuất hiện bệnh, suy giáp chia thành 3 thể sau:

- + Suy giáp trong giai đoạn bào thai và trẻ sơ sinh (suy giáp bẩm sinh).
- + Suy giáp ở tuổi thanh, thiếu niên.
- + Suy giáp ở tuổi trưởng thành.

5. LÂM SÀNG CỦA SUY CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP.

5.1. SUY CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP BẨM SINH:

Lâm sàng suy giáp bẩm sinh phụ thuộc vào tuổi bắt đầu có biểu hiện thiếu hụt hormon tuyến giáp và các biện pháp điều trị thay thế. Chứng đần độn có thể biểu hiện ngay sau khi sinh, song thường là vài tháng đầu sau khi sinh. Suy giáp bẩm sinh gặp với tỉ lệ 1/5.000 trẻ sơ sinh.

Lâm sàng thường được biểu hiện bằng các triệu chứng sau đây:

- + Sống mũi và lỗ mũi rộng.
- + Lưỡi dày.
- + Cơ phát triển kém, giảm trương lực.
- + Cột sống thắt lưng cong ra trước, bụng gồ lên.
- + Thường hay có thoát vị nhất là thoát vị rốn.
- + Da khô, bong vảy, có màu hơi vàng, nếu bệnh nặng thì có phù niêm ở da và tổ chức dưới da.

- + Tóc kém phát triển, khô, giòn, dễ gãy, răng mọc chậm.
- + Chậm lớn và kém phát triển chung toàn thân, có thể không biểu hiện rõ trong những tháng đầu sau khi sinh, càng về sau biểu hiện càng dễ nhận biết hơn. Trẻ phát triển chậm hơn về chiều cao so với bình thường.
- + Chậm hoặc không có biểu hiện phát triển dấu hiệu về sinh dục.
- + Mạch chậm, tuần hoàn ngoại vi kém phát triển, huyết áp thấp, nhiệt độ cơ thể giảm.
- + Tuyến giáp có thể to hoặc không tùy thuộc vào nguyên nhân đã kể trên.
- + Ở những trẻ em lớn chậm xuất hiện các dấu hiệu tuổi dậy thì, học kém, tiếp thu chậm có thể là một chú ý để chẩn đoán suy giáp.

5.2. Suy chức năng tuyến giáp tiên phát- bệnh phù niêm (myxedema):

Thường gặp ở phụ nữ lứa tuổi 45 - 50. Các triệu chứng xuất hiện từ từ, không rầm rộ dễ nhầm với các triệu chứng của giai đoạn mãn kinh, bệnh Parkinson, Alzheimer (ví dụ như: thờ ơ, vô cảm, run tay, giảm trí nhớ).

Các triệu chứng lâm sàng hay gặp là:

- + Triệu chứng giảm chuyển hoá (hypometabolism) là hậu quả của sự thiếu hụt hormon tuyến giáp. Có thể coi đây là dấu hiệu soi gương của nhiễm độc giáp.
 - Rối loạn tâm thần kinh và thần kinh thực vật: mệt mỏi, ngủ li bì, trạng thái vô cảm, thờ ơ. Thường có sự suy giảm các hoạt động cơ thể, trí óc và sinh dục. Da khô, giảm tiết mồ hôi.
 - Tiêu hoá: táo bón kéo dài, có thể kèm với giảm nhu động ruột.
 - Tổn thương cơ: yếu cơ, chuột rút, đau cơ, cơ không tự nhiên.
 - Rối loạn điều hoà thân nhiệt: sợ rét, thân nhiệt giảm, chân tay lạnh và khô.
 - Rối loạn điều tiết nước: uống ít nước, đi tiểu ít, bài tiết rất chậm sau khi uống nước. Thường tăng cân tuy ăn kém.
- + Tổn thương bộ mặt da và niêm mạc (triệu chứng tổn thương da và niêm mạc là dấu hiệu đặc trưng nhất):
 - Thay đổi bộ mặt: mặt tròn như mặt trăng, nhiều nếp nhăn, bộ mặt già trước so với tuổi, thờ ơ, ít biểu lộ tình cảm.
 - Mi mắt phù, nhất là mi dưới, trông như mộng nước.
 - Gò má hơi tím và nhiều mao mạch bị giãn, môi dày và tím tái.
 - Bàn chân, tay: dày, ngón tay to, khó gập lại, da lạnh, gan bàn chân, bàn tay có màu vàng (xanthoderma).
 - Niêm mạc lưỡi bị xâm nhiễm làm lưỡi to ra, dây thanh đới hay bị xâm nhiễm nên thường nói khàn. Niêm mạc vòi Eustache bị xâm nhiễm gây ù tai, nghe kém. Phù niêm mạc mũi nên hay ngáy to khi ngủ.
 - Da, lông, tóc móng: ngoài phù cứng, da còn khô bong vảy, tóc khô, dễ gãy và rụng, lông nách, lông mu rụng, móng chân tay mủn dễ gãy.
- + Triệu chứng tim mạch:
 - Nhịp thường chậm < 60ck/phút, huyết áp thấp chủ yếu là huyết áp tâm thu, tốc độ tuần hoàn giảm. Có thể có cơn đau thắt ngực hoặc suy tim với tim to.

- Tràn dịch màng tim, trong dịch màng tim có nhiều protein và cholesterol.
- Trên điện tim: điện thế thấp, ST chênh xuống, sóng T dẹt hoặc âm tính.
- + Thay đổi các tuyến nội tiết khác:
- Tuyến giáp có thể to hoặc không.
- Phụ nữ: rong kinh, kinh nguyệt ít kèm chảy sữa hoặc mất kinh-chảy sữa, giảm hoặc mất khả năng sinh hoạt tình dục.
- Có thể biểu hiện suy chức năng tuyến thượng thận.

6. CẬN LÂM SÀNG.

- + Chuyển hoá cơ sở thấp.
- + Thời gian phản xạ độ gân gót kéo dài > 320 ms.
- + Cholesterol và triglycerid huyết thanh tăng ở bệnh nhân suy giáp có nguyên nhân từ tuyến giáp, bình thường ở bệnh nhân suy giáp có nguyên nhân từ tuyến yên.
- + Tăng các men: CPK, aspartate transaminase, lactate dehydrogenase.
- + Thiếu máu đẳng sắc hoặc nhược sắc.
- + Định lượng nồng độ hormon:
 - TSH huyết thanh tăng cao: TSH tăng thường gặp trong suy giáp do tổn thương tại tuyến giáp có hoặc không có tuyến giáp to. Nồng độ TSH bình thường hoặc thấp không thể xác định được thường gặp trong suy giáp do tổn thương vùng dưới đồi hoặc tuyến yên.
 - Giảm nồng độ T_4 hoặc T_4 tự do - FT_4 (free thyroxine) gặp ở hầu hết các trường hợp. Trong suy giáp tiên phát nồng độ T_3 giảm ít hơn so với T_4 .
 - + Độ tập trung ^{131}I của tuyến giáp:

Nếu suy giáp có tuyến giáp không to, việc giảm hấp thu ^{131}I của tuyến giáp có giá trị chẩn đoán rất hạn chế bởi vì chỉ số hấp thu đo được thường thấp hơn giới hạn dưới của giá trị bình thường.
 - + Trong một số trường hợp nồng độ TSH cao và đáp ứng với test TRH tăng trong khi đó nồng độ T_3 , T_4 bình thường. Những trường hợp suy giáp hiếm gặp khác có thể nồng độ T_4 giảm, song nồng độ T_3 bình thường, có lẽ liên quan đến quá trình chuyển ngược T_4 về T_3 . Những trường hợp suy giáp không có biểu hiện trên lâm sàng hay gặp ở bệnh nhân Hashimoto hoặc ở bệnh nhân Basedow sau điều trị bằng ^{131}I hoặc phẫu thuật.

7. CÁC THỂ LÂM SÀNG.

- Ngoài thể điển hình đã mô tả, có những thể lâm sàng đặc biệt sau:
- + Thể nhẹ: suy giáp tiềm ẩn, có rất ít các triệu chứng lâm sàng.
 - + Suy giáp còn bù: nồng độ T_3 bình thường.
 - + Suy giáp chưa có biểu hiện lâm sàng, phát hiện nhờ xét nghiệm.
 - + Thể có một triệu chứng nổi bật như:

- Thể thiếu máu: thường là thiếu máu đẳng sắc hay nhược sắc, sắt huyết thanh giảm.
- Thể cơ: cơ phì đại, rối loạn trương lực cơ.
- Thể tiêu hoá: tá tràng và đại tràng khổng lồ, túi mật co bóp yếu, có thể có sỏi mật.
- Thể thần kinh-tâm thần: có nhiều triệu chứng thần kinh - tâm thần, đặc biệt là dấu hiệu tiểu não, rối loạn tâm thần thể trầm cảm, mê sảng hoặc lú lẫn.
- Thể tràn dịch đa màng.
- Thể tim mạch: tim to có thể biến chứng suy tim.
- Thể hôn mê do suy giáp (*có bài riêng*).

8. CHẨN ĐOÁN.

8.1. CHẨN ĐOÁN BỆNH:

Chẩn đoán suy giáp không khó khăn đối với các trường hợp điển hình, dựa vào các triệu chứng lâm sàng rất đặc trưng, nồng độ TSH tăng; T_3 , T_4 giảm.

8.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT:

- + Trẻ em bị hội chứng Down dễ nhầm với suy giáp có chứng đần độn.
- + Viêm cầu thận mạn có hội chứng thận hư. Ở bệnh nhân hội chứng thận hư cũng có thiếu máu, tăng mỡ máu và phù toàn thân, tương tự như myxedema, nồng độ T_4 có thể giảm vì thyroxine-binding globulin (TBG) bị mất theo nước tiểu. Tuy vậy FT_4 bình thường hoặc tăng, nồng độ T_3 thường thấp hơn mức bình thường, nồng độ TSH bình thường.
- + Thiếu máu mạn tính, suy dinh dưỡng.
- + Béo phì.

8.3. CHẨN ĐOÁN NGUYÊN NHÂN:

- Hỏi bệnh sử và khám tuyến giáp rất có giá trị để chẩn đoán nguyên nhân.
- + Suy giáp có tuyến giáp không to có thể là do:
 - Tai biến sau phẫu thuật tuyến giáp, sau điều trị bằng phóng xạ.
 - Teo tuyến giáp nhất là ở phụ nữ sau mãn kinh, hậu quả của viêm tuyến giáp không có triệu chứng do tự miễn.
 - + Suy giáp có tuyến giáp to có thể là do:
 - Rối loạn sinh tổng hợp hormon giáp bẩm sinh nhưng biểu hiện muộn.
 - Viêm tuyến giáp đặc biệt là Hashimoto.
 - Do rối loạn sau dùng thuốc kháng giáp tổng hợp, lithium, hydantoine hoặc thức ăn có chất kháng giáp.
 - Do rối loạn chuyển hoá iod: thiếu iod (chứng đần độn do bướu giáp địa phương).

9. ĐIỀU TRỊ.

Chỉ một số ít trường hợp suy giáp do tai biến dùng thuốc kháng giáp có thể tự hồi phục khi ngừng thuốc, còn đa số các trường hợp suy giáp phải điều trị thay thế bằng hormon giáp.

Theo dược điển Hoa Kỳ có 5 nhóm hormon giáp được sử dụng trong lâm sàng bao gồm:

- + Levothyroxine (L-T₄).
- + Liothyronine (L-T₃).
- + Liotrix (L-T₄ + L-T₃).
- + Dược phẩm tự nhiên và sinh học.
- + Tinh chất tuyến giáp và thyroglobulin.

Trong số các loại trên thì các dược phẩm sinh học và thyroglobulin chỉ mang tính chất lịch sử, không còn được áp dụng trong điều trị.

9.1. Levothyroxine (L-T₄):

Là một hormon giáp hay được ưa dùng nhất để điều trị suy giáp tiên phát. Thuốc được hấp thu tới 60 - 80% ở ruột non.

Thuốc còn có các biệt dược: levo- T; levothroid; levoxyl, synthroid.

Dạng thuốc: viên nén, thuốc nước uống, tiêm.

Hàm lượng 1 giọt = 5µg, viên nén có hàm lượng: 25 - 50 - 75 - 100 - 300µg. Thuốc tiêm: 200 - 500µg (100µg/ml).

Liều lượng cho người lớn 1,7 - 2,1 µg/kg/ngày, liều trung bình 125µg/ngày. Trong một số trường hợp cần thiết, liều có thể tăng thêm 25 - 50µg/ngày như khi có thai hoặc có biểu hiện tăng nồng độ TSH ở mức quá cao. Đặc biệt nếu có teo tuyến giáp gặp ở bệnh nhân Hashimoto hoặc bệnh nhân Basedow sau điều trị bằng phóng xạ thì cần tăng liều cao hơn nữa. Ngược lại cần giảm liều khi xuất hiện tình trạng giảm nồng độ các kháng thể kháng lại thụ thể TSH như bệnh Hashimoto hoặc khi tăng các kháng thể kích thích thụ thể TSH gây nên do bệnh Basedow tái phát hoặc tình trạng cường chức năng tự chủ của tuyến giáp đơn nhân hoặc đa nhân.

Nếu suy giáp xuất hiện ở trẻ sơ sinh, trẻ em hoặc ở tuổi vị thành niên thì cần dùng hormon giáp càng sớm càng tốt, nếu không sẽ ảnh hưởng đến sự phát triển bình thường về trí tuệ và thể lực của trẻ.

L-T₄ tuy yếu hơn L-T₃ nhưng thời gian bán hủy dài (6 ngày) nên rất thích hợp trong điều trị suy giáp.

9.2. LIOTHYRONINE (L-T₃):

Dạng thuốc: viên nén, hàm lượng 5 - 25 - 50µg với các biệt dược: cynomel, cytomel. Thời gian bán hủy của thuốc ngắn (24 giờ), vì vậy L-T₃ chỉ được sử dụng cho những trường hợp suy giáp tiên phát, dùng từng đợt ngắn. Liều thường dùng: 25 - 75µg/ngày; liều khởi đầu 1/4 viên, duy trì 1 - 2 viên/ngày, dùng liên tục trong 4 tuần. Không dùng L-T₃ để điều trị kéo dài cho bệnh nhân suy giáp.

L-T₃ có thể dùng để điều trị hôn mê do suy giáp hoặc làm nghiệm pháp Werner.

9.3. LIOTRIX: L-T₄ PHỐI HỢP VỚI L-T₃.

Biệt dược: euthyral, thyrolar, thyreotom là hỗn hợp của L-T₄ và L-T₃ với nhiều tỷ lệ khác nhau: 4/1; 5/1; 7/1.

Có nhiều loại hàm lượng thuốc, thông thường nhất là 100µg L-T₄/ 25 µg

L-T₃, dạng viên nén. Liều khởi đầu 1/4 viên, duy trì 1 - 1,5 viên.

9.4. BỘT GIÁP ĐÔNG KHÔ:

Bột giáp đông khô còn gọi là tinh chất tuyến giáp, được chế từ tuyến giáp gia súc. Viên nén, hàm lượng 16 - 32...60...325 mg/viên (Mỹ). Dược điển Mỹ quy định 1 viên nén hàm lượng 1 gam có 60 mg bột giáp.

Biệt dược: armoun; thyroid; extract thyroïdien choay.

Bột giáp có ưu điểm là giống với L-T₄ và L-T₃ tự nhiên, nhưng hoạt tính có thể thay đổi từ lô này sang lô khác. Liều khởi đầu 2,5µg/ngày, sau đó tăng dần, liều duy trì 10 - 20µg.

9.5. MỘT SỐ CHÚ Ý KHI DÙNG THUỐC CÓ HORMON GIÁP:

+ Bắt đầu với liều nhỏ trong một tuần sau đó tăng dần tới liều tối đa. Nếu bệnh nhân trẻ không có bệnh tim kèm theo có thể bắt đầu ngay với liều cao (100µg L-T₄).

+ Bệnh nhân cao tuổi nên dùng liều thấp 1µg/kg/ngày; cần theo dõi các biểu hiện tim mạch, điện tâm đồ. Nếu có cơn đau thắt ngực hoặc thiếu máu cơ tim cục bộ thì cần giảm liều.

+ Trẻ sơ sinh dùng liều 2 - 4µg/kg/ngày; trẻ em 6 tháng đầu: 10 - 15µg/kg/ngày.

+ Các chỉ tiêu cần theo dõi khi dùng thuốc: cân nặng, nhịp tim, táo bón, cholesterol máu, T₄; FT₄ và nhất là TSH cứ 6 - 8 tuần/lần.

+ Nếu phụ nữ suy giáp mang thai có thể cho liều cao hơn để tránh cho thai nhi khỏi bị suy giáp.

Bảng 4.14: Các trường hợp cần thay đổi liều levothyroxine ở bệnh nhân suy giáp.

- | |
|--|
| <p>+ Tăng liều:</p> <ul style="list-style-type: none">- Bệnh nhân có thai.- Giảm chức năng tuyến giáp ở bệnh nhân Basedow sau điều trị bằng phóng xạ.- Viêm tuyến giáp Hashimoto.- Giảm hấp thu levothyroxine do: cholestyramine, colestipol; sulfat sắt, hydroxide nhôm; hội chứng ruột ngắn.- Tăng chuyển hoá levothyroxine do phenytoin, rifampicin, carbamazepine. <p>+ Giảm liều:</p> <ul style="list-style-type: none">- Sự hồi phục toàn bộ của bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto do hết các kháng thể ức chế thụ cảm thể tiếp nhận TSH.- Có dấu hiệu tái phát bệnh Basedow.- Tình trạng cấp tính của các bướu nhân tự chủ.- Tuổi cao.- Dùng các loại thức ăn hoặc thuốc có tác dụng tương tự levothyroxine. |
|--|

CƠN NHIỄM ĐỘC HORMON TUYẾN GIÁP KÍCH PHÁT

VÀ HÔN MÊ DO SUY CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP

(Thyrotoxic crisis and myxedema coma)

1. CƠ NHIỄM ĐỘC HORMON TUYẾN GIÁP KỊCH PHÁT.

1.1. KHÁI NIỆM:

Cơ nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát hay còn gọi là cơn bão tuyến giáp (thyrotoxic storm) - một biến chứng tương đối hiếm gặp, chiếm tỷ lệ khoảng 1 - 2% trong số bệnh nhân nhiễm độc hormon tuyến giáp phải nhập viện, là một thể nặng của cường tuyến giáp do sự giải phóng T_3 , T_4 vào máu với nồng độ cao và đột ngột dẫn đến mất bù của nhiều cơ quan đích. Cơ có tỉ lệ tử vong cao (20 - 50%).

Chẩn đoán và điều trị bệnh nhân Basedow đã được cải thiện một cách đáng kể, nên số trường hợp bị bão giáp đã giảm trong thập kỷ gần đây, tuy vậy vẫn còn nhiều trường hợp có cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát bị bỏ qua không được chẩn đoán kịp thời trên lâm sàng.

Cơ nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát chủ yếu gặp ở bệnh nhân Basedow, song có thể gặp ở cả bệnh nhân bướu nhân có nhiễm độc hoặc các nguyên nhân hiếm gặp khác.

1.2. YẾU TỐ THUẬN LỢI GÂY CƠ NHIỄM ĐỘC HORMON TUYẾN GIÁP KỊCH PHÁT:

- + Nhiễm trùng, nhiễm độc.
- + Phẫu thuật tuyến giáp hoặc bên ngoài tuyến giáp.
- + Chấn thương.
- + Hạ đường huyết.
- + Sinh đẻ ở phụ nữ.
- + Sờ nắn mạnh lên tuyến giáp.
- + Chấn thương tâm lý.
- + Dùng thuốc kháng giáp tổng hợp đột ngột.
- + Điều trị bằng ^{131}I .
- + Toan hoá do tăng xêrôn ở bệnh nhân đái tháo đường.
- + Tắc, nghẽn đường thở.
- + Đột quỵ não.

1.3. CƠ CHẾ BỆNH SINH:

Cơ chế bệnh sinh của cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát đến nay chưa hoàn toàn sáng tỏ. Tuy vậy có 2 cơ chế nói chung đóng vai trò quan trọng.

+ Cơ chế thứ nhất liên quan đến việc tăng một cách đột ngột hormon tuyến giáp do được giải phóng từ các nang tuyến giáp vào máu. Ví dụ như bệnh nhân bị phẫu thuật hoặc kích thích mạnh, kéo dài đối với tuyến giáp, tương tự như vậy cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát xuất hiện theo cơ chế này khi bệnh nhân điều trị bằng phóng xạ ^{131}I hoặc ngừng đột ngột thuốc kháng giáp tổng hợp.

+ Cơ chế thứ 2 liên quan đến việc tăng đột ngột hormon tuyến giáp tự do đã có sẵn. Hiện tượng này xuất hiện khi khả năng gắn kết của các protein huyết thanh đối với hormon tuyến giáp giảm đi đáng kể, ví dụ khi nhiễm trùng như viêm phổi, viêm bể thận-thận.

Cũng có trường hợp cơn nhiễm độc giáp xảy ra lại không có tăng nồng độ T_3 , T_4 một cách đáng kể, ví dụ như sự kết hợp nhiễm độc hormon giáp nặng với hôn mê tăng xê tôn do đái tháo đường gây ra cơn bão giáp. Vì vậy một số trường hợp gây khó khăn trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân nhiễm độc hormon tuyến giáp mức độ nặng có biến chứng với bệnh nhân có cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát.

1.4. LÂM SÀNG:

+ Cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp có thể xảy ra từ từ một vài giờ hoặc một vài ngày, song biểu hiện lâm sàng thì thường rầm rộ.

+ Sốt cao, có thể lên tới 39 - 40°C.

+ Buồn nôn, nôn, vã mồ hôi, da nóng ẩm, xung huyết, ỉa lỏng dẫn đến rối loạn nước và điện giải, có thể vàng da rất nhanh.

+ Bệnh nhân có thể đau bụng lan toả, gan to, lách to, thay đổi chức năng gan, gan có thể mềm do ứ trệ hoặc hoại tử tế bào gan.

+ Bồn chồn, luôn trong tình trạng hưng phấn không ngủ, có thể loạn thần cấp sau đó vô lực, mệt lả, teo cơ nhanh, có thể giả liệt cơ, thậm chí hôn mê.

+ Nhịp tim nhanh, đa số là nhịp xoang, dễ xuất hiện cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất, có thể có các rối loạn nhịp: ngoại tâm thu, loạn nhịp hoàn toàn, cá biệt có thể suy tim ứ trệ, huyết áp thấp, có thể trụy mạch hoặc sốc tim.

1.5. CẬN LÂM SÀNG:

+ Nồng độ hormon tuyến giáp: T_3 , T_4 tăng, ngoại trừ trường hợp cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát xảy ra ở bệnh nhân có hôn mê tăng xê tôn do đái tháo đường, trường hợp này thường có T_3 thấp hoặc bình thường. Tình huống đó chẩn đoán rất khó khăn còn gọi là “nhiễm độc cùng tồn tại” (coexistent thyrotoxicosis) mặc dù biểu hiện lâm sàng của cơn bão giáp là hiển nhiên.

+ Độ tập trung ^{131}I của tuyến giáp tăng.

+ Đường máu tăng mức độ vừa phải ở người trước đó không có đái tháo đường tụy, có thể do sự giải phóng insulin bị ức chế.

+ Số lượng bạch cầu ở máu ngoại vi có thể tăng mức trung bình không phải do nhiễm trùng trong khi các chỉ số khác của huyết học lại bình thường.

+ Hầu hết nồng độ các chất điện giải ở trong giới hạn bình thường, ngoại trừ nồng độ canxi có thể tăng nhẹ.

+ Gan có thể bị tổn thương dẫn đến tăng SGOT, SGPT và bilirubin.

+ Nồng độ cortisol có thể tăng giống như trong một số tình huống chấn thương tâm lý cấp tính, còn dự trữ adrenalin lại giảm sút do cơ chế tự miễn dịch. Nếu sự thiếu hụt adrenalin không xảy ra thì sự dự trữ của nó có thể tăng.

1.6. ĐIỀU TRỊ CƠN NHIỄM ĐỘC HORMON TUYẾN GIÁP KỊCH PHÁT:

Nếu cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát không được chẩn đoán và điều trị kịp thời, tích cực thì tỉ lệ tử vong tới 75% các trường hợp (ở bệnh nhân cao tuổi tới 100%).

Mục đích của điều trị cơn nhiễm độc hormon tuyến giáp kịch phát bao gồm:

- + Ức chế sự hình thành hormon tuyến giáp:
 - PTU: liều 600 - 1200mg/ngày, chia đều 200mg/4 giờ cho bệnh nhân uống hoặc bơm qua sonde dạ dày .
 - Methimazole: 120mg/ngày, chia 20mg/4 giờ.
- + Ức chế sự giải phóng hormon từ tuyến giáp:
 - Dùng iodine dưới dạng dung dịch lugol 1% \times 10 giọt/lần \times 3 lần/ngày. Hoặc NaI: 1 - 2 gam/24h tiêm tĩnh mạch.
 - Lithium carbonate cũng có tác dụng chống lại sự phóng thích hormon tuyến giáp.
- + Ức chế thần kinh giao cảm:
 - Propranolol: uống liều 120 - 240mg/ngày, chia 20 - 40 mg/mỗi 4 - 6 giờ, trường hợp nặng có thể tăng tới 60 - 120mg/mỗi 4 - 6 giờ.

Nếu có rối loạn nhịp như cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất thì có thể dùng propranolol đường tĩnh mạch song cần được theo dõi trên monitoring. Liều tiêm tĩnh mạch ban đầu 0,5 - 1 mg/10 - 15 phút; mức độ nặng và cần thiết có thể tăng lên 2 - 3 mg/10 - 15 phút và kéo dài trong nhiều giờ trong khi chờ đợi tác dụng của thuốc qua đường uống.

- Nếu có chống chỉ định với propranolol như co thắt phế quản, suy chức năng thất trái nặng có thể thay thế bằng diltiazem 30 - 60mg/mỗi 4 - 6 giờ hoặc reserpine 2,5 - 5mg/mỗi 4 giờ, tiêm bắp (nên thử test với reserpine 1mg và theo dõi chặt chẽ huyết áp trước khi dùng liều điều trị); hoặc guanethidine 30 - 40mg/mỗi 6 giờ bằng đường uống.

Cần nhớ rằng cả hai loại thuốc trên đều có thể gây hạ huyết áp và ỉa lỏng.

+ Điều trị hỗ trợ:

Hydrocortisol hemisuccinat: 50 mg tiêm tĩnh mạch/6 giờ/lần hoặc cho uống prednisolon 40 - 60 mg/ngày.

+ Điều trị triệu chứng và các biểu hiện nguy kịch:

- Nếu bệnh nhân sốt cao: đắp khăn ướt, chườm đá, dùng acetaminophen (acetamol) uống hoặc đặt viên thuốc đạn. Tránh dùng aspirine vì aspirine dễ gắn với thyroglobulin làm T_4 sẽ được giải phóng, hậu quả là T_4 tự do lại cao thêm.

- Nước-điện giải: truyền tĩnh mạch chậm các dung dịch mặn, ngọt ưu trương 4 - 5 lít/ngày, thêm kali nếu cần.

- An thần: tốt nhất là phenobarbital ngoài tác dụng an thần nó còn tăng sự thoái biến của T_4 , T_3 ở ngoại biên, khử hoạt tính của T_4 và T_3 .

- Dinh dưỡng: cho ăn qua đường miệng hoặc sonde dạ dày.

+ Điều trị các biểu hiện nguy kịch: nếu có suy tim cho digitalis, lợi tiểu, ôxy liệu pháp.

Theo dõi chức năng hô hấp, đặt nội khí quản khi cần thiết, loại trừ các yếu tố tác động nhất là nhiễm khuẩn.

+ Điều trị đề phòng cơn tái phát dùng ^{131}I trong 2 tuần.

Bảng 4.15: Tổng hợp các biện pháp điều trị cơn bão giáp.

| MỤC ĐÍCH VÀ THUỐC SỬ DỤNG | LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG |
|---|--|
| + Ước chế tổng hợp hormon: - PTU - Methimazole | 200 mg/cứ 4 giờ, uống hoặc đặt qua sonde. 20 mg/cứ 4 giờ, uống hoặc đặt qua sonde. |
| + Ước chế giải phóng hormon: Iodine | Dung dịch lugol, KI: 10 giọt/lần x 3 lần/ngày, Nal: 1g/24h, tĩnh mạch. |
| + Ước chế thần kinh giao cảm: Propranolol | 20 - 40mg/cứ 4 - 6 giờ 0,5 - 1mg/cứ 10 - 15 phút (TM) |
| + Điều trị hỗ trợ: Hydrocortisol | 100mg/cứ 8 giờ (300mg/ngày), tĩnh mạch. |
| + Điều trị triệu chứng và các biểu hiện nguy kịch: - Hạ sốt, bù nước, điện giải, dinh dưỡng, an thần. - Điều trị suy tim. | - Chườm đá, acetaminophen, HTN 5%, điện giải, vitamin, phenobarbital, kháng sinh. - Digoxin, lợi tiểu, ôxy. |
| + Dự phòng tái phát. | - Điều trị nguyên nhân, dùng phóng xạ ^{131}I x 2 tuần. |

Bảng 4.16: Cấp cứu cơn bão giáp bằng kết hợp thuốc với các biện pháp kỹ thuật.

MỤC ĐÍCH VÀ BIỆN PHÁP

- + Loại bớt hormon ra khỏi máu:
 - Lọc huyết tương (plasmapheresis).
 - Thẩm phân màng bụng.
 - Truyền huyết tương bao bọc gắn kết hormon.
- + Ước chế giải phóng hormon: lithium carbonate 300mg/mỗi 6 giờ.
- + Ước chế chuyển $T_4 \rightarrow T_3$ ở ngoại vi: ipodate 1g/ 24h.
- + Thay thế các ước chế giao cảm: ước chế dòng canxi (diltiazem 30 - 60mg/4-6 giờ).

2. HÔN MÊ DO SUY CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP.

2.1. KHÁI NIỆM:

Hôn mê do suy chức năng tuyến giáp là giai đoạn cuối của tình trạng thiếu hụt iod dẫn đến giảm tổng hợp và giải phóng hormon tuyến giáp (T_3, T_4) một cách trầm trọng. Dần dần xuất hiện tình trạng suy chức năng của nhiều cơ quan dẫn đến tình trạng lơ mơ, u ám và thậm chí tử vong.

Tỷ lệ tử vong gây ra bởi hôn mê do suy chức năng tuyến giáp khoảng 20 - 50%.

Hôn mê do suy chức năng tuyến giáp là tình trạng cấp cứu thực sự, cần được hồi sức tích cực, thường phải hỗ trợ về hô hấp.

Tỷ lệ chính xác hôn mê do suy chức năng tuyến giáp chưa có tác giả nào công bố.

2.2. YẾU TỐ THUẬN LỢI GÂY HÔN MÊ DO SUY CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP:

- + Nhiễm khuẩn.
- + Dùng thuốc: an thần, thuốc phiện.
- + Thời tiết giá rét (mùa đông).
- + Người già hoặc phụ nữ.
- + Người có tiền sử bướu cổ hoặc bệnh lý tuyến giáp tự miễn.
- + Điều trị bệnh lý tuyến giáp bằng chiếu xạ.
- + Dùng hormon tuyến giáp không liên tục.

2.3. LÂM SÀNG:

Hôn mê do suy chức năng tuyến giáp xảy ra từ từ trên bệnh nhân suy chức năng tuyến giáp không được điều trị. Hôn mê thường biểu hiện với các triệu chứng sau:

- + Thân nhiệt bệnh nhân giảm có khi xuống $\leq 30^\circ\text{C}$.
- + Giảm chức năng hô hấp: thở chậm, khô khè, rối loạn hô hấp do thâm nhiễm, phù niêm ở đường hô hấp.
- + Có thể trụy tim mạch, bệnh cơ tim, sốc tim.
- + Giảm Na^+ máu do máu bị pha loãng.

2.4. ĐIỀU TRỊ:

2.4.1. Nguyên tắc của các biện pháp điều

trị:

- + Chẩn đoán, điều trị sớm, kịp thời.
- + Duy trì, ổn định các chức năng sống của cơ thể bằng cách điều chỉnh các tình trạng: suy hô hấp, hạ huyết áp, nhịp chậm, suy tim, hạ natri máu, phòng nhiễm trùng.
- + Liệu pháp thay thế hormon tuyến giáp.
- + Liệu pháp glucocorticoid.
- + Sử dụng tối đa các thuốc bằng đường tĩnh mạch.
- + Chăm sóc và theo dõi bệnh nhân, đề phòng bội nhiễm.

2.4.2. Các biện pháp điều trị cụ thể:

Phác đồ điều trị hôn mê do suy chức năng tuyến giáp bao gồm các biện pháp sau:

- + Liệu pháp hormon thay thế:

Dùng T₄ với liều lượng 150 - 300µg/ngày (tương đương 2µg/kg trọng lượng cơ thể), tiêm tĩnh mạch chậm (không dưới 5 phút), sau đó tiếp tục dùng T₄ với liều 100 µg/24 giờ cũng bằng đường tĩnh mạch.

Cùng với T₄, dùng T₃ với liều 10 - 25 µg, tiêm tĩnh mạch, sau đó nếu cần thiết dùng nhắc lại với liều tương tự cứ mỗi 12 giờ.

Sau khi bệnh nhân tỉnh, các chức năng sống quan trọng đã cải thiện đáng kể, nồng độ FT₄ và TSH về bình thường thì có thể thay thế T₄ bằng đường uống với liều 75 - 100 µg/24giờ (tương đương 1,5 µg/kg trọng lượng cơ thể).

Hormon tuyến giáp chủ yếu dùng đường tĩnh mạch, bởi vì nếu dùng đường uống thì T₄ hấp thu chỉ được 50 - 80%. Hơn nữa uống T₄ không thích hợp nếu bệnh nhân có kèm tắc ruột hoặc phải gây mê khi có chỉ định phẫu thuật.

- + Điều trị bổ trợ glucocorticoid:

Hydrocortisol dùng liều ban đầu 100 mg, tiêm tĩnh mạch, sau đó dùng nhắc lại với liều 50 - 100 mg/mỗi 8 giờ. ngừng dùng corticoid khi nồng độ cortisol huyết tương tăng lên tương đương với người bệnh nhân suy chức năng tuyến giáp không có hôn mê.

- + Điều trị triệu chứng:

- Ủ ấm với nhiệt độ > 22°C.
- Bù nước và điện giải: truyền tĩnh mạch dung dịch huyết thanh mặn 0,9%, huyết thanh ngọt 10% hoặc 30%.
- Lưu thông đường thở: đặt nội khí quản, hút đờm dãi, kháng sinh phòng bội nhiễm.

- Nếu có trụy mạch, sốc tim thì dùng các thuốc co mạch: dopamin, dobutrex.

Nếu các biện pháp lưu thông đường thở, liệu pháp hormon thay thế, chăm sóc đầy đủ được thực hiện kịp thời thì tình trạng hôn mê sẽ được cải thiện sau 24 - 48h.

Bảng 4.17: Tóm tắt các biện pháp điều trị hôn mê do suy giáp.

1. Đặt nội khí quản và lưu thông đường thở nếu có chỉ định.
2. Truyền dịch các loại dựa vào áp lực tĩnh mạch trung ương.
3. Ủ ấm.
4. Truyền tĩnh mạch T_4 : 150 - 300 mcg (2mcg/kg) và T_3 : 10mcg trong 5 phút, sau đó tiêm tĩnh mạch T_4 với liều 100 mcg/24 giờ.
5. Chẩn đoán và điều trị các biến chứng.
6. Tiêm tĩnh mạch hydrocortisol: 100 mg. Sau đó 50 - 100mg/cứ mỗi 8 giờ. Nâng nồng độ Na^+ huyết thanh ≥ 130 mEq/lít.

Bệnh đái tháo đường

1. ĐẠI CƯƠNG.

1.1. ĐỊNH NGHĨA:

Đái tháo đường là một bệnh nội tiết chuyển hóa mạn tính, có yếu tố di truyền. Bệnh được đặc trưng bởi sự tăng đường huyết, nguyên nhân chính do thiếu insulin tuyệt đối hoặc tương đối dẫn đến rối loạn chuyển hóa đường, đạm, mỡ và các chất khoáng.

Những rối loạn này có thể đưa đến các biến chứng cấp hoặc mạn tính, có thể đưa đến tàn phế hoặc tử vong.

1.2. NGUYÊN NHÂN:

1.2.1. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THỨ PHÁT:

- + Do bệnh lý tại tụy:
 - Viêm tụy mạn tính, vôi hóa tụy: có thể xuất hiện đái tháo đường trong 30% các trường hợp, tiến triển chậm, cần phải dùng đến insulin, nguy cơ hay gặp là hạ đường huyết (nguyên nhân do thiếu glucagon là một hormon làm tăng đường huyết hoặc ở những người nghiện rượu, vì rượu sẽ làm ức chế tân tạo đường, dễ gây hạ đường huyết, nhất là khi bệnh nhân không ăn.
 - Viêm tụy cấp gây đái tháo đường thoáng qua (sau khi được điều trị khỏi thì đường huyết về bình thường).
 - Ung thư tụy.
 - Phẫu thuật cắt bỏ bán phần hoặc toàn phần tuyến tụy.
- + Do bệnh lý tại gan:
 - Gan nhiễm sắt (hemosiderin).
 - Lắng đọng sắt ở các tiểu đảo tuyến tụy gây bất thường về tiết insulin.
 - Xơ gan dẫn đến đề kháng insulin.
- + Do một số các bệnh nội tiết:
 - Cường sản, u thùy trước tuyến yên hoặc vỏ thượng thận (bệnh Cushing hay hội chứng Cushing).
 - Tăng tiết GH (STH) sau tuổi dậy thì: bệnh to đầu chi (acromegalia).
 - Cường sản hoặc u tủy thượng thận sẽ làm tăng tiết catecholamin (hội chứng pheocromocytoma)
 - Basedow.
 - Cường sản hoặc khối u tế bào alpha đảo Langerhans làm tăng tiết hormon tăng đường huyết (glucagon).

- Khối u tiết somatostatin, aldosterol có thể gây đái tháo đường, nguyên nhân do khối u ức chế tiết insulin. Nếu phẫu thuật cắt khối u thì đường huyết sẽ giảm.

+ Đái tháo đường do thuốc:

- Do điều trị bằng corticoid kéo dài.

- Do dùng các thuốc lợi tiểu thải muối như: hypothiazit, lasix liều cao, kéo dài sẽ gây mất kali. Thiếu kali dẫn đến ức chế tuyến tụy giải phóng insulin và làm tăng đường huyết.

- Hormon tuyến giáp.

- Thuốc tránh thai: ở một số phụ nữ dùng thuốc tránh thai xuất hiện tăng đường máu (tuy nhiên cơ chế chưa rõ).

- Interferon α : có thể bị đái tháo đường vì có kháng thể kháng lại đảo tụy.

- Vacor: là một loại thuốc diệt chuột có thể phá hủy tế bào β .

1.2.2. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG DO BỆNH LÝ TY LẠP THỂ:

+ Là một bệnh di truyền từ mẹ cho con do sự đứt đoạn hay đột biến ADN (ít gặp, thường từ 5 - 10% trong số các trường hợp bị bệnh).

+ Thường kèm theo điếc, viêm võng mạc sắc tố không điển hình.

+ Gặp ở mọi lứa tuổi.

1.2.3. Đái tháo đường thể MODY (maturity onset diabetes of the young):

+ Khởi phát sớm (trước 25 tuổi), di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, có bất thường về tiết insulin (5% trường hợp gặp ở đái tháo đường type 2).

+ Có 3 thể MODY:

- MODY 1: có liên quan đến đột biến gen HNF- 4 (hiếm gặp).

- MODY 2: liên quan đến đột biến gen glucokinase (tăng đường huyết vừa phải, ít khi cần điều trị bằng insulin).

- MODY 3: liên quan đến đột biến gen HNF-1, tiến triển cần phải điều trị bằng insulin sớm.

1.2.4. BẤT THƯỜNG VỀ CẤU TRÚC INSULIN:

Các bất thường về cấu trúc insulin quyết định bởi các gen là một nguyên nhân hiếm gặp của đái tháo đường.

1.2.5. CÁC HỘI CHỨNG DO TĂNG ĐỀ KHÁNG INSULIN:

+ Là một hội chứng di truyền hiếm gặp, thường kết hợp với bệnh gai đen và kèm theo có cường androgen.

Có 3 loại:

- Type A: những bất thường về số lượng và chất lượng thụ thể của insulin.

- Type B: có sự xuất hiện kháng thể kháng thụ thể insulin.

- Type C: những bất thường sau thụ thể insulin.

+ Một số hội chứng hiếm gặp như: Leprechaunisme, đái tháo đường thể teo mỡ, hội chứng Ralsin-Mandenhall hay bệnh già-lùn (progeria) thường có liên quan đến type A.

1.2.6. CÁC HỘI CHỨNG DI TRUYỀN KẾT HỢP VỚI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG:

+ Trisomia 21 (hội chứng Down).

+ Hội chứng Klinefelter.

+ Hội chứng Turner.

+ Hội chứng Wolfram (điếc, teo thần kinh thị giác, đái tháo đường hoặc đái tháo nhạt).

1.3. CƠ CHẾ BỆNH SINH:

1.3.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 1:

Đái tháo đường type 1 là một thể bệnh nặng. Nguyên nhân là do tế bào beta của tiểu đảo Langerhans bị tổn thương gây nên tình trạng thiếu insulin tuyệt đối. Bệnh thường xuất hiện ở lứa tuổi trẻ < 40 tuổi.

+ Cơ chế qua trung gian miễn dịch:

Quá trình tổn thương tế bào beta là quá trình tự miễn dịch. Những cá nhân có tính miễn cảm di truyền sẽ tăng nguy cơ bị đái tháo đường type 1 sau một tấn công của môi trường bên ngoài như (virut quai bị, sởi, coxsackie B₄ và B₅, retro loại C).

+ Những cá thể có mang kháng nguyên HLA-B₈, B₁₅ đặc biệt là DR₃, DR₄ sẽ tăng nguy cơ bị đái tháo đường type 1.

+ Các yếu tố môi trường trên sẽ tấn công những cá thể có tổ hợp di truyền đối với đái tháo đường type 1. Chỉ một tổn thương rất nhỏ của tế bào beta cũng làm giải phóng ra kháng nguyên, kích thích cơ thể sinh tự kháng thể gây hoạt hoá phản ứng viêm tiểu đảo Langerhans tự miễn. Các kháng nguyên có thể là GAD (glutamic acid decarboxylase) một protein Kd nằm trong bào tương của tế bào beta.

Tự kháng thể sẽ phản ứng với kháng nguyên. Đại thực bào lympho được hoạt hoá sẽ tập trung quanh tiểu đảo Langerhans gây ra phản ứng viêm. Tế bào lympho T tiết ra các hoá chất trung gian trong đó có interleukin-1 gây ảnh hưởng độc với tế bào beta. Interleukin-1 cảm ứng sự hình thành các gốc tự do làm tế bào beta bị tổn thương và phá hủy dẫn đến ngừng tiết insulin.

+ Cơ chế không qua trung gian miễn dịch:

Một số ít trường hợp đái tháo đường type 1 không tìm thấy nguyên nhân, không có liên quan với HLA (human leucocyte antigen) nhưng có yếu tố di truyền rất rõ.

1.3.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2:

Bình thường insulin có vai trò quan trọng trong việc duy trì sự hằng định của glucose máu. Glucose máu tùy thuộc vào sự tiết insulin, thu nạp insulin ở các mô ngoại vi và ức chế chuyển glucogen thành glucose ở gan.

Cơ chế sinh lý bệnh liên quan mật thiết với nhau trên những bệnh nhân đái tháo đường type 2 là rối loạn tiết insulin và sự đề kháng insulin.

Nhiều nghiên cứu cho thấy ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2 không thừa cân có biểu hiện giảm tiết insulin là chính, ngược lại đái tháo đường type 2 có béo phì thì tình trạng kháng insulin lại là chính.

+ Rối loạn tiết insulin:

Khi mới bị đái tháo đường type 2 thì insulin có thể bình thường hoặc tăng lên nhưng tốc độ tiết insulin chậm và không tương xứng với mức tăng của glucose máu. Nếu glucose máu vẫn tiếp tục tăng thì ở giai đoạn sau, tiết

insulin đáp ứng với glucose sẽ trở nên giảm sút hơn. Nguyên nhân là do ảnh hưởng độc của việc tăng glucose máu đối với tế bào beta.

+ **Kháng insulin:**

Kháng insulin là tình trạng giảm hoặc mất tính nhạy cảm của cơ quan đích với insulin.

- Cơ chế của kháng insulin hiện nay chưa rõ. Tuy nhiên người ta thấy rằng: khả năng là do bất thường tại các vị trí trước, sau và ngay tại thụ thể insulin ở mô đích. Giảm số lượng thụ thể insulin là yếu tố bất thường tại thụ thể hoặc có kháng thể kháng thụ thể insulin là yếu tố ức chế trước thụ thể.

- Do giảm hoạt tính của tyrosine kinase của vùng sau thụ thể insulin làm cho insulin khi gắn vào thụ thể không phát huy được tác dụng sinh học. Vì vậy không kích thích được việc vận chuyển glucose vào tế bào. Mặt khác sự tăng tiết các hormon đối kháng với insulin như: GH (growth hormon - hormon tăng trưởng), glucocorticoid, catecholamin, thyroxin đều gây ảnh hưởng sau thụ thể insulin.

Insulin kiểm soát cân bằng đường huyết qua 3 cơ chế phối hợp, mỗi cơ chế rối loạn có thể là nguyên nhân dẫn đến kháng insulin:

- . Insulin ức chế sản xuất glucose từ gan.
- . Insulin kích thích dự trữ glucose ở tổ chức cơ.
- . Insulin kích thích dự trữ glucose ở các cơ quan.

1.4. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ:

1.4.1. TUYẾN TỤY:

- + **Đại thể:** tuyến tụy thường nhăn nheo, teo nhỏ xuất tiết hoặc xuất huyết.
- + **Vi thể:** giảm số lượng tế bào beta đảo Langerhans, thoái hóa các tế bào beta, thoái hóa trong và xơ hóa các đảo tụy, thâm nhiễm tế bào lympho, xuất huyết, hoại tử hoặc vôi hóa tuyến tụy.

1.4.2. TẠI PHỔI:

Thường có lao phổi, viêm phổi hoặc áp xe phổi, xác định được chắc chắn nhờ hình ảnh đại thể và vi thể.

1.4.3. TẠI THẬN:

Có thâm nhiễm glucogen trong nhu mô thận, có xơ hóa cầu thận hoặc có thể có viêm thận-bể thận.

1.4.4. TẠI GAN:

Gan to, sáng màu hoặc phớt hồng do thâm nhiễm mỡ, giảm nồng độ glucogen trong gan hoặc xơ gan.

1.5. PHÂN LOẠI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THEO NGUYÊN NHÂN:

1.5.1. Đái tháo đường type 1 (do tế bào beta của đảo tụy bị phá hủy dẫn đến thiếu insulin hoàn toàn):

- + Thường xuất hiện ở người trẻ tuổi < 40 tuổi.
- + Khởi bệnh đột ngột, cấp tính.
- + Thể trạng gầy.
- + Dễ có nhiễm toan ceton.
- + Tổn thương vi mạch thường sau vài năm.
- + Nồng độ insulin huyết thanh thấp.
- + Bắt buộc phải điều trị bằng insulin.

1.5.2. Đái tháo đường type 2:

Liên quan đến kháng insulin và rối loạn tiết insulin:

- + Thường gặp ở người lớn tuổi > 40 tuổi.
- + Bệnh khởi phát từ từ.
- + Thể trạng thường béo.
- + Ít có nhiễm toan ceton.
- + Tổn thương vi mạch thường xuất hiện sớm, nồng độ insulin máu tăng hoặc bình thường.
- + Điều trị bằng chế độ ăn, luyện tập thể dục và thuốc hạ đường huyết bằng đường uống thì đường máu trở về bình thường.

1.5.3. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG Ở PHỤ NỮ MANG THAI:

+ Thường gặp ở phụ nữ mang thai vào những tháng cuối từ tháng thứ 6 trở đi của thời kỳ thai nghén. Vì trong 3 tháng cuối thai phát triển rất nhanh nên nhu cầu về cung cấp năng lượng của người mẹ cũng cần phải tăng cao hơn. Chính vì vậy nhu cầu insulin cần phải tăng hơn gấp 3 - 4 lần so với bình thường để đưa đường từ máu vào tế bào dẫn đến thiếu insulin tương đối và sẽ xuất hiện đái tháo đường.

+ Mặt khác trong khi có thai cơ thể của người mẹ cũng sinh ra một số các nội tiết tố có tác dụng đề kháng insulin.

1.5.4. Các type đặc hiệu khác (đái tháo đường thứ phát):

+ Đái tháo đường xuất hiện sau một số bệnh nội tiết như: Cushing, bệnh to đầu chi (acromegalia), Basedow, u tủy thượng thận (pheocromocytoma), u tế bào tiết glucagon, u tế bào tiết aldosterol...

+ Đái tháo đường do thuốc: corticoid, thuốc tránh thai, thuốc lợi tiểu thải muối (lasix, hypothiazid), hormon tuyến giáp, vacor, dùng lâu, kéo dài có thể dẫn đến tăng đường máu.

2. TRIỆU CHỨNG.

2.1. LÂM SÀNG:

Thường có rất nhiều triệu chứng khác nhau, đa dạng và phong phú. Các triệu chứng hay gặp là ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, gầy sút cân.

Tuy nhiên, cũng có trường hợp bệnh nhân không có triệu chứng gì mà chỉ tình cờ đi xét nghiệm phát hiện thấy đường máu tăng cao, hoặc có bệnh nhân đến điều trị muộn khi đã có rất nhiều biến chứng nặng nề.

+ Những biểu hiện ngoài da:

Ngứa là triệu chứng hay gặp: có thể ngứa toàn thân hoặc ngứa bộ phận sinh dục (nguyên nhân có thể do nấm âm hộ, âm đạo hoặc nấm qui đầu, thường nhiễm nấm candida).

- Viêm da do liên cầu hoặc tụ cầu, chốc đầu do nhiễm liên cầu khuẩn. Mụn nhọt ở mông, ngoài da hoặc những áp xe sâu ở cơ đáy chậu...

- Những vết xước do ngứa rất khó liền, hoặc những chàm sẫm màu ở mặt trước cẳng chân.

Một số ít trường hợp nếu khám kỹ có thể thấy:

- Da lòng bàn tay hoặc bàn chân có màu ánh vàng: nguyên nhân là do rối loạn chuyển hóa vitamin A, tích lại trong lớp sâu của da nhiều caroten.

- U vàng (xanthoma): thường chỉ xuất hiện trong một vài ngày rồi hết. Nó là những u cục cứng, nhỏ, đường kính vài milimet, màu vàng nhạt và ngứa. Vị trí hay gặp ở mông, gan bàn tay, gan bàn chân. Nguyên nhân của những u này là do có sự tập trung các tổ chức bào (hystiocyte) có chứa triglycerid và cholesterol; thường gặp ở những bệnh nhân có tăng mỡ máu.

- Hoại tử mỡ dưới da: xuất hiện ở mặt trước cẳng chân, đùi, là những u cục cứng, đường kính vài milimét đến hàng chục milimét, có màu sáng hoặc hơi ánh vàng.

Nguyên nhân là do hoại tử tổ chức liên kết, tích lại bên ngoài các phospholipit và cholesterol.

+ Triệu chứng về mắt:

Đục thủy tinh thể do đái tháo đường có 2 thể:

- Thể dưới vỏ (dạng bông gòn): thường gặp ở những bệnh nhân đái tháo đường type 1 tiến triển nhanh. Biểu hiện giống □hoa tuyết□ phát triển dưới vỏ thủy tinh thể.

- Thể lão hóa (thể nhân trung tâm): thường gặp ở người lớn tuổi (kể cả những người không bị đái tháo đường) nên rất khó chẩn đoán.

Nguyên nhân của đục thủy tinh thể do tích lũy sorbitol dẫn đến thay đổi độ thẩm thấu, xơ hoá trong thủy tinh thể.

+ Viêm võng mạc:

- Viêm võng mạc không tăng sinh (viêm võng mạc tổn thương nên): thường xuất hiện sớm, biểu hiện là các phình mạch, xuất huyết hình chấm, xuất tiết và phù võng mạc. Tất cả các triệu chứng trên dẫn đến giảm thị lực và có thể gây mù loà.

- Viêm võng mạc tăng sinh: phát triển các mạch máu tân tạo và tổ chức xơ tại võng mạc, tắc các mạch máu nhỏ và dẫn đến giảm thị lực.

Đối với đái tháo đường type 1 thì mù loà thường là hậu quả của viêm võng mạc tăng sinh, xuất huyết trong thể kính hoặc bong võng mạc. Còn đái tháo đường type 2 mù loà là do phù nề và thiếu máu tại chỗ của hoàng điểm hoặc đục thủy tinh thể.

+ Tiêu hóa

- Viêm lợi, lung lay răng, và dễ rụng răng, nguyên nhân do đường máu tăng là điều kiện thuận lợi cho các loại vi khuẩn ở miệng phát triển dẫn đến nha chu viêm, cộng thêm những rối loạn tuần hoàn thiếu máu chi phối đến 2 hàm răng làm cho răng rất dễ lung lay và rụng sớm (có những bệnh nhân tổn thương cả 2 hàm răng mặc dù còn rất trẻ).

- Đi lỏng là triệu chứng hay gặp, nhất là ở những bệnh nhân đái tháo đường nặng có nhiều biến chứng đi kèm. Nguyên nhân có thể do thiếu các men tiêu hoá của tụy, viêm ruột, viêm dạ dày (do tổn thương vi mạch tại ruột dẫn đến thiếu máu chi phối), do rối loạn thần kinh thực vật (chủ yếu thần kinh giao cảm ruột).

- Viêm dạ dày thiếu toan, thiếu tiết:

Nguyên nhân có thể là do rối loạn vi mạch, dẫn đến thiếu máu nuôi dưỡng vùng dạ dày. Hậu quả làm giảm tiết axit chlohydric và pepsin của dạ dày.

- Rối loạn chức năng gan:

Những rối loạn quá trình phân hủy mỡ ở ngoại vi dẫn đến tăng ứ đọng các axit béo ở gan làm cho gan to ra, lâu ngày có thể dẫn đến suy chức năng gan.

+ Hô hấp:

- Lao phổi hay gặp, thường hay đi cùng với bệnh đái tháo đường.

- Viêm phổi, áp xe phổi.

Nguyên nhân đường máu tăng cao sẽ tạo điều kiện cho các loại vi khuẩn phát triển, mặt khác ở những người bị đái tháo đường sức đề kháng giảm thì sẽ dễ bị nhiễm khuẩn hơn.

+ Tim mạch:

Những rối loạn về lipit máu hậu quả do tăng đường huyết thường dẫn đến vữa xơ động mạch (vữa xơ động mạch não, vữa xơ động mạch vành và

các động mạch chi dưới) rất sớm, nhất là ở những bệnh nhân có tăng lipit máu.

- Những biểu hiện của vữa xơ động mạch não thường có triệu chứng như nhức đầu lú lẫn, thoáng quên, có thể biến chứng nhồi huyết não hoặc xuất huyết não gây tàn phế và tử vong khá cao.

- Biểu hiện tim mạch: thường vữa xơ động mạch vành gây cơn đau thắt ngực, đau khi gắng sức hoặc cơn đau dữ dội điển hình, đau như dao đâm, đau thắt, bóp lấy ngực như trong nhồi máu cơ tim. Tỷ lệ tử vong do nhồi máu cơ tim thường khá cao.

- Biểu hiện ở chi dưới: hẹp hoặc tắc động mạch chi dưới do các mảng vữa xơ làm chít hẹp dẫn đến hoại tử chi, nhiều trường hợp phải cắt cụt.

+ Triệu chứng về thận-tiết niệu:

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu thường gặp trong đái tháo đường, có thể viêm bàng quang, niệu đạo hoặc viêm thận-bể thận, áp xe quanh thận.

- Tổn thương thận sớm nhất trong đái tháo đường được phát hiện nhờ xét nghiệm một lượng nhỏ albumin (microalbumin) niệu từ 30 - 300mg/lít. Xét nghiệm này rất quan trọng để theo dõi tiến triển của bệnh. Nếu điều trị sớm có thể ổn định và không tiến triển nặng thêm. Khi bệnh tiến triển dần có thể thấy xuất hiện protein niệu > 300mg/lít (macroalbumin) hoặc hội chứng thận hư (biểu hiện phù to toàn thân, protein niệu rất cao; giảm albumin, protein, tăng cholesterol và tăng alpha 2 globulin huyết thanh. Nếu không được điều trị thì bệnh nặng dần, dẫn đến suy thận mạn (thiếu máu, urê và creatinin máu tăng dần), huyết áp tăng và dẫn đến tử vong.

+ Triệu chứng thần kinh:

- Tổn thương thần kinh hay gặp trong đái tháo đường là tổn thương thần kinh ngoại vi (viêm đa dây thần kinh ngoại vi): biểu hiện lâm sàng đầu tiên là dị cảm ngoài da (cảm giác như kim châm hoặc kiến bò), ngứa, đau, rối loạn cảm giác (giảm hoặc mất cảm giác đau, nóng, lạnh...), có những vết loét hoặc hoại tử ở chi dưới.

- Tổn thương thần kinh sọ não:

. Tổn thương dây III gây sụp mí.

. Tổn thương dây IV dẫn đến lác ngoài.

. Tổn thương dây VI gây lác trong.

. Tổn thương dây VII gây liệt mặt.

. Tổn thương dây thần kinh VIII, điếc sớm cũng hay gặp ở bệnh nhân đái tháo đường không được điều trị tốt.

+ Tổn thương thần kinh thực vật:

Ở giai đoạn muộn của đái tháo đường dễ gây tổn thương thần kinh thực vật.

- Buồn nôn, nôn, táo lỏng thất thường do mất trương lực dạ dày, hay đi lỏng về đêm, phân tự chảy do rối loạn cơ thắt hậu môn.
- Thiếu năng sinh dục (liệt dương), xuất tinh sớm, đái không tự chủ.
- Nhịp tim nhanh khi nghỉ ngơi, giảm tiết mồ hôi, hạ huyết áp khi thay đổi tư thế, mất sự co giãn đồng tử.
- Chức năng túi mật cũng bị tổn thương dễ tạo ra sỏi mật.
- + Nhiễm khuẩn bàn chân rất hay gặp ở bệnh nhân đái tháo đường, tổn thương mạch máu lớn do vữa xơ động mạch dẫn đến tắc mạch và hoại tử chi phải cắt cụt.

2.2. CẬN LÂM SÀNG:

+ Đường huyết: bình thường thay đổi từ 4,4 - 6,0 mmol/l. Có thể lấy máu tĩnh mạch, hoặc máu mao mạch đầu ngón tay dùng trên máy Glucometer: sau 15 - 45 giây có kết quả, rất tiện lợi trong cấp cứu.

+ Nghiệm pháp dung nạp glucose: cần làm trong trường hợp nghi ngờ có đái tháo đường (nếu đường máu lúc đói từ 6,1 đến 6,9 mmol/l).

Cách làm:

- Lấy máu làm xét nghiệm đường huyết lúc đói, sau đó cho bệnh nhân uống 75g glucose pha trong 200ml nước đun sôi để nguội. Sau 2h lấy máu thử lại lần 2.

Kết quả:

- Bình thường: sau 2h uống glucose thì đường máu < 7,8 mmol/l.
 - Nếu là đái tháo đường: sau 2h làm nghiệm pháp thì đường huyết > 11mmol/l.

- Nếu sau khi làm nghiệm pháp thấy đường máu \geq 7,8 mmol/l và < 11 mmol/l thì là do rối loạn dung nạp glucose.

+ Đường niệu: khi đường huyết > 8 mmol/l sẽ xuất hiện đường trong nước tiểu.

+ Protein niệu:

- Xét nghiệm để phát hiện tổn thương thận sớm, nhất là microalbumin niệu (30 - 300mg/24h hoặc 20 - 200mg/l).

Đây là một xét nghiệm rất quan trọng để theo dõi tiến triển của bệnh.

- Protein niệu xuất hiện khi bệnh nhân đi tiểu > 500mg/24h, tiên lượng rất xấu nếu xuất hiện nhiều protein niệu và nhất là khi có suy thận.

- HbA1C là một xét nghiệm để giúp kiểm soát đường huyết, theo dõi quá trình tiến triển của bệnh và kết quả điều trị, không có giá trị trong chẩn đoán.

HbA1C bình thường 5 - 6%, trên bệnh nhân đái tháo đường thì HbA1C sẽ tăng cao.

- Xét nghiệm ceton huyết thanh và nước tiểu để theo dõi biến chứng của đái tháo đường, nếu (+) thì bệnh tiến triển sẽ nặng dần và dễ dẫn đến hôn mê.

3. CHẨN ĐOÁN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG.

- + Đường huyết lúc đói (sau > 8h nhịn đói) > 7 mmol/l, ít nhất 2 lần làm xét nghiệm liên tiếp.**
- + Xét nghiệm một mẫu đường huyết bất kỳ trong ngày > 11 mmol/l.**
- + Xét nghiệm đường huyết 2 giờ sau khi uống 75 g glucose \geq 11mmol/l (nghiệm pháp dung nạp glucose)**

4. ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG.

Mục đích của điều trị đái tháo đường:

- + Hạn chế đến mức thấp nhất các biến chứng và đưa đường máu về giới hạn bình thường.
- + Đưa cân nặng về bình thường nhất là bệnh nhân béo phì.
- + Nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, đưa người bệnh trở lại học tập và lao động bình thường.

4.1. CHẾ ĐỘ ĂN:

+ Hạn chế ăn gluxit để tránh tăng đường huyết, giảm các thức ăn có chứa axit béo bão hoà (axit béo no) để gây vữa xơ động mạch. Tỷ lệ lipit không quá 30% tổng số calo, trong đó axit béo no khoảng 5 - 10%.

+ Ăn nhiều rau và các loại trái cây có vỏ (vỏ trái cây, gạo lứt...) có nhiều xơ, vì chất xơ khi ăn vào sẽ hạn chế hấp thu đường kích thích hoạt động của ruột và giúp tiêu hóa các thức ăn khác, mặt khác còn bổ sung thêm các loại vitamin cần thiết cho cơ thể, chống táo bón, giảm triglyxerit, cholesterol sau ăn. Khi ăn nhiều thức ăn có chứa chất xơ nên uống nhiều nước ít nhất 1,5 - 2 lít nước một ngày.

+ Nên ăn vừa phải protit, nếu ăn quá nhiều sẽ có tác dụng xấu và ảnh hưởng tới sự tiến triển của bệnh thận nhất là những bệnh nhân có suy thận. Lượng protit cần thiết ăn 0,7 - 0,8g/kg/ngày.

Khi bệnh nhân đái tháo đường có hội chứng thận hư kết hợp (lượng protit thải mất khá nhiều qua đường thận nên lượng protit cho ăn vào phải tăng hơn để bù vào lượng bị mất đi, có thể cho khoảng 4 - 6g/kg/ngày.

Tỷ lệ các thức ăn tính theo số calo cung cấp do mỗi loại trong tổng số calo hàng ngày:

- Gluxit 55 - 60%.
- Protit 15 - 20%.
- Lipit 30%.

+ Nên chia nhỏ các bữa ăn trong ngày (4 - 6 bữa/ngày), không nên ăn quá nhiều trong một bữa.

+ Nên ăn thêm bữa tối để tránh hạ đường huyết ban đêm, nhất là ở những bệnh nhân đang điều trị bằng insulin.

+ Không nên uống rượu bia bởi vì rượu bia có thể ức chế tân tạo đường do đó dễ dẫn đến hạ đường huyết, nhất là khi bệnh nhân ăn ít hoặc không ăn.

+ Ăn nhạt khi có tăng huyết áp, chỉ nên ăn 2 - 3g muối/ngày.

4.2. THỂ DỤC LIỆU PHÁP:

Đây là một trong những biện pháp điều trị hỗ trợ đối với bệnh nhân đái tháo đường; làm giảm cân nặng, nên luyện tập thường xuyên hàng ngày với các động tác nhẹ nhàng như đi bộ, tập bơi, tập dưỡng sinh, đạp xe... nên tập nhẹ nhàng vừa phải, không nên tập quá sức.

Thể dục liệu pháp có thể làm giảm được mỡ máu, hạn chế tăng huyết áp, cải thiện được tình trạng tim mạch và có tác dụng hỗ trợ cho việc ổn định đường máu.

4.3. THUỐC LÀM HẠ ĐƯỜNG HUYẾT:

4.3.1. THUỐC UỐNG HẠ ĐƯỜNG HUYẾT:

Dùng thuốc làm hạ đường huyết để điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường type 2, nếu chế độ ăn và luyện tập thể thao mà đường huyết không về bình thường được.

* *Nhóm sulfonylurea (sunfamit hạ đường huyết):*

+ Cơ chế tác dụng:

- Kích thích tế bào beta của tuyến tụy sản xuất ra insulin.
- Làm tăng nhạy cảm với insulin.
- Làm giảm đề kháng insulin.
- Giảm sự kết dính tiểu cầu hạn chế gây đông máu.
- Làm bình thường quá trình tiêu fibrin nội mạc.
- Giảm hoạt tính gốc tự do.
- Làm chậm tiến triển bệnh lý võng mạc.

+ Sunfamit hạ đường huyết thế hệ 1:

- Tolbutamide (diabetol, tolbutal, xyclamid): hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá, sau 30 phút có tác dụng, tác dụng đỉnh sau 4 - 5h, kéo dài 12h.

Viên nén hàm lượng 0,5g × 1 - 2g/ngày chia nhiều lần trong ngày. Nếu đường máu trở về bình thường thì có thể giảm liều và duy trì 0,5 - 1g/ngày.

- Chlorpropamide (diabiner, galiron, melliner...): thuốc có tác dụng mạnh hơn tolbutamid nhưng độc tính cao hơn. Thuốc hấp thu nhanh 30-1h sau khi uống và kéo dài 24h. Nên có thể cho uống một lần vào buổi sáng.

- Carbutamide.

+ Sunfamit làm hạ đường huyết thế hệ thứ 2:

- Glibenclamid (daonil, maninil...): viên 5 mg × 2 - 4v/ngày.

- Gliclazid (diamicon, predian): viên 80 mg × 2 - 3v/ngày.

- Glimpirid được coi là thuốc có tác dụng hạ đường huyết mạnh nhất trong các sunfonylurea (amaryl): 2 mg; 4 mg × 1 - 2v/ngày, có thể tăng liều

đến khi đường máu trở về bình thường thì giảm liều, điều trị củng cố: 1v/ngày.

Có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với bigunamid hoặc insulin.

*** Nhóm bigunamid:**

+ Cơ chế tác dụng:

- **Ức chế sự tân sinh glucose ở gan.**
- **Tăng nhạy cảm của insulin đối với tổ chức ngoại vi.**
- **Tăng sử dụng glucose ở tổ chức cơ, giảm hấp thu glucose ở ruột non.**
- **Tăng tổng hợp glucogen, giảm tân tạo glucogen trong gan, ngoài ra bigunamid còn có tác dụng ức chế tổng hợp lipit cho nên nó làm giảm cholesterol và triglycerit máu.**

- **Có tác dụng gây chán ăn nên rất tốt với bệnh nhân đái tháo đường có béo phì.**

+ Dựa theo cấu trúc hoá học có 3 nhóm biguanid khác nhau:

- **Phenethylbiguanid (phenformin).**
- **Buthylbiguanid (buformin, silubin, adebit).**
- **Methyl biguanit (metformin, metforal, glucofase).**

Hiện nay trên lâm sàng chủ yếu dùng methyl biguanid vì ít độc hơn 2 loại trên.

Viên metformin 500 mg hoặc 850 mg: 2 - 3v/ngày. Liều tối đa có thể dùng 2500mg/ngày, có thể dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với sulfonylurea hoặc insulin.

+ Tác dụng phụ:

- **Chán ăn, buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa.**
- **Nhiễm toan axit lactic do điều trị liều cao kéo dài bigunamid sẽ dẫn đến phân hủy quá nhiều glucogen do đó axit lactic sẽ được tạo nên nhiều hơn.**

*** Nhóm acarbose (nhóm ức chế men anphaglucosidase):**

+ Cơ chế tác dụng: ức chế sự phân hủy glucose, làm chậm quá trình hấp thu hydratcarbon bằng cách ức chế men anphaglucosidase ở ruột; làm giảm đường huyết sau ăn, giảm HbA1C. Có tác dụng điều trị cho cả đái tháo đường type 1 và 2, tuy nhiên hiệu quả điều trị kém hơn 2 nhóm trên, nên ít khi sử dụng điều trị đơn độc mà phải phối hợp với 1 trong 2 loại nhóm trên.

Viên glucobay 50 mg; 100 mg: có thể dùng 200-300 mg/ngày uống ngay khi ăn.

+ Tác dụng phụ: tiêu chảy, sinh hơi ở ruột, dị ứng, độc với gan.

*** Nhóm benfluorex (mediator) 150 mg:**

+ Cơ chế tác dụng:

- Mediator cải thiện đề kháng insulin tại gan và cơ trong đái tháo đường type 2 có béo phì.

- Không làm thay đổi insulin huyết thanh.

- Độ nhạy cảm với insulin được cải thiện.

- Làm giảm triglycerit máu.

Mediator không độc với gan, không gây nhiễm toan axit lactic, không gây hạ đường huyết.

4.3.2. INSULIN:

+ Chỉ định:

- Đái tháo đường type 1 là bắt buộc phải điều trị bằng insulin.

- Cấp cứu tiền hôn mê hoặc hôn mê do đái tháo đường.

- Những bệnh nhân sút cân nhiều, suy dinh dưỡng hoặc có các bệnh nhiễm khuẩn đi kèm.

- Đái tháo đường type 2 đã được điều trị phối hợp với các thuốc uống nhưng không có kết quả.

- Chuẩn bị trước, trong phẫu thuật.

- Đái tháo đường đã có nhiều biến chứng hoặc biến chứng một trong 3 cơ quan đích (tim, thận, não).

- Đái tháo đường ở phụ nữ mang thai.

Bảng 4.19: Các loại insulin và thời gian tác dụng.

| CÁC LOẠI INSULIN | MÀU | BẮT ĐẦU TÁC DỤNG | TÁC DỤNG ĐỈNH | HẾT SAU |
|--|-----------|---|---------------|---------|
| Insulin nhanh (thường): I. Regular, standard, soluble. | Tron g | - 5' sau tiêm tĩnh mạch. - 30' sau tiêm dưới da. | 1 - 3 h | 6 - 8 h |
| Insulin bán chậm (trung gian): insulin lente, NPH (neutral protamin hagedorn). | Đục | 2 h | 6 - 12 h | 24 h |
| Insulin rất chậm: ultra- lente, PZI (protamin zine insulin) | Đục | 4 h | 6 - 24 h | 36 h |

+ Liều đầu tiên: 0,3 - 0,5đ.vị/kg/ngày tiêm dưới da.

- Thường phối hợp 2/3 insulin chậm và 1/3 insulin nhanh trộn lẫn. Nếu tiêm dưới 30 đơn vị thì có thể tiêm một lần vào buổi sáng, còn nếu tiêm trên 30 đơn vị phải chia đôi sáng-chiều, không nên tiêm xa bữa ăn hoặc buổi tối

để tránh hạ đường huyết. Nếu tiêm insulin nhanh nên chia nhiều lần trong ngày vì tiêm nhiều lần kiểm soát đường huyết tốt hơn.

- Những ngày sau đó thì tùy thuộc vào đường huyết để điều chỉnh liều insulin cho thích hợp; khi đường máu trở về bình thường có thể chuyển sang điều trị củng cố, liều củng cố bằng 1/2 liều ban đầu và điều trị liên tục suốt đời. Nếu có điều kiện nên kiểm tra đường huyết nhiều lần trong ngày.

- Insulin nhanh tiêm trước ăn 30 phút, insulin bán chậm có thể tiêm trước khi ăn sáng hoặc trước bữa ăn chiều.

+ Tai biến khi điều trị insulin.

- Hạ đường huyết: nguyên nhân do điều trị quá liều insulin, do bỏ ăn nhưng liều insulin không được giảm, rối loạn tiêu hoá, stress, nhiễm trùng, do vận động quá mức...

- Dị ứng: tại chỗ tiêm đỏ và đau hoặc có thể dị ứng toàn thân nổi mẩn đỏ.

- Loạn dưỡng mỡ do insulin: là một biến chứng tại chỗ, có 2 thể: teo (atrophy) hoặc phì đại (hypertrophie) trong lâm sàng hay gặp thể teo, nguyên nhân có thể là do rối loạn dinh dưỡng thần kinh ở vùng tiêm do kích thích cơ học hoặc có thể do dị ứng. Để tránh hiện tượng này không nên tiêm một chỗ mà nên tiêm nhiều chỗ dưới da (tốt nhất là dưới da bụng).

- Kháng insulin: khi điều trị insulin với liều 200 đơn vị trở lên thấy không có kết quả thì được gọi là kháng insulin. Để đề phòng tình trạng kháng insulin nên khống chế được chế độ ăn thật tốt và trong điều trị nhất là đái tháo đường type 2 cần phối hợp với các thuốc uống, luyện tập thể thao đều đặn, tránh béo phì.

+ Một số dạng insulin khác:

- Insulin uống: ngày nay ở một số nước đã sử dụng insulin dưới dạng uống, dưới dạng viên nang khi uống tới ruột non mới được giải phóng và không bị dịch vị dạ dày phá hủy.

- Insulin dạng xịt (khí dung): có thể xịt vào mồm hoặc mũi. Tuy nhiên hiệu quả điều trị kém hơn và phải mất nhiều thời gian.

- Bút tiêm insulin (pen insulin): tiện lợi, khống chế chính xác liều insulin tiêm vào.

1. HÔN MÊ DO NHIỄM TOAN CETON.

1.1. ĐỊNH NGHĨA:

Hôn mê do nhiễm toan ceton là một biến chứng cấp tính trong bệnh đái tháo đường. Bệnh được đặc trưng bởi đường huyết tăng cao, thường > 20 mmol/lít, pH máu giảm < 7,2, dự trữ kiềm < 15 mEq/lít và xuất hiện các thể ceton trong máu do thiếu insulin trầm trọng. Thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường type 1.

1.2. NGUYÊN NHÂN VÀ CÁC YẾU TỐ THUẬN LỢI:

+ Nguyên nhân:

- Do thiếu insulin tuyệt đối hoặc tương đối.
- Bệnh nhân bị đái tháo đường nhưng không được điều trị, không biết bị đái tháo đường.
- Liều insulin điều chỉnh không kịp thời hoặc đang điều trị tự động ngừng thuốc đột ngột.
- Do các bệnh tim mạch: nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, hoại tử chi.
- Do điều trị các thuốc có tác dụng làm tăng đường máu như corticoid, ACTH, DOCA, lợi tiểu thải muối (lasix, hypothiazid).

- Do phẫu thuật, chấn thương.

+ Yếu tố thuận lợi:

- Ăn quá nhiều glucid, uống rượu, bia.
- Nhiễm khuẩn, nhiễm virut.
- Có thai hoặc sinh đẻ.
- Nhiễm độc hormon giáp nặng.
- Nôn, đi lỏng.

1.3. CƠ CHẾ BỆNH SINH:

Cơ chế chủ yếu do thiếu insulin cấp tính và tăng hoạt động của các hormon đối kháng với insulin như glucagon, catecholamin, cortisol, GH...

Thiếu insulin sẽ dẫn đến rối loạn chuyển hoá glucose trong tổ chức cơ, gan và tế bào mỡ, tăng đường máu sẽ dẫn đến chuyển hóa glucose sẽ bị ngừng trệ, không hình thành được piruvat và axit oxaloacetic, tổng hợp protein cũng bị rối loạn, các axit amin đưa đến gan được tổng hợp thành glucose hoặc tiếp tục chuyển hoá tạo thành các thể ceton.

Mặt khác khi thiếu insulin sẽ ức chế quá trình tạo lipit, các glycerol của lipit chuyển thành glucose dẫn đến đường máu lại càng tăng. Các axit béo tự do được chuyển vào gan và tạo thành acetyl coenzym A (acetylCoA).

Ở những bệnh nhân hôn mê do đái tháo đường acetyl CoA sẽ chuyển hóa tạo thành acetoacetic, axit β -hydroxybutyric và aceton nên các thể ceton tăng trong máu gây nhiễm toan chuyển hóa.

Tăng đường huyết và các thể ceton trong máu sẽ dẫn đến đái nhiều, thắm thấu, nhiễm toan, mất nước, mất điện giải, tác động đến các tế bào thần kinh trung ương, giảm sử dụng oxy trong tổ chức não.

Tăng áp lực thẩm thấu ngoại bào càng làm cho sự mất nước nội bào càng nặng và bệnh nhân sẽ đi vào hôn mê nếu không điều trị kịp thời.

1.4. TRIỆU CHỨNG:

1.4.1. LÂM SÀNG:

- + Giai đoạn khởi phát (giai đoạn tiền hôn mê):
 - Bệnh có thể khởi phát từ từ, thường gặp ở người trẻ tuổi (đái tháo đường typ 1).
 - Có khi xuất hiện đột ngột (ở bệnh nhân đang điều trị insulin tự ngừng đột ngột).
 - Triệu chứng thường gặp là ăn nhiều, đái nhiều, khát và uống nhiều, gầy sút cân nhanh, cũng có khi chán ăn, ăn kém, buồn nôn, nôn hoặc đau bụng.
 - Dấu hiệu mất nước: da nhăn nheo, mắt trũng.
 - + Giai đoạn toàn phát (giai đoạn hôn mê-nhiễm toan ceton nặng):
 - Rối loạn tri giác: ý thức lơ mơ, u ám hoặc mất ý thức hoàn toàn.
 - Khó thở do nhiễm toan chuyển hóa, thở nhanh sâu ồn ào, thở kiểu Kussmaul, tần số thở thường đều đặn (30 - 40 lần/1phút).
 - Biểu hiện của mất nước nội bào (khát dữ dội, sụt cân nhiều, niêm mạc khô).
 - Biểu hiện của mất nước ngoại bào (da khô, nhăn nheo, giảm trương lực nhãn cầu, huyết áp tụt, nhịp tim nhanh).
 - Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn, đi lỏng dẫn đến rối loạn nước và điện giải, đau bụng đôi khi giống đau bụng của ngoại khoa nhất là ở trẻ em.
 - Hơi thở có mùi ceton (mùi táo xanh).
 - Sốt: có thể do mất nước nội bào hoặc do nhiễm trùng (phổi, hoại tử chi, viêm đường tiết niệu hoặc nhiễm khuẩn huyết□).
- Nhiệt độ có thể bình thường hoặc thấp trong nhiễm khuẩn Gram âm.

1.4.2. CẬN LÂM SÀNG:

- + Các xét nghiệm cần thiết:
 - Na^+ máu bình thường, đôi khi cao (do mất nước) hoặc giảm (do bệnh nhân đái nhiều).
 - K^+ máu thường giảm (có thể bình thường hoặc tăng nếu có suy thận).

- Dự trữ kiềm giảm < 15 mEq/l, pH máu giảm < 7,2.
- Magie tăng ở giai đoạn đầu, giai đoạn sau có thể giảm do truyền dịch.
- Ceton máu tăng và ceton niệu (+) mạnh.
- Urê, creatinin máu tăng (do suy thận chức năng).
- Clo máu bình thường hoặc tăng (do tái hấp thu tại ống thận).
- Phốt phát huyết thanh tăng trong giai đoạn đầu khi chưa được điều trị, sau điều trị sẽ giảm.
- Amylaza máu tăng, creatinin phosphokinaza tăng.
- Huyết cầu tố tăng (do máu cô).
- Bạch cầu tăng (do nhiễm khuẩn hoặc máu cô).
- Triglycerid máu tăng nguyên nhân do thiếu insulin dẫn đến giảm lipoprotein lipase, mặt khác thiếu insulin dẫn đến tốc độ thanh lọc của lipit bị chậm lại và gan sẽ tăng sản xuất VLDL (very low density lipoprotein).
- + Điện tim:
 - Đoạn QT dài, sóng T dẹt, xuất hiện sóng U, ST hạ xuống (khi có hạ K⁺ máu).
 - Có hình ảnh của thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim.
- + Cây máu, cấy nước tiểu (nếu nghi ngờ có sốt nghi nhiễm khuẩn huyết).
- + Các xét nghiệm đông máu.
- + Thử HCG (nếu nghi ngờ có thai).
- + X quang tim-phổi: tìm các tổn thương ở phổi đi kèm.

1.5. CHẨN ĐOÁN:

- + Dựa vào triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm đường máu, ceton máu tăng và ceton niệu (+).
- + Có toan hoá máu (pH giảm, dự trữ kiềm giảm).

1.6. ĐIỀU TRỊ:

- + Nguyên tắc chung:
 - Đưa ngay đường huyết xuống bình thường.
 - Bồi phụ đủ nước và điện giải.
 - Điều trị nguyên nhân dẫn đến hôn mê.
- Sản sóc đặc biệt:
 - . Cho ăn theo chế độ của đái tháo đường, nên ăn lỏng, dễ tiêu hóa.
 - . Chống loét, chống nhiễm trùng (hút đờm rãi nếu có ùn tắc, xoay trở mình cho bệnh nhân).
 - . Khai thông đường thở, hồi sức tim mạch.
 - . Đặt sonde bàng quang để theo dõi số lượng nước tiểu 24 giờ.
- + Chăm sóc bệnh nhân hôn mê:
 - Theo dõi mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở mỗi giờ/1 lần.

- Theo dõi số lượng nước vào, ra trong 24 giờ.
- Theo dõi đường huyết mỗi giờ/1 lần để điều chỉnh lượng insulin đưa vào.

- Theo dõi kali, pH máu, dự trữ kiềm để điều chỉnh toan-kiềm.

+ Insulin: cần phải dùng insulin tác dụng nhanh.

- Điều trị tấn công:

- . Truyền tĩnh mạch insulin nhanh với liều 0,1 đơn vị/kg/1 giờ.

- . Dung dịch kaliclorua 10% pha với NaCl 0,9% với liều 5 mmol kali/giờ.

NaCl 0,9% + insulin + kali (dd N- I- K).

- . Lấy tổng liều insulin của 4 giờ + 20 mmol (15 ml kaliclorua 10%) pha với 500ml thanh huyết mặn 0,9% truyền tĩnh mạch cho đến khi đường máu về bình thường.

Đường máu giảm xuống đến 12 mmol/l cho truyền thêm dung dịch glucose 5% × 500 ml để tránh hạ đường huyết.

- Điều trị duy trì:

- . Khi đường máu xuống tới 8mmol/l, giảm liều insulin còn 1/2 so với ban đầu và tiếp tục truyền glucose 5%.

- . Nếu đường máu giảm về bình thường, bệnh nhân tỉnh lại thì ngừng truyền insulin và chuyển sang điều trị thông thường (insulin tiêm dưới da).

Sau một giờ phải xét nghiệm lại đường máu, điện giải đồ, pH, dự trữ kiềm để điều chỉnh liều insulin cho phù hợp.

+ Chống toan hóa máu: truyền natri bicarbonat 1,25% hoặc 2,4% × 500-1000 ml/24h.

Không nên truyền bicarbonat sớm vì nếu gây kiềm máu quá nhanh thì lượng ôxy từ huyết sắc tố tới tổ chức ngoại vi sẽ bị giảm và gây tình trạng thiếu ôxy tổ chức dẫn đến nhiễm toan càng nặng hơn.

Cần phải truyền đủ dịch dựa trên áp lực tĩnh mạch trung tâm (lượng dịch truyền chủ yếu là NaCl đẳng trương, ngoài ra còn cho bicarbonat, glucose 5%, lượng dịch truyền trong ngày có thể 5 - 6 lít hoặc hơn nữa.

+ Bù đủ kali:

Bù kali là một phần không nhỏ trong điều trị hôn mê do nhiễm toan ceton. Vì trong giai đoạn hôn mê bệnh nhân sẽ trong tình trạng mất nước và rối loạn điện giải (nhất là mất kali), mặt khác khi cho truyền insulin thì kali sẽ đưa hết vào tế bào lại càng làm cho thiếu kali một cách trầm trọng, dẫn đến rối loạn nhịp và nguy cơ tử vong (do rung thất). Tùy theo tình trạng thiếu kali để bù đủ với liều lượng cần thiết có thể cho từ 2 - 3g kaliclorua/lít dịch truyền trong một giờ.

+ Phosphat:

Khi điều trị bằng insulin: insulin sẽ làm cho các tế bào thu nhận phosphat tăng lên, do đó sẽ dẫn đến giảm phosphat huyết tương, có thể cho truyền K_2PO_4 với liều 20 - 30 mEq hoặc cho uống, hoặc bơm qua sonde dạ dày.

+ Chống suy tim: ouabain hoặc digoxin.

+ Chống nhiễm trùng: có thể cho kháng sinh để phòng bội nhiễm.

2. HÔN MÊ DO TĂNG ÁP LỰC THẨM THẤU.

2.1. ĐỊNH NGHĨA:

Hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu là một biến chứng cấp tính trong bệnh đái tháo đường, thường hay gặp ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 mất nước nhiều. Bệnh được biểu hiện bằng đường huyết tăng rất cao, áp lực thẩm thấu tăng cao > 320 mOsm/l; pH máu > 7,2; tăng natri máu và không có nhiễm toan ceton.

2.2. NGUYÊN NHÂN VÀ YẾU TỐ THUẬN LỢI:

- + Nguyên nhân:
 - Do nhiễm khuẩn.
 - Chấn thương hoặc phẫu thuật.
 - Nôn nhiều, đi lỏng gây mất nước.
 - Tai biến mạch máu não.
- + Yếu tố thuận lợi:
 - Dùng thuốc lợi tiểu thải muối (lasix, hypothiazit).
 - Corticoit, thuốc ức chế beta, manitol, phenytoin, thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc này có thể là tăng đường huyết và giảm tiết insulin.

2.3. CƠ CHẾ BỆNH SINH:

Thiếu insulin tương đối làm tăng đường huyết, đái nhiều thẩm thấu và suy thận chức năng do giảm thể tích máu càng làm cho đường huyết và áp lực thẩm thấu máu tăng cao.

Mặt khác, giảm thể tích máu do mất nước sẽ làm tăng tiết aldosterol, giảm bài tiết natri theo nước tiểu dẫn đến tăng natri máu nhưng pH máu và dự trữ kiềm vẫn bình thường (không có triệu chứng của nhiễm toan chuyển hoá).

Tất cả những triệu chứng trên đều làm tăng thêm tình trạng mất nước và tăng áp lực thẩm thấu, dẫn đến hôn mê.

2.4. TRIỆU CHỨNG:

2.4.1. LÂM SÀNG:

- + Triệu chứng mất nước nặng do đái nhiều, khát nhiều, da khô nhăn nheo, mắt trũng.
- + Ý thức u ám, rối loạn tri giác và đi dần vào hôn mê.
- + Vật vã hoặc co giật.
- + Mất cảm giác hoặc vận động, mất phản xạ gân xương.
- + Buồn nôn hoặc nôn, ỉa lỏng.
- + Sốt có thể do nhiễm trùng hoặc do rối loạn điều hòa thân nhiệt.

+ Nếu mất nước nặng sẽ dẫn đến máu cô và tắc mạch có thể xảy ra.

2.4.2. CẬN LÂM SÀNG:

- + Áp lực thẩm thấu tăng > 320 mOsm/l.
- + Đường máu tăng cao 25-30 mmol/l.
- + Tăng natri máu.
- + Kali máu giảm, có thể phospho máu giảm.
- + pH máu bình thường, dự trữ kiềm bình thường.
- + Urê, creatinin máu tăng.

2.5. ĐIỀU TRỊ:

+ Truyền dịch để bồi phụ đủ số lượng nước mất, dựa theo áp lực tĩnh mạch trung tâm, có thể cho > 10 lít/ngày.

- NaCl nhược trương 0,45 % hoặc có thể truyền ringer lactat.

- Có thể dùng glucose 5% để tránh nguy cơ hạ đường huyết (khi glucose máu giảm xuống 12 mmol/l).

+ Insulin nhanh: truyền tĩnh mạch như phác đồ điều trị nhiễm toan ceton.

+ Kali: cần truyền kali cùng với insulin với liều 10 - 20 ml KCl 10% và NaCl 4,5% (dung dịch N- I- K).

Theo dõi lượng nước vào ra, đường máu, áp lực thẩm thấu để điều chỉnh liều insulin hàng giờ cho đến khi bệnh nhân ổn định (đường máu, áp lực thẩm thấu máu) trở về bình thường và bệnh nhân tỉnh táo hoàn toàn.

+ Điều trị suy tim nếu có, có thể cho ouabain hoặc digoxin.

+ Cho kháng sinh chống bội nhiễm.

Trong điều trị hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu, việc điều chỉnh rối loạn nước-điện giải rất quan trọng. Vì đường huyết có thể về bình thường khi bồi phụ đủ dịch và điện giải.

+ Điều trị nguyên nhân gây bệnh.

3. HÔN MÊ DO NHIỄM TOAN AXIT LACTIC.

3.1. ĐỊNH NGHĨA:

Nhiễm toan axit lactic là một bệnh nhiễm toan chuyển hoá nặng do tăng axit lactic trong máu.

Nhiễm toan axit lactic là một bệnh hiếm gặp, thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và có tỷ lệ tử vong cao.

3.2. NGUYÊN NHÂN:

+ Do uống quá nhiều biguanid sẽ làm phân hủy quá nhiều glycogen dẫn đến tăng axit lactic.

+ Do thiếu oxy tổ chức như: suy tim, các bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính gây suy hô hấp, thiếu máu, sốc, chảy máu, mất máu...

3.3. CƠ CHẾ BỆNH SINH:

+ Thiếu insulin sẽ làm giảm hoạt tính của men pyruvat hydrogenaza. Men này có tác dụng chuyển axit pyruvic thành acetylCoA dẫn đến tăng tích lũy axit pyruvic và chuyển thành axit lactic.

+ Khi điều trị đái tháo đường bằng biguanid, thuốc này có tác dụng ức chế lên chức năng bài tiết của thận đối với ion H^+ cho nên sẽ làm rối loạn cân bằng oxy hóa khử các cofactor, là những chất mang H^+ ($NADH: NAD^+$). Do đó sẽ làm rối loạn hiện tượng đi qua màng tế bào của axit pyruvic, sẽ làm tăng chuyển hóa chúng thành axit lactic dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa tăng axit lactic.

3.4. TRIỆU CHỨNG:

3.4.1. LÂM SÀNG:

+ Khởi đầu thường có tính chất đột ngột, hôn mê xảy ra rất nhanh, sau một vài giờ.

+ Nôn nhiều, dấu hiệu mất nước: da nhãn nheo, mắt trũng sâu, da nhợt nhạt, rối loạn ý thức, lơ mơ.

+ Thân nhiệt giảm, huyết áp giảm, trụy tim mạch.

+ Nhịp thở Kussmaul (lúc đầu có thể tăng thông khí, thở nhanh).

+ Đái ít hoặc vô niệu.

3.4.2. CẬN LÂM SÀNG:

+ Đường máu tăng vừa phải.

+ Tăng axit lactic máu (bình thường axit lactic 0,56 - 2,2 mmol/l).

+ Dự trữ kiềm giảm, pH máu giảm.

+ K^+ trong máu tăng khi có suy thận.

+ Bạch cầu trong máu tăng.

3.5. ĐIỀU TRỊ:

+ Điều trị nguyên nhân gây nhiễm toan axit lactic:

- Chống toan hoá máu:

Truyền bicarbonat có thể tính theo công thức sau:

$\text{HCO}_3^- \text{ thiếu} = (25 \text{ mEq/l HCO}_3^- - \text{HCO}_3^- \text{ đo được}) \times 0,5$ (cân nặng tính bằng kg).

- Insulin nhanh: truyền giống như liều điều trị hôn mê do nhiễm toan ceton.

+ Thông khí tốt, phục hồi huyết áp và chống trụy tim mạch.

- Điều trị suy tim bằng ouabain hoặc digoxin, nếu huyết áp tụt phải nâng huyết áp bằng các thuốc (dopamin, dobutrex).

- Bồi phụ nước và điện giải bằng truyền dung dịch natriclorua đẳng trương 0,9%, ringer lactat hoặc glucose 5%.

+ Nếu có suy thận: lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Bệnh tuyến yên

(Diseases of the pituitary)

Tuyến yên là một tuyến nội tiết nằm ở nền sọ, ở trong hố yên. Tuyến yên gồm 2 thùy: thùy trước chiếm 3/4 trọng lượng tuyến; thùy sau còn gọi là thùy thần kinh. Tuyến yên liên quan mật thiết với vùng dưới đồi và 2 cấu trúc này có ảnh hưởng qua lại, vì vậy có thể xem tuyến yên và vùng dưới đồi như một cấu trúc thống nhất. Đây là khâu trung gian giữa hệ thần kinh và hệ nội tiết.

Điều hòa chức năng tiết của tuyến yên là 2 hormon do vùng dưới đồi tiết ra gồm: hormon giải phóng (RH - releasing) và hormon ức chế (IH - inhibiting).

1. Thùy trước tuyến yên (anterior pituitary).

Tế bào thùy trước tuyến yên gồm 3 loại: tế bào ái toan, ái kiềm và không bắt màu. Các hormon tuyến yên được tiết ra bởi các loại tế bào khác nhau, 50% tế bào thùy trước tuyến yên tiết ra growth hormon. Các loại tế bào trên nằm rải rác với hình thể, kích thước và sự bắt màu khác nhau.

Hormon thùy trước tuyến yên là các protein và glycoprotein có trọng lượng phân tử cao.

Bảng 4.20: Hormon thùy trước tuyến yên và tác dụng chính của nó.

| TT | HORMON | TÁC DỤNG CHÍNH |
|----|--|---|
| 1 | Growth hormon- GH. | Tác dụng chung về sự trưởng thành của cơ thể. |
| 2 | Adrenocorticotropin hormon -ACTH. | Kích thích tuyến thượng thận tiết steroid |
| 3 | Thyroid stimulating hormon - TSH. | Kích thích tổng hợp và giải phóng hormon có iod của tuyến giáp. |
| 4 | Follicle stimulating hormon - FSH. | Phát triển và trưởng thành các nang trứng, xuất hiện chu kỳ kinh nguyệt, tiết estrogen. |
| 5 | Luteinising (LH) - kích thích hoàng thể tổ. | Tạo tinh trùng, kích thích phát triển các nang tinh hoàn và tiền liệt tuyến (kích sinh hoàng thể tổ). |
| 6 | Prolactin | Kích thích tiết sữa bằng cách phát triển các nang tuyến. |
| 7 | Melanocyte stimulating hormon (MSH) - kích hắc tố. | Kích thích tạo melanin |
| 8 | Một số hormon và yếu tố khác: | - Tác dụng trên chuyển hoá mỡ và ceton. |

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Lipotropin. - Erythropoietin - Exophthalmus producing substance (EPS) - yếu tố gây lồi mắt | <ul style="list-style-type: none"> - Yếu tố kích thích sinh sản hồng cầu. - Tác dụng gây lồi mắt. |
|--|---|

Bảng 4.21: Những hội chứng lâm sàng chính của thùy trước tuyến yên.

| HORMON | TĂNG TIẾT | GIẢM TIẾT |
|-------------|--|--|
| GH | < 25 tuổi: bệnh khổng lồ. > 25 tuổi: bệnh to đầu chi. | Lùn tuyến yên. |
| ACTH | Bệnh Cushing. | Suy chức năng thượng thận. |
| TSH | Bướu cổ. | Suy chức năng tuyến giáp. |
| FSH và LH | Dậy thì sớm. | Suy chức năng sinh dục. |
| Prolactin | Chảy sữa. | Không tiết sữa. |
| MSH | Xạm da. | |
| Nguyên nhân | <ul style="list-style-type: none"> - U cường sản tế bào tiết. - Tổn thương vùng dưới đồi. - Không rõ nguyên nhân. | <ul style="list-style-type: none"> - Phẫu thuật cắt bỏ tuyến yên. - Giảm tiết hormon dưới đồi. - Không rõ nguyên nhân. - Giảm chức năng tuyến yên. - Thâm nhiễm tế bào và hoại tử tuyến yên sau đẻ. |

1.1. TĂNG PROLACTIN (HYPERPROLACTINEMIA):

1.1.1. NGUYÊN NHÂN TĂNG PROLACTIN:

Prolactin tăng tiết do nhiều nguyên nhân khác nhau, thường hay đi kèm với giảm năng tuyến sinh dục và/ hoặc tiết nhiều sữa, có thể là dấu hiệu chứng tỏ adenoma tuyến yên hoặc bệnh lý vùng dưới đồi. Ở phụ nữ mãn kinh, 10 - 40% có tăng prolactin, khoảng 30% phụ nữ mãn kinh có tăng tiết sữa là do khối u tuyến yên gây tăng prolactin. Ở 30- 90% phụ nữ tăng tiết prolactin có tiết sữa không liên quan tới thai sản. Ở bệnh nhân đã sinh con một hoặc nhiều lần, việc tăng tiết sữa có thể xuất hiện không kèm theo tăng tiết prolactin. Tuy vậy, tăng tiết sữa thường gây ra do tăng prolactin, 75% bệnh nhân tăng tiết sữa hay đi kèm với mãn kinh, tăng prolactin.

Tăng prolactin gây vú to và chảy sữa ở nam giới rất hiếm gặp

Các nguyên nhân gây tăng tiết prolactin máu gồm có:

- + Tăng prolactin sinh lý:
 - Có thai.
 - Giai đoạn đầu nuôi con bằng sữa.
 - Stress.
 - Khi ngủ.
 - Đầu vú bị kích thích.
 - Khi ăn.
- + Do thuốc:
 - Hướng thần kinh: phenothiazin, butyrophenon, sulpirid, thioxanthen.
 - Estrogen (thuốc ngừa thai).
 - Hạ huyết áp: aldomet, reserpin, verapamil.
 - Chống nôn: metoclopramid.
 - Chẹn thụ thể H₂: cimetidine.
 - Thuốc có nha phiến: codein, morphin.
- + Do bệnh lý:
 - Bệnh lý của tuyến yên:
 - . U tuyến yên - prolactinoma.
 - . Adenoma tiết GH và prolactin.
 - . Adenoma tiết ACTH và prolactin.
 - . Hội chứng Nelson và Cushing.
 - . Tăng sản tế bào tiết yếu tố giải phóng prolactin (prolactin releasing factor - PRF).
 - Bệnh lý của vùng dưới đồi:
 - . Viêm não, bệnh do porphyrin.
 - . Bệnh u hạt, bệnh sarcoid.
 - . Ung thư.
 - . Hố yên rộng.
 - . Khối adenoma ngoài yên tiết PRF.
 - Do thần kinh: ảnh hưởng tới lồng ngực do kích thích dây thần kinh, bỏng, vết thương, chấn thương.
 - Do suy giáp tiên phát.
 - Do suy thận mạn tính.
 - Do xơ gan.
 - Do choáng.
 - Hội chứng cận ung thư: u phế quản, u thận.

1.1.2. LÂM SÀNG:

Đa số bệnh nhân là nữ (chiếm 80%), triệu chứng lâm sàng thay đổi tùy theo tuổi của bệnh nhân và bao gồm 2 nhóm triệu chứng:

- + Triệu chứng do khối u gây nên:
 - Nếu u nhỏ: có thể không có biểu hiện trong thời gian dài.
 - Nếu u lớn: gây xâm lấn có thể xuất hiện các triệu chứng thần kinh hoặc mắt: 40% ở nữ và 70% ở nam.
- + Do rối loạn nội tiết:
 - Ở tuổi vị thành niên: dậy thì muộn, vô kinh.
 - Ở người lớn: phụ nữ trẻ rất dễ bị, các triệu chứng thường là mất kinh và chảy sữa (80-90%); trong đó chảy sữa đơn độc (7 - 10%); có thể rối loạn kinh nguyệt, vô sinh.
 - Ở nam giới: bất lực trong hoạt động tình dục là một triệu chứng hay gặp; chảy sữa chỉ xảy ra nếu trước đó đã có vú to; vô sinh (do nguyên nhân prolactinoma): ít khi phát hiện được.

1.1.3. CẬN LÂM SÀNG:

+ Định lượng PRF: tăng khi đói >20 ng/ml và có khi cao >100 ng/ml, rối loạn nhịp tiết sinh lý bình thường trong ngày.

+ Nồng độ prolactin rất cao (chỉ số bình thường < 20 $\mu\text{g/l}$ ở phụ nữ và < 15 $\mu\text{g/l}$ ở nam giới). Ở phụ nữ có thai tăng tới 100-300 $\mu\text{g/l}$; thông thường < 200 $\mu\text{g/l}$. Nếu prolactin ≥ 300 $\mu\text{g/l}$ thường do prolactinoma, nếu > 150 $\mu\text{g/l}$ ở bệnh nhân không có thai thường là do adenoma tuyến yên.

+ Chụp cắt lớp điện toán hoặc cộng hưởng từ vùng dưới đồi, tuyến yên có thể phát hiện được khối u. Nếu chụp cắt lớp không tìm được khối u thì đây là những trường hợp tăng prolactin vô căn mặc dù có thể có microadenoma.

1.1.4. ĐIỀU TRỊ:

Lựa chọn biện pháp điều trị phụ thuộc vào nguyên nhân và độ lớn của khối u.

+ Nếu khối u nhỏ, hố yên bình thường thì chỉ cần dùng đối kháng dopamine: bromocriptine viên 2,87 mg, biệt dược parlodel viên nang 11,47 mg (dạng mesylat) tương ứng với 10 mg dạng base có tác dụng bình thường hoá tỷ lệ PRF, liều ban đầu 0,625 - 1,25 mg, 2 lần/ngày, có thể tăng liều tới 2,5mg \times 2 lần/ngày. Nếu là macroprolactinoma có thể dùng tới 1,5 mg/ngày. Thuốc sẽ làm giảm nồng độ prolactin và kích thích khối u.

+ Nếu khối u nhỏ, hố yên không bình thường thì có thể lựa chọn phương pháp nội hoặc ngoại khoa.

+ Nếu khối u lớn thì nên phẫu thuật, sau đó bổ sung xạ trị bằng cobalt và thuốc trong 6 tháng tiếp đó.

Liều xạ có thể 4500 rad/đợt 25 ngày, có thể dùng dao gamma.

1.2. BỆNH TO ĐẦU CHI (*acromegaly*):

1.2.1. ĐỊNH NGHĨA:

Bệnh to đầu chi là bệnh mạn tính, thường gặp ở tuổi trung niên, do tiết quá nhiều hormon tăng trưởng (GH) và trong thời gian dài gây nên phát triển quá mức của xương, tổ chức liên kết và các cơ quan nội tạng.

1.2.2. NGUYÊN NHÂN:

+ Tại tuyến yên:

- Adenoma tế bào ái toan hoặc kết hợp với tế bào không bắt màu.

- Cường sản tế bào ái toan.

+ Ngoài tuyến yên:

- Tổn thương vùng dưới đồi do u, viêm.

- Chấn thương.

1.2.3. LÂM SÀNG:

Bao gồm các triệu chứng do tăng tiết GH tác động lên tất cả các cơ quan, tổ chức và do khối u chèn ép.

+ Triệu chứng chủ quan:

- Đau đầu thoáng qua hoặc thường xuyên gặp ở 80% các trường hợp.

- Đau xương-khớp.

- Mệt mỏi, rối loạn thị giác, hẹp thị trường, nhìn đôi, ù tai, chóng mặt, tăng cân, tăng tiết mồ hôi.

- Rối loạn kinh nguyệt ở phụ nữ.

+ Triệu chứng khách quan:

- Bộ mặt thay đổi: xương to phát triển không đều, xương gò má, hàm dưới, trán to và nhô ra làm hố mắt sâu, tai và lưỡi to.

- Da dày, nhiều nếp nhăn, có thể xạm da, da ẩm ướt. Tóc cứng, mọc nhiều lông, giai đoạn sau tóc rụng nhiều.

- Giai đoạn đầu cơ phì đại, tăng trương lực về sau teo, thoái hoá.

- Các xương sống, xương sườn, xương chân tay phát triển mạnh, to và dài ra, biến dạng.

- Các tạng như tim, gan, thận, tuyến giáp, tuyến cận giáp đều to hơn bình thường.

- Ở phụ nữ có thể chảy sữa bệnh lý; ở nam: vú to, bất lực.

1.2.4. CẬN LÂM SÀNG:

+ Xét nghiệm sinh hoá: rối loạn dung nạp đường gặp ở 50% các trường hợp, đái tháo đường gặp ở 10% các trường hợp do GH có tác dụng chống lại tiết insulin; dễ có hiện tượng kháng insulin; Ca^{++} huyết bình thường nhưng canxi niệu tăng, có thể tăng phospho huyết tương.

+ Định lượng hormon:

Bình thường nồng độ GH < 8ng/ml (8 μ g/l), trong bệnh to đầu chi nồng độ GH tăng > 10ng/ml, có khi đến 200 - 300ng/ml lúc đói vào buổi sáng, mất nhịp tiết trong 24 giờ: GH không tăng vào đầu giấc ngủ (như bình thường).

Phần lớn tác dụng tăng trưởng của GH qua yếu tố tăng trưởng 1 giống insulin (insulin like growth factor 1- IGF 1 hay somatomedin C). Vì sự tiết GH theo từng giai đoạn và thời gian bán hủy ngắn, định lượng IGF-1 là chỉ số có giá trị trong chẩn đoán bệnh to đầu chi. Bình thường IGF-1 = 10 - 50 nmol/l. Các hormon khác: ACTH, TSH, PRF, hormon sinh dục có thể tăng.

+ X quang: hố yên và xoang trán rộng, dày màng xương, thưa xương, gù vẹo cột sống, gai xương.

1.2.5. TIẾN TRIỂN VÀ BIẾN CHỨNG:

+ Tiến triển:

- Tiến triển thông thường: chậm và từ từ, có những đợt cấp: con và mô hôi, đau khớp, tăng huyết áp, đái tháo đường.

- Tiến triển cấp: adenoma bị hoại tử và bệnh có thể khỏi tự nhiên làm cho hố yên rộng trên X quang.

+ Biến chứng:

- Thoái hóa khớp, thưa xương.

- Tim to, tăng huyết áp dẫn đến suy tim.

- Sỏi thận, niệu quản do tăng canxi niệu.

- Đái tháo đường có kháng insulin.

- Rối loạn chức năng của các tuyến nội tiết khác có thể gây suy tuyến yên toàn bộ.

- Tổn thương thần kinh thị giác.

1.2.6. ĐIỀU TRỊ:

+ Mục đích của biện pháp điều trị:

- Đưa nồng độ GH và IGF-1 về mức bình thường.
- Ổn định hoặc giảm kích thước khối u.
- Bình thường hoá chức năng tuyến yên.

+ Các phương pháp điều trị:

- Phẫu thuật khối u được tiến hành khi:
 - . Điều trị bảo tồn không hiệu quả.
 - . Nghi u ác tính.
 - . Bệnh nặng dần.
 - . Tổn thương thần kinh thị giác.

- Đề phòng suy tuyến thượng thận cấp tính trong và sau mổ u tuyến yên: phải dùng hydrocortisol liều cao một ngày trước khi phẫu thuật. Trong quá trình mổ dùng hydrocortisol liều 50 - 100mg đường tĩnh mạch, sau đó phải bổ sung thêm với liều tương tự cứ mỗi 8h, tổng liều trong ngày mổ phải đạt 300mg. Những ngày tiếp theo giảm dần liều sau đó chức năng tuyến thượng thận sẽ được hồi phục dần.

Kết quả tốt (80%) khi khối u nhỏ (microadenoma); nếu khối u có đường kính > 1cm thì kết quả tốt ở 50% các trường hợp. Tử vong do phẫu thuật cao (10%).

- Phóng xạ:

U tuyến yên đáp ứng tương đối tốt với chiếu xạ, nhưng đôi khi vài năm sau mới có biểu hiện rõ và đầy đủ.

Chỉ định chiếu xạ cho những trường hợp:

- . Có GH vẫn tiếp tục tăng cao sau phẫu thuật.
- . Tái phát sau một thời gian đã ổn định nhờ phẫu thuật.
- . Những trường hợp từ chối phẫu thuật.
- . Điều kiện phẫu thuật rất khó khăn.
- . Đáp ứng kém với điều trị nội khoa.

Liều thông thường 180 rad/ngày × 5 ngày trong tuần, tổng liều cho một đợt điều trị 4680 rad/5-6 tuần. Khoảng 90% bệnh nhân chiếu xạ có nồng độ GH < 5µg/l trong vòng 15 - 20 năm.

Khoảng 20% bệnh nhân bị suy tuyến yên sau chiếu xạ.

- Nội khoa:

. Thuốc đối kháng với dopamin: bromocriptine, pergolide, cabergoline có thể làm bình thường hóa IGF-1 và ức chế tiết GH.

Bromocriptine viên hàm lượng 2,87mg, biệt dược parlodel: viên nang 11,47mg (dạng mesylat, tương ứng với 10 mg dạng base) hay được sử dụng hơn cả, liều bắt đầu 1,25 - 2,5 mg uống vào buổi tối tránh tác dụng phụ hạ huyết áp tư thế đứng. Liều tăng dần có thể 20 mg/ngày, chia 3 lần. Tác dụng của thuốc rõ rệt từ tuần thứ 6 trở đi.

. Octreotide: thuốc tương tự somatostatin, có tác dụng kích thích các thụ thể tiếp nhận somatostatin ở khối u tuyến yên do đó ức chế giải phóng GH, ức chế somatomedin C.

Liều khởi đầu 150 - 300 µg/ngày, nếu cần thiết tăng liều sau 2 - 4 tuần, thuốc uống ngày 3 lần: 100µg/cứ mỗi 8 giờ, tối đa 500µg/8 giờ.

Sandostatin là thuốc tác dụng kéo dài, làm giảm nồng độ GH và bình thường hóa IGF-1, liều 100µg/lần × 3 lần/ngày, tiêm dưới da, tác dụng mạnh hơn bromocriptine.

Trường hợp cần thiết dùng các hormon thay thế như hydrocortisol, hormon sinh dục.

BẢNG 4.22: TÓM TẮT CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ BỆNH ACROMEGALY.

| PHƯƠNG PHÁP | KẾT QUẢ | BIẾN CHỨNG |
|--------------------------|---|---|
| Phẫu thuật | Khỏi ở 50% các trường hợp, nếu u nhỏ thì kết quả cao hơn. | <ul style="list-style-type: none"> - Suy chức năng thùy trước tuyến yên (18%). - Đái tháo nhạt (2,6%) - Chảy dịch não tủy qua mũi (1,5%). - Biến chứng thần kinh (< 1%). |
| Xạ trị | Giảm GH <5µg/l từ 15 đến 20 năm | <ul style="list-style-type: none"> - Suy chức năng tuyến yên (> 50%) - Biến chứng thần kinh (hiếm gặp). |
| Octreotide (Sandostatin) | Đưa nồng độ IGF-1 về mức bình thường ở 60 - 70% trường hợp. | Ỉa chảy, đau bụng, phân lỏng, buồn nôn (thường tự hết), sỏi mật (24%). |
| Bromocriptin | Đưa nồng độ IGF-1 về mức | Buồn nôn, trướng bụng, hạ huyết |

| | | |
|---|-------------------------------|---------------|
| e | bình thường ở 10% trường hợp. | áp, ngạt mũi. |
|---|-------------------------------|---------------|

1.3. SUY CHỨC NĂNG TUYẾN YÊN (*hypopituitarism*):

1.3.1. KHÁI NIỆM CHUNG:

Suy chức năng tuyến yên là tình trạng thiếu hụt một hoặc nhiều hormon tuyến yên gây ra do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Thiếu hụt hormon tuyến yên có thể bẩm sinh hoặc mắc phải. Thiếu đơn độc hormon tăng trưởng và hormon sinh dục hay gặp hơn cả. Sự thiếu hụt ACTH tạm thời cũng thường gặp trong các trường hợp dùng glucocorticoide kéo dài, thiếu hụt riêng biệt ACTH hoặc TSH lâu dài rất hiếm gặp.

Sự thiếu hụt bất cứ một loại hormon nào của thùy trước tuyến yên có thể xảy ra do tổn thương ngay tại tuyến yên hoặc vùng dưới đồi. Khi có đái tháo nhạt, khiếm khuyết tiên phát thường ở vùng dưới đồi hoặc mức cao của cuống tuyến yên; đái tháo nhạt thường hay đi kèm với tăng tiết prolactin mức độ nhẹ và giảm chức năng thùy trước tuyến yên.

1.3.2. NGUYÊN NHÂN SINH BỆNH:

- + Thiếu hụt hormon đơn độc: thiếu hụt bẩm sinh hoặc mắc phải do đột biến.
- + Khối u tuyến yên hoặc bên cạnh tuyến yên:
 - Adenoma tuyến yên kích thước lớn.
 - Chảy máu vào tuyến yên
 - U vùng dưới đồi: u sọ hầu, u màng não, phình mạch.
 - Ung thư di căn tới tuyến yên.
- + Bệnh lý do viêm:
 - Bệnh tế bào hạt: sarcoidosis, lao, giang mai.
 - U hạt ưa eosin.
 - Viêm tuyến yên thâm nhiễm lympho tự miễn.
- + Bệnh lý mạch máu:
 - Hoại tử tuyến yên sau đẻ (hội chứng Sheehan).
 - Hoại tử tuyến yên ở bệnh nhân đái tháo đường trước và sau đẻ.
 - Phình động mạch cảnh.
- + Chấn thương:
 - Sau phẫu thuật.
 - Cắt vào cuống tuyến yên.

- Chiếu xạ
- Chấn thương sọ não.
- + Bất thường các quá trình phát triển:
- Bất sản tuyến yên.
- Thoát vị não.
- + Xâm nhiễm:
- Bệnh hemochromatosis.
- Nhiễm bột (amyloid)
- Bệnh tổ chức bào (hand-schuller-christian).
- + Không rõ nguyên nhân:
- Bệnh lý tự miễn.
- Bệnh có tính gia đình.

Tuy vậy xác định được các nguyên nhân gây suy tuyến yên nhiều khi rất khó khăn, nhưng nếu xác định được thì rất có lợi cho điều trị cũng như tiên lượng.

1.3.3. SINH LÝ BỆNH:

Tùy thuộc vào vị trí bị tổn thương suy tuyến yên, có thể chia làm 2 loại:

- + Suy tuyến yên có nguồn gốc tổn thương tại tuyến yên:

Khi tổn thương gây bệnh ở trong hố yên thì những triệu chứng rối loạn về não phần lớn không có. Tổn thương thùy trước tuyến yên có thể xảy ra do adenoma tuyến yên (có hoặc không có nhồi máu); phẫu thuật hoặc chiếu xạ tuyến yên, chấn thương sọ não kín hoặc nhồi máu sau đẻ. Nhồi máu tuyến yên sau đẻ xảy ra do chảy máu dẫn đến hạ huyết áp hệ thống, co mạch gây phá hủy tuyến yên. Tuyến yên phì đại ở phụ nữ có thai cũng gây thiếu máu cục bộ.

Tất cả những tổn thương trên đây đều dẫn đến một hậu quả chung là giảm hoặc ngừng tiết một hoặc nhiều hormon tuyến yên.

- + Suy tuyến yên có nguồn gốc do thần kinh - dưới đồi:

Khi có nguyên nhân gây tổn thương vùng dưới đồi như u màng não, u sọ hầu, phình mạch... làm tổn thương đường liên hệ thần kinh và mạch máu giữa vùng dưới đồi và thoái hoá các nhân trong vùng dưới đồi, làm giảm tiết các hormon giải phóng và như vậy cũng sẽ gây giảm hoặc ngừng tiết các hormon của tuyến yên. Suy tuyến yên do thiếu hụt các hormon dưới đồi ngoài các triệu chứng gây ra do thiếu hụt các hormon tuyến yên còn kết hợp với các triệu chứng tổn thương riêng của vùng dưới đồi do hư hại các trung tâm điều tiết tại đó. Có thể có tăng tiết một hormon nào đó khi thiếu hụt một hormon thần kinh ức chế tiết hormon đó trong điều kiện bình thường. Ví dụ

thiếu yếu tố ức chế tiết prolactin (PIF) do vùng dưới đồi trong trường hợp bình thường sẽ gây ra tăng yếu tố giải phóng prolactin (PRF).

1.3.4. LÂM SÀNG:

Khởi đầu của bệnh không rõ rệt và tiến triển từ từ thường dễ bị bỏ qua, tuy vậy có một số nguyên nhân có thể gây ra diễn biến cấp tính.

Biểu hiện lâm sàng của bệnh tùy thuộc vào sự thiếu hụt và mức độ thiếu hụt của một hay nhiều hormon tuyến yên. Tuy vậy ở đa số bệnh nhân có một số triệu chứng chung có thể gặp.

+ Mệt mỏi; ăn kém ngon miệng; co cứng bụng; nôn, ói; hoa mắt, chóng mặt khi đứng; giảm khả năng hoạt động tình dục.

+ Da xanh tái; rụng lông nách và tóc; rụng lông mày; nhiều vết nhăn ở da, sút cân; hạ huyết áp tư thế đứng; nhịp tim chậm; mất kinh; vô sinh; teo tinh hoàn.

+ Thiếu TSH: biểu hiện bằng các triệu chứng giảm chuyển hóa như trong suy giáp. Tuy vậy trong suy tuyến yên gây thiếu TSH sẽ không có phù niêm mà da và niêm mạc lại mỏng, hố nách khô, nhăn, không ra mồ hôi.

+ Thiếu GH: nếu phối hợp với thiếu ACTH sẽ dẫn đến giảm đường máu lúc đói do tăng tính miễn cảm đối với insulin.

+ Suy chức năng tuyến thượng thận do giảm tiết ACTH được biểu hiện bằng các triệu chứng: mệt mỏi, hạ huyết áp, rối loạn tiêu hóa, mất sắc tố da ở những vùng có sắc tố tự nhiên như đầu vú, bộ phận sinh dục.

+ Suy chức năng do giảm tiết gonadotropin.

Tùy thuộc vào giới sẽ có biểu hiện khác nhau:

- Nữ giới: vô kinh thứ phát, không có cơn rối loạn vận mạch và tiền triệu trước khi xuất hiện kinh nguyệt, teo tuyến sữa và bộ phận sinh dục ngoài, lạnh cảm.

- Nam giới: tinh hoàn nhỏ hoặc teo, râu mọc thưa, bất lực (libido), số lượng và chất lượng tinh trùng giảm.

+ Thiếu prolactin thường không có triệu chứng trên lâm sàng.

1.3.5. CẬN LÂM SÀNG:

+ Thiếu máu mức độ nhẹ; hạ đường huyết; hạ natri huyết.

+ Điện tim: có điện thế thấp.

+ Tổn thương nguyên phát tại tuyến yên sẽ gây hậu quả :

- Tuyến đích ở ngoại biên sẽ bị suy nhưng có thể kích thích lại được.

- Các hormon tuyến yên giảm.

- Tuyến yên không chịu sự kích thích.

- + **Thiếu TSH:** hormon giáp giảm nhất là T_4 , TSH thấp, test TRH (-) ; độ tập trung ^{131}I của tuyến giáp thấp.
- + **Thiếu ACTH:** cortisol huyết tương giảm; 17-cetosteroid, cortisol tự do nước tiểu giảm, ACTH rất thấp và không đáp ứng các kích thích.
- + **Thiếu FSH và LH:**
 - Ở phụ nữ: khi làm phiền đồ âm đạo thấy tế bào teo đét; 17- β estradiol giảm, progesteron huyết tương giảm.
 - Ở nam giới: tinh trùng ít, yếu có thể không có tinh trùng, testosterol huyết tương giảm, 17-cetosteroid nước tiểu thấp.
- + **Thiếu GH:** hạ đường huyết lúc đói, GH thấp và không kích thích được bằng arginin hoặc ornithin, L-dopa.
- + **Thiếu prolactin:** PRF thấp và không kích thích được bằng TRH.
- + **Thăm dò hình thái:** thị trường thái dương hẹp, chụp hố yên, chụp CT-scanner sọ não, cộng hưởng từ để xác định nguyên nhân.

1.3.6. CHẨN ĐOÁN:

- + **Chẩn đoán xác định:**

Dựa vào triệu chứng suy chức năng các tuyến nội tiết ngoại vi. Nếu tìm được nguyên nhân thì việc chẩn đoán trở nên dễ dàng hơn. Đối với thể bệnh suy tuyến yên sau đẻ, phải chú ý đến những triệu chứng sau: ở phụ nữ sau đẻ có gầy còm, suy mòn dần; lúc đẻ chảy máu nhiều hoặc có choáng; nhiễm trùng sau đẻ; mất kinh thứ phát sau đẻ, có triệu chứng suy chức năng các tuyến ngoại vi khác.
- + **Chẩn đoán phân biệt:**
 - Giảm chức năng do tổn thương tiên phát ở các tuyến nội tiết như tuyến giáp, thượng thận, sinh dục, khi đó sẽ tăng: TSH, ACTH hay FSH/LH. Nếu tổn thương vùng dưới đồi-tuyến yên thì các hormon tuyến yên thường thấp. Cần loại trừ suy tuyến thượng thận tiên phát, bệnh myxedema.
 - Với các bệnh có tình trạng suy kiệt như: lao, ung thư. Trong các bệnh này nói chung chức năng tuyến nội tiết bình thường, hố yên bình thường trên X quang.
 - Với hội chứng chán ăn do thần kinh: không có rụng tóc, rụng lông, không có hoặc ít có rối loạn kinh nguyệt, không có teo tuyến sữa, thân nhiệt bình thường, hố yên trên X quang bình thường.

1.3.7. TIẾN TRIỂN VÀ TIÊN LƯỢNG:

+ Tùy thuộc vào nguyên nhân gây bệnh, mức độ biểu hiện của bệnh: nếu là u thì sau điều trị hoặc chiếu xạ bệnh có thể ngừng phát triển; nếu suy tuyến yên sau đẻ thì tiên lượng thường xấu.

+ Suy tuyến yên có thể kéo dài thâm lạng lâu ngày cho đến khi có một yếu tố thuận lợi làm mất cân bằng nhanh chóng chức năng của các tuyến nội tiết khác, lúc đó có thể xảy ra hôn mê do suy tuyến yên với các biểu hiện:

- Giảm thân nhiệt, trụy tim mạch.
- Giảm thân nhiệt và co cứng.
- Hạ đường huyết.
- Rối loạn nước và điện giải, ứ nước hay ngộ độc nước với tình trạng giảm Na^+ máu do pha loãng quá mức ($< 120\text{mmol/l}$).

1.3.8. ĐIỀU TRỊ:

+ Nguyên tắc điều trị:

- Xác định và giải quyết nguyên nhân gây bệnh nếu có thể được.
- Việc điều trị phải căn cứ vào sự thiếu hụt loại hormon nào cũng như mức độ thiếu hụt ra sao.
- Nếu nguyên nhân do u tuyến yên hay vùng dưới đồi thì điều trị bằng phẫu thuật hoặc phóng xạ.
- Điều trị tích cực tình trạng nhiễm trùng hậu sản, nhiễm trùng huyết, những biến chứng sau đẻ.

+ Liệu pháp hormon thay thế:

- Thay thế glucocorticoid:

Nếu có biểu hiện suy tuyến thượng thận cần bổ sung corticoid (hydrocortisol, cortisol). Liều hydrocortisol bắt đầu 25 mg/ngày chia 2 lần: 15mg buổi sáng sớm, 10mg buổi chiều trong khoảng 14 - 16 giờ. Nếu đồng thời bệnh nhân được bổ sung cả T_4 và testosterone thì nên giảm liều hydrocortisol xuống còn 20mg/ngày hoặc thậm chí 15mg/ngày. Tương phản lại nếu bệnh nhân có suy tuyến thượng thận tiên phát thì 95% bệnh nhân cần thiết phải bù mineralocorticoid-9- alpha-fluor-cortisol (9FF) cùng với cortisol. Tuy vậy những trường hợp này rất hiếm gặp, 9FF dùng với liều 50 - 100 $\mu\text{g}/\text{ngày}/1$ lần buổi sáng.

- Thay thế hormon tuyến giáp:

Với mục đích thay thế hormon TSH, tiến hành điều trị như suy giáp tiên phát. Bổ sung L- T_4 với liều bắt đầu 50 $\mu\text{g}/\text{ngày}$, tăng liều từ từ. Ở bệnh nhân trẻ tuổi có thể dùng ngay với liều 100 - 125 $\mu\text{g}/\text{ngày}$. Liều tối đa phụ thuộc

vào nồng độ FT₄ và T₄ huyết thanh, nói chung liều trung bình từ 50 - 150µg/ngày.

- Thay thế androgen và vô sinh ở nam giới:

Với mục đích thay thế androgen có thể dùng testosterone liều 250mg/2-3 tuần, có thể dùng 100mg/1 tuần.

Testosterone phục hồi libido và sự cường dương, đem lại cảm giác hưng phấn.

Tốt hơn cả nếu dùng thuốc tác dụng chậm như testosterone enanthat: 300mg/lần × 3 tuần dùng 1 lần; 200mg/lần × 2 tuần dùng 1 lần; hoặc 100mg/lần × 1 tuần dùng 1 lần, không nên dùng loại thuốc uống dễ gây ban xuất huyết ở gan.

- Thay thế androgen và vô sinh ở nữ giới:

Bệnh nhân < 50 tuổi thì estrogen cần thiết duy trì tính sinh dục, cảm giác thoải mái. Có nhiều biệt dược estrogen, nên dùng liều nhỏ nhất mà có tác dụng: ethinyl estradiol 0,02 - 0,05mg/ngày (uống); estrogen liên hợp: 0,3 - 1,25mg/ngày (uống); 5 - 7 ngày cuối tháng nên nghỉ để tránh nguy cơ ung thư tử cung. Progesteron (medroxyprogesteron) 10mg/uống mỗi ngày, từ ngày thứ 15 - 25 để tránh quá sản của màng tử cung.

Có thể phối hợp bằng FSH (gonadotropin màng nhau; HCG) để tránh phóng noãn.

- Thay thế hormon tăng trưởng:

Để thay thế sự thiếu hụt GH, người ta đã tổng hợp được nó bằng công nghệ di truyền, hoàn toàn giống GH của người.

Thường chỉ dùng GH để điều trị cho trẻ em bị thiếu hormon tăng trưởng. Liều dùng: 1 - 2 IU/m² cơ thể/ngày × 6 tháng hoặc lâu hơn. Nồng độ IGF-1 là yếu tố theo dõi để quyết định liều GH.

- Điều trị những tình trạng nguy hiểm đến tính mạng gây nên do suy giáp:

. Con khủng hoảng thượng thận:

Nếu suy tuyến yên do nhiễm khuẩn hoặc nấm thì rất nhanh chóng xuất hiện hạ huyết áp, mệt yếu, thậm chí bất tỉnh, có thể kèm theo hạ đường huyết và natri huyết.

Xử trí: truyền tĩnh mạch hydrocortisol 100 mg hoặc 25 mg prednisolon pha với dung dịch muối hoặc với glucose; tổng liều hydrocortisol tới 100 - 200mg/ngày, những ngày tiếp theo số lượng dịch bồi phụ dựa vào tần số tim, huyết áp, áp lực tĩnh mạch trung ương.

Con suy thượng thận cấp có thể xuất hiện khi có chấn thương tâm lý nặng, sau nhiễm khuẩn, chấn thương nặng, trong phẫu thuật...

Trong trường hợp hôn mê do suy tuyến yên có biểu hiện suy giáp nặng thì trước tiên phải bồi phụ hydrocortisol, sau đó truyền thyroxin.

. Giảm Na^+ do suy tuyến yên:

Bệnh nhân càng uống nước nhiều sẽ càng đi tiểu nhiều dẫn đến giảm Na^+ , có thể gây tiền hôn mê và hôn mê.

Xử trí: hydrocortison hoặc prednisolon dùng với liều cao. Dùng dung dịch muối để đạt được tăng $\text{Na}^+ \geq 12 \text{ mmol/l/ngày}$.

Thay thế thường xuyên hydrocortison cũng là một biện pháp dự phòng hạ Na^+ huyết.

Nếu suy tuyến yên không được chẩn đoán kịp thời thì bệnh cảnh lâm sàng sẽ giống như trụy tim mạch, suy tim. Bệnh nhân ở các đơn vị điều trị tích cực thường có nồng độ cortisol huyết thanh tăng cao 800 - 1500 nmol/l (29 - 54 $\mu\text{g/dl}$) để đáp lại những stress nặng. Nếu trong tình trạng không có chấn thương tâm lý nặng thì nồng độ cortisol huyết thanh dao động trong khoảng 237 - 84 nmol/l (8,5 - 3,0 $\mu\text{g/dl}$) lúc 8 giờ sáng.

Xử trí: hydrocortisol 100 mg truyền tĩnh mạch, ngày sau 200 mg, cộng với iod 100 $\mu\text{g/ngày}$.

Nếu có biểu hiện đái tháo nhạt thì cần dùng thêm desmopressin: liều từ 0,05 - 0,1ml $\times 2$ lần/ngày.

2. Thùy sau tuyến yên (posterior pituitary).

2.1. ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU VÀ CÁC HORMON CỦA THỤY SAU TUYẾN YÊN:

2.1.1. ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU:

Thùy sau tuyến yên còn gọi là thùy thần kinh- neurohypophysis. Đây là phần kéo dài của hệ thần kinh gồm:

- Các tế bào thần kinh của nhân trên thị và cạnh thất vùng dưới đồi, từ đây các sợi thần kinh đi xuống để tạo thành bó dưới đồi thị-tuyến yên.

- Tổ chức thần kinh vùng lõi giữa, cuống và thùy sau của tuyến yên, củ xám và phần phễu cũng ghép vào thùy sau của tuyến yên.

- Hormon thùy sau tuyến yên do nhân trên thị và cạnh thất vùng dưới đồi tiết ra, được vận chuyển xuống thùy sau để dự trữ tại đó, từ đây hormon được giải phóng vào máu theo nhu cầu của cơ thể.

2.1.2. CÁC HORMON THÙY SAU TUYẾN YÊN:

+ Arginin vasopressin (AVP) hay còn gọi là antidiurêtic hormon (ADH):

- Tác dụng của ADH:

ADH tác dụng tại ống thận, tăng tính thấm của các chất nằm xen giữa các tế bào đối với nước, kích thích tiết ra hyaluronidaza có tác dụng phá vỡ các mucopolysaccharit làm tính thấm màng ống thận tăng lên.

- Nồng độ bình thường của ADH là: 1,4 - 5,6 pmol/l (1,5 - 6 ng/l).

- Yếu tố điều hoà tiết ADH:

. Áp lực thẩm thấu và thể tích huyết tương:

Kích thích tiết ADH khi tăng áp lực thẩm thấu, giảm thể tích huyết tương.

Ức chế tiết ADH khi giảm áp lực thẩm thấu, tăng thể tích huyết tương.

. Thụ cảm thể nhận cảm áp lực tại động mạch cảnh và động mạch chủ, kích thích các thụ cảm thể này sẽ tăng nồng độ ADH.

. Điều hoà thông qua cơ chế thần kinh các chất kích thích tiết ADH: acetylcholine, angiotensin II, histamin, bradykinin, neuropeptide.

Các chất có thể kích thích hoặc ức chế tiết ADH: norepinephrine, prostaglandin, dopamin.

. Tuổi liên quan tới quá trình tiết ADH, tuổi càng cao (>70 tuổi) càng giảm tiết ADH.

. Ảnh hưởng của một số loại thuốc: nicotine, morphine, vincristine, vinblastine, cyclophosphamide, clofibrate, chlopropamide kích thích tiết ADH. Một số thuốc như cortisol, chlorpromazine, reserpine, phenytoin, yếu tố lợi tiểu natri tâm nhĩ - FAN (factor atrial natri), gây tác dụng ức chế tiết ADH.

+ Oxytocin: có tác dụng kích thích cơ cơ tử cung lúc đẻ và tiết sữa. Nồng độ bình thường: 1- 4 pmol/l.

2.2. BỆNH THÙY SAU TUYẾN YÊN:

Bệnh thùy sau tuyến yên gồm có:

+ Giảm hoặc không tiết ADH: đái tháo nhạt.

+ Tăng tiết ADH:

Hội chứng tiết hormon ADH không thích hợp (syndrome of inappropriate antidiurêtic hormone - SIADH) với biểu hiện giảm Na^+ huyết

không có phù. Tình trạng tăng tiết ADH không tương ứng là do có sự giảm áp lực thẩm thấu huyết tương. SIADH tương tự như tình trạng bất thường xảy ra khi dùng hormon ADH và nước cho những người bình thường. ADH có nguồn gốc bất thường có thể do tế bào ung thư hoặc nhu mô phổi tiết ra. Điển hình là hội chứng Schawatz Bartter do tế bào ung thư (chủ yếu là phổi-phế quản) tiết ra polypeptid giống vasopressin.

2.2.1. BỆNH ĐÁI THÁO NHẠT (Diabetes insipidus):

Đái tháo nhạt là tình trạng thu nạp lượng nước rất lớn vào cơ thể và bài tiết lượng nước tiểu nhược trương quá mức.

Đái tháo nhạt thường xuất hiện ở tuổi học sinh hoặc tuổi trẻ, tuổi trung bình là 24, nam hay gặp hơn nữ.

** Sinh lý bệnh:*

Dựa vào cơ chế bệnh sinh, chia ra 4 type đái tháo nhạt trung ương:

Sơ đồ 4.6: Mối liên quan giữa áp lực thẩm thấu huyết tương và nước tiểu trong quá trình truyền và rút nước ở người bình thường và bệnh nhân với 4 type đái tháo nhạt.

+ Type 1: áp lực thẩm thấu huyết tương tăng, còn áp lực thẩm thấu niệu tăng rất ít, không có biểu hiện tăng tiết ADH trong quá trình truyền muối ưu trương.

+ Type 2: tăng đột ngột áp lực thẩm thấu niệu trong quá trình thải nước nhưng không có ngưỡng thẩm thấu trong quá trình truyền muối.

+ Type 3: tăng đồng thời áp lực thẩm thấu niệu và huyết tương. Có sự tăng ngưỡng thẩm thấu đối với tiết ADH.

+ Type 4: áp lực thẩm thấu niệu và huyết tương thay đổi, từ bình thường sau đó chuyển phải. Ở thời kỳ đầu, áp lực thẩm thấu huyết tương bình thường hoặc dưới mức bình thường.

** Nguyên nhân:*

Nguyên nhân gây bệnh đái tháo nhạt là do suy giảm bài tiết hormon ADH trong tình trạng đáp ứng với những kích thích sinh lý bình thường (đái tháo nhạt trung ương) hoặc suy giảm chức năng của thận đối với sự đáp ứng ADH (đái tháo nhạt do thận).

Sự xuất nhập nước của cơ thể chịu sự điều chỉnh và sự toàn vẹn của nhiều yếu tố:

- . Tiết ADH và đáp ứng của thận.
- . Uống nước khi cảm thấy khát (tuy nhiên không nhất thiết có đồng bộ trong tiết ADH và cảm giác khát).

Mỗi một yếu tố trên có thể bị rối loạn và gây ra đái tháo nhạt.

+ Đái tháo nhạt do thần kinh (đái tháo nhạt trung ương):

- Nguyên phát:

. Di truyền.

. Vô căn (bệnh tự miễn).

. Hội chứng Wolfram hay còn gọi là hội chứng DIDMOAD - diabetes insipidus; diabetes mellitus; optic atrophy; deafness (đái tháo nhạt, đái tháo đường, teo thị giác, điếc).

- Thứ phát:

. Chấn thương sọ não.

. U vùng tuyến yên (đặc biệt di căn).

. Nhiễm sarcoidosis, histiocytosis.

. Do phẫu thuật cắt bỏ tuyến yên.

. Tổn thương do viêm: viêm não, màng não.

. Thai nghén (hoại tử tuyến yên sau đẻ).

+ Đái tháo nhạt do thận:

- Nguyên phát:

. Di truyền.

. Vô căn.

- Thứ phát:

. Bệnh lý thận: suy thận cấp và mạn.

. Bệnh chuyển hóa: tăng canxi hoặc giảm kali huyết.

+ Uống nhiều do rối loạn cơ năng:

- Chứng ham uống do thần kinh.
- Vô căn (giảm ngưỡng thẩm thấu).
- Do bệnh ở vùng hạ đồi (sarcoidosis).
- Do thuốc: chống trầm cảm, lithium, kháng cholinergic.

*** Biểu hiện lâm sàng:**

+ Tam chứng hay gặp nhất là: uống nhiều, khát, đái nhiều. Các triệu chứng có thể xuất hiện rất đột ngột, khát cả ngày lẫn đêm, không thể nhịn được, thích uống nước lạnh. Đi tiểu nhiều, số lượng nước tiểu trung bình 2,5 - 6 lít/ngày, có thể 16 - 20 lít/ngày. Đi tiểu cứ mỗi 30 - 60 phút/lần.

+ Tỷ trọng nước tiểu thấp < 1,010, có trường hợp 1,001 - 1,005.

+ Nếu trung tâm khát bị tổn thương có thể sốt cao, loạn thần.

+ Da khô, không tiết mồ hôi.

+ Gầy sút, ăn kém, chán ăn. Mất nước mức độ nặng dẫn đến rối loạn điện giải, mệt mỏi, huyết áp thấp, nhịp tim nhanh, kiệt sức và tử vong.

+ Tăng áp lực thẩm thấu huyết thanh.

+ Thay đổi chức năng của một số tuyến nội tiết khác:

Nếu bệnh xảy ra ở tuổi thiếu niên thì chậm phát triển các biểu hiện sinh dục.

Ở phụ nữ có thể rối loạn kinh nguyệt, vô kinh, xảy thai tự nhiên, thai chết non.

+ Các triệu chứng chèn ép do u, viêm: tăng áp lực nội sọ, chèn ép giao thoa thị giác, hẹp thị trường thái dương.

*** Chẩn đoán:**

+ Các trường hợp điển hình, việc chẩn đoán không khó. Dựa vào các triệu chứng sau:

- Uống nhiều, đái nhiều, khát.

- Tỷ trọng nước tiểu thấp < 1,010, mất khả năng cô đặc nước tiểu.

- Vasopressin có tác dụng điều trị đặc hiệu.

+ Một số nghiệm pháp chẩn đoán:

- Nghiệm pháp nhịn nước:

. Mục đích: để chẩn đoán phân biệt đái tháo nhạt thực sự và đái tháo nhạt do căn nguyên tâm thần.

. Cách tiến hành: để bệnh nhân nhịn uống nước hoàn toàn đến khi không còn chịu được nữa. Thông thường sau 6 - 8 giờ trọng lượng cơ thể giảm 3 - 5%. Lưu ý không để cho bệnh nhân đi vào tình trạng rối loạn nước và điện giải nặng.

. Phương pháp đánh giá:

Đái tháo nhạt do tâm thần thì sẽ có biểu hiện:

Số lượng nước tiểu giảm.

Tỷ trọng nước tiểu tăng > 1,020.

Không có tình trạng mất nước nặng.

Không có tình trạng cô máu.

Đái tháo nhạt thực thể thì sẽ có biểu hiện:

Bệnh nhân không thể chịu đựng được khát.

Biểu hiện mất nước và điện giải rõ.

Vấn đái nhiều.

Tỷ trọng nước tiểu giảm < 1,010.

Có hiện tượng cô máu.

- Nghiệm pháp tiêm dung dịch muối ưu trương:

. Mục đích để phân biệt chứng uống nhiều và đái tháo nhạt do thần kinh.

Dung dịch muối ưu trương làm tăng áp lực thẩm thấu do đó kích thích tăng tiết ADH.

. Cách tiến hành:

Buổi sáng cho bệnh nhân uống nước với số lượng 20ml/kg, sau uống 30 phút đặt sonde bàng quang và lấy nước tiểu đo số lượng và tỷ trọng 15 phút/lần, sau 2 lần lấy nước tiểu đầu tiên, truyền tĩnh mạch dung dịch NaCl 2,5% với liều lượng 0,21ml/kg, sau đó tiếp tục lấy nước tiểu.

. Phương pháp đánh giá:

Đái tháo nhạt do tâm thần: sau 30 phút tiêm thì số lượng nước tiểu giảm, tỷ trọng tăng.

Bệnh nhân đái tháo nhạt thực sự sẽ không có sự thay đổi.

. Nghiệm pháp dùng hypothiazid:

Uống hypothiazid, nếu là đái tháo nhạt thực sự thì lượng nước tiểu giảm, ngược lại nếu là do các nguyên nhân khác thì lượng nước tiểu lại tăng.

*** Chẩn đoán phân biệt:**

Đái tháo nhạt trong một số trường hợp cần chẩn đoán phân biệt với một số bệnh:

+ Đái tháo đường dễ nhầm với đái tháo nhạt vì bệnh nhân cũng uống nhiều, khát, đái nhiều, sút cân, nhưng trong đái tháo đường có đường máu tăng, đường niệu tăng, tăng tỷ trọng nước tiểu.

+ Cường aldosterol tiên phát:

Bệnh thường có đái nhiều, song số lượng nước tiểu thường ít hơn, yếu cơ, bán liệt; huyết áp cao, chuột rút, giảm kali máu.

+ Đái nhiều trong suy thận mạn:

Số lượng nước uống và nước tiểu ở mức độ vừa, thường < 4 lít/ngày.

Các biểu hiện của suy thận: urê, creatinin máu cao, thiếu máu, huyết áp cao.

+ Tăng canxi máu:

Nếu canxi máu tăng đưa đến óng nhiều, đái nhiều, rối loạn cơ chế cô đặc nước tiểu của thận.

Cần dựa vào nồng độ canxi máu để chẩn đoán.

*** Điều trị:**

Bao gồm điều trị nguyên nhân (trường hợp xác định được) và điều trị thay thế.

Các thuốc dùng bao gồm 2 loại: thuốc có hormon và không có hormon.

+ Thuốc có hormon:

- Desmopressin (minirin) hiện là thuốc tốt nhất. Trong lâm sàng có thể dùng thuốc dưới dạng xịt vào niêm mạc mũi, uống hoặc tiêm.

Thuốc xịt chứa 100 µg/ml, thời gian tác dụng 6 - 24h.

Thuốc tiêm ống 2ml chứa 8µg. Khi dùng đường tiêm, 5 - 20% của tổng liều thuốc đưa vào đã có tác dụng tương đương với tổng liều (8µg) nếu dùng đường xịt.

Viên uống hàm lượng 0,1 - 0,2 mg, dùng 3 lần/ngày. Đi tiểu giảm sau 30 - 60 phút uống thuốc, đỉnh tác dụng trong khoảng 1 - 2 h sau khi uống.

Liều dùng cho người lớn: 0,1 - 0,2ml (10 - 20 µg). Trẻ em: 0,05 - 0,1 ml (5 - 10µg) ngày 1 - 2 lần.

- Adiuressine, lypressine (diapid) dạng ngửi hoặc bơm vào niêm mạc mũi 3 - 6 lần/ngày.

- Tinh chất thùy sau tuyến yên (hiện nay ít dùng): pituitrin hoặc pitressine, trung bình mỗi lần 5 đơn vị; 2 - 3 lần/ngày hoặc glanduitrin hoặc hypanthin 5UI.

+ Thuốc không có hormon:

- Chlopropamide: kích thích và giải phóng ADH; tác dụng giống ADH ở ống lượn xa, do vậy tăng tái hấp thu nước. Tốt nhất dùng cho bệnh nhân vừa có đái tháo đường vừa đái tháo nhạt. Liều dùng 100 - 500mg/ngày, tác dụng rõ rệt từ sau ngày thứ 4.

- Clofibrate: kích thích tiết ADH nội sinh, liều 500mg/6 giờ. Tuy vậy do thuốc có một số tác dụng phụ nên ít được dùng.

- Thuốc lợi tiểu chlorothiazide:

Giảm mức lọc cầu thận ở bệnh nhân đái tháo nhạt (thực nghiệm đã làm giảm mức lọc cầu thận từ 132 ml/phút xuống 25 ml/phút) giảm khối lượng dịch ngoại bào. Có ý kiến cho là thuốc tác dụng lên trung tâm khát và làm giảm khát dẫn đến uống ít, liều dùng 50 - 100 mg/ngày.

- Indomethacin: prostaglandin E tác dụng ức chế ADH ở vùng tủy của thận. Indomethacin làm giảm nồng độ prostaglandine vùng tủy, kết quả là

tăng tái hấp thu ở ống lượn xa và tăng tác dụng của ADH, liều dùng từ 50 - 75 mg/ngày.

- Carbamazepine (tegretol) có tác dụng kích thích tiết ADH, liều 200 - 600mg/ngày.

Bảng 4.24: Thuốc dùng trong điều trị bệnh đái tháo nhạt.

| TÊN THUỐC | CÁCH DÙNG | HÀM LƯỢNG | TỔNG LIỀU VÀ THỜI GIAN TÁC DỤNG |
|------------------------|-----------------------------|----------------------|---|
| Thuốc có hormon: | | | |
| - Desmopressine | Ngửi hoặc xịt vào mũi | 100µg/ml | 10µg (0,1ml) → 12h 15µg (0,15ml) → 16h 20µg (0,2ml) → 16h |
| - Diapid | Tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch | 185µg/ml (50 USP) | 2- 4µg → 4 - 6h 0,5µg → 10 h 2,0µg → 18 h 4,0µg → 22 h |
| - Pitressin | Tiêm dưới da | 50µg (20UI/ml) | 12,5µg (5UI) → 4h |
| Thuốc không có hormon: | | | |
| Chlopropamid | Uống | 100-250mg/viên | 200 - 500mg →12-24h |
| Clofibrate | Uống | 500mg/nang | 500mg → 24h |
| Carbamazepine | Uống | 200mg/viên | 400 - 600mg → 24h |

Bệnh tuyến thượng thận

1. ĐẠI CƯƠNG.

1.1. GIẢI PHẪU TUYẾN THƯỢNG THẬN:

Thượng thận là một tuyến nội tiết nhỏ nhưng rất quan trọng, tiết ra rất nhiều loại hormon, thượng thận hình tam giác, nằm úp ở cực trên của thận, cao 2 - 4cm, rộng 3-5 cm, nặng khoảng 5 - 6g.

Gồm có 2 phần: vỏ và tủy thượng thận.

+ Vỏ thượng thận có 3 lớp: lớp ngoài cùng là lớp cầu, giữa là lớp bó (thùng), lớp trong cùng là lớp lưới.

- Lớp cầu: gồm các tế bào chứa ít lipid, nằm ngang dưới bao, tiết ra aldosterol.

- Lớp bó: dày nhất, gồm các tế bào xếp song song chứa nhiều lipid, tiết cortisol và androgen.

- Lớp lưới: ở phía trong cùng, nối liền với nhau thành một lưới không đều, tiết cortisol và androgen.

+ Tủy thượng thận: màu hồng tiết ra adrenalin và noradrenalin; dopamin là tiền chất của noradrenalin.

1.2. SINH LÝ TUYẾN THƯỢNG THẬN:

+ Sinh lý vỏ thượng thận:

- Aldosterol (corticoid khoáng): tác dụng trên sự bài tiết ở người, bình thường aldosterol sẽ làm tăng đào thải ion K^+ và H^+ , ion Na^+ trong nước tiểu được tái hấp thu ở ống lượn xa và đào thải H^+ , K^+ ra ngoài.

Trong cường chức năng thượng thận, thượng thận sẽ tăng tiết nhiều aldosterol, K^+ sẽ bị tăng đào thải ra ngoài, tăng tái hấp thu ion Na^+ dẫn đến tăng ion Na^+ , giảm ion K^+ máu.

Ngược lại, khi có suy tuyến thượng thận thì aldosterol sẽ tiết ít hơn, ion Na^+ không được tái hấp thu ở ống thận, K^+ và H^+ không được đào thải ra ngoài nên dẫn đến tăng K^+ máu.

- Cortisol: tham gia vào quá trình chuyển hóa protit, glucid và lipid, làm tăng tân tạo glucoza từ protit và lipid, tăng tích lũy glucogen trong gan, có tác dụng chống viêm, chống dị ứng, giảm tính thấm thành mạch, điều hòa huyết áp, làm tăng đường huyết.

- Androgen:

. Đối với nam giới: androgen có vai trò thứ yếu trong phát triển sinh dục.

. Ở nữ: estrogen có tác dụng đến sự phát triển giới tính và dậy thì.

. Androgen có tác dụng làm tăng tổng hợp protein và nhiều các chuyển hóa khác.

+ Sinh lý tủy thượng thận: là tác dụng của 2 chất cơ bản do nó tiết ra:

- **Adrenalin:** có tác dụng làm tăng co bóp tim làm cho nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, giãn cơ phế quản, làm tăng nhu động ruột, làm co tử cung, giãn đồng tử, co cơ mi mắt, giãn mạch vành...
- **Noradrenalin:** có tác dụng co mạch gây tăng huyết áp là chính.

2. SUY THƯỢNG THẬN CẤP.

Suy thượng thận cấp là một cấp cứu nội khoa, bệnh có tính chất diễn biến cấp tính do vỏ thượng thận giảm sản xuất hormon một cách đột ngột (chủ yếu là cortisol) gây nên các biến loạn về lâm sàng có thể gây trụ mạch và tử vong.

2.1. NGUYÊN NHÂN:

- + Đang điều trị cortisol liều cao, tự ngừng đột ngột.
- + Sau stress như: chấn thương, phẫu thuật hoặc nhiễm khuẩn.
- + Sau phẫu thuật cắt một hoặc cả hai tuyến thượng thận.
- + Chấn thương làm xuất huyết tuyến thượng thận.
- + Nhiễm khuẩn huyết.
- + Suy chức năng tuyến yên cấp do hoại tử tuyến yên (hội chứng Sheehan).
- + Chụp động mạch thận có cản quang có thể gây biến chứng tắc mạch hoặc xuất huyết thượng thận.

Điều trị bằng thuốc chống đông kéo dài, liều cao không kiểm soát được chức năng đông máu gây biến chứng chảy máu.

2.2. SINH LÝ BỆNH:

Ở người bình thường thượng thận tiết 20 - 30mg cortisol đủ để cung cấp cho nhu cầu cơ thể. Nếu vì một trong các nguyên nhân nào đó thượng thận không tiết đủ cortisol sẽ gây các rối loạn lâm sàng như:

- + Giảm trương lực thành mạch, giảm đáp ứng của tim đối với catecholamin, giảm khả năng giữ ion Na^+ ở ống thận dẫn đến giảm huyết áp.
- + Giảm tăng sinh glucose để gây hạ đường máu, tăng bạch cầu ái toan, tăng sản xuất tế bào lympho.
- + Có thể gây tăng kali huyết, nhiễm toan chuyển hóa.

2.3. TRIỆU CHỨNG:

2.3.1. LÂM SÀNG:

- + Người mệt mỏi, suy sụp, nhức đầu, buồn nôn, nôn, đau bụng dữ dội, đi lỏng, sốt rất cao, có thể sốt là do rối loạn trung khu điều hòa thân nhiệt, (sốt không do nhiễm khuẩn).
- + Ý thức lú lẫn, mê sảng, vật vã, có thể co giật và dẫn đến hôn mê.
- + Mạch nhanh, nhỏ khó bắt, tiếng tim mờ, huyết áp tụt, có thể trụ mạch, sốc.
- + Khó thở do suy tim cấp, da tím tái, niêm mạc nhợt nhạt, xuất huyết dưới da.
- + Chảy máu chân răng, xuất huyết kết mạc, có thể xuất huyết tiêu hóa.

2.3.2. CẬN LÂM SÀNG:

- + Công thức máu: bạch cầu thường tăng, công thức bạch cầu chuyển trái, bạch cầu ái toan (E) tăng rất có giá trị chẩn đoán.
- + Ure máu có thể tăng.
- + Na^+ máu giảm, K^+ máu tăng.
- + Đường huyết giảm.
- + Định lượng cortisol trong máu và nước tiểu giảm (bình thường 30 - 300mmol/24h).
- + Điện tim: sóng T cao, QT kéo dài. Đó là biểu hiện của tăng kali máu.

2.4. ĐIỀU TRỊ:

Cần phải điều trị tích cực và khẩn cấp:

- + Bồi phụ đủ nước và điện giải bằng truyền dịch (thanh huyết mặn, thanh huyết ngọt) truyền nhanh (bổ sung dịch theo áp lực tĩnh mạch trung tâm).
- + Truyền huyết thanh ngọt để làm tăng đường huyết.
- + Hydrocortison succinat 100 mg tiêm tĩnh mạch trong giờ đầu, sau đó cho tiếp hydrocortison 100 mg vào thanh huyết ngọt 5%. Tổng liều trong ngày có thể cho 600 - 1000 mg.
- + Nếu bệnh nhân thoát được choáng, những ngày tiếp theo có thể giảm liều hoặc điều trị bằng desoxycorticosteron acetat 2,5 - 5 mg tiêm bắp thịt.
- + Điều trị suy tim: ouabain, digoxin.
- + Nếu đường huyết bình thường thì có thể cho truyền insulin nhanh để làm giảm bớt K^+ và kích thích cho bệnh nhân ăn.
- + Nếu huyết áp không lên được thì cần cho các thuốc nâng huyết áp như: heptamin, aramin, dopamin...

3. Suy thượng thận mạn (bệnh Addison).

Suy thượng thận mạn (bệnh Addison) là tình trạng tuyến thượng thận giảm tiết toàn bộ các hormon của mình (chủ yếu là các hormon của vỏ thượng thận, glucocorticoid, aldosterol, androgen).

3.1. NGUYÊN NHÂN:

- + Lao thượng thận là nguyên nhân hay gặp ở các nước nghèo, lạc hậu.
- + Rối loạn tự miễn (quá trình tự miễn dịch có thể phá hủy nhiều tổ chức như tuyến tụy, tuyến giáp...).
- + Di căn ung thư, nhiễm nấm, giang mai...
- + Do thuốc chống đông dẫn đến xuất huyết thượng thận.
- + Tắc động mạch thượng thận (do thai nghén, chấn thương).
- + Rối loạn đông máu.
- + Phẫu thuật cắt cả hai tuyến thượng thận.

+ Bệnh SIDA.

3.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH:

+ Giảm aldosteron (hormon chuyển hoá khoáng) sẽ dẫn đến giảm khả năng giữ ion Na^+ tại ống thận, giảm đào thải K^+ . Na^+ trong máu đưa đến giảm thể tích máu lưu hành, giảm huyết áp và cung lượng tim.

+ Giảm tiết cortisol (hormon chuyển hóa đường) sẽ dẫn đến giảm dự trữ glucogen tại gan, giảm tăng sinh đường để gây hạ đường huyết, giảm huy động và sử dụng mỡ (bệnh nhân thường gây sút cân), giảm huyết áp, giảm bạch cầu N, tăng bạch cầu ái toan và bạch cầu lympho (L).

+ Giảm tiết androgen (hormon sinh dục): dẫn đến teo tinh hoàn hoặc buồng trứng, vô kinh; lãnh cảm ở nữ giới hoặc bất lực sinh lý ở nam giới.

+ Tăng MSH tại trong lớp nhú của da và niêm mạc gây xạm da.

3.3. TRIỆU CHỨNG:

3.3.1. LÂM SÀNG:

+ Mệt mỏi (vô lực): là triệu chứng xuất hiện sớm nhất và làm cho bệnh nhân rất bị quan. Mệt ngày tăng dần làm cho bệnh nhân ngại việc, không muốn ăn. Nữ rối loạn kinh nguyệt, mất kinh; nam giới thường bị bất lực sinh lý.

+ Gầy sút cân: nguyên nhân do mất nước và rối loạn điện giải, ăn kém, rối loạn hấp thu hoặc do giảm dự trữ mỡ.

+ Xạm da: có thể xạm từng vùng hoặc lan khắp toàn thân, là triệu chứng có sớm và rất có giá trị trong chẩn đoán. Thường xạm ở những vùng kín như núm vú, lưỡi, lợi, môi, thất lưng quần, mặt sau cánh tay, các nếp gấp ở bàn tay..., móng tay có thể xẫm màu. Nguyên nhân của xạm da là do melanin bị tích tụ lại trong lớp nhú của da và niêm mạc. Da xạm giống màu chì, đây là triệu chứng có giá trị trong chẩn đoán.

+ Huyết áp: thường thấp, có thể hạ huyết áp tư thế đứng.

+ Mạch nhỏ khó bắt, tiếng tim mờ.

+ Có thể có cơn hạ đường huyết.

+ Buồn nôn, nôn, đau bụng, có thể có triệu chứng viêm dạ dày mạn tính.

+ Nhức đầu, giảm trí nhớ, hay quên.

3.3.2. CẬN LÂM SÀNG:

+ Thiếu máu đẳng sắc, máu cô, hematocrit tăng do mất nước.

+ Bạch cầu giảm, bạch cầu đa nhân trung tính giảm, tăng bạch cầu lympho và bạch cầu ái toan.

+ Giảm Na^+ , tăng K^+ máu, tăng canxi máu.

+ Tăng urê, creatinin nguyên nhân có thể do máu tới thận giảm dẫn đến suy thận chức năng.

- + Đường máu thấp.
- + Điện tâm đồ: điện thế thấp.
- + X quang tim-phổi: trên phim chụp thẳng tim nhỏ như hình giọt nước.
- + X quang ổ bụng: có thể thấy nốt vôi hóa ở thượng thận (có thể gặp trong lao).
- + Cortisol huyết tương giảm.
- + Aldosterol máu và nước tiểu giảm, androgen giảm.
- + 17- cetosteroid nước tiểu/24h giảm.
- + 17- hydroxycortico-steroid nước tiểu/24h giảm.
- + Xét nghiệm đặc hiệu để chẩn đoán: nghiệm pháp kích thích bằng ACTH (nghiệm pháp Thorn):
 - Ngày thứ nhất: lấy nước tiểu 24h định lượng 17-cetosteroid và 17-hydrocortico-steroid.
 - Ngày thứ hai: lấy máu đếm bạch cầu E (bạch cầu ái toan). Sau đó truyền ACTH 25 đơn vị pha với 500- 1000 ml thanh huyết mặn 0,9% với tốc độ 3 đơn vị/giờ/truyền liên tục/8-10 h. Sau khi truyền hết dịch đếm lại số bạch cầu ái toan.
 - Lấy nước tiểu 24h để định lượng 17-cetosteroid và 17-hydroxycortico-steroid.
- Kết quả:
 - . Người bình thường: bạch cầu ái toan giảm 70 - 90%, 17-cetosteroid tăng trên 50%, 17-hydroxycortico-steroid tăng trên 200%.
 - . Trong bệnh Addison: bạch cầu ái toan và steroid nước tiểu không thay đổi.

3.4. ĐIỀU TRỊ:

- * Nguyên tắc chung:
 - + Chế độ ăn:
 - Tăng proxit và gluxit.
 - Ăn tăng muối 10 - 20g/24 giờ.
 - + Điều trị nguyên nhân.
 - + Chống nhiễm khuẩn.
 - + Đưa đường huyết về bình thường bằng chế độ ăn và truyền dịch.
 - + Nâng huyết áp về bình thường.
 - + Hạn chế ánh nắng mặt trời vì càng làm cho xạm da tăng thêm.
- * Điều trị cụ thể:
 - + Hydrocortison (cortisol) 10 - 20mg/24 giờ hoặc prednisolon 10 - 20mg/24 giờ (nên uống vào lúc no sau khi ăn).

+ Cho các thuốc làm tăng tổng hợp protid: nerobol 10 - 20mg/24 giờ, hoặc dùng testosterol 25mg tiêm bắp thịt 2 lần/1 tuần.

+ Điều trị nguyên nhân: cho thuốc chống lao (nếu có lao), cho kháng sinh (nếu có nhiễm khuẩn).

4. HỘI CHỨNG CUSHING.

Hội chứng Cushing là tình trạng cường chức năng vỏ thượng thận tiên phát (do u hoặc cường sản) gây tăng tiết quá nhiều glucocorticoid.

4.1. NGUYÊN NHÂN:

- + Do thuốc: do điều trị liều cao hoặc kéo dài corticoid.
- + Do cường sản hoặc u vỏ thượng thận (khối u có thể lành hoặc ác tính) .
- + Do cường sản hoặc u tuyến yên (bệnh Cushing).
- + Ung thư nhau thai, khối u buồng trứng, ung thư tế bào nhỏ ở phổi, u đại tràng, u tuyến ức, bản thân các khối u này tăng tiết ACTH.

4.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH:

- + Do cường chức năng lớp bó (lớp thừng) của vỏ tuyến thượng thận dẫn đến tăng tiết quá nhiều glucocorticoid, gây nên các triệu chứng lâm sàng như béo phì, tăng huyết áp, thưa xương, tăng đường máu...
- + Do u hoặc cường sản tế bào beta của thùy trước tuyến yên dẫn đến tăng tiết ACTH, tiếp đó là tăng cường chức năng lớp bó và lớp lưới của vỏ thượng thận.

4.3. GIẢI PHẪU BỆNH:

- + Tại thượng thận: có thể do u vỏ thượng thận hoặc cường sản lớp bó là chủ yếu có thể có cả lớp lưới (gây cường tiết androgen). Phì đại từng vùng tế bào beta của đảo tụy.
- + Tại tuyến yên: có thể có u hoặc cường sản tế bào beta (tế bào ái kiềm).
Vi thể: có thể thấy thoái hoá các tế bào thần kinh vùng hypothalamus nhất là các nhân trên thị và nhân cạnh thất.
- + Teo tuyến sinh dục.
- + Có thể thấy hình ảnh của vữa xơ các động mạch lớn, nhỏ.
- + Thâm nhiễm mỡ gan.
- + Giãn da, có thể đứt các sợi đàn hồi, sợi collagenose.

4.4. TRIỆU CHỨNG:

4.4.1. LÂM SÀNG:

- + Hội chứng Cushing thường gặp ở nữ nhiều hơn ở nam và hay gặp ở người trẻ tuổi.
- + Béo phì: là triệu chứng hay gặp nhất, bệnh nhân có thể tăng cân rất nhanh, nhưng có thể tăng cân ít, hoặc có bệnh nhân không tăng cân (hiếm gặp hơn).
Béo chủ yếu ở mặt (mặt tròn, đỏ như mặt trăng rằm), ngoài ra lớp mỡ dưới da tăng tích tụ ở bụng, ngực, cổ, sau gáy có bòm mỡ dưới da trông

giống lưng con lạc đà. Ngược lại chân tay khảng khiu (mỡ ít tập trung ở vùng này).

+ Mụn trứng cá ở mặt và ở toàn thân. Lông nách, lông mu mọc nhiều, đôi khi nữ giới có nhiều ria mép giống đàn ông. Nguyên nhân do tăng tiết nhiều androgen.

+ Da khô thành từng mảng, dễ xuất huyết khi va chạm, vết rạn da màu tím hồng (stria) nằm sâu dưới da, thường xuất hiện ở bụng, dưới vú, mặt trong đùi, ít gặp hơn ở nách và chi trên, mỗi vết rạn 2 - 3cm, có thể 5 - 10cm.

Xạm da có thể gặp thường do tăng tiết kích thích tố (cường tiết MSH) hoặc do tiết ACTH như trong các bệnh lý ung thư.

+ Tăng huyết áp gặp hầu hết ở bệnh nhân có hội chứng Cushing, 70 - 80% tăng huyết áp thường xuyên liên tục, cả huyết áp tâm thu và tâm trương, huyết áp cao lâu ngày có thể đưa đến các biến chứng: mắt, thận, não, tim... Gây tàn phế và tử vong.

+ Teo cơ hoặc yếu cơ gốc chi: teo cơ nguyên nhân là do giảm tổng hợp hoặc tăng dị hoá protit, còn nguyên nhân dẫn đến yếu cơ gốc chi là do hạ K^+ máu.

+ Đau xương do thưa xương: thường thấy ở cột sống, xương sườn, các xương dài, có khi gãy xương hoặc xẹp đốt sống.

+ Tiêu hóa: tăng tiết axit clohydric và pepsin của dạ dày nên thường hay bị loét dạ dày, hành tá tràng (đa toan, đa tiết).

+ Hô hấp: do cortisol làm giảm sức đề kháng của cơ thể nên bệnh nhân dễ bị lao phổi, viêm phổi, nhiễm trùng khó liền, dễ bị nhiễm khuẩn huyết.

+ Thận: dễ bị sỏi thận do tăng đào thải ion Ca^{++} qua đường niệu nên dễ gây lắng đọng ở đường tiết niệu dẫn đến sỏi.

+ Rối loạn sinh dục: liệt dương, hoặc thiếu năng sinh dục ở nam giới; ở nữ có thể rối loạn kinh nguyệt hoặc mất kinh.

+ Có thể có ăn nhiều, khát và uống nhiều, có biểu hiện của đái tháo đường, đường máu tăng.

+ Tâm thần kinh: lo âu, trầm cảm, rất sợ bệnh, giảm trí nhớ, dễ cáu gắt, hưng phấn, loạn thần...

4.4.2. CẬN LÂM SÀNG:

+ Tăng đường huyết lúc đói gặp ở 10 - 20% trường hợp, đường niệu (+).

+ Một số ít trường hợp có thể thấy hồng cầu tăng, huyết sắc tố tăng, dung tích hồng cầu tăng, canxi máu bình thường, canxi niệu tăng.

+ Ion K^+ và Cl^- giảm.

+ Các xét nghiệm hormon:

- Cortico-steroid máu tăng.

- 17-hydroxycortico-steroid nước tiểu 24 giờ: tăng.
- 17-cetosteroid nước tiểu 24 giờ: tăng rất cao khi có khối u ác tính (carcinoma) vỏ thượng thận, có thể giảm hoặc bình thường khi có u lành (adenoma), trong cường sản vỏ thượng thận có thể bình thường hoặc hơi tăng.
 - + X quang thượng thận:
 - Chụp bơm hơi sau phúc mạc hoặc chụp thận có bơm thuốc cản quang có thể phát hiện thấy khối u thượng thận.
 - Chụp CT-scanner (cắt lớp vi tính) có thể phát hiện thấy u tuyến thượng thận.
 - + Chụp cộng hưởng từ (MRI): khi khối u nhỏ, có thể đo được kích thước và vị trí của khối u.
 - + Chụp hố yên: có thể thấy hố yên giãn rộng (bệnh Cushing).
 - + X quang cột sống và xương chậu: có thể thấy hình ảnh loãng xương, xẹp đốt sống.
 - + X quang thận thường: có thể thấy hình ảnh sỏi thận-tiết niệu.
 - + X quang tim-phổi: thất trái giãn (nếu tăng huyết áp lâu ngày), hoặc hình ảnh của lao, viêm phổi.
 - + Điện tim: có thể thấy dày thất trái, sóng T thấp, dẹt, có thể thấy xuất hiện sóng U do hạ kali máu.
 - + Siêu âm thượng thận có thể phát hiện khối u một hoặc cả hai bên.
 - + Các xét nghiệm để chẩn đoán phân biệt giữa hội chứng Cushing và bệnh Cushing:
 - Đo ACTH bằng miễn dịch phóng xạ:
 - . Định lượng ACTH: nếu dưới 5pg/ml có thể chẩn đoán u tuyến thượng thận, hội chứng Cushing do thuốc hoặc cường sản vỏ thượng thận.
 - Nếu ACTH tăng > 10pg/nml có thể nghĩ tới u tuyến yên hay khối u ở nơi khác làm tăng tiết ACTH.
 - . Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethason liều cao: ngày đầu tiên lấy nước tiểu 24 giờ, xét nghiệm cortisol tự do, 17-hydroxycortico-steroid và đo một mẫu cortisol máu lúc 8 giờ. Ngày thứ 2 và 3 cho bệnh nhân uống dexamethason 2mg/6giờ; có 2 khả năng sẽ xảy ra:
 - Nếu là bệnh Cushing khi cortisol máu, 17-hydroxycortico-steroid nước tiểu/24 giờ giảm từ 50% trở lên.
 - Nếu là hội chứng Cushing khi các xét nghiệm trên không giảm.
 - Cần chụp cắt lớp điện toán hoặc cộng hưởng từ (MRI) thượng thận hoặc tuyến yên để chẩn đoán xác định một cách chắc chắn nếu có khối u.

4.4.3. CHẨN ĐOÁN:

Dựa vào các triệu chứng sau:

- + Béo không đều: béo từ mông trở lên, lớp mỡ dưới da bụng dày.
- + Mặt tròn đỏ như mặt trăng, bòm mỡ sau gáy (giống lưng con lạc đà).
- + Chân tay nhỏ, khẳng khiu.
- + Vết rạn ngoài da ở bụng, ngực, mặt trong đùi.
- + Tăng huyết áp.
- + Đường máu tăng.
- + K^+ , Cl^- huyết tương giảm.
- + 17- hydroxycortico-steroid nước tiểu/24 h tăng.
- + Siêu âm thượng thận: có thể phát hiện được khối u (hội chứng Cushing).
- + X quang: hố yên rộng (bệnh Cushing).
- + CT-scanner, MRI tuyến yên và thượng thận sẽ cho chẩn đoán chắc chắn nếu có khối u.

4.4.4. ĐIỀU TRỊ:

+ Nếu có khối u thượng thận hoặc tuyến yên thì phẫu thuật cắt bỏ khối u là tốt nhất. Nếu là khối u lành tính (adenoma) thì sau phẫu thuật các triệu chứng hết dần và khỏi hoàn toàn, nếu là khối u ác tính (carcinoma) chưa đi căn thì phẫu thuật sớm thường có tiên lượng tốt hơn.

+ Điều trị triệu chứng: nếu có đái tháo đường thì cho các thuốc hạ đường huyết như insulin, diamicron; có tăng huyết áp phối hợp các thuốc hạ áp như nifedipin, coversyl...

Nếu bệnh nhân có béo cần phải điều chỉnh chế độ ăn hàng ngày như: ăn giảm glucid (nếu có đái tháo đường), hạn chế ăn mỡ động vật để tránh vữa xơ động mạch.

+ Thuốc ức chế tiết cortisol:

- Ketoconazol: hiện nay được sử dụng nhiều nhất, liều 400 - 500mg/ngày uống, sáng- chiều.

- Mitotan: 3 - 4g/ngày, thuốc tác dụng chậm, dễ gây rối loạn tiêu hóa, dị ứng, buồn ngủ...

5. Cường aldosteron tiên phát (hội chứng Conn).

Cường aldosteron tiên phát bao gồm những rối loạn về lâm sàng và sinh hoá do vỏ thượng thận tiết quá nhiều aldosteron.

5.1. NGUYÊN NHÂN:

+ Do u vò thượng thận (adenoma hoặc carcinoma) làm tăng tiết nhiều aldosteron.

+ Do cường sản (hyperplasia) vò thượng thận chủ yếu là lớp cầu.

5.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH:

+ Do tăng tiết aldosteron làm tăng tái hấp thu ion Na^+ ở ống thận dẫn đến tăng Na^+ máu (đây là nguyên nhân dẫn đến tăng huyết áp).

+ Tăng aldosteron sẽ làm tăng đào thải K^+ dẫn đến K^+ trong máu giảm nên H^+ sẽ đi vào nội bào gây nhiễm kiềm chuyển hóa.

+ Tăng aldosteron làm cho thận cũng tăng thải H^+ , giảm K^+ sẽ dẫn đến ức chế tuyến tụy giải phóng ra insulin gây tình trạng rối loạn dung nạp glucose và đề kháng với ADH (nguyên nhân của liệt cơ chu kỳ, đái nhiều, có thể có tăng đường máu).

5.3. TRIỆU CHỨNG:

5.3.1. LÂM SÀNG:

+ Tăng huyết áp có thể tăng từ nhẹ đến nặng, huyết áp cao thường xuyên liên tục. Tăng huyết áp cả tâm thu và tâm trương. Nếu tăng huyết áp lâu ngày có thể dẫn đến biến chứng mắt, tim, thận và não.

+ Nhược cơ hoặc liệt cơ chu kỳ (chủ yếu 2 chi dưới). Liệt xuất hiện đột ngột và có thể mất đi rất nhanh (sau vài giờ hoặc vài ngày), có thể đau cơ, co cứng cơ.

+ Nếu nhiễm kiềm nặng hoặc hạ K^+ có thể thấy cơn co cứng cơ tetani xuất hiện dấu hiệu Chvostek (+), Trousseau (+).

Để phát hiện dấu hiệu Chvostek có thể dùng tay hoặc búa phản xạ gõ nhẹ vào đường nối nhân trung với gò má (bình thường không thấy cơn co cứng cơ tetani xuất hiện). Trong trường hợp bệnh lý có thể xuất hiện co cứng cơ quanh mép làm cơ môi mép bên đó bị giật.

Dấu hiệu Trousseau (Trutso): dùng một dây garo buộc cánh tay lại như khi lấy máu tĩnh mạch (hoặc lấy bao bọc tay của máy đo huyết áp bơm lên tối đa). Ngay 1 - 2 phút đầu đã gây co cứng bàn tay như trong cơn tetani.

+ Triệu chứng phù có thể gặp nhưng ít.

+ Đái nhiều, nước tiểu kiềm, tỷ trọng nước tiểu giảm.

5.3.2. CẬN LÂM SÀNG:

+ K^+ máu giảm.

+ Na^+ máu tăng.

+ Tỷ trọng nước tiểu giảm.

+ pH máu, dự trữ kiềm có thể giảm.

- + Aldosteron máu và nước tiểu tăng cao.
- + pH nước tiểu tăng (bình thường 5,8 - 6,2).
- + Nghiệm pháp dung nạp glucose có thể (+). Nguyên nhân do K⁺ trong máu giảm sẽ ức chế tuyến tụy giải phóng insulin, thiếu insulin nên đường huyết sẽ tăng.
- + Thử nghiệm bằng aldacton: cho bệnh nhân uống 200 - 300mg aldacton trong 6 - 7 ngày. Nếu là cường aldosteron thì K⁺ sẽ trở về bình thường.
- + Nghiệm pháp ức chế bằng DOCA (desoxycorticocosteronacetat):
Ở người bình thường sau khi tiêm DOCA sẽ ức chế tiết aldosteron, ở bệnh nhân có tăng aldosteron tiên phát không thấy thay đổi sau khi tiêm DOCA.
- + Điện tim:
 - Có biểu hiện của dày thất trái (trục trái, $Rv_6 > Rv_5 > 25mm$, $Rv_5 + Sv_2 > 35mm$).
 - Có biểu hiện của hạ K⁺ huyết [xuất hiện sóng U, sóng T dẹt hoặc (-)].
- + X quang tim-phổi: cung dưới trái có thể to (do tăng huyết áp).
- + Siêu âm: có thể phát hiện được khối u thượng thận một hoặc hai bên.
- + Chụp bơm hơi sau phúc mạc: có thể phát hiện thấy khối u thượng thận.
- + CT-scanner hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) vì khối u thượng thận thấy rất nhỏ nên siêu âm khó có thể phát hiện được.

5.4. CHẨN ĐOÁN:

- Dựa vào các triệu chứng sau:
- + Huyết áp cao thường xuyên.
 - + Khát và uống nhiều, đi tiểu nhiều > 2000ml/24 giờ.
 - + Nhược cơ hoặc liệt cơ chu kỳ.
 - + K⁺ máu giảm, Na⁺ tăng.
 - + Tỷ trọng nước tiểu giảm.
 - + Tăng aldosteron máu và nước tiểu.
 - + Siêu âm thượng thận hoặc bơm hơi sau phúc mạc: có thể thấy khối u.
 - + Chụp cắt lớp vi tính (CT-scanner) hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) thấy khối u cho chẩn đoán chắc chắn nhất.

5.5. ĐIỀU TRỊ:

- + Điều trị triệu chứng:
 - Dùng các thuốc hạ huyết áp như thuốc ức chế men chuyển (coversyl, captopril, renitec...), chẹn Ca⁺⁺ (adalat, nifedipin), thuốc giãn mạch, ăn nhạt, bổ sung K⁺ (cho ăn chuối tiêu, kaleorid).
 - Spironolacton 200 - 300 mg/ngày.

+ Điều trị phẫu thuật. Trong trường hợp có u thì phẫu thuật cắt bỏ khối u, tiên lượng tốt nếu là u lành (adenoma).

6. CUỒNG ALDOSTERON THỨ PHÁT.

Cuồng aldosteron thứ phát là do vỏ thượng thận bị quá sản thứ phát tiết ra nhiều aldosteron do kích thích của angiotensin.

6.1. NGUYÊN NHÂN:

+ Do giảm lưu lượng tuần hoàn sẽ kích thích thượng thận tăng tiết aldosteron.

+ Do ăn nhạt nhiều ngày.

+ Do điều trị kéo dài các thuốc lợi tiểu.

+ Nôn và ỉa chảy kéo dài gây mất nước và rối loạn điện giải (chủ yếu do mất Na^+).

+ Xơ gan cổ trướng, suy gan (do gan mất chức năng không hủy được aldosteron dẫn đến tăng trong máu).

+ Hội chứng thận hư.

+ Suy tim độ III, IV.

+ Hẹp động mạch thận một hoặc cả hai bên, hẹp động mạch thận bẩm sinh hoặc do các mảng vữa xơ gây hẹp lòng động mạch..., tăng tiết renin dẫn đến tăng tổng hợp aldosteron gây cuồng aldosteron thứ phát.

6.2. TRIỆU CHỨNG:

Tùy theo nguyên nhân gây cuồng aldosteron thứ phát sẽ có những triệu chứng khác nhau.

6.3. ĐIỀU TRI: *theo nguyên nhân.*

7. U tuỷ thượng thận (hội chứng pheocromocytoma).

U tuỷ thượng thận là một bệnh có đặc điểm có cơn tăng huyết áp kịch phát hoặc tăng huyết áp thường xuyên kéo dài do khối u tiết quá nhiều catecholamin (adrenalin và noradrenalin).

7.1. NGUYÊN NHÂN:

+ Do có khối u ở một hoặc cả hai bên tuỷ thượng thận (khối u phát triển từ tổ chức ưa sắc tiết ra catecholamin).

+ U hoặc cường thần kinh giao cảm.

+ Cường sản tuỷ thượng thận.

7.2. TRIỆU CHỨNG:

7.2.1. LÂM SÀNG:

+ Bệnh thường xảy ra ở người trẻ tuổi.

+ Cơn tăng huyết áp kịch phát: đa số trường hợp tăng huyết áp thường xảy ra rất đột ngột, một số trường hợp huyết áp cao thường xuyên hoặc trên

nên một huyết áp cao thường xuyên thỉnh thoảng có cơn huyết áp cao kịch phát.

Cơn tăng huyết áp có thể tự phát nhưng cũng có khi sau xúc động, stress, sau một kích thích cơ học như sờ nắn vào vùng bụng, lưng hoặc do chấn thương vùng thận và tụy.

Trong cơn, huyết áp có thể tăng rất cao 250 - 280/120 - 140 mmHg, cơn cao huyết áp kéo dài vài phút hoặc vài giờ. Có thể huyết áp tự giảm không cần điều trị.

+ Nhịp tim nhanh > 100 ck/1 phút, có thể có cơn nhanh kịch phát tần số 140 - 180ck/1 phút, cảm giác hồi hộp, đau ngực như thắt bóp lấy ngực.

+ Da tím tái, vã mồ hôi toàn thân.

+ Chân tay lạnh.

+ Buồn nôn, nôn.

+ Nhức đầu dữ dội.

+ Có thể thấy đồng tử giãn.

+ Đái nhiều trong và sau cơn tăng huyết áp hoặc trở về bình thường.

+ Sau cơn có thể huyết áp tụt, mệt lả do mất nước nhiều, có thể dẫn đến rối loạn nước và điện giải gây trụ tim mạch.

7.2.2. CẬN LÂM SÀNG:

+ Đường máu tăng trong cơn tăng huyết áp, đường niệu (+).

+ Trong nước tiểu:

- Định lượng VMA/24h (vanillyl mandelic acid - là sản phẩm chuyển hóa của catecholamin): tăng > 8 mg/24h.

- Catecholamin niệu tăng >1000 µg/24h.

- Adrenalin > 100 µg/24h, noradrenalin > 250 µg/24h.

+ Catecholamin máu tăng > 675 mmol/l.

+ X quang:

- Thận thường: có thể thấy được nốt vôi hóa.

- Bơm hơi sau phúc mạc: có thể phát hiện được khối u tuyến thượng thận của một hoặc cả hai bên.

+ Siêu âm thận: có thể phát hiện được khối u của thượng thận. Tuy nhiên khối u nhỏ không phát hiện được.

+ CT-scanner hoặc cộng hưởng từ (MRI): là phương pháp chẩn đoán chính xác những khối u thượng thận, kể cả rất nhỏ.

+ Một số các xét nghiệm khác để chẩn đoán u tủy thượng thận:

- Thử nghiệm propranolon: cho bệnh nhân uống 1 viên propranolon 40mg, huyết áp tối đa sẽ tăng lên 20 - 30 mmHg. Vì khi ức chế beta nó sẽ giải phóng tác dụng của anpha giao cảm làm cho huyết áp sẽ tăng lên (bình

thường khi dùng thuốc ức chế beta huyết áp sẽ giảm). Ở những bệnh nhân có u tủy thượng thận (u sắc bào) huyết áp sẽ tăng lên.

- Thử nghiệm glucagon: cho tiêm tĩnh mạch 1mg glucagon. Nếu u thượng thận thì glucagon sẽ làm tăng tiết catecholamin, huyết áp tối đa sẽ tăng $\geq 20 - 30$ mmHg (hoặc định lượng catecholamin thấy tăng).

7.3. ĐIỀU TRỊ:

+ Dùng các thuốc hạ áp: nếu có cơn tăng huyết áp kịch phát, có thể dùng thuốc chẹn Ca^{++} tác dụng nhanh (adalat gel). Có thể kết hợp với thuốc giãn mạch và lợi tiểu.

+ Phẫu thuật cắt khối u thượng thận: có kết quả tốt nhất, tiên lượng tốt, sau phẫu thuật bệnh nhân khỏi hoàn toàn (nếu khối u là lành tính - adenoma).

+ Nếu là khối u tuyến yên: phẫu thuật khó khăn hơn vì tuyến yên nằm sâu trong hộp sọ, có thể chạy tia nếu không có điều kiện phẫu thuật.

Tài liệu tham khảo

1. Vũ Triệu An:
Bệnh tự miễn - Miễn dịch học. Nhà xuất bản Y học: 1998. 279- 323.
2. Trần Ngọc Ân:
Viêm khớp dạng thấp. Bệnh thấp khớp.
Nhà xuất bản y học (NXBYH)-1996; 117-38.
3. Trần Ngọc Ân:
Điều trị các bệnh khớp.
Bài giảng Bệnh học Nội khoa (sau đại học). HVQY. Tập I- 1991; 318-29.
4. Trần Ngọc Ân:
Các bệnh chất tạo keo hay hệ thống. Bệnh thấp khớp cấp.
NXBYH- 1999; 253-75.
5. Đào Văn Chinh.
Đại cương các bệnh tự miễn.
Bài giảng Bệnh học Nội khoa (sau đại học). Tập II- 1992; 128-33.
6. Đoàn Văn Đệ.
Viêm khớp dạng thấp - Bài giảng tập huấn - Cục Quân y: 1992; 148-59.
7. Nguyễn Đình Hương, Phạm Đức Trạch, Phạm Mạnh Hùng.
Miễn dịch học - 1983.
8. Nguyễn Ngọc Lanh.
Miễn dịch học. NXBYH. 1997.

9. **Thái Hồng Quang.**
Bệnh nội tiết - NXBYH. Hà Nội 1997.
10. **Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê.**
Nội tiết học đại cương.
NXBYH - Thành phố Hồ Chí Minh. 1999.
11. **Douglie Type ,White A**
Cushing's syndrome Endocrinology. 1994.
12. **Lipsky P.E.**
Rheumatoid Arthritis
Harrison's principles of internal medicine 14th ed
Mc Graw hill. 1998; 1880-88.
13. **Perlemuter L. et al**
Diabete insulino- dependent diagnostics, treatment
Diabetology. Masson. 1987; 113-33.
14. **Rosen bloom A.L.**
Intracerebral crisis during treatment of diabetic ketoacidosis
Diabetes Care. Vol 13. 1990; 22-33.
15. **Rosen bloom A.L. Hawas R.**
Diabetic ketoacidosis (DKA). Treatment guidelines
Clinical Pediatrics. 1996; 261-66.
16. **Rotter I. J. et al**
Genetics of diabetes mellitus. 1990; 378-413.
17. **Sandek C.D.**
Novel forrus of insulin delirery
Endocrinol. Metab. Clin. North Am, Vol 26- 1997; 599-610.
18. **Skyler J.S.**
Glucose control is important in IDDM, too
International Diabetes monitor
Novo Nordisk A/S. Vol.8, No6, 1996.
19. **Thom sen D.R.**
Disorders glucose metabolison. Critical care. 1997.
20. **Vigrati L.**
Coma in diabetes
Joslin's diabetes mellitus, 12th ed, Philadelphia. 1985; 537-40.

21. Wilder R.L.

**Rheumatid arthritis, Primer on the rheumatic disease.
10th ed. Georgia. 1993; 86-99.**

22. Zimmet. P. Cohen M.

**Failure of control and use of insulin clinics
on Non IDDM. Sciencepress. 1997; 19-21.**

23. Grimadia A.

**Les urgences metaboliques avant hospitalisation et au service des
urgences.**

Guide pratique du diabete. 1997; 143-51.

BỆNH HỌC NỘI KHOA
TẬP II: BỆNH KHỚP - NỘI TIẾT

GIÁO TRÌNH GIẢNG DẠY ĐẠI HỌC VÀ SAU ĐẠI HỌC

Chịu trách nhiệm xuất bản: **TS. PHẠM GIA ĐỨC**

Chịu trách nhiệm bản thảo: **HỌC VIỆN QUÂN Y**

Biên tập:

PHÒNG BIÊN TẬP SÁCH QUÂN SỰ - NXBQĐND

BS. TRẦN LỮ VIỆT

BS. NGUYỄN VĂN CHÍNH

BS. TRỊNH NGUYỄN HOÈ

Trình bày:

TRỊNH THỊ THUNG

Bìa:

BS TRẦN LỮ VIỆT

Sửa bản in:

TRẦN THỊ TƯỜNG VI

NGUYỄN VĂN CHÍNH

TÁC GIẢ

NHÀ XUẤT BẢN QUÂN ĐỘI NHÂN DÂN

23 - LÝ NAM ĐẾ - HÀ NỘI - ĐT: 8455766

In xong và nộp lưu chiểu tháng 3 năm 2003. Số xuất bản 317-103/XB - QLXB.
Số trang 194. Số lượng 520 cuốn. Khổ sách 19 X 27. In tại Xưởng in Học viện Quân y