

Nghiên cứu hội chứng bệnh lý ngoài tuyến giáp (non-thyroidal illness syndrome) trong tiên lượng bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp

Nguyễn Duy Duẩn, Hoàng Khánh

Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát hội chứng bệnh lý ngoài tuyến giáp (NTIS) và mối liên quan với các thang điểm đột quỵ não của các Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (NIHSS), thang điểm Rankin sửa đổi (mRS) và khả năng phục hồi chức năng sau 3 tháng trên những bệnh nhân nhồi máu não (NMN) cấp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu trên 57 bệnh nhân NMN cấp điều trị nội trú tại Khoa Nội tiết - Thần kinh tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 5/2018 đến tháng 6/2019. **Kết quả:** Tỷ lệ NTIS là 17,54% với biểu hiện là giảm nồng độ FT3 và nồng độ FT4 và TSH trong giới hạn bình thường. Điểm NIHSS trong nhóm có NTIS và nhóm không có NTIS lần lượt là 12 (8,75-15,75;CI: 95%) và 6 (4,00-8,00;CI: 95%). Điểm mRS nhập viện và sau 3 tháng của nhóm có NTIS cao hơn nhóm không có NTIS trung bình lần lượt là 1,21 điểm và 2,41 điểm. Điểm mRS nhập viện là yếu tố độc lập có ý nghĩa tiên lượng điểm mRS sau 3 tháng. Với điểm cắt FT3 > 3,755 thì tiên lượng bệnh nhân có phục hồi chức năng sau 3 tháng với độ nhạy là 63,90% và độ đặc hiệu là 71,40% với diện tích dưới đường cong ROC là 0,70 (95%CI: 0,55 – 0,85). **Kết luận:** Tỷ lệ NTIS trong nghiên cứu là 17,54%. Tiên lượng mức độ nặng lúc nhập viện và phục hồi chức năng sau 3 tháng của bệnh nhân NMN cấp của nhóm có NTIS xấu hơn so với nhóm không có NTIS qua thang điểm NIHSS, mRS nhập viện và sau 3 tháng theo dõi.

Từ khóa: Hội chứng bệnh lý ngoài tuyến giáp, xét nghiệm chức năng tuyến giáp, tiên lượng nhồi máu não cấp.

Abstract

Non-thyroidal illness syndrome in prognosis of acute ischemic stroke

Nguyen Duy Duan, Hoang Khanh

Department of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Purpose: To investigate Non-Thyroidal Illness Syndrome (NTIS) and the association with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), modified Rankin Scale (mRS) and functional improvement at 3 months in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Materials and methods:** We conducted a longitudinal observational study of 57 patients with AIS in Department of Endocrinology-Neurology of Hue Central Hospital from May 2018 to June 2019. **Results:** NTIS presenting with low FT3 and normal FT4, TSH accounted for 17.54% patients with AIS. NIHSS in the group with NTIS and without NTIS were 12 (8.75 - 15.75;CI: 95%) and 6 (4.00 - 8.00;CI: 95%), respectively. mRS on admission and at 3 months in the group with NTIS are 1.21 and 2.41 higher than in those without NTIS. mRS on admission was an independent prognostic factor of mRS at 3 months. With the cut-off FT3 > 3.755, it predicts patients are likely to recover with 63.90% sensitivity and 71.40% specificity with the Area Under the Curve of 0.70 (95%CI: 0.55 – 0.85). **Conclusion:** 17.54% patients with AIS had NTIS. The severity of stroke on admission with NIHSS and 3-months functional recovery with mRS in patients with NTIS are worse than in those without NTIS.

Keywords: Non-thyroidal Illness Syndrome, Thyroid function test, acute ischemic stroke prognosis.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ não có hai thể thiếu máu não và xuất huyết não. Thể thiếu máu não gồm cơn thoáng thiếu máu não và nhồi máu não (NMN). Tỷ lệ NMN tại Việt Nam năm 1990 là 59,58% và tại Huế là 60,58% [1], [6]. Lượng hormone tuyến giáp lưu hành trong máu có thể giúp điều hòa kết cục của tưới máu. Trong

tình huống nguy kịch, hormone tuyến giáp có thể kích hoạt quá mức chuyển hóa và khuếch đại tác dụng hệ thần kinh giao cảm, biểu lộ các gene đóng góp vào việc điều hòa các quá trình viêm tại não, sự hình thành và duy trì mạch máu não [2], [4], [8].

Hội chứng bệnh lý ngoài tuyến giáp (Non-Thyroidal Illness Syndrome, NTIS), hay còn gọi là hội

chứng bệnh lý bình giáp trong bệnh nặng, được mô tả bằng sự bất thường trong xét nghiệm chức năng tuyến giáp trong bối cảnh không có bệnh lý tuyến giáp, không có sự bất thường trong trục dưới đồi-yên và rối loạn chức năng tại tuyến giáp. Sau khi hồi phục bệnh lý nền, những xét nghiệm này sẽ trở về giới hạn bình thường [2], [10]. Biểu hiện của hội chứng này là nồng độ FT3 thấp, FT4 bình thường hoặc thấp và TSH trong giới hạn bình thường. Nhiều bằng chứng đưa ra rằng nồng độ FT3 máu thấp theo ngay sau NMN cấp liên quan đến độ trầm trọng của bệnh, tỷ lệ tử vong cao hơn, và kết cục hồi phục chức năng thấp hơn [3]. Tuy nhiên, trong nước vẫn chưa có nghiên cứu nào về khảo sát hội chứng này trên đối tượng bệnh nhân NMN cấp.

Do vậy, chúng tôi tiến hành **“Nghiên cứu hội chứng bệnh lý ngoài tuyến giáp (Non-Thyroidal Illness Syndrome) trong tiền lượng bệnh nhân nhồi máu não cấp”** nhằm:

1. Khảo sát hội chứng bệnh lý ngoài tuyến giáp trên bệnh nhân nhồi máu não cấp tại khoa Nội tiết - Thần kinh, Bệnh viện Trung ương Huế.

2. Xác định mối liên quan giữa hội chứng bệnh lý ngoài tuyến giáp với thang điểm đột quỵ não của các Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (NIHSS) và thang điểm Rankin sửa đổi và khả năng phục hồi chức năng sau 3 tháng trên những bệnh nhân nhồi máu não cấp.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 57 bệnh nhân NMN cấp nhập viện tại Khoa Nội tiết - Thần kinh, Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 5/2017 đến tháng 6/2018 thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và không có tiêu chuẩn loại trừ.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân được chẩn đoán đột quỵ NMN giai đoạn cấp (trong vòng 7 ngày từ lúc khởi phát).
- Bệnh nhân không có tiền sử bị đột quỵ và không mất chức năng trước nhập viện (mRS trước nhập viện = 0).
- Có xét nghiệm TSH bình thường (0,35 – 4,94 μ UI/mL) và FT3 thấp hoặc bình thường ($\leq$ 5,7 mmol/L) và FT4 thấp hoặc bình thường ($\leq$ 19,00

pmol/L).

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có tiền sử bệnh lý tuyến giáp đã và đang điều trị.
- Bệnh nhân có xét nghiệm chức năng tuyến giáp cho thấy bệnh lý tuyến giáp rõ hoặc dưới lâm sàng: TSH bất thường ($< 0,35$ hoặc $> 4,94$ μ UI/mL) hoặc tăng FT4 ($> 5,7$ mmol/L) hoặc tăng FT3 ($> 19,00$ pmol/L).
- Bệnh nhân mắc các bệnh lý khác ảnh hưởng đến xét nghiệm chức năng tuyến giáp: bệnh đa nội tiết tự miễn, bệnh lý tiêu hóa, bệnh phổi, bệnh lý tim mạch, bệnh lý thận, bệnh lý rối loạn chuyển hóa, nhiễm trùng, nhồi máu cơ tim, bông, chấn thương, sau phẫu thuật, ghép tủy xương, hoặc các bệnh lý ác tính.
- Bệnh nhân đang sử dụng các thuốc có ảnh hưởng đến xét nghiệm chức năng tuyến giáp: Propylthiouracil, Methimazole, Lithium, Iodide, Amiodarone, Amiodarone, Amiodarone, Glucocorticoids, đồng vận Dopamin, đồng phân Somatostatin, Rexinoid, Carbamazepine, Metformin, Metoparone, Furosemid, Phenyltoin, Probenecid, Heparin, thuốc kháng viêm không steroid hoặc đang điều trị các thuốc ức chế miễn dịch [2], [10].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang cỡ mẫu thuận tiện.

2.2.2. Tiến hành nghiên cứu theo sơ đồ nghiên cứu sau:

2.2.3. Xử lý số liệu: bằng phần mềm thống kê SPSS 19.0 và Excel 2010.

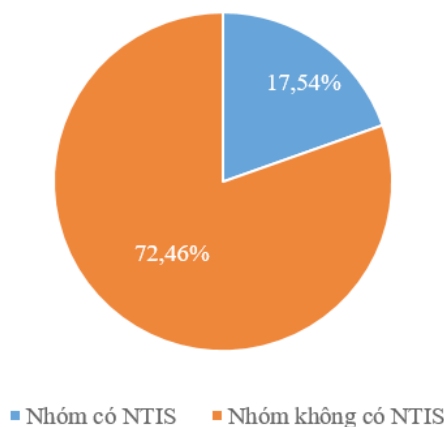
- Khảo sát sự tương quan tuyến tính giữa hai biến số định lượng bằng hệ số tương quan r theo Pearson (nếu hai biến phân phối chuẩn) và theo Spearman (nếu hai biến phân phối không chuẩn).

- Xác định các yếu tố có liên quan đến dự báo NMN bằng phân tích hồi quy logistic đơn biến. Các yếu tố liên quan có mức ý nghĩa $p < 0,05$ sẽ được đưa vào phân tích hồi quy đa biến logistic bằng phương pháp đưa vào hết (Enter) nhằm xác định yếu tố độc lập thật sự có giá trị tiên đoán

- Đánh giá năng lực tiên lượng phục hồi chức năng sau 3 tháng bằng chỉ số diện tích dưới đường cong dựa vào đường cong ROC.

3. KẾT QUẢ

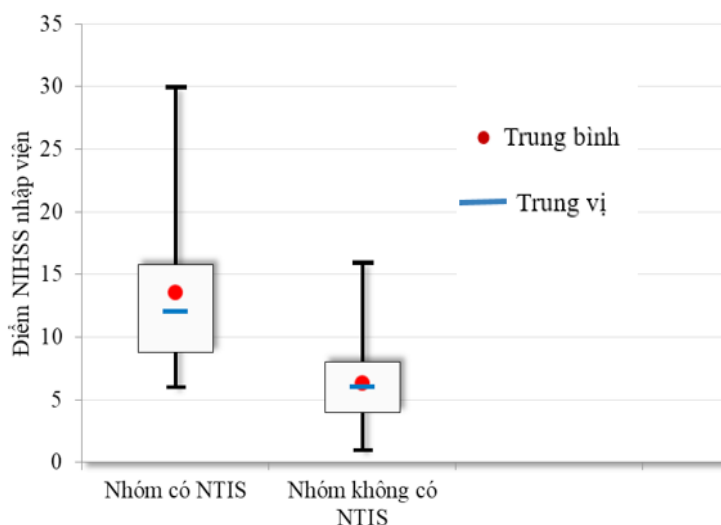
3.1. Tỷ lệ NTIS trong bệnh nhân NMN



Biểu đồ 1. Tỷ lệ hội chứng bệnh lý ngoại tuyến giáp

Tỷ lệ NTIS là 17,54% với biểu hiện là giảm nồng độ FT3 và nồng độ FT4 và TSH trong giới hạn bình thường.

3.2. Mối liên quan của NTIS, FT3, FT4 và TSH với các thang điểm NIHSS, mRS và khả năng phục hồi chức năng sau 3 tháng.



Biểu đồ 2. Phân bố điểm NIHSS nhập viện ở nhóm có NTIS và nhóm không có NTIS

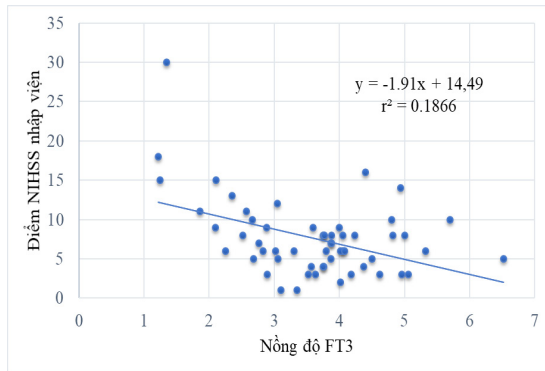
Điểm NIHSS trong nhóm có NTIS và nhóm không có NTIS lần lượt là 12 (8,75-15,75;CI: 95%) và 6 (4,00-8,00;CI: 95%).

Bảng 1. Đặc điểm thang điểm mRS nhập viện và sau thời gian 3 tháng và các thông số cận lâm sàng của nhóm có NTIS và nhóm không có NTIS

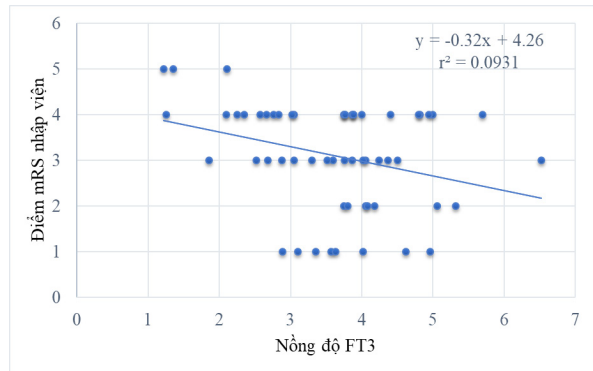
Thông số	Nhóm có NTIS (n=10)	Nhóm không có NTIS (n=47)	p
mRS nhập viện	4,10 ± 0,74	2,89 ± 1,11	< 0,05
mRS sau 3 tháng	4,30 ± 1,16	1,89 ± 1,29	< 0,05
FT3	1,98 ± 0,52	3,95 ± 0,83	< 0,05
FT4	12,77 ± 1,88	13,70 ± 2,53	> 0,05
TSH	3,00 ± 1,26	2,30 ± 1,13	> 0,05

Điểm mRS nhập viện và sau 3 tháng của nhóm có NTIS cao hơn nhóm không có NTIS trung bình lần lượt

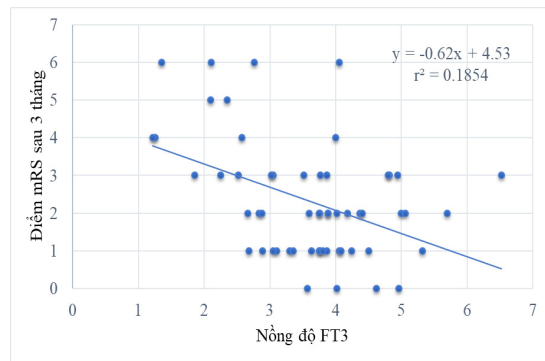
là 1,21 điểm và 2,41 điểm. Nồng độ FT3 trong máu của nhóm bệnh nhân có NTIS thấp hơn nhóm không có NTIS 1,97 pmol/L. Sự khác biệt nồng độ FT4, TSH không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có NTIS và nhóm không có NTIS.



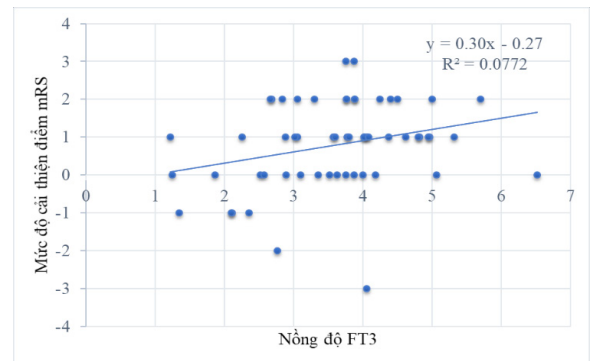
Biểu đồ 3. Tương quan giữa nồng độ FT3 và điểm NIHSS nhập viện



Biểu đồ 4. Tương quan giữa nồng độ FT3 và điểm mRS nhập viện



Biểu đồ 5. Tương quan giữa nồng độ FT3 và điểm mRS sau 3 tháng



Biểu đồ 6. Tương quan giữa nồng độ FT3 và mức độ cải thiện điểm mRS sau 3 tháng

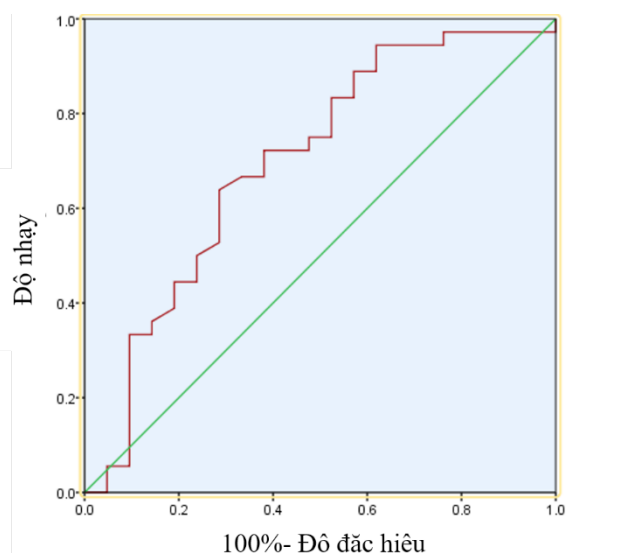
Nồng độ FT3 có mối tương quan nghịch với điểm NIHSS nhập viện với $r = -0,43$; điểm mRS nhập viện với $r = -0,31$; điểm mRS sau 3 tháng với $r = -0,43$; và mối tương quan thuận với mức độ cải thiện điểm mRS sau 3 tháng với $r = 0,28$. Không có mối tương quan giữa nồng độ FT4, và TSH với thang điểm NIHSS, thang điểm mRS và mức độ cải thiện điểm của mRS. Điểm mRS nhập viện là yếu tố độc lập có ý nghĩa tiên lượng điểm mRS sau 3 tháng.

Bảng 2. Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến giữa điểm mRS sau 3 tháng và các thông số

Chỉ số	B	p
Hằng số	0,869	> 0,05
Điểm NIHSS nhập viện	0,073	> 0,05
Điểm mRS nhập viện	0,612	< 0,01
Nồng độ FT3	-0,280	> 0,05
Kết quả đánh giá mô hình hồi quy: Hệ số hồi quy $r = 0,73$, $p < 0,05$		

Mô hình hồi quy có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên khả năng tiên lượng trung bình ($r = 0,73$, $p < 0,05$). Sau khi tiến hành phân tích hồi quy đa biến chỉ có điểm mRS nhập viện là yếu tố độc lập có ý nghĩa thống kê để dự đoán điểm mRS sau 3 tháng ($p < 0,05$) với phương trình hồi quy đa biến:

Điểm mRS sau 3 tháng = $0,869 + 0,62 \times \text{Điểm mRS nhập viện} + 0,07 \times \text{Điểm NIHSS nhập viện} - 0,28 \times \text{nồng độ FT3}$.



Biểu đồ 7. Xác suất bệnh nhân NMN có hồi phục chức năng sau 3 tháng

Với điểm cắt FT3 > 3,755 thì tiên lượng bệnh nhân có phục hồi chức năng sau 3 tháng với độ nhạy là 63,90% và độ đặc hiệu là 71,40% với diện tích dưới đường cong ROC là 0,70 (95% CI: 0,55 – 0,85).

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân NMN có NTIS là 17,54% cao hơn so với nghiên cứu của Akram Mohammed Al-Mahdawi ở Iraque với tỷ lệ 3,80% nhưng lại thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu phân tích tổng hợp của Adomas Bunevicius và cộng sự với tỷ lệ NTIS lên đến 61% bệnh nhân bị NMN và 32% trong quần thể bệnh nhân tai biến mạch máu não nói chung [5], [9]. Sự khác biệt này có thể trong nghiên cứu của chúng tôi, định lượng FT3 có giá trị < 2,6 pmol/L và FT4, TSH bình thường được xem là có NTIS trong khi đó nghiên cứu họ sử dụng một số định lượng có độ chính xác cao hơn như T3 toàn phần và rT3 và nghiên cứu trên nhóm chứng bình thường.

Mức độ nặng của NMN lúc nhập viện qua thang điểm NIHSS và mRS nhập viện cao hơn trong nhóm có NTIS. Cụ thể là nhóm có NTIS có điểm NIHSS cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có NTIS 6 điểm ($p > 0,05$) và điểm mRS nhập viện trung bình cao hơn 1,21 điểm. Tương tự, với điểm mRS sau 3 tháng thì nhóm có NTIS cao hơn nhóm không có NTIS 2,41 điểm. Kết quả trên sơ bộ cho thấy những bệnh nhân NMN cấp có NTIS có khiếm khuyết thần kinh nhập viện và sau 3 tháng nặng hơn so với nhóm bình giáp không có NTIS.

Có mối tương quan nghịch mức độ trung bình và yếu giữa nồng độ FT3 với điểm NIHSS nhập viện, điểm mRS nhập viện và điểm mRS sau 3 tháng. Tuy nhiên lại không có mối tương quan nào giữa nồng

độ FT4 và TSH với các chỉ số trên, điều này cho thấy vai trò quan trọng của T3 trong độ nặng của NMN và tiên lượng hồi phục chức năng não. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của Apurva P. và Dhital R. [4], [7]. Với mô hình hồi quy tuyến tính của mRS sau 3 tháng cho thấy: sự thay đổi của mRS nhập viện có thể giải thích được 45% sự thay đổi của mRS sau 3 tháng, và NIHSS có thể giải thích được 40% sự thay đổi của điểm mRS sau 3 tháng; cứ mỗi điểm NIHSS nhập viện tăng lên thì điểm mRS sau 3 tháng tăng thêm 0,20 điểm; cứ mỗi điểm mRS nhập viện tăng thêm thì điểm mRS sau 3 tháng tăng thêm 0,92 điểm; cứ mỗi mmol/L nồng độ FT3 tăng thêm thì mRS sau 3 tháng giảm đi 0,62 điểm. Tuy nhiên chỉ có mức độ nặng của khiếm khuyết chức năng lúc nhập viện có giá trị tiên đoán tiên lượng độ nặng của khiếm khuyết chức năng sau 3 tháng.

Với điểm cắt FT3 > 3,755 thì tiên lượng bệnh nhân có phục hồi chức năng sau 3 tháng với độ nhạy là 63,90% và độ đặc hiệu là 71,40% với diện tích dưới đường cong ROC là 0,70 (95% CI: 0,55 – 0,85). Với điểm cắt này thì khả năng tiên lượng bệnh nhân có phục hồi chức năng dựa vào FT3 ở mức trung bình.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ NTIS trong nghiên cứu là 17,54%. Tiên lượng mức độ nặng lúc nhập viện và phục hồi chức năng sau 3 tháng của bệnh nhân NMN cấp của nhóm có NTIS xấu hơn so với nhóm không có NTIS qua thang điểm NIHSS, mRS nhập viện và sau 3 tháng theo dõi. Nồng

độ FT3 có mối tương quan nghịch với điểm NIHSS nhập viện, mRS nhập viện, mRS sau 3 tháng và mối tương quan thuận với mức độ cải thiện mRS sau 3

tháng. Với điểm cắt FT3 > 3,755 thì bệnh nhân có tiên lượng có cải thiện chức năng sau 3 tháng ở mức trung bình với diện tích dưới đường cong ROC là 0,70.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Khánh (2013), "Dịch tễ học Tai biến mạch máu não", Giáo trình sau đại học Thần kinh học, Huế, tr.227-231.
2. Nguyễn Khoa Diệu Vân (2016), Nội tiết học trong thực hành lâm sàng, NXB Y học, pp.136.
3. Alevizaki M., Margaret Synetou, Konstantinos Xynos et al. (2006), "Hypothyroidism as a protective factor in acute stroke patients", *Clinical Endocrinology*, (65), pp.369–372.
4. Apurva P., Vijay Kumar Goel, Amit Rastogi et al. (2017), "Thyroid dysfunction in patients of ischemic cerebrovascular accidents", *Thyroid Research and Practice*, 14 (1), pp.32.
5. Bunevicius A. et al. (2015), "Neuroprotective actions of thyroid hormones and low-T3 syndrome as a biomarker in acute cerebrovascular disorders", *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15 (3), pp.315–326.
6. Cong Ng. H. (2007), "Stroke care in Vietnam", *International Journal of Stroke*, 2 (4), pp.279.
7. Dhital R. et al. (2017), "Ischemic Stroke and Impact of Thyroid Profile at Presentation: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies", *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26 (12), pp.2926–2934.
8. Forti P. et al. (2014), "Thyroid function tests and early outcomes of acute ischemic stroke in older euthyroid patients", *Experimental Gerontology*.
9. Mohammed A. A. (2013), "Thyroid Function Tests in Patient with Ischemic Stroke", *Karbala Journal of Medicine*, 6 (2).
10. Thuy T. T. (2018), "Abnormal thyroid function in nonthyroidal illness", *Journal of Endocrinology and Diabetes*, 30 (2), pp.7-13.