

Chiến lược điều trị bệnh Graves trẻ em: hiện tại và triển vọng tương lai

Trần Công Lý, Nguyễn Minh Phương, Bùi Quang Nghĩa, Lê Hoàng Mỹ, Trương Minh Ánh Mai



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

Bệnh Graves là nguyên nhân chính gây cường giáp ở trẻ em đặc trưng bởi rối loạn tự miễn kích thích tuyến giáp hoạt động quá mức. Mặc dù bệnh ít phổ biến ở trẻ em hơn so với người lớn nhưng vẫn có thể gây ra nhiều triệu chứng ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất và tâm lý của trẻ. Hiện tại, có ba chiến lược chính để điều trị bệnh Graves ở trẻ em: sử dụng thuốc kháng giáp, iod phóng xạ (RAI) và phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp. Chỉ định thuốc kháng giáp có nhiều sự lựa chọn về loại thuốc, liều lượng và cách dùng. Trong số đó, methimazole (MMI) được xem là lựa chọn đầu tay nhờ tính an toàn và hiệu quả tương đối. Tuy nhiên, nhược điểm của phương pháp này là tỷ lệ thuyên giảm thấp và nguy cơ tái phát cao. Mặt khác, iod phóng xạ được sử dụng thận trọng hơn ở trẻ nhỏ do lo ngại về tác động lâu dài lên tăng trưởng và phát triển. Trong khi đó, phẫu thuật tuyến giáp (thường dưới dạng cắt bỏ toàn phần) là phương pháp điều trị triệt để nhưng đi kèm nguy cơ biến chứng như tổn thương dây thần kinh thanh quản quặt ngược và suy tuyến cận giáp. Triển vọng tương lai trong điều trị bệnh Graves tập trung vào các liệu pháp nhắm trúng đích và cá thể hóa điều trị với mục tiêu tác động trực tiếp đến cơ chế bệnh sinh. Nghiên cứu về kháng thể đơn dòng nhắm vào thụ thể TSH hoặc các cytokine liên quan đang được phát triển nhằm mục đích điều hòa phản ứng miễn dịch. Ngoài ra, các liệu pháp điều hòa miễn dịch nhằm kiểm soát tế bào B và hạn chế phản ứng tự miễn cũng đang trong quá trình nghiên cứu. Những chiến lược điều trị tiềm năng này không chỉ giúp nâng cao hiệu quả điều trị mà còn giảm thiểu tác dụng phụ, tạo nền tảng để cải thiện chất lượng sống cho trẻ em mắc bệnh Graves trong tương lai.

Từ khóa: bệnh Graves, thuốc kháng giáp, iod phóng xạ, phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp, kháng thể đơn dòng, thụ thể TSH

Bộ môn Nhi, Khoa Y, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Cần Thơ, Việt Nam

Liên hệ

Nguyễn Minh Phương, Bộ môn Nhi, Khoa Y, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Cần Thơ, Việt Nam

Lịch sử

- Ngày nhận: 23-11-2024
- Ngày sửa đổi: 28-02-2025
- Ngày chấp nhận: 09-12-2025
- Ngày đăng: 29-12-2025

DOI:

<https://doi.org/10.32508/stdjhs.v6i2.604>



Check for updates

Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



MỞ ĐẦU

Bệnh Graves (Graves' Disease, GD) là một rối loạn tự miễn xảy ra khi cơ thể sản xuất kháng thể gây kích thích tuyến giáp, tạo ra lượng hormone vượt mức cần thiết. GD là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra tình trạng cường giáp và có thể xảy ra ở bất kỳ giai đoạn phát triển nào của trẻ, mặc dù tỷ lệ mắc có xu hướng tăng dần theo độ tuổi¹. Tỷ lệ mắc GD ở trẻ em thấp hơn so với người lớn², nhất là khi so sánh với các bệnh lý tự miễn khác. Tuy nhiên, bệnh vẫn gây ra những tác động đáng kể đến sức khỏe chung và sự phát triển của trẻ. GD thường xuất hiện ở độ tuổi dậy thì, khi cơ thể trải qua nhiều thay đổi về mặt nội tiết. Ngoài ra, bệnh phổ biến hơn ở giới nữ, nguyên nhân có thể liên quan đến yếu tố hormone và di truyền đặc trưng theo giới tính^{1,3}.

Bệnh Graves (GD) lần đầu tiên được mô tả vào năm 1835 bởi bác sĩ Robert James Graves khi ông ghi nhận các triệu chứng đặc trưng của bệnh như cường giáp và lồi mắt. Tuy nhiên, trong giai đoạn đầu, GD chủ yếu được nghiên cứu trên người trưởng thành và ảnh hưởng của bệnh đối với trẻ em vẫn chưa được hiểu

rõ. Đến cuối thế kỷ XIX và đầu thế kỷ XX, với sự phát triển của y học và tiến bộ trong khả năng chẩn đoán cường giáp, các nhà khoa học dần nhận thấy rằng GD cũng có thể xuất hiện ở trẻ em và thanh thiếu niên mặc dù với tỷ lệ thấp hơn. Các nghiên cứu về GD trên đối tượng trẻ em bắt đầu trở nên nổi bật vào giữa thế kỷ XX khi các nhà nội tiết học và bác sĩ nhi khoa quan tâm nhiều hơn đến bệnh lý tự miễn và vai trò của nội tiết tố tuyến giáp trong sự phát triển của trẻ. Mặt khác, các nghiên cứu cũng chú trọng hơn đến các yếu tố di truyền, môi trường và miễn dịch có liên quan đến sự hình thành bệnh ở trẻ em⁴.

Chẩn đoán GD ở trẻ em dựa trên các triệu chứng lâm sàng đặc trưng của cường giáp. Các triệu chứng của GD ở trẻ em có nhiều điểm tương đồng với người lớn, trong đó các triệu chứng thường gặp nhất là nhịp tim nhanh (ngay cả khi nghỉ ngơi), khó thở, run tay và không chịu được nóng. Ngoài ra, trẻ có thể gặp các biểu hiện khác như tăng huyết áp, đánh trống ngực, bướu giáp, tiêu chảy hoặc rối loạn tiêu hóa, có hoặc không kèm theo sụt cân. Mặc dù GD chủ yếu liên quan đến tuyến giáp, một số bệnh nhân có thể xuất

Trích dẫn bài báo này: Công Lý T, Minh Phương N, Quang Nghĩa B, Hoàng Mỹ L, Ánh Mai T M. **Chiến lược điều trị bệnh Graves trẻ em: hiện tại và triển vọng tương lai.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.* 2025; 6(2):768-779.

hiện triệu chứng ngoài giáp, bao gồm bệnh nhân giáp (Graves' Orbitopathy, GO), bệnh to đầu chi do tuyến giáp và phù niêm trước xương chày. Phù niêm có thể biểu hiện đa dạng từ phù nề không lõm đến dạng nốt, mảng hoặc polyp⁴. Lồi mắt có thể biểu hiện không rõ ràng ở một số trẻ nhưng khi tiến triển nặng có thể gây viêm, sưng, tích tụ dịch sau nhãn cầu dẫn đến tình trạng đau mắt. Tuy nhiên, các dấu hiệu tiền triệu của GD ở trẻ em thường không đặc hiệu, có thể biểu hiện bằng các triệu chứng suy nhược cơ thể, rối loạn giấc ngủ, không chịu được nóng, vã mồ hôi, dễ cáu gắt, run tay kèm theo rối loạn hành vi, giảm khả năng tập trung và ảnh hưởng đến việc học tập.

Trong chẩn đoán cận lâm sàng bệnh Graves, xét nghiệm chức năng tuyến giáp đặc trưng bởi sự giảm nồng độ hormone kích thích tuyến giáp (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) và tăng nồng độ Triiodothyronine tự do (Free Triiodothyronine, FT3) có hoặc không kèm theo tăng nồng độ Thyroxine tự do (Free Thyroxine, FT4), trong đó FT3 có độ nhạy cao hơn so với FT4. Đối với xét nghiệm tự kháng thể kháng thụ thể TSH (Thyroid-Stimulating Hormone Receptor, TSHR), phương pháp gắn kết thụ thể hệ thứ ba được khuyến nghị là xét nghiệm đầu tay để xác định bệnh⁴. Các xét nghiệm kháng thể kháng TSHR ứng dụng công nghệ sinh học hiện đại gần đây cũng cho thấy độ đặc hiệu và độ nhạy >95% trong việc chẩn đoán bệnh ở những trường hợp có triệu chứng cường giáp rõ ràng⁵. Bên cạnh đó, siêu âm tuyến giáp cũng là một công cụ quan trọng và hữu ích giúp phân biệt bướu giáp độc đa nhân với bệnh Graves ngay từ lần khám đầu tiên. Đây là phương pháp thăm dò với chi phí thấp và không yêu cầu chụp X-quang bổ sung. Ngoài ra, xạ hình tuyến giáp bằng I-131 hoặc Technetium-99m pertechnetate không cần thiết nếu biểu hiện lâm sàng, kết quả siêu âm tuyến giáp và xét nghiệm máu đã đủ để xác định chẩn đoán bệnh Graves.

Cơ chế bệnh sinh và liệu pháp nhắm trúng đích

Cơ chế bệnh sinh của GD liên quan đến sự bài tiết TSH từ tuyến yên, hormone này liên kết với thụ thể TSH (TSHR) trên tế bào tuyến giáp kích thích sản xuất hormone tuyến giáp (T3 và T4). Các hormone này đi vào hệ tuần hoàn, tạo ra cơ chế phản hồi ngược (feedback) lên tuyến yên để điều hòa bài tiết TSH. Dưới đây là tóm tắt về cơ chế phân tử của bệnh làm nổi bật các mục tiêu tiềm năng cho các liệu pháp điều trị, bao gồm:

○ *Tự kháng thể kháng TSHR (hay còn được gọi là TSH Receptor Antibodies, TRAb):* GD đặc trưng bởi sự

hiện diện của các kháng thể IgG1 kháng TSHR được sản xuất bởi tế bào B trong tuyến giáp. Các kháng thể này kích thích tuyến giáp hoạt động quá mức, làm tăng sản xuất hormone giáp⁴. TRAb bắt chước hormone TSH và kích hoạt con đường tín hiệu tương tự dẫn đến sự gia tăng tổng hợp T3 và T4⁶.

○ *Vai trò của tế bào T và B:* Tế bào T CD4+ đóng vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh bằng cách nhận diện peptide TSHR trên phân tử MHC lớp II, kích hoạt đáp ứng miễn dịch và thúc đẩy sản xuất TRAb. Trong quá trình này, tế bào B biệt hóa thành tế bào plasma và tiết ra kháng thể kháng TSHR⁶.

○ *Vai trò của tế bào biểu mô tuyến giáp:* Các tế bào biểu mô tuyến giáp bộc lộ các kháng nguyên đặc hiệu, bao gồm TSHR, thyroglobulin và thyroperoxidase khiến cho những tế bào này không chỉ tham gia vào quá trình sản xuất hormone tuyến giáp mà còn có khả năng trình diện kháng nguyên cho tế bào T, qua đó tham gia điều hòa đáp ứng viêm trong bệnh Graves⁶.

Bệnh nhân giáp là một biểu hiện ngoài tuyến giáp của bệnh Graves với mô đích là các nguyên bào sợi hốc mắt. Các kháng thể kháng TSHR không chỉ tác động lên tuyến giáp mà còn kích hoạt tăng sinh nguyên bào sợi, đặc biệt là ở hốc mắt, dẫn đến tình trạng lồi mắt. Các nguyên bào sợi tăng sản xuất glycosaminoglycan góp phần vào sự tích tụ và gây viêm cũng như phì đại các mô mềm quanh hốc mắt⁷. Cơ chế bệnh sinh của bệnh lý nhãn giáp còn được giải thích bằng sự tăng biểu hiện của các cytokine tiền viêm, phân tử kết dính tế bào và yếu tố tăng trưởng trong mô ở ổ mắt, cụ thể như sau^{6,8}:

○ *Vai trò của thụ thể IGF-1:* Thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin 1 (IGF-1R) được biểu hiện quá mức trên nguyên bào sợi hốc mắt cũng như các tế bào T và B ở bệnh nhân GD. Có mối quan hệ chức năng giữa IGF-1R và TSHR góp phần vào cơ chế bệnh sinh của GD và bệnh nhân giáp (GO).

○ *Fibrocytes:* Các fibrocyte có nguồn gốc từ tủy xương được tìm thấy trong hốc mắt của bệnh nhân GO có thể đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của bệnh. Các tế bào này biểu hiện các protein đặc hiệu tuyến giáp như TSHR, thyroglobulin và thyroperoxidase, đồng thời có khả năng trình diện kháng nguyên cho tế bào T và giải phóng các cytokine tiền viêm góp phần vào quá trình viêm và tổn thương mô.

○ *Cytokine:* Tương tác giữa tế bào T và nguyên bào sợi kích thích sản xuất các cytokine tiền viêm bao gồm IL-1 β , IL-6 và CD40L. Các cytokine này góp phần gây viêm, lắng đọng mô và dẫn đến phì đại mô mỡ hốc mắt cũng như sự dày lên của cơ ngoài nhãn cầu, từ đó gây ra các triệu chứng của bệnh nhân giáp.

Dựa trên các yếu tố khác nhau trong quá trình bệnh sinh, các liệu pháp điều trị điều trị trúng đích đã được đề xuất nhằm can thiệp vào từng giai đoạn khác nhau của cơ chế bệnh sinh, chủ yếu tập trung vào ức chế hệ miễn dịch và làm giảm hoạt động tuyến giáp. Tổng quan về các liệu pháp này được minh họa trong Hình 1 và sẽ được trình bày chi tiết trong các phần tiếp theo. Đồng thời, Bảng 1 sẽ hệ thống lại các cơ chế phân tử tương ứng với từng phương pháp điều trị bệnh Graves.

PHƯƠNG PHÁP TÌM KIẾM

Trong bài tổng quan này, chúng tôi trình bày về cơ chế bệnh sinh, trong đó chủ yếu tập trung vào các cơ chế phân tử của bệnh Graves. Đồng thời phân tích cơ chế tác động, kết quả thử nghiệm tiền lâm sàng, lâm sàng và các khuyến cáo trong chiến lược điều trị của một số thuốc và liệu pháp. Quá trình thu thập tài liệu được thực hiện dựa trên các bài báo, nghiên cứu và hướng dẫn của các hiệp hội chuyên ngành, bao gồm Hiệp hội Tuyến giáp Châu Âu, Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ, Hiệp hội Tuyến giáp Nhật Bản và Nhóm chuyên gia Châu Âu về bệnh Nhân giáp.

Nguồn dữ liệu tham khảo được trích xuất từ các cơ sở dữ liệu y học và các cơ sở dữ liệu liên quan như PubMed, Google Scholar và Scopus, trong khoảng thời gian từ năm 2013 đến 2024. Các từ khóa tìm kiếm bao gồm “Graves’ Disease”, “antithyroid drugs”, “radioactive iodine”, “thyroidectomy”, “monoclonal antibodies” và “thyroid-stimulating hormone receptor”. Sau quá trình tìm kiếm, các bài báo trùng lặp được loại bỏ và danh mục tài liệu được quản lý bằng phần mềm Zotero. Những bài báo được lựa chọn sau đó được đọc toàn văn, thảo luận và đánh giá thông qua sự đồng thuận giữa các thành viên trong nhóm nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Cập nhật liệu pháp điều trị hiện tại

Mục tiêu chính trong điều trị bệnh Graves (GD) là kiểm soát tình trạng cường giáp bằng cách đưa nồng độ hormone tuyến giáp về mức bình thường. Bên cạnh đó, việc lựa chọn phương pháp điều trị còn phụ thuộc vào từng trường hợp cụ thể, bao gồm sự hiện diện của bướu giáp hoặc bệnh nhân giáp. Ở trẻ em, thuốc kháng giáp (ATD) được xem là liệu pháp điều trị đầu tay. Tuy nhiên, nếu bệnh không thuyên giảm cần xem xét các phương pháp điều trị triệt để hơn, bao gồm liệu pháp iod phóng xạ (RAI) hoặc phẫu thuật tuyến giáp sau tuổi dậy thì. Mục tiêu điều trị là giúp phục hồi chức năng tuyến giáp trong thời gian ngắn đồng thời bảo tồn chức năng nội sinh của tuyến giáp

lâu dài mà không cần phụ thuộc vào thuốc. Trong trường hợp có chống chỉ định với ATD, liệu pháp phá hủy tế bào tuyến giáp được khuyến nghị thực hiện sớm hơn so với thông thường để đảm bảo kiểm soát bệnh hiệu quả.

Thuốc kháng giáp (Antithyroid Drug, ATD)

Cơ chế tác dụng thuốc

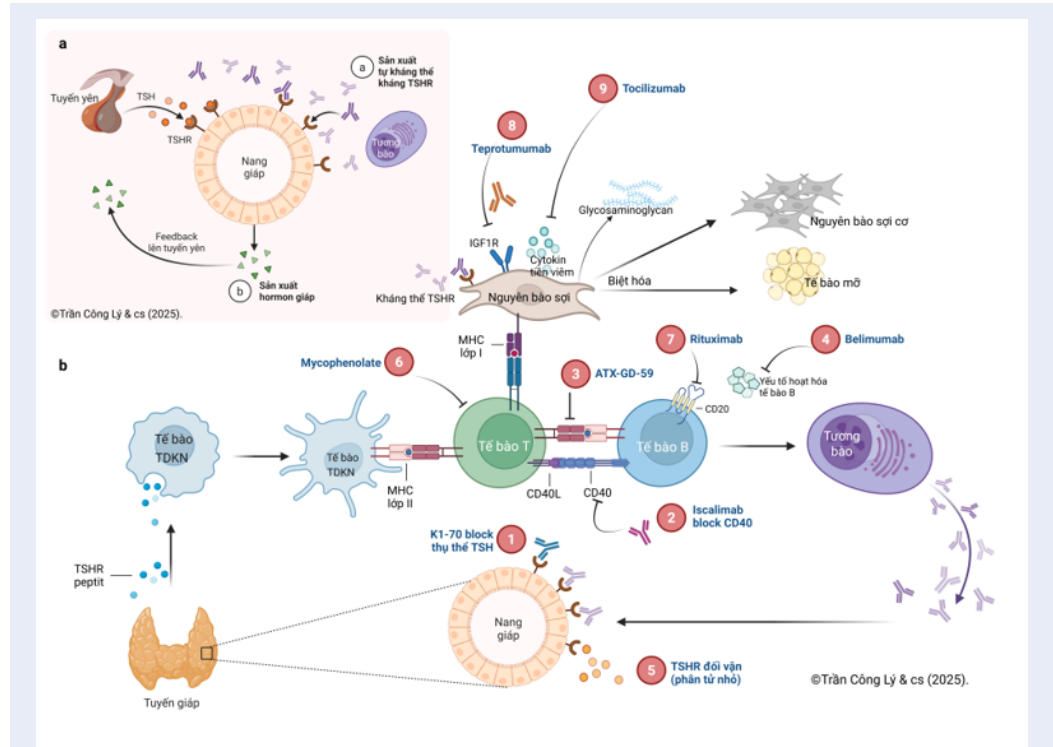
Thionamide là nhóm thuốc kháng giáp thường được sử dụng để đưa chức năng tuyến giáp về trạng thái bình thường. Trong bệnh Graves (GD), thionamide có thể được sử dụng trong cả giai đoạn cấp và mạn tính nhằm làm giảm nồng độ hormone tuyến giáp và thúc đẩy quá trình thuyên giảm bệnh. Tuy nhiên, cơ chế chính xác mà thionamide tác động để làm thuyên giảm GD vẫn chưa được làm rõ⁹. Thuốc được sử dụng qua đường uống và sau đó được vận chuyển tích cực vào tuyến giáp, nơi nồng độ thuốc tập trung chủ yếu để phát huy tác dụng. Tại tuyến giáp, thionamide ức chế enzym thyroperoxidase (TPO), từ đó ức chế toàn bộ quá trình tổng hợp hormone tuyến giáp. Cụ thể, thuốc ngăn cản quá trình hữu cơ hóa iod và ức chế quá trình iod hóa qua trung gian TPO của các gốc tyrosine trong thyroglobulin, đây là một bước quan trọng trong quá trình tổng hợp T4¹⁰.

Lựa chọn thuốc sử dụng

Theo Hướng dẫn của Hiệp hội Tuyến giáp Châu Âu (European Thyroid Association, ETA) năm 2022 về điều trị bệnh Graves ở trẻ em, Carbimazole (CBZ) và Methimazole (MMI) là hai thuốc được khuyến nghị sử dụng trong điều trị, trong khi Propylthiouracil (PTU) nên tránh được chỉ định do nguy cơ tổn thương gan nhiễm độc. Bên cạnh đó, PTU còn chống chỉ định cho trường hợp trẻ có nhiều nguy cơ độc tính trên gan do việc sử dụng thuốc có khả năng cao dẫn đến suy gan¹¹. CBZ là thuốc kháng giáp được sử dụng phổ biến tại Anh, trong khi ở Mỹ và Nhật Bản, MMI và PTU được sử dụng rộng rãi hơn^{12,13}. Khi so sánh về dược lý và dược động học giữa các thuốc kháng giáp, MMI được xem là lựa chọn hàng đầu trong điều trị lâu dài ở trẻ em do có thời gian bán thải 6–8 giờ và tác dụng kéo dài trên 24 giờ. Trong khi đó, PTU có thời gian bán thải ngắn hơn (chỉ 90 phút) và tác dụng kéo dài trong vòng 8–12 giờ, đồng thời có nguy cơ tác dụng phụ cao hơn^{13,14}.

Phác đồ điều trị dò liều (Dose titration, DT)

Liều khởi đầu của thuốc kháng giáp (ATD) theo ETA 2022 là 0,15–0,5 mg/kg/ngày đối với MMI hoặc 0,25–0,75 mg/kg/ngày đối với CBZ, dùng một lần duy nhất trong ngày¹¹. Theo hướng dẫn của Nhật Bản, MMI



Hình 1: Cơ chế bệnh sinh của bệnh Graves (a) và cơ chế tác động của các liệu pháp điều trị trúng đích (b). TDKN: trình diện kháng nguyên. [Nguồn: Created in BioRender. Tran, L. (2025). <https://BioRender.com/7938whg>]

có thể được sử dụng với liều 0,2–0,5 mg/kg/ngày, chia thành một hoặc hai lần trong ngày¹³. Mục tiêu điều chỉnh liều lượng thuốc là đưa nồng độ hormone tuyến giáp về mức bình thường. Với liều khởi đầu MMI 0,15–0,3 mg/kg/ngày hoặc CBZ 0,25–0,5 mg/kg/ngày, phần lớn bệnh nhân sẽ đạt được nồng độ hormone giáp ở ngưỡng bình thường trong vòng 4–6 tuần đầu tiên. Sau đó, liều thuốc có thể được giảm 25–50% dựa trên kết quả xét nghiệm chức năng tuyến giáp. Trong các trường hợp nặng với triệu chứng rõ ràng, có thể sử dụng ATD với liều cao hơn lên đến 0,5 mg/kg/ngày MMI (hoặc 0,6–0,8 mg/kg/ngày đối với bệnh Graves mức độ trung bình hoặc nặng)¹⁵ hoặc 0,75mg/kg/ngày CBZ¹¹. Mục tiêu của phác đồ điều trị này là duy trì nồng độ hormone giáp trong phạm vi của khoảng tham chiếu, với nồng độ TSH thấp hơn giới hạn trên trong ngưỡng cho phép. Trong một số trường hợp khi FT3 hoặc FT4 vẫn ở mức tương đối cao nhưng TSH ở mức bình thường, có thể không cần điều chỉnh liều lượng thuốc.

Phác đồ điều trị ức chế - thay thế (Block and Replace approach, BR)

Một hướng điều trị khác là phác đồ ức chế - thay thế, trong đó không giảm liều ATD mà bổ sung levothy-

roxine để tránh hiện tượng suy giáp. Sử dụng MMI 0,3–0,5 mg/kg/ngày hoặc CBZ 0,5–0,75 mg/kg/ngày giúp ức chế hoàn toàn việc sản xuất hormone giáp nội sinh. Khi FT3 giảm xuống ngưỡng tham chiếu, levothyroxine sẽ được bổ sung với liều thay thế phù hợp theo độ tuổi và cân nặng. Trong trường hợp hormone giáp, đặc biệt là FT3, không giảm như mong đợi hoặc bệnh Graves khó kiểm soát khi sử dụng MMI đơn trị liệu, có thể cân nhắc sử dụng liều cao ATD, bao gồm MMI 1,0 mg/kg/ngày hoặc CBZ 1,3 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, phác đồ này không làm tăng tỷ lệ thuyên giảm của bệnh^{11,16}. Các nghiên cứu gần đây chưa tìm thấy sự khác biệt rõ ràng trong kiểm soát điều trị về mặt sinh hóa giữa phác đồ DT và BR. Hơn nữa, cả hai phác đồ này đều có tỷ lệ thuyên giảm bệnh thấp¹⁷.

Tác dụng không mong muốn

Những tác dụng phụ phổ biến của thuốc kháng giáp (ATD) bao gồm phát ban, mề đay và đau khớp. Các phản ứng trên da thường có thể được kiểm soát bằng thuốc kháng histamine mà không cần ngưng sử dụng ATD. Bên cạnh đó, một số tác dụng không mong muốn khác tuy hiếm gặp nhưng không kém phần quan trọng và cần được theo dõi khi sử dụng ATD, bao gồm viêm gan, hội chứng giả lupus hoặc viêm

mạch máu khi sử dụng PTU và giảm bạch cầu hạt (số lượng bạch cầu trung tính $<500/\text{mm}^3$). Ngoài ra, các tác dụng phụ khác có thể gặp bao gồm thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu, vàng da ứ mật và chán ăn¹⁸.

Theo dõi

Nồng độ hormone tuyến giáp (FT4 và FT3) nên được đưa về mức bình thường trong vòng 6 tuần đầu tiên với sự cải thiện đáng kể ở hầu hết bệnh nhân trong 4 tuần đầu. Tuy nhiên, nồng độ TSH có thể vẫn bị ức chế trong vòng vài tháng, do đó cần kiểm tra chức năng tuyến giáp định kỳ hàng tháng cho đến khi TSH trở về mức bình thường (thường trong khoảng 3 tháng đầu tiên), sau đó tiếp tục xét nghiệm mỗi 2–3 tháng¹⁹. Khoảng thời gian điều trị ATD tối ưu ở trẻ em vẫn chưa được xác định rõ. Hầu hết các hướng dẫn điều trị khuyến nghị các bác sĩ lâm sàng nên giảm liều hoặc ngừng thuốc sau 2 năm điều trị để đánh giá khả năng thuyên giảm⁹. ATD nên được duy trì ít nhất 3 năm và chỉ ngừng điều trị khi nồng độ TRAb giảm xuống mức thấp trong vài tháng¹¹. Việc sử dụng ATD kéo dài (≥ 5 năm) cần được cân nhắc thận trọng ở những bệnh nhi có tỷ lệ thuyên giảm thấp dựa trên các biểu hiện lâm sàng. Trước khi bắt đầu và trong suốt quá trình điều trị ATD, cần theo dõi công thức máu và chức năng gan. Nếu số lượng bạch cầu trung tính giảm xuống $<0,5 \times 10^9/\text{L}$, cần ngưng sử dụng ATD và cân nhắc liệu pháp thay thế. Tương tự, khi nồng độ transaminase tăng cao hơn ba lần giới hạn trên mức bình thường cần dừng ATD để đảm bảo an toàn²⁰.

Phương pháp điều trị dứt điểm bằng liệu pháp iod phóng xạ và phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp

Theo khuyến cáo của ETA 2022, các phương pháp điều trị triệt để bệnh Graves nên được thảo luận với bệnh nhân nhiễm độc giáp khi đã sử dụng CBZ liều cao ($\geq 1,3$ mg/kg/ngày) hoặc MMI liều cao (1 mg/kg/ngày)¹¹. Ngoài ra, cần cân nhắc can thiệp điều trị triệt để trong một số trường hợp, bao gồm bệnh nhân có diễn tiến giảm bạch cầu trung tính, rối loạn chức năng gan rõ ràng hoặc gặp phải tác dụng phụ nghiêm trọng không thể kiểm soát. Điều này đặc biệt phù hợp với những bệnh nhân có tác dụng phụ tiềm ẩn khi sử dụng ATD, kháng trị với ATD hoặc điều trị ATD kéo dài nhưng không đạt được sự thuyên giảm.

Liệu pháp iod phóng xạ (Radioiodine, RAI)

Cơ chế hoạt động của RAI tương tự như iod, một tiền chất của thyroxine. Sau khi được hấp thụ và chuyển hóa bởi tế bào tuyến giáp, RAI được dự trữ trong các nang tuyến dưới dạng hormone tuyến giáp. Quá trình

phân rã beta của đồng vị phóng xạ gây phá hủy tế bào nang, dẫn đến chết tế bào theo chương trình và hoại tử mô, từ đó làm giảm thể tích tuyến giáp và kiểm soát tình trạng nhiễm độc giáp.

RAI được công nhận là một phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả cho những bệnh nhân cường giáp dai dẳng trong quá trình điều trị ATD hoặc tái phát sau khi ngừng ATD²¹. RAI không chống chỉ định ở trẻ trên 10 tuổi hoặc sau dậy thì nhưng không được khuyến cáo ở trẻ dưới 5 tuổi và chỉ nên cân nhắc chỉ định ở nhóm 5–10 tuổi nếu phẫu thuật không phải là phương pháp điều trị tối ưu^{11,12}. Tại Nhật Bản, theo hướng dẫn của Hiệp hội Tuyến giáp Nhật Bản (JTA) năm 2011, RAI được xem là một “chỉ định cần thận trọng” đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi và chỉ được sử dụng khi bệnh nhân không muốn tiếp tục điều trị ATD, từ chối phẫu thuật hoặc các phương pháp điều trị khác¹³.

Ngoài ra, RAI cần tránh sử dụng ở những bệnh nhi có bệnh lý nhân giáp. Trong trường hợp bệnh nhân giáp không hoạt động, cần phối hợp với sử dụng steroid để ngăn ngừa tái phát hoặc khả năng tình trạng bệnh trầm trọng hơn. Phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp được khuyến nghị nhằm giảm nguy cơ tái phát hoặc nguy cơ hóa ác của các tế bào tổn thương do bức xạ khi RAI được lựa chọn làm phương pháp điều trị triệt để. ATD cũng cần được ngưng sử dụng ít nhất 3–7 ngày trước khi chỉ định điều trị bằng RAI¹¹.

Phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp

Phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp có thể là cắt bỏ toàn bộ hoặc một phần tuyến giáp, đây là phương pháp điều trị triệt để GD chính ở trẻ em. Tuy nhiên, đối với trẻ sau tuổi dậy thì, cần cân nhắc điều trị bằng RAI¹⁸. Độ tuổi được khuyến nghị để thực hiện phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến giáp là dưới 10 tuổi ở những bệnh nhi có chống chỉ định liên quan đến điều trị RAI cũng như trong trường hợp bướu giáp đơn nhân hoặc bướu giáp lớn²². Ngoài ra, nên khởi động điều trị bằng Levothyroxine ngay sau phẫu thuật để duy trì chức năng tuyến giáp¹¹. Theo hướng dẫn năm 2016 của Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ về Chẩn đoán và Điều trị Cường giáp, phẫu thuật cắt bỏ một phần tuyến giáp có thể được cân nhắc nhằm bảo tồn chức năng tuyến giáp, bằng cách để lại 4–7 g mô tuyến giáp giúp bệnh nhân duy trì chức năng tuyến giáp mà không cần sử dụng liệu pháp thay thế hormone¹². Tỷ lệ tử vong hậu phẫu ở trẻ mắc GD rất thấp ($<0,1\%$). Tuy nhiên, một số biến chứng có thể xảy ra sau phẫu thuật bao gồm hạ canxi thoáng qua, suy tuyến cận giáp và tổn thương dây thần kinh thanh quản quặt ngược. Ngoài ra, các biến chứng hiếm gặp như nhiễm trùng, xuất huyết và

seo lõi cũng được ghi nhận²³. Để giảm nguy cơ hạ canxi thoáng qua sau phẫu thuật, bệnh nhi nên được bổ sung đầy đủ vitamin D trước khi phẫu thuật. Trong trường hợp có nghi ngờ về nguy cơ hạ canxi có thể sử dụng cholecalciferol trong 3 ngày trước phẫu thuật để dự phòng.

Thuốc chẹn beta

Thuốc chẹn beta (ví dụ, Propranolol hoặc Atenolol) nên được chỉ định với liều lượng phù hợp theo độ tuổi và cân nặng ở những bệnh nhân có dấu hiệu dư thừa hormone tuyến giáp từ mức trung bình đến nặng. Tuy nhiên, cũng cần thận trọng khi sử dụng nhóm thuốc này ở các đối tượng bệnh nhân đặc biệt, bởi vì những chống chỉ định nhất định của nó liên quan đến khả năng ức chế chọn lọc thụ thể β . Nên ngừng sử dụng thuốc chẹn beta khi nồng độ hormone tuyến giáp trở về mức bình thường.

Liệu pháp điều trị tiềm năng

Hiện nay, chưa có phương pháp điều trị thông thường nào tác động trực tiếp lên quá trình bệnh sinh của bệnh ở cấp độ phân tử. Với nhu cầu về các phương pháp điều trị thay thế mới cùng với những hiểu biết và tiến bộ khoa học kỹ thuật trong lĩnh vực sinh học phân tử – miễn dịch học đã dẫn đến sự phát triển các phương pháp điều trị mới cho bệnh nhân GD. Các phân tử điều trị mới được tạo ra nhằm can thiệp vào các giai đoạn khác nhau trong quá trình bệnh sinh của GD, bao gồm nhận diện sớm các peptide TSHR, hoạt hóa tế bào T, kích thích và tăng khả năng sống sót của tế bào B, sản xuất TRAb và hoạt hóa TSHR. Những liệu pháp này đã được thử nghiệm với kết quả đầy hứa hẹn góp phần mở ra tiềm năng cho các chiến lược điều trị mới trong tương lai.

K1-70 block TSHR

K1-70 là một kháng thể đơn dòng ở người có tác dụng ức chế thụ thể TSH (TSHR). Kháng thể này được phân lập từ bệnh nhân mắc bệnh tuyến giáp tự miễn với nồng độ TRAb trong máu cao. Trong một nghiên cứu trên mười tám bệnh nhân GD được kiểm soát bằng thuốc kháng giáp, một liều tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch K1-70 duy nhất đã được sử dụng. Ở các liều thử nghiệm khác nhau, thuốc được dung nạp tốt với các tác dụng phụ chủ yếu từ nhẹ đến trung bình, phổ biến nhất là mệt mỏi, uể oải, tiêu chảy và không ghi nhận tác dụng phụ nghiêm trọng. Ở liều cao nhất (25 mg tiêm bắp, 50 mg tiêm tĩnh mạch và 150 mg tiêm tĩnh mạch), tất cả bệnh nhân đều tiến triển thành suy giáp. Tuy nhiên, các triệu chứng của GD được báo cáo là cải thiện đáng kể bao gồm giảm lỗi mắt (>2 mm)²⁴.

Iscalimab block CD40

Con đường đồng kích thích CD40-CD154 đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh Graves (GD) bằng cách thúc đẩy sự hoạt hóa của tế bào B tự phản ứng. Iscalimab (CFZ533) là một kháng thể đơn dòng hoàn toàn ở người có tác dụng ức chế sự hoạt hóa của CD40L (CD154), từ đó ngăn chặn tương tác với CD40 và làm gián đoạn con đường kích hoạt tiếp theo⁴. Trong một nghiên cứu trên 15 bệnh nhân GD, việc sử dụng 5 liều Iscalimab 10 mg/kg tiêm tĩnh mạch trong vòng 12 tuần cho thấy 7/15 bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng, với chức năng tuyến giáp trở về mức bình thường về mặt sinh hóa mà không cần sử dụng ATD hỗ trợ. Tuy nhiên, 4/7 bệnh nhân này bị tái phát sau khi kết thúc điều trị²⁵. Những kết quả này cho thấy Iscalimab có tiềm năng mang lại hiệu quả và an toàn trong điều trị GD nhưng vẫn cần thêm nghiên cứu để đánh giá đầy đủ tính bền vững của hiệu quả điều trị.

ATX-GD-59

ATX-GD-59 (một epitope TSHR) là sự kết hợp của hai peptide tổng hợp TSHR. Nghiên cứu cho thấy ATX-GD-59 có khả năng ức chế cả phản ứng của tế bào T CD4+ và phản ứng kháng thể phụ thuộc T đối với TSHR ở chuột chuyển gen kháng nguyên bạch cầu người (HLA) loại II (DRB1*0301), đây là một yếu tố liên quan đến GD²⁶. Trong một nghiên cứu trên 12 bệnh nhân từng mắc GD thể nhẹ đến trung bình, 10/12 bệnh nhân được tiêm trong da 10 liều ATX-GD-59 trong vòng 18 tuần. Kết quả cho thấy 7/10 bệnh nhân có nồng độ hormone giáp trở về mức bình thường khi kết thúc nghiên cứu, tuy nhiên 3 bệnh nhân khác có biểu hiện nhiễm độc giáp trầm trọng hơn. Các tác dụng phụ phổ biến bao gồm nhiễm trùng nhẹ, sưng và đau tại vị trí tiêm. Những kết quả này cho thấy ATX-GD-59 có tiềm năng trở thành một phương pháp điều trị an toàn và dung nạp tốt²⁷.

Belimumab

Belimumab (BMB) là một kháng thể đơn dòng IgG1 ở người có tác dụng ức chế yếu tố hoạt hóa tế bào B (BAFF), ngăn chặn sự tương tác của BAFF với các thụ thể trên bề mặt tế bào B. Từ đó, dẫn đến sự suy giảm quá trình trưởng thành, tăng sinh và biệt hóa của tế bào B thành tế bào plasma sản xuất kháng thể. Nồng độ BAFF trong tuần hoàn tăng cao ở bệnh nhân GD và có mối tương quan thuận với nồng độ TRAb²⁸. Trong một nghiên cứu trên 27 bệnh nhân mắc bệnh nhân giáp (GO) ở mức độ hoạt động trung bình-nặng, 14/27 bệnh nhân được điều trị bằng BMB và 13/27 bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch Methylprednisolone

(MP). Kết quả cho thấy hiệu quả điều trị GO của BMB tương đương với MP, mặc dù tác dụng của BMB chậm hơn. Tuy nhiên, khả năng dung nạp BMB rất tốt, do đó thuốc này được đề xuất như một phương pháp điều trị thay thế khi bệnh nhân có chống chỉ định với MP²⁹.

TSHR đối vận (phân tử nhỏ)

Các chất chủ vận và chất đối vận phân tử nhỏ có khả năng trực tiếp kích hoạt hoặc ức chế tín hiệu TSHR. Trong một nghiên cứu mô tả quá trình phát hiện SYD5115 (một đối vận TSHR phân tử nhỏ mới) đã cho thấy khả năng ức chế sự tổng hợp hormone giáp T4 do kháng thể kích thích gây ra trong cơ thể chỉ sau một liều uống duy nhất³⁰.

Mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil (MMF) là một thuốc ức chế miễn dịch đã được nghiên cứu như một lựa chọn điều trị cho bệnh Graves, đặc biệt ở những bệnh nhân không đáp ứng với thuốc kháng giáp thông thường hoặc mắc bệnh nhân giáp (GO) mức độ trung bình đến nặng³¹. MMF hoạt động bằng cách ức chế enzym inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH), một enzyme quan trọng trong quá trình tổng hợp purine của tế bào lympho. Sự ức chế này làm giảm sự tăng sinh của tế bào B và T, từ đó suy giảm phản ứng tự miễn liên quan đến bệnh Graves. Nhiều nghiên cứu cho thấy việc kết hợp MMF với prednisolone liều thấp có thể mang lại hiệu quả trong điều trị GO trung bình đến nặng. Trong một nghiên cứu tiến cứu trên 242 bệnh nhân, liệu pháp kết hợp này giúp cải thiện đáng kể điểm số hoạt động lâm sàng và giảm lồi mắt trong vòng 18 tháng. Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng tăng từ 67,7% sau 3 tháng lên 94,2% sau 12 tháng và hiệu quả được duy trì sau 18 tháng³².

Rituximab, Teprotumumab, Tocilizumab

Theo Hướng dẫn điều trị lâm sàng về bệnh nhân giáp (GO) của Nhóm chuyên gia về bệnh Nhân giáp Châu Âu (EUGOGO) năm 2021, chiến lược điều trị thứ hai đối với GO mức độ hoạt động trung bình – nặng bao gồm các kháng thể đơn dòng như rituximab, teprotumumab và tocilizumab³³.

Rituximab (RTX) là một kháng thể đơn dòng lai giữa người và chuột liên kết với tế bào B CD20+, gây suy giảm tế bào B trong các bệnh lý tự miễn. Trong một nghiên cứu trên 27 bệnh nhân GD từ 12–20 tuổi được điều trị bằng RTX 500 mg và duy trì ATD trong 12 tháng, sau đó ngừng ATD và đánh giá hiệu quả sau 24 tháng thì tỷ lệ thuyên giảm đạt 48%. Kết quả này cho thấy sử dụng RTX như một liệu pháp bổ trợ cho

liệu trình 12 tháng ATD có thể làm tăng tỷ lệ thuyên giảm bệnh³⁴. Các tác dụng phụ thường gặp của RTX bao gồm ngứa mũi, họng, phản ứng khi truyền thuốc, buồn nôn và sốt. Ngoài ra, một số biến chứng nghiêm trọng như nhiễm trùng nặng, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, viêm mạch và rối loạn tiêu hóa cũng đã được ghi nhận³³.

Teprotumumab là một kháng thể đơn dòng ở người được FDA chấp thuận sử dụng có tác dụng ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin 1 (IGF1R) giúp giảm phản ứng viêm trên nguyên bào sợi hốc mắt. Thuốc này mang lại lợi ích đáng kể cho bệnh nhân GO mức độ trung bình – nặng thông qua việc giảm mức độ lồi mắt và cải thiện chất lượng cuộc sống. Các tác dụng phụ nhẹ đến trung bình bao gồm co cơ, rụng tóc, triệu chứng tiêu hóa, da khô và đau đầu³⁵.

Tocilizumab (TCZ) là một kháng thể đơn dòng ở người nhắm vào thụ thể IL-6 (IL-6R), cho thấy khả năng cải thiện lâm sàng trên bệnh nhân GO kháng corticoid mức độ trung bình – nặng^{36,37}. Một nghiên cứu quan sát đơn trung tâm trên 10 bệnh nhân liên tiếp mắc GO kháng corticoid được điều trị bằng TCZ từ năm 2016–2020 cho thấy thuốc có hiệu quả nhanh và dung nạp tốt. Tuy nhiên, 4/10 bệnh nhân gặp tác dụng phụ ở mức độ nhẹ đến trung bình, bao gồm giảm neutrophil, tăng lipid máu và nhiễm trùng³⁸.

BÀN LUẬN

Bệnh Graves ở trẻ em là một rối loạn tự miễn đặc trưng bởi tình trạng cường giáp do sự kích thích không kiểm soát của các tự kháng thể đối với thụ thể TSH (TSHR). Việc điều trị bệnh trong nhóm tuổi này gặp nhiều thách thức do đặc điểm sinh lý, sự phát triển chưa hoàn thiện của hệ miễn dịch, cùng với nguy cơ ảnh hưởng lâu dài đến sự tăng trưởng và phát triển của trẻ.

Hiện nay, thuốc kháng giáp, đặc biệt là methimazole (MMI), vẫn là lựa chọn điều trị hàng đầu nhờ tính an toàn và khả năng kiểm soát triệu chứng hiệu quả^{13,14}. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát cao sau khi ngừng thuốc đặt ra câu hỏi về thời gian điều trị tối ưu và các yếu tố tiên lượng giúp dự đoán khả năng thuyên giảm lâu dài. Liệu pháp iod phóng xạ (RAI) là một phương pháp điều trị triệt để hiệu quả nhưng vẫn tồn tại lo ngại về tác động lâu dài lên tuyến giáp và nguy cơ ung thư, đặc biệt ở trẻ nhỏ. Dù các nghiên cứu gần đây cho thấy nguy cơ này không đáng kể, tuy nhiên quyết định sử dụng RAI cần được cân nhắc kỹ lưỡng, đặc biệt đối với trẻ dưới 5 tuổi^{11,12}.

Phẫu thuật tuyến giáp (thường là cắt tuyến giáp toàn phần) là lựa chọn tối ưu trong các trường hợp bướu giáp lớn, nghi ngờ ung thư hoặc khi điều trị nội khoa thất bại. Tuy nhiên, phẫu thuật cũng đi kèm nguy

Bảng 1: Bảng tổng hợp cơ chế tác động của các liệu pháp điều trị bệnh Graves.

Liệu pháp điều trị	Thuốc	Đích tác động	Cơ chế tác động
Thuốc kháng giáp	Methimazole (MMI), Propylthiouracil (PTU)	Enzyme thyroperoxidase (TPO) trong tế bào nang tuyến giáp	Ức chế TPO, ngăn quá trình iod hóa tyrosine trên thyroglobulin, giảm tổng hợp T3/T4
Liệu pháp phóng xạ	Liệu pháp iod phóng xạ (RAI)	Tế bào tuyến giáp	I-131 hấp thu vào tuyến giáp qua NIS (Natri-Iodide Symporter), phát ra tia beta gây hoại tử tế bào tuyến giáp
Phẫu thuật	Cắt bỏ tuyến giáp	Tuyến giáp	Loại bỏ hoàn toàn hoặc một phần mô tuyến giáp, ngăn sản xuất hormone T3/T4
Thuốc chẹn beta	Propranolol, Atenolol	Thụ thể beta-adrenergic trên tim và hệ thần kinh giao cảm	Đối kháng cạnh tranh thụ thể β_1 và β_2 , giảm nhịp tim, giảm run, giảm triệu chứng cường giáp
Ức chế TSHR	K1-70	TSHR và tổng hợp hormone giáp	Giảm hấp thu iod và tổng hợp T3/T4, ức chế giải phóng hormone giáp từ tuyến giáp
	TSHR đối vận (phân tử nhỏ)	TSHR trên tế bào tuyến giáp	Ngăn chặn hoạt hóa TSHR bởi TRAb, ức chế con đường tín hiệu cAMP-PKA
Gây dung nạp miễn dịch đặc hiệu TSHR	ATX-GD-59	Tế bào T đặc hiệu TSHR	Dẫn xuất peptide TSHR giúp tái lập dung nạp miễn dịch, giảm phản ứng tự miễn chống TSHR
Ức chế miễn dịch	Mycophenolate mofetil (MMF)	Enzyme inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) trong tế bào lympho B và T	Ức chế IMPDH, làm giảm tổng hợp purine, từ đó giảm sự tăng sinh của tế bào lympho B và T, ngăn chặn sản xuất TRAb
Ức chế tế bào B	Rituximab	CD20 trên tế bào B	Gắn CD20, gây ly giải tế bào B qua cơ chế độc tế bào phụ thuộc kháng thể và bổ thể, giảm sản xuất TRAb
Ức chế con đường CD40-CD154	Iscalimab	CD40 trên tế bào B	Ngăn tương tác CD40-CD154 giữa tế bào B và T, ức chế hoạt hóa tế bào B và sản xuất TRAb
Ức chế BAFF (B-cell activating factor)	Belimumab	BAFF trên tế bào B	Ngăn BAFF kích hoạt tế bào B, giảm biệt hóa tế bào plasma, giảm sản xuất tự kháng thể
Ức chế IGF-1R	Teprotumumab	Thụ thể IGF-1 trên nguyên bào sợi hốc mắt	Ức chế hoạt hóa IGF-1R, giảm con đường PI3K/AKT, giảm viêm, giảm lắng đọng mô trong hốc mắt
Ức chế IL-6R	Tocilizumab	Thụ thể IL-6R trên tế bào miễn dịch	Ngăn IL-6 kích hoạt con đường JAK-STAT, giảm viêm, giảm hoạt hóa tế bào B

cơ tổn thương dây thần kinh quặt ngược thanh quản hoặc hạ canxi máu do suy tuyến cận giáp²³. Điều quan trọng là cần có đội ngũ phẫu thuật viên giàu kinh nghiệm cùng với chiến lược theo dõi sau phẫu thuật để giảm thiểu các biến chứng này.

Bên cạnh các phương pháp điều trị truyền thống, nhiều hướng tiếp cận mới đang được nghiên cứu, trong đó có các thuốc điều hòa miễn dịch nhằm vào cơ chế bệnh sinh của bệnh Graves. Rituximab, một kháng thể đơn dòng chống CD20, đã cho thấy tiềm năng trong kiểm soát bệnh tự miễn, mặc dù vẫn cần thêm các nghiên cứu lớn để xác định vai trò của nó trong điều trị GD ở trẻ em³⁴. Ngoài ra, các liệu pháp nhắm trúng đích khác và liệu pháp tế bào đang mở ra những triển vọng mới trong việc cải thiện hiệu quả điều trị và giảm tỷ lệ tái phát.

Tuy nhiên, bài tổng quan này vẫn còn một số hạn chế, bao gồm sự khác biệt trong thiết kế giữa các nghiên cứu, thiếu các nghiên cứu lâm sàng quy mô lớn và dữ liệu dài hạn về hiệu quả cũng như tính an toàn của các liệu pháp mới. Điều này nhấn mạnh sự cần thiết của các nghiên cứu chuyên sâu hơn nhằm đưa ra khuyến cáo điều trị rõ ràng và hiệu quả hơn cho bệnh Graves ở trẻ em.

KẾT LUẬN

Chiến lược điều trị bệnh Graves (GD) ở trẻ em hiện nay vẫn chủ yếu dựa trên ba phương pháp chính: thuốc kháng giáp, iod phóng xạ (RAI) và phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp. Mỗi phương pháp đều có ưu nhược điểm riêng và lựa chọn điều trị phụ thuộc vào tình trạng cụ thể của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của bệnh và yếu tố cá thể. Tuy nhiên, những thách thức như nguy cơ tái phát khi sử dụng thuốc kháng giáp, tác dụng phụ của RAI và rủi ro liên quan đến phẫu thuật đang đặt ra nhu cầu cấp thiết về các phương pháp điều trị tối ưu hơn.

Trong tương lai, các chiến lược điều trị tiềm năng, đặc biệt là liệu pháp kháng thể đơn dòng, mở ra triển vọng mới trong kiểm soát GD. Những phương pháp này nhằm điều chỉnh chính xác hơn hoạt động của hệ miễn dịch và giảm thiểu tác dụng phụ so với các phương pháp hiện tại. Các nghiên cứu hiện nay tập trung vào phân tử TSHR, các cytokine và tế bào B, tuy nhiên, phần lớn vẫn chỉ được tiến hành trên đối tượng người trưởng thành. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu dài hạn và thử nghiệm lâm sàng để đánh giá hiệu quả và độ an toàn trong điều trị GD ở trẻ em. Sự kết hợp giữa tiến bộ y học, công nghệ sinh học và hiểu biết ngày càng sâu sắc về cơ chế bệnh sinh và miễn dịch học sẽ là nền tảng quan trọng giúp cải thiện chất lượng sống của trẻ em mắc bệnh Graves trong những năm tới.

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

ATD: Antithyroid drug – Thuốc kháng giáp
BMB: Belimumab
BR: Block and Replace – Điều trị ức chế - thay thế
CBZ: Carbimazole
DT: Dose titration - Dò liều
ETA: European Thyroid Association – Hiệp hội Tuyến giáp Châu Âu
EUGOGO: European Group on Graves' Orbitopathy – Nhóm chuyên gia về bệnh Nhân giáp Châu Âu
FT3: Free triiodothyronine – Triiodothyronine tự do
FT4: Free Thyroxine – Thyroxine tự do
GD: Graves' Disease – Bệnh Graves
GO: Graves' Orbitopathy – Bệnh nhân giáp
IGF1R: Insulin-like Growth Factor-1 – Yếu tố tăng trưởng giống insulin-1
IMPDH: enzyme inosine monophosphate dehydrogenase
JTA: Japan Thyroid Association – Hiệp hội Tuyến giáp Nhật Bản
MMI: Methimazole
MMF: Mycophenolate mofetil
MP: Methylprednisolone
RAI: Radioactive iodine, Radiiodine – Liệu pháp iod phóng xạ
RTX: Rituximab
TCZ: Tocilizumab
TPO: Thyroperoxidase
TRAb: TSH Receptor Antibodies – Tự kháng thể kháng thụ thể kích thích tuyến giáp
TSH: Thyroid stimulating hormone – Hormone kích thích tuyến giáp
TSHR: Thyroid-stimulating Hormone Receptor – Thụ thể hormone kích thích tuyến giáp
PTU: Propylthiouracil

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Trường Đại học Y Dược Cần Thơ đã hỗ trợ chúng tôi trong các hoạt động nghiên cứu khoa học. Chúng tôi cũng chân thành gửi lời cảm ơn đến ThS.BS. Phún Duy Long cùng các đồng nghiệp đã dành thời gian quý báu đóng góp ý kiến, giúp chúng tôi hoàn thiện bản thảo này.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong công bố này.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

TCL: lên ý tưởng, thiết kế và viết và chỉnh sửa bản thảo. NMP, BQN: lên ý tưởng, thiết kế, chỉnh sửa và giám sát thực hiện. LHM, TMAM: thiết kế và viết bản thảo. Tất cả tác giả đã đọc và duyệt bản thảo cuối cùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lane LC, Wood CL, Cheetham T. Graves' disease: moving forwards. *Archives of Disease in Childhood*. 2023;108(4):276–81. Available from: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-323905>.
2. Kaplowitz PB, Vaidyanathan P. Update on pediatric hyperthyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. 2020;27(1):70–6. Available from: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000521>.
3. Calcaterra V, Nappi RE, Regalbuto C, De Silvestri A, Incardona A, Amariti R, et al. Gender Differences at the Onset of Autoimmune Thyroid Diseases in Children and Adolescents. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:229. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00229>.
4. Lanzolla G, Marinò M, Menconi F. Graves disease: latest understanding of pathogenesis and treatment options. *Nature Reviews Endocrinology*. 2024;20(11):647–60. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01016-5>.
5. Struja T, Jutzi R, Imahorn N, Kaeslin M, Boesiger F, Kutz A, et al. Comparison of Five TSH-Receptor Antibody Assays in Graves' disease: results from an observational pilot study. *BMC Endocrine Disorders*. 2019;19(1):38. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0363-6>.
6. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(16):1552–65. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1510030>.
7. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *The British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(1):142–50. Available from: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307399>.
8. Hai YP, Lee AC, Frommer L, Diana T, Kahaly GJ. Immunohistochemical analysis of human orbital tissue in Graves' orbitopathy. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;43(2):123–37. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01116-4>.
9. Wong TW, Wong MY. Remission in pediatric Graves' disease treated with antithyroid drug and the risk factors associated with relapse. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2022;27(4):308–14. Available from: <https://doi.org/10.6065/apem.2244038.019>.
10. Manna D, Roy G, Mugesh G. Antithyroid drugs and their analogues: synthesis, structure, and mechanism of action. *Accounts of Chemical Research*. 2013;46(11):2706–15. Available from: <https://doi.org/10.1021/ar4001229>.
11. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *European Thyroid Journal*. 2022;11(1). Available from: <https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0073>.
12. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(10):1343–421. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>.
13. Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S, Arisaka O, for Pediatric Endocrinology Committee on Pharmaceutical Affairs JS, et al. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016. *Clinical Pediatric Endocrinology : Case Reports and Clinical Investigations : Official Journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology*. 2017;26(2):29–62. Available from: <https://doi.org/10.1297/cpe.26.29>.
14. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):52. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0184-y>.
15. Li P, Wang W, Yan M, Zhang X, Pan J, Gong L. Different doses of methimazole treatment of children and adolescents with graves' disease: a clinical study based on 161 cases of outpatients. *BMC Endocrine Disorders*. 2023;23(1):233. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01484-2>.
16. Vigone MC, Peroni E, Frenna MD, Mora S, Barera G, Weber G. "Block-and-replace" treatment in Graves' disease: experience in a cohort of pediatric patients. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;43(5):595–600. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01144-0>.
17. Wood CL, Cole M, Donaldson M, Dunger DB, Wood R, Morrison N, et al. Randomised trial of block and replace vs dose titration thionamide in young people with thyrotoxicosis. *European Journal of Endocrinology*. 2020;183(6):637–45. Available from: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0617>.
18. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. 2018;7(4):167–86. Available from: <https://doi.org/10.1159/000490384>.
19. Metwalley KA, Farghaly HS. Graves' Disease in Children: an Update. *Clinical Medicine Insights Endocrinology and Diabetes*. 2023;16. Available from: <https://doi.org/10.1177/11795514221150615>.
20. Léger J, Carel JC. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;32(4):373–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.03.014>.
21. Kaplowitz PB, Jiang J, Vaidyanathan P. Radioactive iodine therapy for pediatric Graves' disease: a single-center experience over a 10-year period. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism : JPEM*. 2020;33(3):383–9. Available from: <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0316>.
22. Smithson M, Asban A, Miller J, Chen H. Considerations for Thyroidectomy as Treatment for Graves Disease. *Clinical Medicine Insights Endocrinology and Diabetes*. 2019;12. Available from: <https://doi.org/10.1177/1179551419844523>.
23. Zaat AS, Derikx JP, Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Mooij CF. Thyroidectomy in Pediatric Patients with Graves' Disease: A Systematic Review of Postoperative Morbidity. *European Thyroid Journal*. 2021;10(1):39–51. Available from: <https://doi.org/10.1159/000511345>.
24. Furmaniak J, Sanders J, Sanders P, Li Y, Smith BR. TSH receptor specific monoclonal autoantibody K1-70TM targeting of the TSH receptor in subjects with Graves' disease and Graves' orbitopathy-Results from a phase I clinical trial. *Clinical Endocrinology*. 2022;96(6):878–87. Available from: <https://doi.org/10.1111/cen.14681>.
25. Kahaly GJ, Stan MN, Frommer L, Gergely P, Colin L, Amer A, et al. A Novel Anti-CD40 Monoclonal Antibody, Iscalimab, for Control of Graves Hyperthyroidism-A Proof-of-Concept Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(3). Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz013>.
26. Jansson L, Vrolix K, Jahraus A, Martin KF, Wraith DC. Immunotherapy With Apitopes Blocks the Immune Response to TSH Receptor in HLA-DR Transgenic Mice. *Endocrinology*. 2018;159(9):3446–57. Available from: <https://doi.org/10.1210/en.2018-00306>.
27. Pearce SH, Dayan C, Wraith DC, Barrell K, Olive N, Jansson L, et al. Antigen-Specific Immunotherapy with Thyrotropin Receptor Peptides in Graves' Hyperthyroidism: A Phase I Study. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*. 2019;29(7):1003–11. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0036>.
28. Lin JD, Wang YH, Fang WF, Hsiao CJ, Chagnaadorj A, Lin YF, et al. Serum BAFF and thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2016;462:96–102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.004>.
29. Vittoria F, Currò N, Campi I, et al, et al. Efficacy of the Anti-BAFF monoclonal antibody belimumab vs methylprednisolone in active moderate-severe graves' orbitopathy: Preliminary analysis of a randomized controlled trial. In: *Endocrine Abstracts [Internet] Bioscientifica; 2021 [cited 2024 Nov 23]; 2021*.

- Available from: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0073/ea0073yi2>.
30. Karstens WF, Menge WMBP, Martens G, Veld SJOH, van Eupen JTH, Demon M, et al. Discovery of SYD5115, a novel orally active small molecule TSH-R antagonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2023;84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2023.117258>.
 31. Feng W, Hu Y, Zhang C, et al, et al. Discovery of SYD5115, a novel orally active small molecule TSH-R antagonist. *Bioorg Med Chem*. 2023; Available from: <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2101191>.
 32. Rajabi MT, Rafizadeh SM, Mohammadi A, Eshraghi B, Mohammadi N, Hosseini SS, et al. Mycophenolate Mofetil (CellCept®) in Combination With Low Dose Prednisolone in Moderate to Severe Graves' Orbitopathy. *Frontiers in Medicine*. 2022;9. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.788228>.
 33. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2021;185(4):43–67. Available from: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>.
 34. Cheetham TD, Cole M, Abinun M, Allahabadia A, Barratt T, Davies JH, et al. Adjuvant Rituximab-Exploratory Trial in Young People With Graves Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022;107(3):743–54. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab763>.
 35. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(4):341–52. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>.
 36. Duarte AF, Xavier NF, Sanz MS, Cruz AA. Efficiency and Safety of Tocilizumab for the Treatment of Thyroid Eye Disease: A Systematic Review. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2024;40(4):367–73. Available from: <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000002573>.
 37. Boutzios G, Chatzi S, Goules AV, Mina A, Charonis GC, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Tocilizumab improves clinical outcome in patients with active corticosteroid-resistant moderate-to-severe Graves' orbitopathy: an observational study. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1186105>.
 38. Moi L, Hamedani M, Ribí C. Long-term outcomes in corticosteroid-refractory Graves' orbitopathy treated with tocilizumab. *Clinical Endocrinology*. 2022;97(3):363–70. Available from: <https://doi.org/10.1111/cen.14655>.

Management strategies for Graves' disease in children: Current and future perspectives

Ly Cong Tran, Phuong Minh Nguyen*, Nghia Quang Bui, My Hoang Le, Mai Anh Minh Truong



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Can Tho University of Medicine and Pharmacy, Can Tho City, Vietnam

Correspondence

Phuong Minh Nguyen, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Can Tho University of Medicine and Pharmacy, Can Tho City, Vietnam

Email: nmphuong@ctump.edu.vn

History

- Received: 23-11-2024
- Revised: 28-02-2025
- Accepted: 09-12-2025
- Published Online: 29-12-2025

DOI :

<https://doi.org/10.32508/stdjhs.v6i2.604>



Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



ABSTRACT

Graves' disease is the leading cause of hyperthyroidism in children, characterized by an autoimmune process that stimulates excessive thyroid gland activity. Although less common in children than in adults, the disease can significantly impact their physical and psychological development. Currently, three primary treatment strategies for pediatric Graves' disease include antithyroid drugs (ATDs), radioactive iodine (RAI), and thyroidectomy. Antithyroid drugs can be administered using different medications, dosages, and approaches, with methimazole considered the first-line therapy due to its relative safety and effectiveness. However, they are associated with a low remission rate and a high risk of relapse. RAI is used more cautiously in younger children due to concerns over potential long-term effects on growth and development. Meanwhile, thyroidectomy, typically performed as a total thyroidectomy, offers a definitive treatment but carries risks of complications, including damage to the recurrent laryngeal nerve or hypoparathyroidism. Future prospects focus on targeted and personalized therapies that directly address the underlying pathogenesis of the disease. Novel treatments are exploring monoclonal antibodies that specifically target molecules such as the thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR) or associated cytokines, aiming to modulate the autoimmune response. Additionally, immune-modulating therapies that regulate B-cell activity and mitigate autoimmune reactions are under development. These potential therapeutic strategies aim not only to enhance treatment efficacy but also to minimize adverse effects, laying the foundation for improving the quality of life for children with Graves' disease.

Key words: Graves' Disease, antithyroid drugs, radioactive iodine, thyroidectomy, monoclonal antibodies, thyroid-stimulating hormone receptor

Cite this article : Cong Tran L, Minh Nguyen P, Quang Bui N, Hoang Le M, Minh Truong M A. **Management strategies for Graves' disease in children: Current and future perspectives.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.* 2025; 6(2):768-779.