

# Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 58

## THAI KỲ & CÁC BỆNH LÝ NỘI TIẾT, CHUYỂN HÓA



Nhà xuất bản Tổng hợp  
Thành phố Hồ Chí Minh

# Mục lục Y HỌC SINH SẢN TẬP 58 – QUÝ II/2021

## THAI KỲ VÀ CÁC BỆNH LÝ NỘI TIẾT, CHUYỂN HÓA

- 4 Thay đổi chức năng tuyến giáp trong thai kỳ  
BS. Ngô Việt Thảo, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến
- 7 Điều trị cường giáp trong thai kỳ  
TS. Lê Thị Thu Hà
- 13 Tổng quan chẩn đoán và xử trí suy giáp dưới lâm sàng trong thai kỳ  
BS. Phạm Thị Mỹ Tú
- 18 Viêm giáp tự miễn và thai kỳ  
BS. Trần Thị Thu Vân
- 22 Tăng huyết áp áo choàng trắng trong thai kỳ cùng những hệ lụy ở thai phụ và thai nhi  
TS. BS. Lâm Đổ Phương Uyên
- 25 Tiền sản giật – Một dạng hội chứng tim mạch loại 5 chưa được công nhận trong sức khỏe tim mạch của phụ nữ  
TS. BS. Lâm Đổ Phương Uyên
- 29 Góc nhìn toàn diện về đái tháo đường thai kỳ  
BS. Trần Thế Hùng
- 32 Nguy cơ thai nhỏ so với tuổi thai và thai chậm tăng trưởng trong tử cung trên phụ nữ đái tháo đường mạn tính  
BS. CKI Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 35 Bệnh gan nhiễm mỡ cấp tính của thai kỳ  
BS. Tô Mỹ Anh, BS. Huỳnh Mạnh Tiến
- 40 Tiếp cận Hội chứng Cushing trên thai kỳ  
BS. Phạm Trần Hồng Vân, BS. CKI Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 44 Cập nhật các nghiên cứu mới nhất trong xử trí dọa sảy thai  
TS. BS. Lê Quang Thanh
- 47 Mối liên quan giữa hội chứng buồng trứng đa nang và hoạt động não bộ  
BS. Trần Thái Hữu Lộc và cộng sự
- 50 Chuẩn bị trước mang thai cho bệnh nhân có Lupus ban đỏ hệ thống  
BS. Nguyễn Thành Nam, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 56 Thai già tháng  
ThS. BS. Nguyễn Quốc Tuấn, BSNT. Nguyễn Xuân Mỹ
- 60 Bất sản thể chai – chẩn đoán và tiên lượng  
ThS. BS. Cao Thị Mai Phương, BS. CKI Trần Thị Minh Châu
- 67 Điều trị hỗ trợ sinh sản và quản lý thai kỳ ở bệnh nhân có hội chứng Turner  
BS. Lê Thị Hà Xuyên, BS. Hoàng Lê Trung Hiếu
- 73 Xét nghiệm bộ ba endometrio: Một góc nhìn tổng quát về nội mạc tử cung ở những bệnh nhân thất bại làm tổ liên tiếp  
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu
- 79 Trẻ sinh ra từ chỉnh sửa gen bằng CRISPR/CAS9: cơ hội và thách thức của hướng ứng dụng mới này trong hỗ trợ sinh sản  
KS. Trương Văn Hải, ThS. Huỳnh Trọng Kha
- 84 Tinh hoàn không xuống và vô sinh  
BS. Võ Văn Cường và cộng sự
- 89 *Hỏi - Đáp lâm sàng*
- 92 *Journal Club*
- Hoạt động thể chất – tập thể dục khi mang thai và sau sinh
  - Tiếp cận bạch cầu trong tinh dịch
  - Chỉ định chấm dứt thai kỳ giai đoạn non tháng muộn và vừa đủ tháng

❧ Mời viết bài Y học sinh sản ❧



Y học sinh sản tập 60 – Quý IV/2021  
Chủ đề “Tiền sản giật – Sản giật”  
Vui lòng nộp bài trước 30/08/2021



Y học sinh sản tập 61 – Quý I/2022  
Chủ đề “Cập nhật về Vô sinh và Hỗ trợ sinh sản”  
Vui lòng nộp bài trước 30/11/2021

# VIÊM GIÁP TỰ MIỄN VÀ THAI KỲ

BS. Trần Thị Thu Vân

Bệnh viện Mỹ Đức

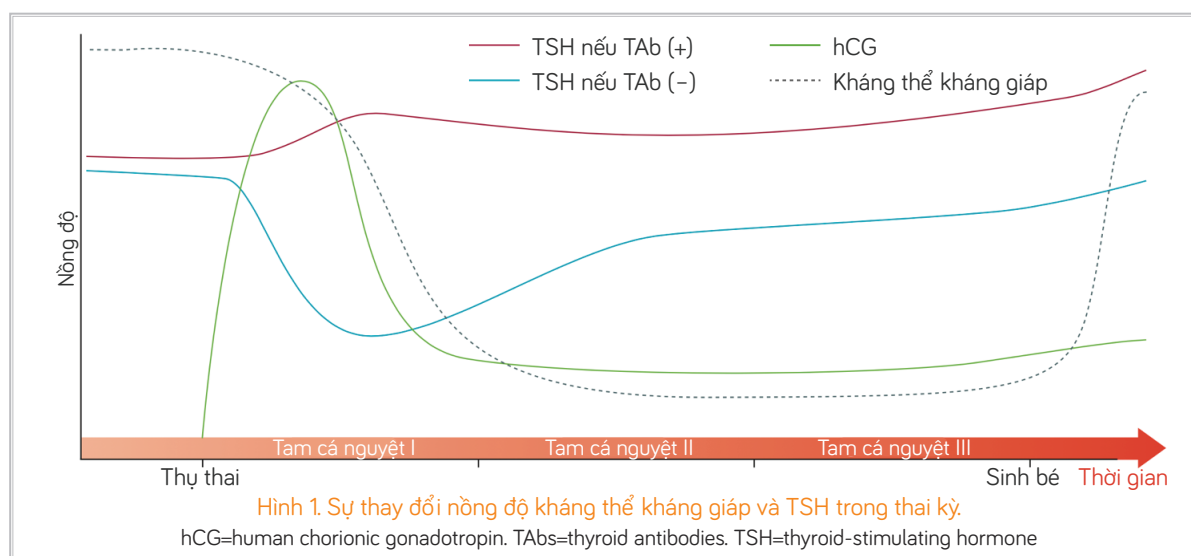
Trong gần 2 thập kỷ qua, nghiên cứu về các bệnh lý tuyến giáp trên thai kỳ ngày càng được quan tâm, theo đó sự hiểu biết về sinh bệnh học cũng càng được mở rộng. Năm 2017, Hội Tuyến giáp Hoa Kỳ (American Thyroid Association, ATA) đã công bố một phác đồ mới về chẩn đoán và quản lý bệnh lý tuyến giáp của phụ nữ khi đang mang thai và thời kỳ hậu sản (Alexander và cs, 2017). Bài viết dưới đây sẽ tập trung nói rõ hơn về tình trạng viêm giáp tự miễn và thai kỳ.

Viêm giáp tự miễn là tình trạng có sự hiện diện của các kháng thể kháng giáp như thyroperoxidase antibodies (TPOAb), thyroglobulin antibodies (TgAb), hay thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor antibodies (TRAbs). Các kháng thể kháng giáp như TPOAb, TgAb tạo ra các phản ứng miễn dịch gây tổn thương tuyến giáp, từ đó dễ dẫn đến nguy cơ suy giáp hoặc suy giáp dưới lâm sàng ở các thai phụ. Tuy nhiên, chỉ 15 – 65% phụ nữ TPOAb hoặc TgAb (+) có nồng độ TSH trên ngưỡng tham chiếu trong thai kỳ (Blatt và cs, 2012). Bởi vì sự gia tăng nguy

cơ suy giáp ở những thai phụ có viêm giáp tự miễn, ATA đã khuyến cáo đối với những thai phụ có viêm giáp tự miễn nên được đo nồng độ TSH mỗi 4 tuần cho đến giữa thai kỳ. Sự hiện diện kháng thể kháng giáp và nồng độ TSH 2,5 – 10,0 mU/L, là thông tin hữu ích giúp đưa ra quyết định điều trị (Alexander và cs, 2017).

## DỊCH TẾ HỌC, LỊCH SỬ TỰ NHIÊN CỦA VIÊM GIÁP TỰ MIỄN TRONG THAI KỲ

Tại Hoa Kỳ, ghi nhận tình trạng viêm giáp tự miễn tăng theo tuổi. Sự hiện diện của TPOAb và TgAb ở phụ nữ 20 – 29 tuổi là 9,2 và 11,3%, 30 – 39 tuổi là 14,5% và 14,2% và 40 – 49 tuổi là 16,4% và 18,0%. Tần suất xuất hiện kháng thể thyroperoxidase ở thai phụ là 5 – 14% và thyroglobulin là 16,4 – 18% (Hollowell và cs, 2002). Tại Việt Nam hiện nay vẫn chưa ghi nhận về tỷ lệ viêm giáp tự miễn trên dân số và thai phụ. Một vài yếu tố nguy cơ được ghi nhận có liên quan đến tình trạng viêm giáp tự miễn



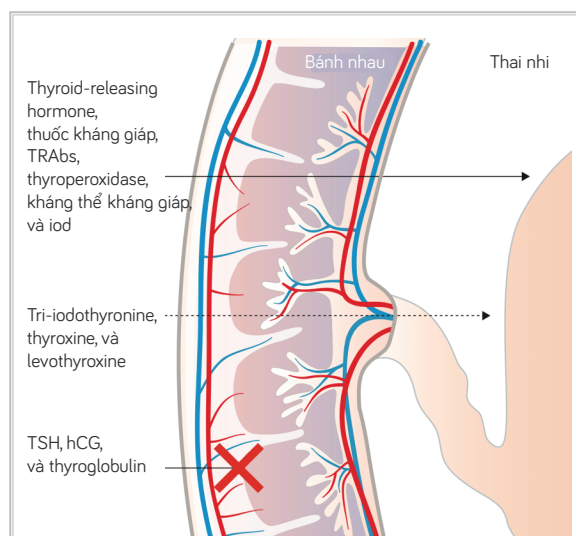
như tiền sử gia đình có viêm giáp tự miễn, lớn tuổi, sự thiếu hụt hoặc dư thừa iod và chủng tộc người Anh cổ.

Một số nghiên cứu cũng cho thấy nồng độ TSH ở thai phụ có viêm giáp tự miễn cao hơn so với phụ nữ không có tình trạng này và nồng độ vẫn tiếp tục duy trì bình nguyên khi nồng độ kháng thể kháng giáp giảm. Nồng độ kháng thể kháng giáp giảm được lý giải là do sự dung nạp miễn dịch trong quá trình mang thai. Tuy nhiên, thai phụ có tình trạng tăng sản xuất hormone giáp do đó TSH vẫn tiếp tục tăng dù kháng thể kháng giáp đã giảm (MorenoReyes và cs, 2013) (Hình 1).

Kháng thể kháng giáp có thể qua hàng rào bánh nhau, tuy nhiên cả TPOAb và TgAb đều được cho rằng không ảnh hưởng đến thai nhi (Dussault và cs, 1980) (Hình 2).

## VIÊM GIÁP TỰ MIỄN VÀ SẢY THAI

Sảy thai được định nghĩa là thai được tổng xuất tự nhiên ra khỏi buồng tử cung trước 20 tuần. Hầu hết các trường hợp là sảy thai sớm,



**Hình 2. Con đường qua bánh nhau của kháng thể kháng giáp, hormone tuyến giáp và các thuốc kháng giáp.**

Thyroid-releasing hormone, thuốc kháng giáp và kháng thể kháng giáp có thể qua nhau thai (mũi tên nét liền). Thyroxine và levothyroxine, tri-iodothyronine có thể qua nhau thai, những vẫn chưa được biết rõ (mũi tên nét rời). TSH, hCG và thyroglobulin không thể qua nhau thai (đấu chéo). hCG = human chorionic gonadotropin. TSH = thyroid-stimulating hormone. TRAbs = TSH receptor antibodies.

trước 10 tuần. Tỷ lệ sảy thai chiếm 15 – 25% các thai kỳ và tỷ lệ sảy thai liên tiếp chiếm 1%. Các nguyên nhân sảy thai có thể là bất thường nhiễm sắc thể, hội chứng kháng phospholipid, dị dạng tử cung hoặc cổ tử cung bất toàn.

## Sảy thai

Mối tương quan giữa tỷ lệ viêm giáp tự miễn và sảy thai được mô tả vào năm 1990 khi Stagnaro Green và cộng sự báo cáo tỷ lệ sảy thai ở thai phụ bình giáp có kháng thể kháng giáp dương tính chiếm 17% so với nhóm không có kháng thể kháng giáp chiếm 8,4% ( $p = 0,01$ ) (Stagnaro và cs, 1990). Một nghiên cứu phân tích gộp khác cũng cho thấy tỷ lệ sảy thai ở nhóm thai phụ có viêm giáp tự miễn tăng so với nhóm chứng (OR 1,8; KTC 95%, 1,25 – 2,60) (Thangaratnam và cs, 2011).

## Sảy thai liên tiếp

Các bằng chứng về mối tương quan giữa tình trạng viêm giáp tự miễn và sảy thai liên tiếp còn hạn chế. Một nghiên cứu phân tích gộp trên 8 nghiên cứu cho thấy phụ nữ bình giáp có xuất hiện kháng thể kháng giáp tỷ lệ sảy thai liên tiếp tăng so với phụ nữ không có kháng thể kháng giáp (OR 2,3; KTC 95%, 1,5 – 3,5) (Van den Boogaard và cs, 2011).

## Nguyên nhân và sinh bệnh học

Mặc dù các báo cáo đã cho thấy có tương quan giữa xuất hiện kháng thể kháng giáp và sảy thai, nhưng một mối quan hệ nhân quả vẫn chưa được chứng minh. Lớn tuổi là một yếu tố nguy cơ độc lập với sảy thai và ở các thai phụ lớn tuổi thường tăng nồng độ kháng thể kháng giáp. Tuy nhiên, một nghiên cứu phân tích gộp cho thấy sau khi loại các nghiên cứu khác biệt về tuổi giữa 2 nhóm, thì nguy cơ sảy thai vẫn tăng ở phụ nữ có kháng thể kháng giáp (OR 5,4; KTC 95%, 1,8 – 16) (Van den Boogaard và cs, 2011). Nồng độ TSH cao cũng là một mối nguy cơ của sảy thai. Đa số các nghiên cứu đều chọn những thai phụ bình giáp, nhưng nồng độ TSH nền ở

nhóm có kháng thể kháng giáp cao hơn so với nhóm chứng. Ngoài ra, tình trạng viêm giáp tự miễn có liên quan đến các bệnh lý tự miễn khác ví dụ lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng kháng phospholipid ở phụ nữ sẩy thai liên tiếp. Một giả thuyết khác là phản ứng chéo giữa TRAb và thụ thể của hCG. TRAbs được tìm thấy nhiều ở bệnh Graves, bệnh viêm giáp Hashimoto. TRAb ức chế LH và (LHCG) receptor ở hoàng thể làm giảm sản xuất oestrogen và progesterone – nội tiết giúp duy trì thai trong 3 tháng đầu thai kỳ.

### Quản lý và dự phòng sẩy thai

Hiện nay có hai hình thức quản lý phụ nữ có kháng thể kháng giáp là dùng levothyroxine và immunoglobulin tiêm tĩnh mạch. Sử dụng levothyroxine, hormone giáp tổng hợp, giúp giảm tỷ lệ sẩy thai vì viêm giáp tự miễn có thể dẫn đến suy giáp. Tuy nhiên đối với các thai phụ có nồng độ TSH < 2,5 IU/L, lợi ích của levothyroxine vẫn chưa được chứng minh. Một nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên vào năm 2016 cho thấy sử dụng levothyroxine giúp giảm tần suất sẩy thai ở các thai phụ có kháng thể kháng giáp (từ 14,9% xuống còn 11,6%), sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,11$ ) (Negro và cs, 2016). Tương tự một phân tích gộp cũng cho thấy tỷ lệ sẩy thai giảm không đáng kể ở nhóm thai phụ có kháng thể kháng giáp được sử dụng levothyroxine (Vissenberg và cs, 2012). Tuy nhiên, ATA không trực tiếp ủng hộ hoặc bác bỏ việc sử dụng levothyroxine ở các thai phụ bình giáp có kháng thể kháng giáp (Alexander và cs, 2017). Vì vậy, việc sử dụng levothyroxine ở thai phụ có kháng thể kháng giáp vẫn chưa được đồng thuận.

Trong trường hợp sẩy thai sớm và nghi nhiều do phản ứng tự miễn, có thể sử dụng liệu pháp immunoglobulin tiêm mạch. Cơ chế của immunoglobulin giúp giảm tế bào T helper type 1 (Th1), tăng tế bào T helper type 2 (Th2), cân bằng tỷ lệ Th1/Th2 như trong các thai kỳ bình thường (Yamada và cs, 2003). Trong một nghiên cứu so sánh trực tiếp levothyroxine và

immunoglobulin tiêm mạch, tỷ lệ sinh sống cao hơn ở nhóm sử dụng levothyroxine (lần lượt là 81,2% so với 54,5%,  $p < 0,05$ ). Đồng thời, ATA khuyến cáo không nên sử dụng immunoglobulin tiêm mạch ở các phụ nữ bình giáp có kháng thể kháng giáp và có tiền căn sẩy thai liên tiếp.

### VIÊM GIÁP TỰ MIỄN VÀ SINH NON

Sinh non được định nghĩa là trẻ được sinh ra trước tuần 37 của thai kỳ. Sinh non là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong chu sinh và tăng tần suất mắc bệnh về sau. Một số nguyên nhân dẫn đến sinh non là nhiễm trùng, thiếu máu hoặc xuất huyết bánh nhau hoặc do tử cung gò quá mức gây chuyển dạ. Trong đó, viêm giáp tự miễn đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ gây sinh non. Nghiên cứu đầu tiên của Glinoeer và cộng sự vào năm 1994 cho thấy các phụ nữ có kháng thể kháng giáp làm gia tăng nguy cơ sinh non hơn so với nhóm chứng (16% vs 8%;  $p < 0,005$ ). Một phân tích gộp vào năm 2011 cho thấy mối nguy cơ giữa viêm giáp tự miễn và tỷ lệ sinh non là (OR 2,07, KTC 95%, 1,17 – 3,68;  $p = 0,01$ ) (Thangaratnam và cs, 2011). Năm 2012, một nghiên cứu phân tích gộp khác phân tích nguy cơ sinh non ở nhóm thai phụ bình giáp có kháng thể kháng giáp tăng lên 1,98 lần so với nhóm không có kháng thể kháng giáp (He và cs, 2012). Cơ chế của hiện tượng này được lý giải là do tổn thương tuyến giáp của các tự kháng thể hoặc các yếu tố miễn dịch của cơ thể (Korevaar và cs, 2017).

### Quản lý nguy cơ sinh non

Hai thử nghiệm lâm sàng cho thấy levothyroxine giúp làm giảm nguy cơ sinh non ở các thai phụ bình giáp có kháng thể kháng giáp. Tuy nhiên, một nghiên cứu lấy mẫu ở những thai phụ có nồng độ TSH lên đến 10 mIU/L và nghiên cứu thứ hai cho thấy levothyroxine có tác dụng ở những thai phụ có nồng độ TSH > 4 mIU/L (Nazarpour và cs, 2017). Trong một thử nghiệm lâm sàng khác, dân số nghiên cứu là thai phụ có nồng độ < 2,5 mIU/L và có kháng thể kháng

giáp. Đối tượng tham gia được phân thành 2 nhóm: nhóm (1) dùng levothyroxine (0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mỗi ngày nếu nồng độ TSH 0,5 – 1,5 mIU/L và 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mỗi ngày nếu nồng độ TSH 1,5 – 2,5 mIU/L) và nhóm 2 không điều trị gì trong tam cá nguyệt 1, nhưng có thể dùng levothyroxine nếu TSH > 3 mIU/L. Kết quả nghiên cứu cho thấy việc điều trị levothyroxine không ảnh hưởng đến tỷ lệ sinh non.

### VIÊM GIÁP HẬU SẢN

Viêm giáp hậu sản là một tình trạng viêm giáp tự miễn xảy ra ở phụ nữ trong khoảng 6 – 12 tuần sau khi sinh. Tương tự như các loại viêm giáp khác, viêm giáp hậu sản có thể biểu hiện ở pha nhiễm độc giáp do sự phóng thích của các hormone giáp ở tuyến giáp và theo đó là pha suy giáp và sẽ duy trì ở tình trạng bình giáp cho đến hết năm đầu tiên trong thời kỳ hậu sản. Tình trạng viêm giáp trong thai kỳ là yếu tố tiên lượng khả năng có thể xuất hiện viêm giáp hậu sản. Phụ nữ xuất hiện kháng thể TPOAb sẽ tăng nguy cơ mắc viêm giáp hậu sản lên 5,7 lần (Nicholson và cs, 2006). Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa có một khuyến cáo về việc điều trị ở các trường hợp có viêm giáp hậu sản. Trong pha nhiễm độc giáp, bệnh nhân có thể được điều trị bằng thuốc  $\beta$  blockers khi thuốc kháng giáp không có tác dụng và ở pha suy giáp, levothyroxine có thể được chỉ định khi có triệu chứng. Sau đó, việc dùng levothyroxine có thể được xem xét và thai phụ được khuyến cáo nên đo nồng độ TSH mỗi năm vì tăng nguy cơ suy giáp mạn tính.

#### Điều trị, dự phòng viêm giáp hậu sản

Một số nghiên cứu đã được thực hiện nhằm tìm các biện pháp dự phòng viêm giáp hậu sản. Việc sử dụng levothyroxine hoặc iod trong suốt thai kỳ được báo cáo là không làm giảm nguy cơ viêm giáp hậu sản. Trong một nghiên cứu của Negro và cộng sự khi sử dụng selenium 200  $\mu\text{g}$  ở các thai phụ bình giáp có TPOAb (+) cho thấy có sự giảm rõ rệt nồng độ TPOAb so với nhóm chứng và trong thời kỳ hậu sản, nồng độ TPOAb tăng lại ở cả hai nhóm, tuy nhiên ở nhóm chứng

tăng gấp 2 lần so với nhóm dùng selenium. Selenium được sử dụng ở bệnh nhân viêm giáp tự miễn vì công dụng kháng viêm và chống oxy hóa, nhưng cần cân nhắc sử dụng vì tăng nguy cơ đái tháo đường ở các bệnh nhân dùng selenium (Stranges và cs, 2007). Các nghiên cứu đã cho thấy tác dụng của selenium đối với việc dự phòng tình trạng viêm giáp tự miễn nhưng chỉ định dùng thường quy trên các thai phụ vẫn chưa được khuyến cáo.

### KẾT LUẬN

- Mối tương quan giữa tình trạng viêm giáp tự miễn với sẩy thai và sinh non được ủng hộ bởi một vài bằng chứng cụ thể, nhưng cơ chế để giải thích các hiện tượng này vẫn chưa được rõ ràng.
- Một số tác giả kết luận nên tầm soát kháng thể kháng giáp trong thai kỳ vì tăng nguy cơ suy giáp, nhưng phác đồ hiện nay vẫn chưa rõ đồng tình hay phản đối quan điểm này.
- Việc sử dụng levothyroxine liều thấp ở phụ nữ bình giáp có kháng thể kháng giáp được ủng hộ.
- Trong tương lai cần có thêm nhiều nghiên cứu để hiểu rõ hơn về cơ chế, sinh lý bệnh và các biện pháp điều trị, dự phòng đúng đắn, kịp thời.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent G, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27: 315–89.
2. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum, *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 777–84.
3. Dussault JH, Letarte J, Guyda H, Laberge C. Lack of influence of thyroid antibodies on thyroid function in the newborn infant and on a mass screening program for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1980; 96: 385–89.
4. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 605–19.
5. Negro R, Schwartz A, Stagnaro Green A. Impact of levothyroxine in miscarriage and preterm delivery rates in first trimester thyroid antibody-positive women with TSH less than 2.5 mIU/L. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3685–90.
6. Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 360–73.
7. Glinoer D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 197–204.
8. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342: d2616.
9. He X, Wang P, Wang Z, He X, Xu D, Wang B. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 455–64.
10. Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ, et al. Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to human chorionic gonadotropin: two population-based prospective cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 69–77.