

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด (Congenital Hypothyroid)

คมศักดิ์ ศรีสัตยวงกร

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในทารก โดยส่วนใหญ่ภาวะนี้พบได้ตั้งแต่แรกคลอด และมีส่วนน้อยที่พบได้ภายหลัง ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดเกิดได้จากหลายสาเหตุซึ่งต้องอาศัยการวินิจฉัยเพื่อนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้อง เพื่อป้องกันภาวะบกพร่องทางสติปัญญาที่อาจจะเกิดขึ้น โดยก่อนที่จะสามารถเข้าใจการวินิจฉัยแยกโรคและการรักษาภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด ต้องมีความเข้าใจเกี่ยวกับภาวะปกติของการพัฒนาของต่อมไทรอยด์ในทารกก่อน^{1,2}

ภาวะปกติของการพัฒนาของต่อมไทรอยด์

ทารกในครรภ์ที่มีการเจริญเติบโตจะมีการพัฒนาของต่อมไทรอยด์โดยมีกระบวนการสำคัญอยู่ 2 ขั้นตอน คือ กระบวนการสร้างต่อมไทรอยด์ และกระบวนการสร้างและหลั่งไทรอยด์ฮอร์โมน^{3,4}

1. กระบวนการสร้างต่อมไทรอยด์ กระบวนการนี้เริ่มต้นตั้งแต่ทารกในครรภ์ โดยระยะแรกทารกในครรภ์จะมีการพัฒนาของต่อมไทรอยด์ตั้งแต่อายุครรภ์ประมาณ 2 สัปดาห์ โดยต่อมไทรอยด์จะเจริญมาจากส่วนของ primitive pharyngeal pouch และ 4th pharyngeal pouch โดยอาศัย thyroid transcription factor ได้แก่ *NKX2.1*, *FOXE1*, *NKX2.5* และ *PAX8*

2. กระบวนการสร้างและหลั่งไทรอยด์ฮอร์โมน กระบวนการนี้เริ่มต้นเมื่อทารกในครรภ์สามารถสร้างต่อมไทรอยด์ได้แล้ว ซึ่งต่อมไทรอยด์ของทารกสามารถมีการหลั่งของฮอร์โมนได้เองและไทรอยด์ฮอร์โมนอีกส่วนหนึ่งจะได้มาจากมารดาผ่านรก โดยกระบวนการสร้างและหลั่งไทรอยด์ฮอร์โมน มีดังนี้

- a. การทำงานของต่อมไทรอยด์ถูกควบคุมโดย hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPT) โดยเริ่มต้นจากสมองส่วนไฮโปทาลามัส (hypothalamus) หลั่ง thyrotrophin-releasing hormone (TRH) มากระตุ้นต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary gland) ให้หลั่ง thyroid-stimulating hormone (TSH) และ TSH ก็จับตัวกับ TSH receptor (TSHR) ที่ต่อมไทรอยด์เพื่อกระตุ้นให้เกิดการสร้าง thyroglobulin
- b. ต่อมไทรอยด์ยังมีการดูดซึมไอโอดีน (iodine trapping) โดยผ่าน sodium iodide symporter (NIS) และใช้โปรตีน pendrin ดูดซึมเข้าสู่บริเวณ colloid
- c. เมื่อมีการสร้าง thyroglobulin และการดูดซึมไอโอดีนแล้ว สารทั้งสองตัวจะเกิดกระบวนการ oxidation และ organification ให้มีการสร้างเป็น monoiodotyrosine (MIT) และ diiodotyrosine (DIT) โดยอาศัยเอนไซม์ thyroperoxidase (TPO) และ hydrogen peroxide (H_2O_2)
- d. สารสองตัว คือ MIT และ DIT จะมีการรวมตัวกัน โดย MIT รวมกับ DIT จะกลายเป็น T3 และ DIT รวมกับ DIT จะกลายเป็น T4 โดยการรวมตัวกันยังต้องอาศัยเอนไซม์ TPO เป็นตัวช่วย
- e. เมื่อเกิดการสร้าง T3 และ T4 แล้วจะถูกส่งออกมายังกระแสเลือดโดยผ่านช่องที่ชื่อว่า MCT8 และมีการดูดไอโอดีนกลับ (iodine recycling) โดย iodotyrosine dehalogenase 1 (DEHAL1) เพื่อนำไอโอดีนกลับไปใช้ใหม่
- f. เมื่อ T3 และ T4 หลั่งออกมาในกระแสเลือดจะจับกับโปรตีนส่วนใหญ่ที่ชื่อว่า thyroid binding globulin (TBG) และออกฤทธิ์ได้โดยเปลี่ยนเป็น free form

วิธีการคัดกรองภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิดในการกแรกเกิด (Neonatal TSH screening)⁵

ในประเทศไทยทารกแรกเกิดจะได้รับการตรวจคัดกรองภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิด โดยการเจาะเลือดที่ส้นเท้าใส่กระดาษกรอง (dried blood spot, DBS) ในช่วงอายุประมาณ 48-72 ชั่วโมงหลังคลอด โดยการคัดกรองของประเทศไทยจะทำการตรวจระดับ TSH เพียงตัวเดียว ส่งตรวจที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ หากระดับ TSH มากกว่า 25 mU/L จะถือว่าผลคัดกรองผิดปกติ (positive screening) แต่ในบางโรงพยาบาล จะใช้การคัดกรองด้วยวิธีที่ต่างกัน จึงอาจใช้ระดับ TSH ที่ไม่เท่ากัน

ในบางกรณีแนะนำให้มีการคัดกรองครั้งที่สอง (second TSH screening) ในกลุ่มทารกที่มีความเสี่ยงดังต่อไปนี้

- ทารกคลอดก่อนกำหนด อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์
- ทารกที่ป่วยหลังจากคลอด

- ทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม
- ครรภ์แฝด

ขั้นตอนในการวินิจฉัยแยกโรคของการที่ผลคัดกรองฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติ

1. การซักประวัติและตรวจร่างกาย
2. การตรวจทางรังสีวิทยา
3. การวินิจฉัยแยกโรค
4. การรักษา

1. การซักประวัติและตรวจร่างกาย

1.1 ตรวจสอบเวลาในการตรวจคัดกรอง (TSH screening) ว่าเจาะเลือดที่อายุ 48-72 ชั่วโมงหลังคลอดจริงหรือไม่

1.2 การซักประวัติและตรวจร่างกาย

- ประวัติโรคประจำตัวของมารดา โรคไทรอยด์ของมารดา ประวัติรับประทานยาต้านไทรอยด์ระหว่างตั้งครรภ์หรือไม่
- ประวัติระหว่างคลอดและหลังคลอด เช่น เด็กทารกได้รับการทา povidone iodine เป็นจำนวนมากหรือไม่
- อาการของทารก มีอาการของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนหรือไม่ เช่น ตัวเหลืองนาน นอนเยอะ ท้องผูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง สะดือจูน (ตารางที่ 1)
- ตรวจร่างกายทารกว่ามีความผิดปกติของอาการบางอย่างหรือไม่ เช่น มีผมหิดปกติ ปากแหว่ง เพดานโหว่ หรือมีภาวะคอโต (goiter)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เจาะเลือดตรวจค่า FT4 และ TSH ในทารกทุกรายที่มีประวัติ positive screening และเทียบกับค่าปกติตามอายุ (ตารางที่ 2 และ 3) ในรายที่สามารถส่ง thyroglobulin เพิ่มเติมได้อาจจะพิจารณาส่งเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค

2. การตรวจทางรังสีวิทยา

ในสถานที่ที่ไม่สามารถทำได้หรือมีข้อจำกัด อาจจะไม่มีความจำเป็นต้องส่งตรวจทันที

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนในช่วงอายุต่าง ๆ

ทารกแรกคลอด	ทารกหลังคลอด 1 เดือนแรก	ทารกอายุ 1-3 เดือน
ตัวเหลืองนาน	หายใจเหนื่อย	ลิ้นจุกปาก
บวม	ท้องผูก	ท้องผูก
ทานนมน้อยลง	เซื่องช้า	สะดือจุ่น
อุณหภูมिर่างกายต่ำ	ตัวลาย	บวมทั้งตัว
ท้องโต	ซีมลง	
กระหม่อมหลังเปิดกว้าง		

ตารางที่ 2 ค่าปกติตามอายุของ free thyroxine (FT₄) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6 และ 7)

อายุ	ค่าปกติของ FT ₄ (ng/dL)
แรกเกิดครบกำหนด - 4 วัน	0.9-4.4
5-14 วัน	1.1-3.2
15-30 วัน	0.7-2.5
1-11 เดือน	0.9-1.7
1-18 ปี	0.9-1.4

ตารางที่ 3 ค่าปกติตามอายุของ thyroid-stimulating hormone (TSH)

อายุ	ค่าปกติของ TSH (mU/L)
แรกเกิดครบกำหนด	2.4-24.0
1 วัน	1.9-17.6
2 วัน	1.4-13.1
3 วัน	0.9-9.7
4 วัน - 5 เดือน	0.7-4.8
6 เดือน - 13 ปี	0.7-4.2
14-18 ปี	0.5-3.4

2.1 อัลตราซาวนด์ต่อมไทรอยด์

เป็นเครื่องมือที่มีความสำคัญในการช่วยหาสาเหตุของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดได้อย่างรวดเร็ว เพื่อดูลักษณะของต่อมไทรอยด์ว่าเป็นอย่างไร โดยต้องอาศัยรังสีแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญในการดูเพื่อประเมินลักษณะต่อมไทรอยด์ว่ามีการพัฒนาอย่างสมบูรณ์หรือไม่

2.2 การตรวจสแกนต่อมไทรอยด์ (Thyroid scan)

เป็นเครื่องมืออีกชนิดที่ช่วยหาสาเหตุของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด โดยการใช้สารรังสี technetium-99m สแกนเพื่อดูลักษณะของต่อมไทรอยด์ และต่อมไทรอยด์ที่เจริญอยู่ผิดที่ (ectopic thyroid) เช่น lingual thyroid

2.3 Perchlorate discharge test

เป็นการตรวจที่ช่วยวินิจฉัยในกรณีที่สงสัยภาวะที่มีต่อมไทรอยด์ปกติแต่ไม่สามารถสร้างไทรอยด์ฮอร์โมนได้ (thyroid dyshormonogenesis) โดยการตรวจวิธีนี้จะช่วยดูการดูดซึม perchlorate เมื่อเทียบกับ iodine ในกรณีที่สงสัยภาวะ dyshormonogenesis หลังสแกนจะพบว่าความเข้มข้นของสารรังสีจะลดลงมากกว่าร้อยละ 10

3. การวินิจฉัยแยกโรค

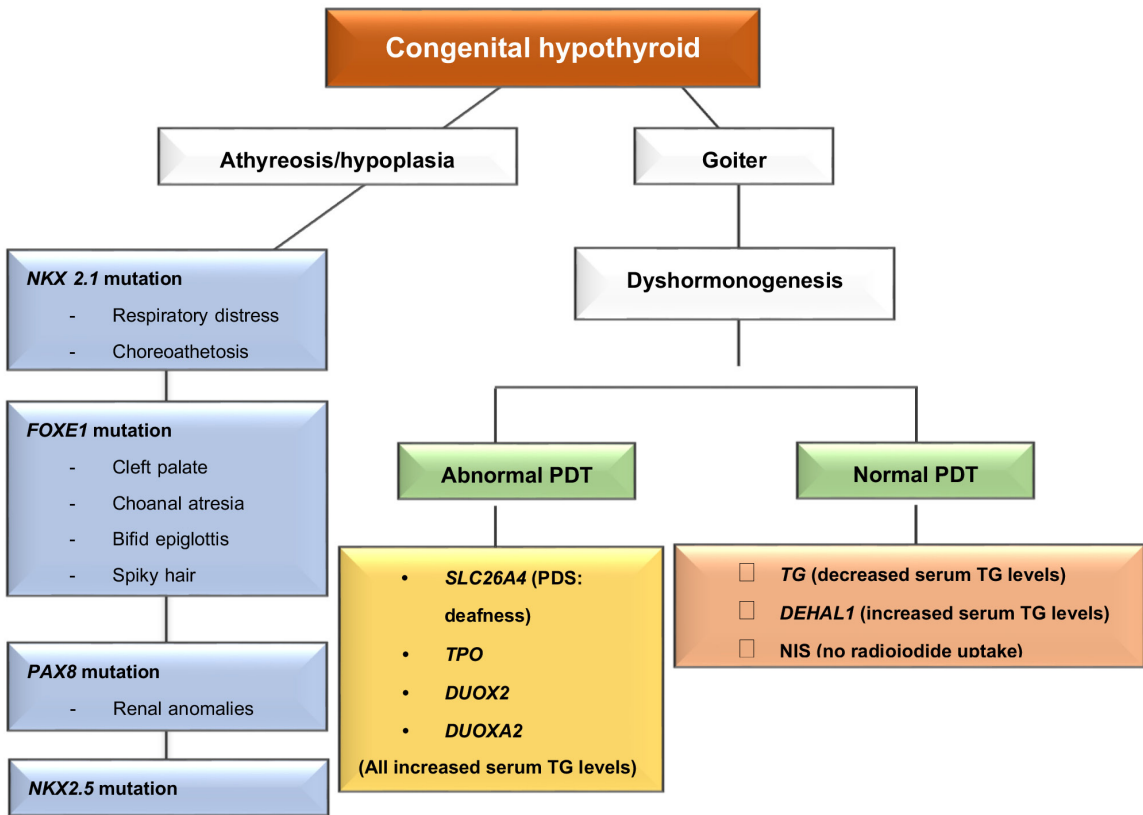
หลังจากได้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลตรวจทางรังสีวิทยาข้างต้นแล้ว จะสามารถวินิจฉัยแยกโรคของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดต่อได้ (แผนภูมิที่ 1)

3.1 เมื่อพบภาวะต่อมไทรอยด์สร้างไม่สมบูรณ์หรือไม่สร้างเลย (thyroid dysgenesis) ให้ดูลักษณะของภาวะร่วมต่าง ๆ ที่อาจพบร่วมกันได้ ตัวอย่างภาวะร่วมและความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้อง ดังแสดงในตารางที่ 4 ซึ่งหากไม่พบภาวะร่วมเหล่านี้ อาจจะเป็นจากที่ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัดในปัจจุบัน

3.2 เมื่อพบภาวะต่อมไทรอยด์สร้างได้สมบูรณ์แต่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ร่วมด้วย ให้ดูลักษณะของผู้ป่วยต่อว่ามีคอพอกร่วมด้วยหรือไม่ และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมด้วย perchlorate discharge test เพื่อวินิจฉัยแยกโรคต่อ

- ถ้าพบว่า normal perchlorate discharge test ให้คิดถึงความผิดปกติของ thyroglobulin (TG), DEHAL1 และ sodium iodide symporter (NIS)
- ถ้าพบว่า abnormal perchlorate discharge test ให้คิดถึงความผิดปกติของ pendrin, thyroperoxidase และการกลายพันธุ์ของ *DUOX2* และ *DUOXA2*

ตัวอย่างภาวะที่มีต่อมไทรอยด์ปกติแต่ไม่สามารถสร้างไทรอยด์ฮอร์โมนได้ (thyroid dyshormonogenesis) ที่เกิดจากความผิดปกติของยีน ดังแสดงในตารางที่ 5



PDT, perchlorate discharge test; PDS, Pendred syndrome

แผนภูมิที่ 1 การวินิจฉัยแยกโรคภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด

ตารางที่ 4 ตัวอย่างความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับ thyroid dysgenesis (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8 และ 9)

ความผิดปกติของยีน	ลักษณะอาการ
<i>FOX E1</i>	Cleft palate, bifid epiglottis, choanal atresia, spiky hair (Bamforth-Lazarus syndrome)
<i>NKX2-1</i>	Interstitial lung disease, chorea
<i>NKX2-5</i>	Congenital heart disease
<i>PAX8</i>	Urogenital abnormalities
<i>JAG1</i>	Alagille syndrome (variable liver, heart, eye, skeletal, facial defects), congenital heart disease
<i>GLIS3</i>	Neonatal diabetes mellitus, developmental delay, congenital glaucoma, hepatic fibrosis, polycystic kidneys

ตารางที่ 5 ตัวอย่างความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับ thyroid dyshormonogenesis (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10 และ 11)

ความผิดปกติของยีน	ลักษณะอาการ
<i>SLC5A5 (NIS)</i>	- Hypothyroidism with goiter
<i>SLC26A4 (PDS)</i>	- Congenital bilateral sensory neural hearing loss - Goiter (develops in childhood) - Mild hypothyroidism (often miss from newborn screening)
<i>TG</i>	- Euthyroid to severe hypothyroidism - Congenital goiter or develop goiter soon after birth
<i>TPO</i>	- Severe hypothyroidism - Congenital goiter
<i>DUOX2</i>	- Hypothyroidism with goiter
<i>DUOXA2</i>	- Hypothyroidism with goiter
<i>DEHAL1</i>	- Normal thyroid function in newborn screening - Goiter and excessive urinary DIT/MIT

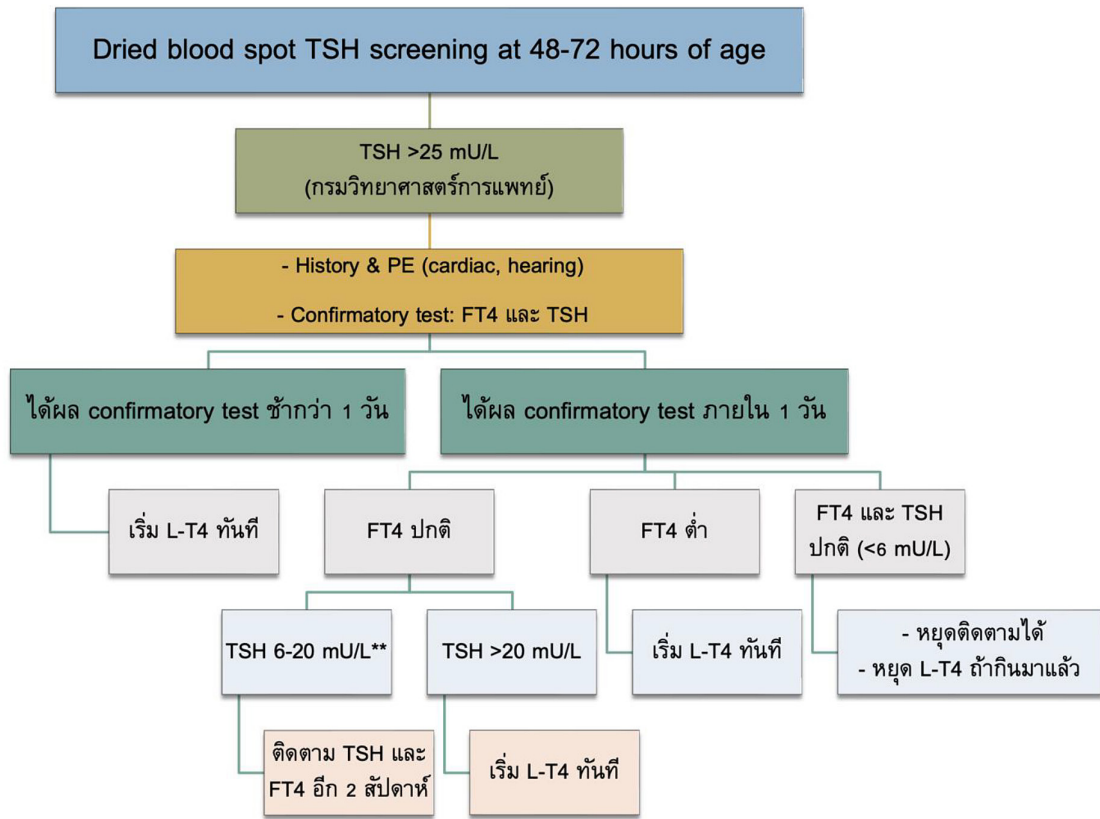
DIT, diiodotyrosine; MIT, monoiodotyrosine; NIS, sodium iodide symporter; PDS, Pendred syndrome

4. การรักษา

การรักษาภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด ให้การรักษาด้วยยา levothyroxine (L-T₄) โดยการเริ่มรักษาขึ้นกับระดับ FT₄ และ TSH จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 6) (แผนภูมิที่ 2) แนะนำให้ยา L-T₄ ในรูปแบบของยาเม็ด ไม่ใช่ในรูปแบบยาน้ำ แนะนำรับประทานยาตอนท้องว่างและหลีกเลี่ยงการรับประทานร่วมกับนม ไฟเบอร์ แคลเซียม และธาตุเหล็ก

ขนาดของยา L-T₄ ที่ใช้ในการรักษาขึ้นกับระดับ FT₄ ตั้งต้น ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3 จากนั้นตรวจติดตามดังนี้

- ตรวจติดตามครั้งแรก ภายใน 1-2 สัปดาห์ และทุก 2 สัปดาห์ จนกว่าระดับ TSH ปกติ
- อายุ 1 ปีแรก : ตรวจติดตามทุก 1-3 เดือน
- อายุ 1-3 ปี : ตรวจติดตามทุก 2-4 เดือน
- กรณีปรับขนาดหรือเปลี่ยนยี่ห้อยา : ตรวจติดตามที่ 4-6 สัปดาห์หลังปรับยา
- เป้าหมาย : ระดับ TSH ปกติ และ FT₄ อยู่ในช่วงระดับบน (upper half) ของค่าปกติตามอายุ



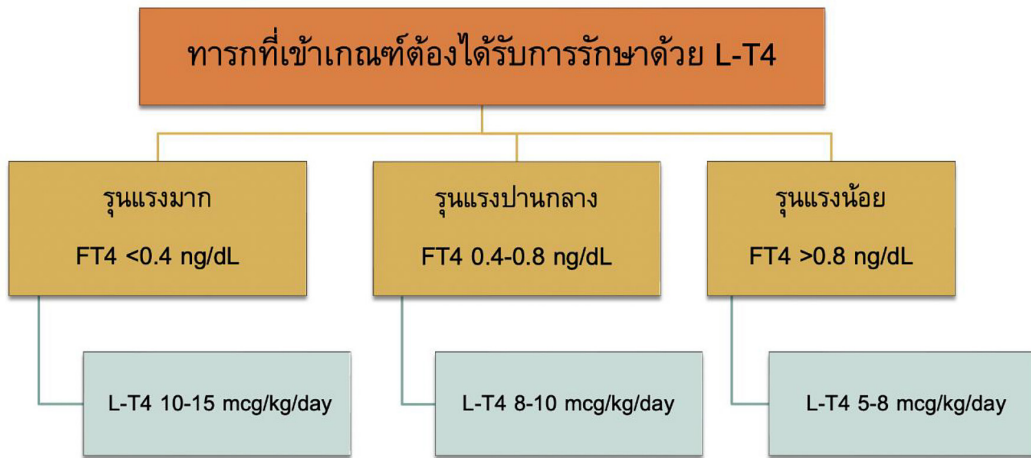
TSH, thyroid-stimulating hormone; FT4, free thyroxine; L-T4, levothyroxine

แผนภูมิที่ 2 การรักษาภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5)

ตารางที่ 6 การรักษาภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ		การรักษา
FT ₄ (ng/dL)	TSH (mU/L)	
ต่ำ	ทุกค่า	เริ่มยา levothyroxine (L-T4) ทันที
ทุกค่า	>20	เริ่มยา L-T4 ทันที
ปกติ	6-20	พิจารณาร่วมกับผู้ปกครอง ดังนี้ - เริ่มยา L-T4 ทันที หรือ - รออีก 2 สัปดาห์ ตรวจ TSH และ FT ₄ ซ้ำ - Thyroid imaging*
ปกติ	<6	ไม่ต้องติดตาม

*พิจารณาตรวจในสถาบันที่สามารถตรวจได้



แผนภูมิที่ 3 ขนาดยา levothyroxine (L-T4) ที่ใช้ในการรักษา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5)

ระยะเวลาในการรักษาภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด ให้รักษานานอย่างน้อย 3 ปี และประเมินซ้ำในผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาในระหว่างการรักษา และในผู้ป่วยที่ไม่พบความผิดปกติของต่อมไทรอยด์หรือความผิดปกติทางพันธุกรรม สามารถลองหยุดยาได้

สรุป

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดเป็นภาวะที่มีความจำเป็นต้องรีบให้การรักษาอย่างถูกวิธี เนื่องจากส่งผลต่อชีวิตของผู้ป่วยโดยเฉพาะด้านพัฒนาการ การรักษาภาวะนี้ต้องอาศัยการรักษาเบื้องต้นโดยกุมารแพทย์อย่างถูกต้องและรวดเร็วซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีการเจริญเติบโตทั้งทางร่างกายและจิตใจใกล้เคียงปกติมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. Eur J Endocrinol 2004; 151 Suppl 3: U25-37.
2. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JG, Jefferies C, et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3155-60.
3. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 2014; 94: 355-82.
4. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest 2012; 122: 3035-43.

5. สมาคมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษา Congenital Hypothyroidism 2564[เข้าถึงเมื่อ 1 มิถุนายน 2566]. เข้าถึงได้จาก https://thaipedendo.org/wp-content/uploads/2021/02/Congenital-hypothyroidism_Guideline_TSPE2021_WATERMARK.pdf
6. Bailey D, Colantonio D, Kyriakopoulou L, Cohen AH, Chan MK, Armbruster D, et al. Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood: establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from the CALIPER cohort. Clin Chem 2013; 59: 1393-405.
7. Lem AJ, de Rijke YB, van Toor H, de Ridder MA, Visser TJ, Hokken-Koelega AC. Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3170-8.
8. Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. Endocr Dev 2014; 26: 60-78.
9. Wang F, Liu C, Jia X, Liu X, Xu Y, Yan S, et al. Next-generation sequencing of NKX2.1, FOXE1, PAX8, NKX2.5, and TSHR in 100 Chinese patients with congenital hypothyroidism and athyreosis. Clin Chim Acta 2017; 470: 36-41.
10. Park KJ, Park HK, Kim YJ, Lee KR, Park JH, Park JH, et al. DUOX2 Mutations Are Frequently Associated With Congenital Hypothyroidism in the Korean Population. Ann Lab Med 2016; 36: 145-53.
11. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. Curr Opin Pediatr 2011; 23: 421-8.

