



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์
ศิริราชพยาบาล



Siriraj
International Conference
in Medicine and Public Health

เวชศาสตร์ทันยุค 2566

บทที่ 2

INFORMATION
INNOVATION
INTEGRATION

ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์

กองบรรณาธิการ

คณะกรรมการฝ่ายจัดทำหนังสือเวชศาสตร์ทันยุค 2566

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

02

ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ Thyroid Disorders

อรสุดา เลิศบรรณพงษ์

บทนำ

ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ (thyroid disorders) เป็นความผิดปกติทางระบบต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยในเด็ก สาเหตุที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิดและภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิดเป็นสาเหตุของปัญญาอ่อนที่สามารถป้องกันได้ถ้าให้การวินิจฉัยและเริ่มการรักษาตั้งแต่ระยะแรก ส่วนภาวะไทรอยด์เป็นพิษทำให้มีผลกระทบด้านลบต่อการทำงานของระบบต่าง ๆ ดังนั้น จำเป็นอย่างยิ่งที่แพทย์ทั่วไปและกุมารแพทย์ต้องรู้แนวทางการวินิจฉัย การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อสืบค้นหาสาเหตุ และให้การรักษาอย่างรวดเร็วและเหมาะสม

สรีรวิทยาของการพัฒนาและการทำงานของต่อมไทรอยด์⁽¹⁾

ต่อมไทรอยด์สร้างมาจากเนื้อเยื่อ foregut บริเวณโคนลิ้น จากนั้นเคลื่อนมาอยู่ที่ด้านหน้าตรงกลางของลำคอใต้ต่อกระดูกอ่อนไทรอยด์ การทำงานของต่อมไทรอยด์อยู่ภายใต้การควบคุมของ hypothalamic-pituitary-thyroid axis โดยเริ่มจากสมองส่วน hypothalamus สร้าง thyrotropin-releasing hormone (TRH) มากระตุ้นต่อมใต้สมอง (pituitary gland) ให้สร้าง thyroid-stimulating hormone (TSH) เพื่อมากระตุ้นต่อมไทรอยด์ให้สร้างฮอร์โมนไทรอยด์ การสร้างฮอร์โมนไทรอยด์เริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ประมาณ 10-12 สัปดาห์ ภายหลังจากคลอดระดับ TSH จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 30 นาที (TSH surge) มีผลทำให้ระดับฮอร์โมนไทรอยด์เพิ่มขึ้นตามไปด้วย ระดับ TSH จะลดลงจนถึงค่าปกติของทารกแรกเกิดภายในเวลา 2-5 วัน

การสร้างและการหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์ มีขั้นตอนดังต่อไปนี้

1) **Iodide trapping** คือ การนำ iodide (I^-) เข้ามาใน follicular cell ผ่าน sodium-iodide symporter (NIS) ที่เยื่อหุ้มส่วน basolateral จากนั้น iodide (I^-) แพร่และถูกขนส่งผ่านโปรตีน pendrin ไปยังเยื่อหุ้มส่วน apical

2) **Oxidation** คือ การเปลี่ยน iodide (I^-) เป็น iodine (I_2) โดยเอนไซม์ thyroid peroxidase

3) **Organification** คือ การรวมกันของ iodine (I_2) กับ tyrosine residues ของโปรตีน thyroglobulin สร้างเป็น diiodotyrosine (DIT) และ monoiodotyrosine (MIT)

4) **Coupling** คือ การจับคู่กันของโมเลกุล DIT และ MIT เพื่อสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ thyroxine (T_4) และ triiodothyronine (T_3) ทั้ง T_4 และ T_3 จะไปจับกับโปรตีน thyroglobulin และถูกเก็บไว้ใน colloid ของไทรอยด์ follicles โดยจะถูกนำมาใช้เมื่อมี TSH มากกระตุ้น

5) **Endocytosis และ proteolysis** คือ การ endocytosis ของ colloid droplet เข้าไปใน follicular cell จากนั้นโปรตีน thyroglobulin ที่มีฮอร์โมนไทรอยด์จับอยู่จะถูกย่อยด้วยเอนไซม์ protease ทำให้เกิด T_4 , T_3 , MIT และ DIT โดย T_4 และ T_3 จะถูกปล่อยเข้าสู่กระแสเลือด ในขณะที่ MIT และ DIT จะผ่านเข้าสู่กระบวนการ deiodination

6) **Deiodination** คือ การแยก iodine (I_2) ออกจากโมเลกุลของ MIT และ DIT ด้วยเอนไซม์ iodotyrosine deiodinase (DEHAL) เพื่อนำ iodide (I^-) และ tyrosine กลับมาใช้ในกระบวนการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์อีกครั้ง

ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ที่พบบ่อย

ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ที่พบบ่อยมี 2 ภาวะ คือ ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิดและภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

● ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิด (congenital hypothyroidism; CH)

ความสำคัญและอุบัติการณ์

ฮอร์โมนไทรอยด์มีความสำคัญต่อกระบวนการสร้างและสลายพลังงาน การควบคุมอุณหภูมิ การเติบโตของร่างกาย และการพัฒนาของสมอง CH เป็นภาวะทางระบบต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยในเด็กและเป็นสาเหตุของปัญญาอ่อนที่สามารถป้องกันได้ ดังนั้นการคัดกรองจึงมีความสำคัญเพื่อการวินิจฉัยและการรักษาที่รวดเร็ว อุบัติการณ์ของภาวะ CH เดิมพบประมาณ 1:4,000 ปัจจุบันพบเพิ่มขึ้นเป็น 1:2,000 เนื่องจากค่าที่ใช้เป็นจุดตัดในการคัดกรองของ TSH ลดลง⁽²⁾ และมีการคัดกรอง CH ที่แพร่หลายมากขึ้น อุบัติการณ์ของภาวะ CH ในประเทศไทยคือ 1:3,314⁽³⁾

สาเหตุ

CH แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

- 1) ชนิดปฐมภูมิ (primary CH) เกิดจากความผิดปกติของต่อมไทรอยด์
- 2) ชนิดทุติยภูมิ/ตติยภูมิ (secondary/tertiary or central CH)⁽²⁾ เกิดจากความผิดปกติของต่อมใต้สมองหรือ hypothalamus

นอกจากนี้ ผู้ป่วยบางรายอาจจะมี CH แบบชั่วคราว ซึ่งสาเหตุและการรักษาจะแตกต่างกัน ในบทย่อยนี้จะกล่าวถึงภาวะที่พบบ่อยและมีความสำคัญเท่านั้น

ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิดชนิดปฐมภูมิ

- 1) ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ (thyroid dysgenesis)

เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คือร้อยละ 85 ของ primary CH⁽⁴⁾ เกิดจากต่อมไทรอยด์อยู่ผิดที่ (ectopic thyroid gland) ไม่มีต่อมไทรอยด์ (thyroid gland aplasia) หรือต่อมไทรอยด์มีขนาดเล็ก (thyroid gland hypoplasia) ส่วนใหญ่เป็น sporadic มีส่วนน้อยประมาณร้อยละ 2 ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการสร้างต่อมไทรอยด์ ซึ่งมักพบความผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย เช่น ยีน NK2 homeobox 1 (*NKX2.1*) มี respiratory distress syndrome และ choreoathetosis ยีน forkhead box E1 (*FOXE1*) มีเพดานโหว่ choanal atresia และ kinky hair ยีน paired box gene 8 (*PAX-8*) มีความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะ ยีน GLI-similar3 (*GLIS3*) มีต่อหินแต่กำเนิด หูหนวก และความผิดปกติของตับอ่อน ผู้ป่วยจะมี TSH สูง และ free thyroxine (FT₄) ต่ำ

- 2) ความผิดปกติของกระบวนการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ (dyshormonogenesis)⁽⁵⁾

เป็นสาเหตุร้อยละ 15 ของ primary CH เกิดจากต่อมไทรอยด์อยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม แต่มีการกลายพันธุ์ของยีนที่มีส่วนเกี่ยวข้องในกระบวนการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ ตัวอย่างความผิดปกติของยีนที่ทำให้มีภาวะนั้นมีดังนี้

- ยีน *SLC5A5* ทำหน้าที่ควบคุมการสร้าง sodium-iodide symporter การกลายพันธุ์ของยีนนี้ทำให้มีความผิดปกติของกระบวนการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ในขั้นตอน iodide trapping
- ยีน thyroglobulin (*TG*) ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างโปรตีน thyroglobulin การกลายพันธุ์ของยีนนี้ทำให้มีความผิดปกติของการสร้างโปรตีน thyroglobulin ซึ่งเป็นสารตั้งต้นที่สำคัญในขั้นตอน organification
- ยีน *SLC26A4* ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างโปรตีน pendrin ที่ถูกสร้างขึ้นที่ต่อมไทรอยด์และหูชั้นใน ส่วน cochlear การกลายพันธุ์ของยีนนี้ทำให้มีความผิดปกติของกระบวนการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ ร่วมกับหูหนวกแบบ sensory เรียกกุ่มอาการนี้ว่า Pendred syndrome
- ยีน thyroid peroxidase (*TPO*) ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ thyroid peroxidase การกลายพันธุ์ของยีนนี้ทำให้มีความผิดปกติของกระบวนการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ในขั้นตอน organification

- ยีน dual oxidase 2/dual oxidase maturation factor 2 (*DUOX2/DUOXA2*) ทำหน้าที่ควบคุมการสร้าง hydrogen peroxide (H_2O_2) การกลายพันธุ์ของยีนนี้ทำให้มีความผิดปกติของกระบวนการ oxidation ของ iodide ไปเป็น iodine

- ยีน dehalogenase (*DHAL1*) ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ iodotyrosine deiodinase การกลายพันธุ์ของยีนนี้ทำให้มีความผิดปกติในการแยก iodide ออกจาก MIT และ DIT

ผู้ป่วยจะมี TSH สูง และ FT_4 ต่ำ ระดับ thyroglobulin ส่วนใหญ่จะปกติหรือเพิ่มขึ้น ยกเว้นภาวะที่มีความผิดปกติของการสร้างโปรตีน thyroglobulin ระดับ thyroglobulin จะต่ำมาก thyroid imaging จะพบต่อมไทรอยด์มีขนาดปกติหรือใหญ่กว่าปกติได้ หากตรวจไม่พบต่อมไทรอยด์จาก thyroid scan แต่พบจาก ultrasound ต่อมไทรอยด์ แสดงว่ามีความผิดปกติของ sodium-iodide symporter หรือ TSH receptor ได้รับ TSH receptor-blocking antibody (TRBAbs) จากมารดา หรือ ได้รับการรักษาด้วยยา thyroxine มาแล้วนานกว่า 7 วัน ในรายที่มีภาวะ dysmorphogenesis แนะนำให้ตรวจ perchlorate discharge test ด้วย ซึ่งจะพบความผิดปกติในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ ยีน *SLC26A4* ยีน *TPO* และ ยีน *DUOX2/DUOXA2*

ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิดชนิดทุติยภูมิ/ตติยภูมิ

ภาวะนี้มีอุบัติการณ์ 1:25,000 ถึง 1:50,000⁽⁴⁾ มักพบร่วมกับการขาดฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองชนิดอื่น ๆ ด้วย เช่น การกลายพันธุ์ของยีน *PIT-1* ทำให้มีการขาด TSH, growth hormone และ prolactin การกลายพันธุ์ของยีน *PROP-1* ทำให้มีการขาด TSH, growth hormone, prolactin, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) และ/หรือ adrenocorticotrophic hormone (ACTH) การกลายพันธุ์ของยีน *HESX1* ทำให้มีการขาด TSH, growth hormone, prolactin และ ACTH ร่วมกับ optic nerve hypoplasia เรียกกลุ่มอาการนี้ว่า septo-optic dysplasia syndrome ควรนึกถึงภาวะนี้ในทารกที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำที่คงอยู่นาน (persistent hypoglycemia) ทารกที่มีภาวะเหลืองนาน (prolong jaundice) ทารกเพศชายที่มีองคชาติเล็ก (micropenis) ทารกที่มีปากแหว่งเพดานโหว่ ไม่มี corpus callosum/septum pellucidum หรือมี optic nerve hypoplasia ผู้ป่วยจะมีระดับ TSH ต่ำหรือปกติ และ FT_4 ต่ำ

ภาวะนี้อาจเกิดจากการขาด TSH (ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *TSHB* ที่กำหนดการสร้างโปรตีน *TSH β -subunit*) หรือ TRH (ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *TRH* หรือ *TRHR* ที่กำหนดการสร้างฮอร์โมน TRH และโปรตีน TRH receptor ตามลำดับ) แต่การขาด TSH หรือ TRH เพียงชนิดเดียวพบได้น้อยมาก

ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิดแบบชั่วคราว^(2,4)

ภาวะนี้ต้องการการรักษาในช่วงวัยแรกเกิด แต่ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาตลอดชีวิต มีสาเหตุต่าง ๆ ดังนี้