

โรคต่อมไร้ท่อ ที่พบบ่อยในเด็กและวัยรุ่น

Common Endocrine Problems
in Children and Adolescents

EP.1



รศ.ดร.นพ.วิจิต
พญ.ฉันท์สุดา

สุพรศิลป์ชัย
พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี

รศ.พญ.ธนินี
นพ.คมศักดิ์

สหกิจรุ่งเรือง
ศรีลิษณกร

สาขาต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Content



บทที่ 1	ความสูงผิดปกติ (Abnormal stature)	4
บทที่ 2	ความผิดปกติของการเข้าวัยรุ่น (Abnormal puberty)	16
	ภาวะเข้าวัยหนุ่มสาวก่อนวัย (Precocious puberty)	20
	ภาวะเข้าวัยหนุ่มสาวช้า (Delayed Puberty)	32
บทที่ 3	ความผิดปกติของไทรอยด์ (Thyroid disorders)	44
	โรคไทรอยด์เป็นพิษ (Hyperthyroidism)	44
	โรคพร่องไทรอยด์ที่เกิดภายหลัง (Acquired hypothyroidism)	48
	โรคพร่องไทรอยด์แต่กำเนิด (Congenital hypothyroidism)	51
	ภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษวิกฤต (Thyroid storm หรือ thyroid crisis)	56

บทที่ 4

โรคเบาหวาน

(Diabetes Mellitus)

64

โรคเบาหวาน ชนิดที่ 1

(Type 1 Diabetes)

64

โรคเบาหวาน ชนิดที่ 2

(Type 2 Diabetes)

77

บทที่ 5

โรคอ้วนและภาวะลงพุง

(Obesity and metabolic syndrome)

88



บทที่ 1

ความสูงผิดปกติ (Abnormal stature)



วิชิต สุพรรณชัย

คำจำกัดความและระบาดวิทยา

การเจริญเติบโตที่ผิดปกติในเด็กทั้งตัวเตี้ย (short stature) และตัวสูง (tall stature) พบได้บ่อย โดยเฉพาะตัวเตี้ยพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 5-10^{1, 2} กุมารแพทย์หรือแพทย์ทั่วไปจึงควรมีความสามารถให้การดูแลเด็กเหล่านี้ในเบื้องต้นได้อย่างเหมาะสม ถึงแม้ว่ามากกว่าร้อยละ 65 ของเด็กตัวเตี้ยที่ถูกส่งต่อมายังคลินิกต่อมไร้ท่อตรวจไม่พบความผิดปกติใดๆ^(2, 3) โดยสาเหตุของตัวเตี้ยที่พบได้บ่อยและมีการดูแลรักษาจำเพาะคือโรคพร่องฮอร์โมนเติบโต (growth hormone deficiency; GHD) ซึ่งมีอุบัติการณ์ประมาณ 1:3,500 ทั้งชนิดที่เกิดจากความผิดปกติแต่กำเนิดของโครงสร้างของต่อมใต้สมองเช่น septo-optic dysplasia (SOD) หรือเกิดขึ้นภายหลังเช่น เนื้องอกบริเวณต่อมใต้สมอง หรือการฉายแสงที่สมองเป็นต้น นอกจากนี้ยังมีกลุ่มอาการเทอร์เนอร์ (Turner syndrome) ซึ่งเกิดจากโครโมโซมเพศผิดปกติ เช่น 45,X; 45,X/46,XY; ring X หรือ X isochromosome และเป็นสาเหตุของตัวเตี้ยที่พบบ่อยในเพศหญิงถึงแม้จะไม่พบลักษณะผิดปกติร่วมอย่างอื่น มีอุบัติการณ์ประมาณ 1:2,000-5,000 ส่วนภาวะตัวสูงในทางเวชปฏิบัตินั้นพบน้อยกว่าตัวเตี้ยเนื่องจากผู้ปกครองมักพอใจที่เด็กตัวสูงจึงไม่นำมาพบแพทย์ อย่างไรก็ตามบางรายอาจเกิดจากความผิดปกติซึ่งต้องได้รับการหาสาเหตุและให้การรักษาโดยเฉพาะในเด็กที่มีอัตราการเจริญเติบโตเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับอายุและเพศนั้นๆ สาเหตุของตัวสูงในเด็กที่พบบ่อยคือการเข้าวัยหนุ่มสาวก่อนวัย ดังนั้นการตรวจประเมินลักษณะทางเพศทุติยภูมิจึงมีความจำเป็นมากในเด็กกลุ่มนี้ นอกจากนี้โรคอ้วนที่เกิดจากภาวะโภชนาการเกินก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งของตัวสูงในเด็ก

การเจริญเติบโตของเด็กในแต่ละวัยจะเป็นไปตาม infant-childhood-puberty (ICP)⁴ model ซึ่งต้องอาศัยปัจจัยต่างๆ ดังนี้

1. **การเจริญเติบโตในครรภ์** การเจริญเติบโตในช่วงนี้เป็นไปอย่างรวดเร็วตั้งแต่ไตรมาสแรกเนื่องจากการสร้างเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ และมีการขยายขนาดของร่างกาย ปัจจัยที่สำคัญต่อการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ ได้แก่ พันธุกรรม สารอาหารที่ได้รับ ความสมบูรณ์ของรก สารที่หลั่งจากรกและฮอร์โมนต่างๆ เช่น อินซูลิน และ insulin-like growth factors (IGFs)
2. **ทารกแรกเกิด-อายุ 3 ปี** อัตราการเจริญเติบโตจะช้าลงเมื่อเทียบกับการเจริญเติบโตในครรภ์ ระยะนี้อาศัยปัจจัยด้านสารอาหาร พันธุกรรม และฮอร์โมนไทรอยด์ โดยอัตราการเพิ่มความสูง (height velocity) ประมาณ 12 ซม./ปี ตอนอายุ 1 ถึง 2 ปีและ 8 ซม./ปี ตอนอายุ 2 ถึง 3 ปี ความสูงในวัยนี้คิดเป็นร้อยละ 15 ของความสูงทั้งหมด
3. **อายุ 3 ปี-ก่อนเข้าวัยรุ่น** การเจริญเติบโตช่วงนี้ค่อนข้างคงที่ ปัจจัยหลักคือฮอร์โมนเติบโตและไทรอยด์ อัตราการเพิ่มความสูงในวัยนี้ 5-7 ซม./ปี ความสูงในวัยนี้คิดเป็นร้อยละ 40 ของความสูงทั้งหมด

4. **วัยรุ่น** เป็นวัยที่มีอัตราการเพิ่มความสูงเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วเนื่องจากอิทธิพลของฮอร์โมนเพศ ในวัยรุ่นชาย 10-14 ซม./ปี และหญิง 8-12 ซม./ปี ความสูงในวัยนี้คิดเป็นร้อยละ 15 ของความสูงทั้งหมด
- ภาวะตัวเตี้ย (short stature) มีเกณฑ์ในการวินิจฉัยดังนี้คือ
1. ความสูงน้อยกว่า -2 SD หรือน้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 3
 2. ความสูงอยู่ระหว่าง ± 2 SD แต่
 - ความสูงที่ใช้นำมาทำนาย (predicted adult height, PAH) ต่ำกว่าความสูงเป้าหมายทางพันธุกรรม (target height, TH) มากกว่า -2 SD หรือ
 - ค่าคะแนนเบี่ยงเบนมาตรฐานของความสูง (height SDS) ต่ำกว่าค่าคะแนนเบี่ยงเบนมาตรฐานของความสูงทางพันธุกรรม (TH SDS: standard deviation score) มากกว่า 2
 3. อัตราการเพิ่มความสูง (height velocity) ต่ำกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25 เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี
 4. มีการเบี่ยงลงของความสูงข้ามเส้นเปอร์เซ็นต์ไทล์หลักอย่างน้อย 2 เส้น

หมายเหตุ

- ความสูงที่ใช้นำมาทำนาย (predicted adult height, PAH) คำนวณจากอายุกระดูกด้วยวิธี Bayley and Pinneau
- ความสูงเป้าหมายทางพันธุกรรม (target height, TH) คำนวณจาก mid parental height (MPH) $\pm 8-10$ ซม. โดย

$$\text{MPH ของเด็กหญิง} = \frac{[(\text{ความสูงของบิดา} - 13) + \text{ความสูงของมารดา}]}{2}$$

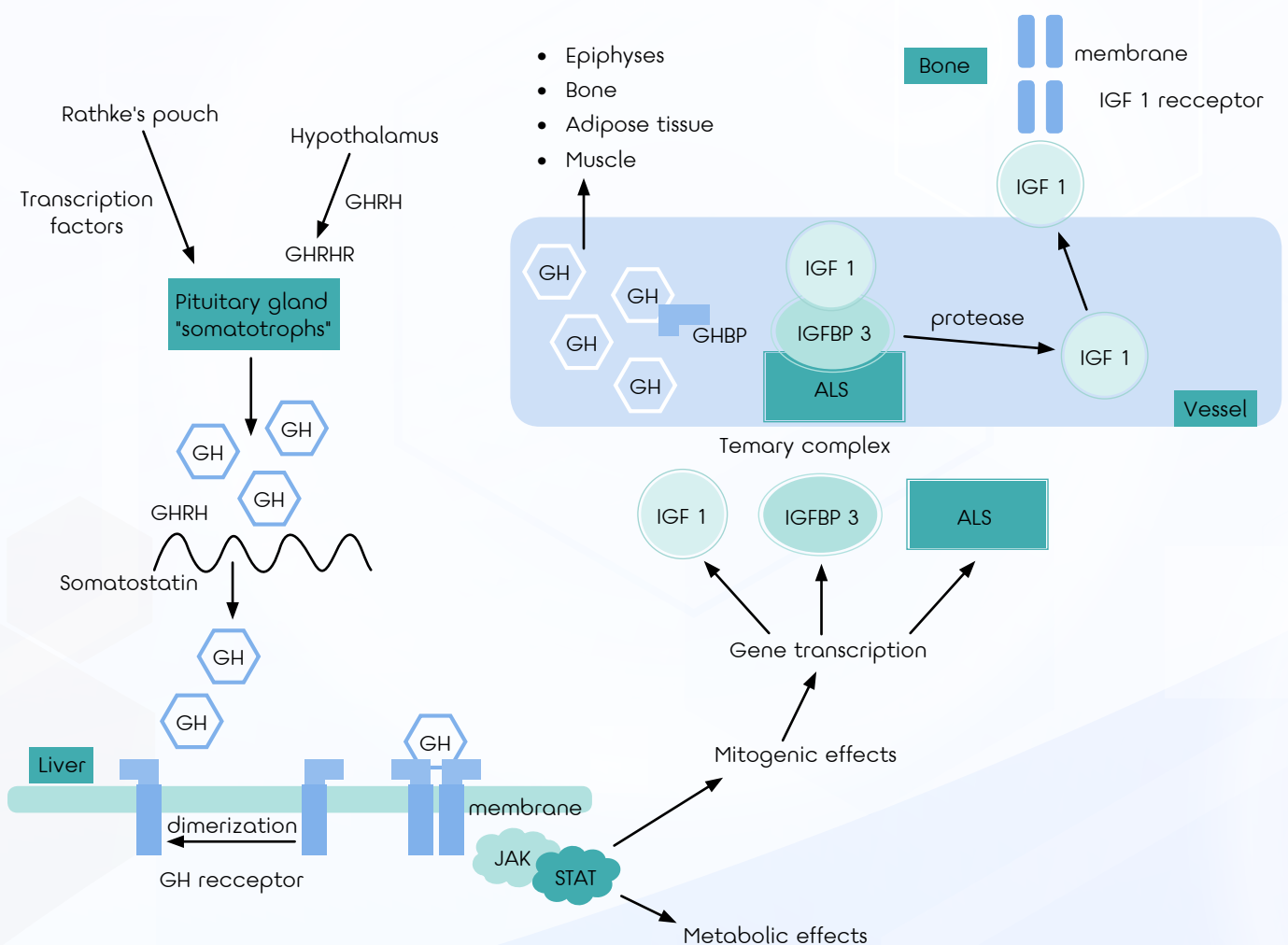
$$\text{MPH ของเด็กชาย} = \frac{[\text{ความสูงของบิดา} + (\text{ความสูงของมารดา} + 13)]}{2}$$

ภาวะตัวสูง (tall stature) มีเกณฑ์ในการวินิจฉัยคือความสูงมากกว่า 2 SD เมื่อเทียบกับอายุ เพศ และเชื้อชาติเดียวกัน

พยาธิวิทยาและสาเหตุ

ในระยะเวลา 25 ปีที่ผ่านมา แนวคิดเกี่ยวกับการเจริญเติบโตจะมุ่งเน้นไปที่การทำงานที่ปกติของ growth hormone (GH) - insulin-like growth factor-1 (IGF-I) axis โดยฮอร์โมนเติบโต (growth hormone) สร้างและหลั่งจากเซลล์ somatotroph บริเวณต่อมใต้สมองส่วนหน้า ลักษณะการหลั่งของฮอร์โมนเติบโตเป็นแบบขึ้นลงเป็นช่วงๆ (pulsatile) เนื่องจากอิทธิพลของ GH-releasing hormone (GHRH) และ somatostatin ที่หลั่งจากไฮโปทาลามัส (hypothalamus) ซึ่งทำหน้าที่ตรงข้ามกันโดย GHRH กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนเติบโตและ somatostatin ยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนเติบโต นอกจากเซลล์ somatotroph มี GHRH receptor แล้วยังมี GH secretagogue receptors ที่สามารถตอบสนองต่อสารอื่นๆ และสามารถกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนเติบโตได้ เช่น ghrelin เป็นต้น ส่วนใหญ่ฮอร์โมนเติบโตออกฤทธิ์ผ่าน IGF-I ซึ่งสร้างจากตับและหลั่งออกมาในกระแสเลือด โดย IGF-I จะจับกับ IGF binding protein-3 (IGFBP-3) และ acid labile subunit (ALS) อยู่ในรูปของ ternary complex ในกระแสเลือดดังแสดงในรูปที่ 1 นอกจากนี้ฮอร์โมนเติบโตยังมีผลกระตุ้นผ่านการเจริญเติบโต (skeletal growth plate หรือ epiphyseal plate) ได้โดยตรงและสามารถกระตุ้นการสร้าง IGF-I เฉพาะที่ในผ่านการเจริญเติบโตและทำงานแบบออกฤทธิ์ต่อเซลล์ตนเอง (autocrine) และเซลล์ข้างเคียง (paracrine)

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันตรวจพบความผิดปกติใน GH - IGF-I axis เพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่เป็นสาเหตุของตัวเตี้ยจากการศึกษาด้วยวิธี meta-analysis ของภาวะ polymorphism ของยีนต่อการแสดงออกของความสูงด้วยวิธี genome-wide association study (GWAS) พบว่ามียีนอย่างน้อย 423 ตำแหน่งที่มีส่วนในการกำหนดความสูงของมนุษย์ ซึ่งยีนเหล่านี้ส่วนใหญ่มีผลที่บริเวณแผ่นการเจริญเติบโต และส่วนน้อยที่ควบคุมการทำงานของ GH - IGF-I axis⁵ ในปี พ.ศ. 2558 Barron และคณะ⁶ ได้เสนอแนวความคิดใหม่เกี่ยวกับการเจริญเติบโต ซึ่งครอบคลุมมากขึ้นดังต่อไปนี้คือ ศูนย์กลางการเจริญเติบโตอยู่ที่เซลล์กระดูกอ่อน (epiphyseal chondrocyte) ในแผ่นการเจริญเติบโตซึ่งจะถูกควบคุมโดยปัจจัยทั้งภายนอกเช่น อาหาร ฮอร์โมนเติบโต ฮอร์โมนไทรอยด์ ฮอร์โมนเพศแล้วยังต้องอาศัยปัจจัยภายในเพื่อทำให้การเจริญเติบโตปกติ โดยปัจจัยภายในแผ่นการเจริญเติบโตต้องอาศัยยีนหลายชนิดเช่น chondrocyte transcription factors เช่น *SOX5* (SRY (Sex Determining Region Y)-Box 5), *SOX6*, *SOX9*, *SHOX* (short stature homeobox), *NF-κB* (nuclear factor kappa B), fibroblast growth factor เช่น fibroblast growth factor-3 (FGFR3), parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) - Indian Hedgehog (IHH) pathway และ bone morphogenic proteins (BMPs) เป็นต้น



รูปที่ 1 แสดง Growth hormone-Insulin like growth factor-1 (GH-IGF 1) axis GH, Growth hormone; GHRH, Growth hormone releasing hormone; GHBP, Growth hormone binding protein; IGF-I, Insulin like growth factor-1; IGFBP-3, Insulin like growth factor binding protein-3; ALS, Acid labile subunit; JAK, Janus kinase; STAT, Signal Transducer and Activator of Transcription