



★ NEWSLETTER ★

# PEDIATRIC

# ENDOCRINOLOGY

ชมรมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นแห่งประเทศไทย

ปีที่ 15 ฉบับที่ 1 มกราคม - มิถุนายน 2557

บทบรรณาธิการ

## Editor Talk

สวัสดีปีใหม่สำหรับสมาชิกทุกท่าน พ.ศ. 2557 ครบรอบ 20 ปีพอดีของการก่อตั้งชมรมฯ นับแต่ปี พ.ศ. 2537 ถือว่าบรรณนิเทศภาวะแล้ว ปีนี้ก็เช่นเดียวกับทุกปี กองบรรณาธิการและคณะกรรมการของชมรมฯ ขออาราธนาคุณพระศรีรัตนตรัยและสิ่งศักดิ์สิทธิ์ทั้งหลายในสากลโลกช่วยดลบันดาลให้สมาชิกทุกท่านประสบแต่ความสุข ความเจริญ มีสุขภาพกายใจที่สมบูรณ์แข็งแรงและพบแต่สิ่งดีๆ ตลอดไป

Newsletter ฉบับต้อนรับปีใหม่ยังคงมีบทความทางวิชาการที่ทันสมัย โดยเฉพาะ topic เรื่อง **The estrogen receptor as a mediator of the pathological actions of cholesterol in bone and breast** ที่ อ.เปรมฤดี ได้รวบรวมจากการประชุม ENDO 2013 ที่เมือง San Francisco ประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับตัวอย่างผู้ป่วยที่น่าสนใจ 4 รายในฉบับนี้ จะเกี่ยวข้องกับปัญหาของต่อมไทรอยด์ 2 ราย อีก 2 รายมีขาหักและปัญหาเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด เริ่มจาก **รายแรกเป็นเด็กชายอายุ 2 ปี มีก้อนที่คอร่วมกับอาการไข้และเจ็บที่ท่อน รายนที่ 2 เป็นเด็กหญิงอายุ 16 ปี มีก้อนที่คอแต่ไม่เจ็บ รายนที่ 3 เป็นเด็กชายอายุ 14 ปี มีประวัติล้มแล้วขาหักทำให้มีขาผิดรูป ตามด้วยรายนที่ 4 เป็นเด็กหญิงอายุ 4 เดือน มีเลือดออกจากช่องคลอด** ทั้ง 4 รายมีอาการนำและสาเหตุต่างกัน ซึ่งคำตอบเฉลยอยู่ในฉบับนี้แล้วค่ะ

เดือนพฤษภาคมปีนี้ ขอให้ท่านสมาชิกทุกท่านเตรียมติดตามและจัดเวลาเพื่อเข้าร่วมประชุมวิชาการประจำปีของชมรมฯ หลังจากว่างเว้นการประชุมไปนานถึง 5 ปี เนื้อหาจึงทั้งเข้มข้นและทันสมัยเพื่อรับการที่ประเทศไทยจะก้าวไปสู่ ASEAN Economic Community (AEC) ในปี พ.ศ. 2558

# สวัสดีปีใหม่ 2557

กองบรรณาธิการ

## ชอก แซก ต่อม เล็ก

กอง  
บรรณา  
ธิการ

ปีนี้ชมรมของเรามีผู้อาวุโสที่จะเกษียณอายุราชการถึง 3 ท่าน คือ **อ.อวยพร, อ.นฤมล** และ **คุณคัทรี...**...ขอแสดงความยินดีกับทุกสถาบันที่ผ่านการประเมินสถาบันฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขากุมารเวชศาสตร์ต่อมไร้ท่อ ซึ่งราชวิทยาลัยฯ จัดให้มีการประเมินทุกๆ 5 ปี...ขอต้อนรับ fellow ใหม่ 4 คนพร้อมกับ fellow เก่าที่แยกย้ายกันไปทำงานทั่วประเทศ **พ.กานต์** คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, **พ.สุขุมารย์** รพ.สุรินทร์, **พ.ณัฐวิณี** รพ.พญาไท ศรีราชา, **พ.กฤษฐา** รพ.มหาวิทยาลัยบูรพา และ **พ.พลินี** รพ.พญาไท 3...ขอต้อนรับ **อ.สุวิษา** ที่ได้รับการคัดเลือกให้เป็นอาจารย์ต่อมไร้ท่อคนใหม่ของศรีราชาและขอแสดงความยินดีกับ ผู้ช่วยศาสตราจารย์คนล่าสุดของชมรมฯ **ศส.วิจิต สุพรศิลป์ชัย** แห่งรพ.จุฬาฯ...ฉบับนี้คงต้องหยุดชอกแซกแต่เพียงเท่านี้ก่อน พบกันใหม่ฉบับหน้าค่ะ

### TOPIC

### The estrogen receptor as a mediator of the pathological actions of cholesterol in bone and breast

โดย • ศส.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

### CASE 1

### A 2.7-year-old boy with painful anterior neck mass

โดย • พญ.พรทิพา อิงคกุล, ศส.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

### CASE 2

### A 16-year-old girl with goiter

โดย • พญ.พลินี ศิริธรรม, พ.ก.หญิง นวพร นำบุญผลา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

### CASE 3

### A 14-year-old boy with fracture of left femur

โดย • พญ.กฤษฐา จิระวงศ์พานิช, ศส.พญ.จิรินดา สันติประภพ คณะแพทยศาสตร์ศรีราชาพยาบาล

### CASE 4

### A 4-month-old girl with vaginal bleeding

โดย • ศส.พญ.ประไพ เดชคำรน, ศส.พญ.เทวสิทธิ์ อุดจิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## CONTENT

# The estrogen receptor as a mediator of the pathological actions of cholesterol in bone and breast

บทความนี้เรียบเรียงจาก plenary lecture ในการประชุม ENDO 2013 ระหว่างวันที่ 15-18 มิถุนายน 2556 ณ เมืองซานฟรานซิสโก นำเสนอโดย Donald Patrick McDonnell จาก Duke University School of Medicine ที่น่าสนใจมากเกี่ยวกับความรู้ใหม่ๆ ของ cholesterol และ metabolite ของ cholesterol ต่อกระดูกและเต้านม

Hypercholesterolemia มีความสัมพันธ์กับการเกิด breast cancer และภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ซึ่ง metabolite ของ cholesterol คือ 27-hydroxycholesterol (27HC) จับกับ estrogen receptor (ER) ทำให้ protective activity ของ estrogen ต่อกระดูกสูญเสียไป แต่ในขณะเดียวกัน 27HC ออกฤทธิ์เป็น partial ER-agonist ที่เต้านม ฉะนั้น 27HC น่าจะเป็น target metabolite ที่สำคัญใน intervention สำหรับ breast cancer และ osteoporosis

Selective estrogen receptor modulators (SERMs) เป็น compound ที่มีฤทธิ์เป็น ER-agonist/antagonist แตกต่างกันในแต่ละอวัยวะ: SERMs ส่วนใหญ่มีฤทธิ์ที่เป็นประโยชน์ต่อกระดูก แต่ไม่มีฤทธิ์เช่นเดียวกับ classical estrogens ทั้งหมด

27HC เป็น endogenous SERM สามารถจับกับทั้ง ER $\alpha$  และ ER $\beta$  ในทั้ง *in vitro* และ *in vivo* 27HC เป็น circulating oxysterol ที่พบมากที่สุดเป็น metabolite ของ cholesterol โดย cholesterol ใน macrophage ถูก hydroxylate โดยเอนไซม์ CYP27A1 ได้เป็น 27HC และถูก release ออกมาในพลาสมา หรือถูกเปลี่ยนโดย CYP27A1 เป็น cholestenic acid หรือถูก 7 $\alpha$ -hydroxylate โดยเอนไซม์ CYP7B1

ER ประกอบด้วย ER $\alpha$  และ ER $\beta$  เป็น member ของ nuclear receptor superfamily ของ ligand-inducible transcription factors ทั้ง ER $\alpha$  และ ER $\beta$  express ในกระดูก แต่ ER $\alpha$  เป็น receptor หลักในการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจน

ภาวะ hypercholesterolemia เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน และผู้ป่วย cardiovascular disease มีความเสี่ยงต่อการมีกระดูกสะโพกหัก การรักษาด้วย statins พบว่าทำให้ BMD เพิ่มขึ้น ในอดีตเข้าใจว่า statins มีคุณสมบัติเป็น bone protective compounds โดยมีผลต่อ osteoblast differentiation จากการยับยั้ง protein prenylation แต่อย่างไรก็ดี พบว่า extrahepatic level ของ statin นั้นไม่สูงพอที่จะส่งผลดังกล่าวต่อกระดูก ฉะนั้น จึงเชื่อว่าน่าจะเป็นผลในการลดระดับของ cholesterol ของ statins เองที่เป็นกลไกหลักในการออกฤทธิ์ bone protection ซึ่งมีการศึกษาที่สนับสนุนสมมติฐานนี้ คือ หมู่ที่ได้รับอาหารที่มี cholesterol สูง มี osteoporotic phenotype และการให้ 27HC injection แก่หนูที่มี CYP7B1 disruption (CYP7B1<sup>-/-</sup>) ทำให้มี trabecular และ cortical bone ลดลงอย่างมาก และหนูเหล่านี้เมื่อได้รับ pharmaco-

logic dose ของ 17 $\beta$ -estradiol พบว่าสามารถเพิ่มมวลกระดูกได้บ้าง แสดงว่า ER เป็น target ของ pathological action ของ 27HC สรุปได้ว่า 27HC ออกฤทธิ์เป็น ER antagonist ที่กระดูก แต่อย่างไรก็ตาม 17 $\beta$ -estradiol ไม่สามารถแก้ไขผลของ 27HC ได้สมบูรณ์ แสดงว่าอาจมีปัจจัยอื่นอีกนอกจาก ER ในการออกฤทธิ์ของ 27HC

พบว่า 27HC สามารถกระตุ้น transcriptional activity ของ LXR $\alpha$  และ LXR $\beta$  ใน osteoblast และ osteoclast ซึ่งเป็น member ของ nuclear receptor superfamily ที่สำคัญในการรักษาสมดุลของกลูโคส cholesterol และ fatty acid การให้ LXR agonist แก่หนู พบว่ามี trabecular และ cortical bone ลดลงเช่นเดียวกับการให้ 27HC ฉะนั้น ทั้ง LXR และ ER มีบทบาทสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของ 27HC ต่อกระดูก นอกจากนี้ 17 $\beta$ -estradiol ยังกระตุ้น expression ของ orphan nuclear receptor SHP (small heterodimeric partner) ซึ่ง effect นี้ถูกยับยั้งโดย 27HC

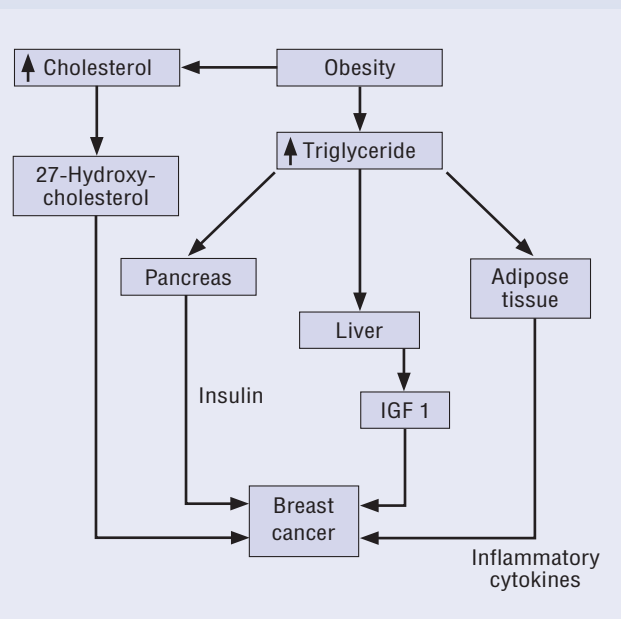
### โดยสรุป 27HC มีผลเสียต่อกระดูก ดังกล่าวดังนี้

- กระตุ้น LXR และ expression ของ TNF $\alpha$  และ RANKL ทำให้มี osteoclastic activity เพิ่มขึ้น
- ลด expression ของ SHP
- ยับยั้ง ER-dependent process ทำให้ osteoblast differentiation ลดลง

จากความรู้ดังกล่าวที่พบว่า 27HC เป็น negative regulator ต่อ bone homeostasis สามารถนำไปใช้ทางคลินิก คือ ระดับ cholesterol น่าจะเป็น 'modifiable risk factor' ซึ่งสามารถควบคุมได้ด้วยยา statins และการควบคุมอาหาร ฉะนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับ statins ทำให้ 27HC ลดลง ก็อาจช่วยทำให้ bone health ดีขึ้น นอกจากนี้ ในอนาคตการพัฒนา SERMs ที่มีผลดีต่อกระดูกมากๆ ควรเป็นชนิดที่สามารถกระตุ้น expression ของ SHP ได้มากด้วย

ความสัมพันธ์ของ cholesterol, 27HC และการเกิด breast cancer สรุปดังในแผนภูมิ

แผนภูมิ: ความสัมพันธ์ของ cholesterol, 27-hydroxycholesterol และการเกิด breast cancer





# A 2.7-year-old boy with painful anterior neck mass

เด็กชายไทย อายุ 2 ปี 8 เดือน ภูมิลำเนา จ.นนทบุรี



**อาการสำคัญ:** ก้อนที่คอโตมา 3 วัน

**ประวัติปัจจุบัน:**

2 เดือนก่อน มีน้ำมูกเป็นๆ หายๆ กินยาลดน้ำมูกและยาลดไข้

2.5 สัปดาห์ก่อน มีไข้ ตุ่มใสในปาก ตุ่มแดงที่ฝ่ามือฝ่าเท้า แพทย์วินิจฉัยเป็น hand-foot-mouth disease ได้ยาฆ่าเชื้อมากิน

1 สัปดาห์ก่อน มีไข้สูง เจ็บคอ กินอาหารได้น้อย กินยา co-amoxiclav ไม่ได้ขึ้น ยังมีไข้ตลอด

3 วันก่อน สังเกตว่ามีก้อนที่ด้านหน้าของคอและเจ็บร่วมกับมีไข้ต่ำๆ น้ำหนักลด 2 กิโลกรัมใน 2 เดือน ไม่มีเหงื่อออกมาก

**ประวัติอดีต:** เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 2.7 กิโลกรัม ไม่มีโรคประจำตัว พัฒนาการปกติ

**ประวัติครอบครัว:** ปฏิเสธโรคไทรอยด์ในครอบครัว

## การตรวจร่างกาย



**Measurements:** weight 11 kg (-2 SDS), height 90 cm (-1 SDS)

**Vital signs:** T 37.2°C, PR 120/min, RR 24/min, BP 81/48 mmHg

**GA:** alert, not pale

**HEENT:** multiple dental caries

no injected pharynx and tonsils

bilateral anterior cervical lymph nodes 0.5 cm with tenderness

**Thyroid:** diffuse thyroid gland enlargement (3x4 cm) with tenderness, no warmth and erythema (รูปที่ 1)

**Heart:** tachycardia, normal S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, no murmur

**Lungs:** clear



รูปที่ 1: Generalized thyroid gland enlargement

## Problem list



Thyroiditis

## วิจารณ์



ผู้ป่วยมีไข้ร่วมกับเจ็บที่ต่อมไทรอยด์และมีต่อมไทรอยด์โต คิดถึง thyroiditis ซึ่งจำแนกเป็น 3 ชนิด คือ acute suppurative, subacute และ radiation/traumatic thyroiditis ในผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติได้รับรังสีรักษาหรืออุบัติเหตุมาก่อน ดังนั้นต้องวินิจฉัยแยกระหว่าง acute และ subacute thyroiditis ซึ่งจากอาการและอาการแสดงอาจจะไม่สามารถแยก 2 กวาระนี้ออกจากกันได้ชัดเจน ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติเป็น hand-foot-mouth disease มาก่อน ร่วมกับมีไข้ต่ำๆ ต่อมไทรอยด์โต ลักษณะ diffuse enlargement ไม่มีลักษณะแดง ร้อน หรือ abscess formation ทำให้คิดถึง subacute thyroiditis มากที่สุด

## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ



- CBC:** WBC 8,800/cumm (N 50, L 36, M 7, Eo 5, atyp L 2%), Hct 32.4%, plt 347,000/cumm
- Thyroid function tests (TFT):** FT<sub>3</sub> 3.95 pg/mL, FT<sub>4</sub> 2.65 ng/dL, TSH 0.01 mU/L
- Thyroglobulin (Tg):** 1,263 ng/mL (N, 1.4-78 ng/mL)
- Antithyroid peroxidase & antithyroglobulin antibodies:** negative
- C-reactive protein (CRP):** 44.7 mg/L (N, <5 mg/L)
- ESR:** 81 mm/h
- Ultrasonography of thyroid gland:** normal size and parenchymal echogenicity of right lobe, slight enlargement with heterogeneous hypoechogenicity of left lobe, no thyroid nodule or cyst
- Color Doppler ultrasound:** no hypervascularity of both thyroid lobes
- <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate thyroid scan:** markedly faint uptake at thyroid gland (รูปที่ 2ก)

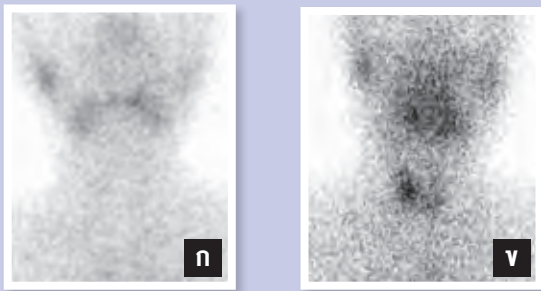
จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบ leukocytosis แต่พบ CRP และ ESR สูง ซึ่งบ่งถึงว่ามีภาวะ infection หรือ inflammation นอกจากนั้นพบ biochemical hyperthyroidism ซึ่งเป็นที่น่าสังเกตว่ามี free T<sub>4</sub> สูง แต่ free T<sub>3</sub> อยู่ในเกณฑ์ปกติ กล่าวคือมีอัตราส่วนของ free T<sub>4</sub> ต่อ free T<sub>3</sub> สูง ซึ่งบ่งชี้ว่าอาจเป็นการรั่วของ preformed thyroid hormone จากต่อมไทรอยด์ และไม่พบ thyroid antibodies จึงไม่น่าใช่ autoimmune hyperthyroidism หรือ Graves disease นอกจากนี้ผล thyroid ultrasonography ไม่มี hypervascularity และพบ Tg สูงขึ้นร่วมกับ thyroid scan มี uptake ลดลง จากผลการตรวจทั้งหมดสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะ subacute thyroiditis ในผู้ป่วยรายนี้

ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามอาการโดยให้ paracetamol เพื่อลดอาการปวด ในวันที่ 3 พบว่ามี persistent tachycardia ร่วมกับน้ำหนักลด ผล TFT ดังแสดงในตารางที่ 1 จึงให้ propranolol 0.5 มก./กก./วัน ในวันที่ 4 มีไข้สูงขึ้น ร่วมกับพบต่อมไทรอยด์มีขนาดโตขึ้น จึงเริ่มให้ prednisolone ขนาด 1 มก./กก./วัน หลังได้รับยา 1 วัน ไข้ลดลง อาการเจ็บที่ต่อมไทรอยด์ลดลงและอาการทั่วไปดีขึ้น ผู้ป่วย





สามารถจำหน่ายออกจากรพ. ในวันที่ 7 หลังจากออกจากรพ. ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นตามลำดับ สามารถหยุดยา propranolol ในอีก 1 สัปดาห์ต่อมา และลดขนาดยา prednisolone ในอีก 2 สัปดาห์ต่อมา ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ติดตามผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 1 ในวันที่ 16 หลังวินิจฉัยผู้ป่วยเริ่มมี TSH สูงขึ้นเล็กน้อย และกลับเป็นปกติหลังจากนั้น เมื่อติดตามผลการรักษาที่ 5 สัปดาห์พบว่าขนาดต่อมไทรอยด์กลับเป็นปกติ และส่งตรวจ thyroid scan ที่ 8 สัปดาห์หลังวินิจฉัยพบ homogeneous uptake and normal size of the right lobe thyroid, relatively decreased uptake of left thyroid lobe (รูปที่ 2 v) ซึ่งจะเห็นว่าต่อมไทรอยด์ของผู้ป่วยเกือบปกติเมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 2 เดือน



รูปที่ 2: <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate thyroid scan  
 ก. แรกวินิจฉัย พบว่าไม่มี uptake ที่บริเวณต่อมไทรอยด์  
 v. 8 สัปดาห์หลังการวินิจฉัย พบว่าการ uptake เป็นปกติที่ right lobe ของไทรอยด์ ในขณะที่ left lobe ยังมี uptake น้อยกว่าปกติ

สาเหตุของ subacute thyroiditis ในผู้ป่วยรายนี้น่าจะเกิดจากการติดเชื้อ Coxsackie virus เนื่องจากมีประวัติ hand-foot-mouth disease นำมาก่อนและจากผลการตรวจระดับ serum Coxsackie B4 IgG ได้ค่า 1:192, 1:256 และ 1:128 หลังเริ่มมีอาการ hand-foot-mouth disease 19, 33 และ 59 วันตามลำดับ ซึ่งสนับสนุนว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อ Coxsackie B4 virus เมื่อไม่นานมานี้

มีรายงาน subacute thyroiditis ในผู้ป่วยเด็กไม่มาก ที่เคยมีรายงานพบร่วมกับการติดเชื้อไวรัส mumps, adenovirus, CMV และ EBV แต่ยังไม่มียารายงานว่าพบร่วมกับการติดเชื้อ Coxsackie B4 virus มาก่อน ในขณะที่ผู้ใหญ่มีรายงานการติดเชื้อ Coxsackie B4 virus ในผู้ป่วย subacute thyroiditis

**ตารางที่ 1: ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในช่วงติดตามการรักษา**

Investigations	Day 1	Day 3	Day 4	Day 7	Day 16	Day 39	Day 55
FT <sub>3</sub> (pg/mL)	3.95	4.03	-	2.14	2.97	4.02	3.5
FT <sub>4</sub> (ng/dL)	2.65	3.02	-	1.31	1.22	1.12	1.12
TSH (mU/L)	0.01	0.03	-	0.01	5.46	3.96	2.38
Tg (ng/mL)	1263	-	-	-	48.1	32.1	29.5
ESR (mm/h)	81	-	95	69	16	-	-
CRP (mg/L)	44.7	-	31.3	4.76	0.43	-	-
Treatment		Propranolol					
		Prednisolone, tapering doses					

**ตารางที่ 2: เปรียบเทียบอาการและอาการแสดงของ acute และ subacute thyroiditis**

Characteristics	Acute suppurative thyroiditis	Subacute thyroiditis
Preceding URI	88%	17%
Fever	100%	54%
Thyrotoxicosis	Uncommon	Common
Sore throat	90%	36%
Painful thyroid gland	100%	77%
Left side affected	85%	Not specific
Migrating tenderness	Possible	27%

**Subacute thyroiditis**

เป็นการอักเสบของต่อมไทรอยด์ อาจเรียกว่า de Quervain's thyroiditis, giant-cell thyroiditis หรือ subacute granulomatous thyroiditis โรคนี้หายได้เอง (self limiting) เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยในผู้ใหญ่และพบน้อยมากในเด็ก สาเหตุของโรคนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสบางชนิด เช่น mumps, EBV, measles, coxsackie virus, adenovirus, varicella, CMV, influenza, rubella, enterovirus, HSV-1 และ parvovirus B19 นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์กับ HLA B-35 ต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก acute suppurative thyroiditis (ตารางที่ 2)

**อาการและอาการแสดง**

ผู้ป่วยอาจมีอาการของการติดเชื้อไวรัสนำมาก่อน ต่อมาจึงมีอาการเจ็บที่ต่อมไทรอยด์ร่วมกับอาการอื่น เช่น ไข้ อ่อนเพลีย กลืนแล้วเจ็บ เสียงแหบ ในบางรายอาจมีอาการแสดงของ hyperthyroidism เช่น ใจสั่น มือสั่น เหงื่อออก น้ำหนักลด เมื่อตรวจร่างกายจะพบ enlarged thyroid gland, firm to hard consistency, tenderness ร่วมกับอาจพบอาการแสดงของ hyperthyroidism เช่น tachycardia, hyperreflexia แต่จะไม่พบมี exophthalmos

อาการมี 3 ระยะ คือ ระยะแรกจะมี hyperthyroid phase เนื่องจากการอักเสบของต่อมไทรอยด์ ทำให้ thyroid hormone ที่สะสมอยู่ในต่อมถูกหลั่งออกมา ระยะนี้อาจนานถึง 4-10 สัปดาห์ หลังจากนั้นบางรายจะมี hypothyroid phase เนื่องจากการสร้างฮอร์โมนใหม่ยังทำได้ไม่ดี ซึ่งผู้ป่วยมักไม่มีอาการในระยะนี้ ต่อมาต่อมไทรอยด์จะสร้างฮอร์โมนได้มากขึ้นจนเป็นปกติ และเข้าสู่ euthyroid phase ในเวลา 2-4 เดือน มีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อย (ร้อยละ 15) ที่จะเกิด permanent hypothyroidism

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

1. **TFT:** หากตรวจ TFT ในช่วง hyperthyroid phase จะพบ T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> สูง และ TSH ต่ำ โดยพบ T<sub>4</sub>:T<sub>3</sub> ratio เพิ่มขึ้น
2. **Thyroglobulin** สูงขึ้น
3. **ESR, C-reactive protein** สูงขึ้น ในขณะที่ CBC อาจจะไม่พบ leukocytosis หรือมี mild leukocytosis ก็ได้
4. **Antithyroid antibody** มักไม่พบหรือพบในระดับต่ำ
5. **Ultrasonography** จะพบ hypoechogenicity ของต่อมไทรอยด์ และการทำ Doppler ultrasound ไม่พบ hypervascularity ซึ่งสามารถใช้แยกจากภาวะ hyperthyroidism จาก Graves disease
6. **Thyroid scan & uptake** พบการ uptake ลดลง



**การรักษา**



เนื่องจากโรคนี้ส่วนใหญ่หายได้เอง ดังนั้นหากผู้ป่วยมีอาการเจ็บที่ต่อมมากอาจพิจารณาให้ NSAIDs หรือ salicylates เพื่อบรรเทาอาการเจ็บ ในกรณีที่อาการรุนแรงอาจพิจารณาให้ corticosteroid ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการดีขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังเริ่มการรักษา หลังจากที่อาการดีขึ้น ให้พิจารณาลดขนาดยา corticosteroid และหยุดยาใน 6 สัปดาห์ ขณะที่ลดยาอาจพบการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ประมาณร้อยละ 20 ส่วนการให้ยา levo-thyroxine ในระยะ hypothyroid phase มักไม่จำเป็น เนื่องจากผู้ป่วยมักไม่มีอาการและเป็นเพียงชั่วคราว

**พยากรณ์โรค**



ส่วนใหญ่โรคนี้หายได้เอง บางรายอาจมีการกลับเป็นซ้ำ โดยมักพบหลังจากเป็นโรคประมาณ 6-12 เดือน ผู้ป่วยส่วนน้อย (ร้อยละ 15) มี permanent hypothyroidism หลังติดตามไป 1 ปี

**บรรณานุกรม**

1. Al-Dajani N, Wootton SH. Cervical lymphadenitis, suppurative parotitis, thyroiditis, and infected cysts. Infect Dis Clin North Am 2007;21:523-41.
2. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. Am Fam Physician 2006;73:1769-76.
3. Desailly R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. Virol J 2009;6:5.
4. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2100-5.
5. Pearce EN, Farwell EN, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med 2003;348:2646-55.
6. Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. Eponym: de Quervain thyroiditis. Eur J Pediatr 2011;170:427-31.
7. Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. de Quervain thyroiditis in a young boy following hand-foot-mouth disease. Eur J Pediatr 2011;170:527-9.

There's Hope for Growth Hormone Deficiency.

**Gentleal**  
Growth Hormone

Growth Promotion Effects of 1 GHD Patient Treated with gentleal

Parameter	Baseline	12 Months	24 Months
Height (cm)	103.0 ± 1.1	109.9 ± 0.6	116.6 ± 1.1
Height Gain (cm)	0	6.9 ± 0.5	13.6 ± 0.9
Height Z-score	-2.0 ± 0.2	-1.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1
Height Velocity (cm/yr)	0.0 ± 0.0	0.58 ± 0.02	0.71 ± 0.01
IGF-1 (µg/L)	69.0 ± 1.7	106 ± 1.0	134 ± 1.0

© 2008 Hoffmann-La Roche, Inc. All rights reserved.

**Genetic height potential normalized by Genotropin Treatment!**

Over 90 percent of patients achieved their genetic height potential with Genotropin treatment.

**"The younger and smaller the child, the greater [their] first year growth response to therapy"**

**'Growth Hormone Deficiency'**  
Achievement of genetic height potential

Pfizer Genotropin

**สนับสนุนการพิมพ์โดย บริษัทโนโว นอร์ดิสค์ ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด**  
(Committed to growth hormone treatment)

novo nordisk

**คำแนะนำสำหรับการใช้ยา Diphereline®**  
D-Phenylalanine 2.50 mg and 1.25 mg

**ขั้นตอนในการใช้ยา**

**ขั้นตอนที่ 1** เตรียมขวดน้ำที่พร้อมบรรจุการผสมยา โดยบรรจุด้วยน้ำอุ่นที่อุณหภูมิห้องหรือเย็น (แนะนำให้ใช้)

**ขั้นตอนที่ 2** ทำพร้อมและผูกสายรัด

1. เปิดฝาขวดบรรจุยาด้วยวิธีที่แสดง และใช้เข็มดูดยาใส่ในหลอดผสมยาตามวิธีที่แสดง
2. สวมลวดเข็มบรรจุยาและสอดปลายเข็มลงในขวดบรรจุยา
3. แทรกหลอดบรรจุยาในหลอดน้ำที่มีเตรียมไว้ และกดหลอดบรรจุยาให้เข็มสอดเข้าไปในหลอดน้ำ
4. เมื่อหลอดบรรจุยาว่างแล้ว ขูดหลอดบรรจุยาออกและทิ้งในถังขยะ
5. ปิดฝาขวดน้ำที่ผสมยา และใช้เข็มดูดยาใส่ในหลอดน้ำที่เตรียมไว้ แล้วจึงใช้หลอดบรรจุยาผสมยา

**ขั้นตอนที่ 3** เมื่อใช้ยาเสร็จแล้ว

ล้างหลอดบรรจุยาด้วยน้ำอุ่นที่อุณหภูมิห้องหรือเย็น และทิ้งในถังขยะ

IPSEN



# A 16-year-old girl with goiter

เด็กหญิงไทยอายุ 16 ปี 6 เดือน ภูมิลำเนา กรุงเทพฯ



**อาการสำคัญ:** ก้อนที่คอโตมา 6 เดือน

**ประวัติปัจจุบัน:** 6 เดือนก่อนมารพ. ผู้ป่วยมีคอโตขึ้น ไม่เจ็บ ไม่มีอาการใจสั่น หรือ รู้สึกเหนื่อยง่าย ไม่มีประวัติไข้หรือไอน้ำมาก่อน รับประทานอาหารได้ปกติ ไม่มีอาการกลืนลำบาก น้ำหนักเท่าเดิม การขับถ่ายปกติ

**ประวัติอดีต:** Known case of DORV, VSD และ PS ได้รับการผ่าตัด total correction เมื่ออายุ 10 ปี หลังผ่าตัด 1 ปี ผู้ป่วยมีอาการใจสั่น และเหนื่อยมากขึ้น ตรวจพบ supraventricular tachycardia (SVT) และ atrial fibrillation (AF) ได้รับการรักษาด้วยยารับประทาน อาการดีขึ้น ไม่มีหัวใจเต้นผิดปกติอีก cardiac functional class I-II ขณะนี้ได้รับยาดังนี้

- Lanoxin (0.0625) 1/2 tab oral OD
- Concor (20) 1 tab oral OD
- Furosemide และ aldactone
- Viagra (100) 1/4 tab oral tid
- ASA (gr V) 1/2 tab oral OD
- Amiodarone (200) 1/2 tab oral bid

**ประวัติประจำเดือน:** มีประจำเดือนตั้งแต่อายุ 14 ปี เคยมีประจำเดือนมามากผิดปกติ ได้รับการรักษาด้วย Provera® 2 cycles และยาบำรุงเลือด หลังจากนั้นประจำเดือนมาสม่ำเสมอ

**ประวัติครอบครัว:** ปฏิสโรครหัวใจ เบาหวานและโรคของต่อมไทรอยด์ในครอบครัว

## การตรวจร่างกาย



**Vital signs:** T 36.9°C, BP 98/55 mmHg, PR 70/min, RR 22/min, SpO<sub>2</sub> at room air 99%

**Measurements:** BW 41.3 kg (10<sup>th</sup>- 25<sup>th</sup> percentile), height 152.9 cm (25<sup>th</sup>- 50<sup>th</sup> percentile), BMI 14.8 kg/m<sup>2</sup>

**General appearance:** A Thai girl, good consciousness, no pallor, no cyanosis, no exophthalmos

**Thyroid gland:** diffuse enlargement, 3.5 x 4.0 cm, butterfly shape, rubbery in consistency, smooth surface, not tender, no bruit

**Lymph nodes:** not palpable

**CVS:** regular pulses with no bounding, normal S1, S2, pansystolic murmur grade III with loud P2

**Lungs:** normal breath sound

**Abdomen:** soft, no hepatosplenomegaly

**Extremities:** no edema, no tremor, no pretibial myxedema, no moist skin

**Neurological signs:** grossly intact, normoreflexia

## Problem lists



1. Diffuse goiter
2. Underlying DORV, VSD and PS, post surgical total correction and SVT and AF

## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ



1. **CBC:** Hb 14.9 g/dL, Hct 45.5%, WBC 8,700 /cumm (N 75, L17%), platelets 291,000 /cumm
2. **Blood chemistries:** BUN 15.9, Cr 0.5 mg/dL, Na 139, K 3.9, Cl 106, CO<sub>2</sub> 22.2 mmol/L, Ca 9.3, PO<sub>4</sub> 3.8 mg/dL
3. **Thyroid function tests:** FT<sub>3</sub> 5.2 (2-4) pg/mL, FT<sub>4</sub> 3.1 (0.8-2.3) ng/dL, TSH 0.02 (0.5-4.8) mU/L
4. **Anti-thyroglobulin antibody** 14.3 (<100) IU/mL, **anti-thyroid peroxidase antibody** 5 (<30) IU/mL

## วิจารณ์



สาเหตุของ diffuse goiter ในผู้ป่วยรายนี้น่าจะเกิดจาก drug-induced thyrotoxicosis มากที่สุด เนื่องจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า FT<sub>4</sub> และ FT<sub>3</sub> สูง ร่วมกับ TSH ต่ำ เข้าได้กับภาวะ thyrotoxicosis และผู้ป่วยมีประวัติได้รับยา amiodarone ซึ่งมีผลทำให้ต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติได้ การที่ผู้ป่วยมี negative anti-thyroglobulin และ anti-thyroid peroxidase antibodies ทำให้คิดถึงภาวะ autoimmune thyroiditis โดยเฉพาะ Hashitoxicosis และ Graves disease น้อยลง เนื่องจากร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วย Hashimoto thyroiditis และร้อยละ 50-80 ของผู้ป่วย Graves disease จะมี positive antibodies

Amiodarone เป็น benzofuran derivative ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง myocardial potassium channel และมีฤทธิ์เป็น beta-blocker ยา amiodarone มีไอโอดีนเป็นส่วนประกอบมากถึงร้อยละ 37 และมีโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายคลึงกับ thyroxine ผู้ป่วยที่ได้รับยาอาจมีการทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติได้ เพราะ amiodarone ไปขัดขวางการจับของ thyroid hormone กับ thyroid hormone receptor ทำให้การ uptake ของไทรอยด์ฮอร์โมนเข้าสู่เซลล์ลดลง นอกจากนี้ amiodarone ยังสามารถยับยั้ง type 1 และ type 2 5'-monodeiodinase enzymes ทำให้ระดับ T<sub>3</sub> ลดลง ในขณะที่ระดับ rT<sub>3</sub> เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยา amiodarone ยังสามารถทำลาย thyroid cell ได้โดยตรง ไอโอดีนที่มีอยู่ปริมาณมากในยาที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ด้วย อย่างไรก็ตาม จากรายงานต่างๆ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับยานี้จะได้รับผลกระทบต่อการทำงานของไทรอยด์ไม่มากนัก อาจมี thyroid function tests ผิดปกติเพียงเล็กน้อย (ตารางที่ 1) โดยไม่จำเป็นต้องให้การรักษา<sup>1</sup> และการทำงานของต่อมไทรอยด์มักกลับมาเป็นปกติเมื่อหยุดยา มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 14-18 ที่มีการทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติมากจนต้องได้รับการรักษา ซึ่งความผิดปกติของต่อมไทรอยด์จำแนกเป็น 2 ประเภทดังนี้

**1. Amiodarone-induced hypothyroidism (AIH)** พบได้ร้อยละ 1-32 หลังได้รับยาไม่เกิน 18 เดือน มักพบในผู้ที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่ได้รับสารไอโอดีนเพียงพอ (iodine-sufficient area) ผู้ป่วยเหล่านี้มักมี silent autoimmune thyroid disease โดยที่ไม่มีอาการใดๆ สารไอโอดีนปริมาณมากในยาจะทำให้ autoimmune thyroid disease





กำเริบมากขึ้น ในคนปกติเมื่อร่างกายได้รับสารไอโอดีนในปริมาณมาก จะมี autoregulation โดยไปยับยั้ง organification และลดการ uptake ของ iodide จากกระแสเลือดเข้าสู่ thyroid follicle ทำให้การผลิตและการหลั่งไทรอยด์ฮอร์โมนลดลง เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า Wolff-Chaikoff effect หลายวันต่อมาจะเกิดการ escape จาก Wolff-Chaikoff effect โดยมี down regulation ของ sodium-iodide symporter ซึ่งอยู่บน basolateral membrane ของ thyroid follicular cell ทำให้การ uptake ของไอโอดีนจากภายนอกเข้าสู่เซลล์ไทรอยด์ลดลง กระบวนการ organification จึงกลับมาทำงานตามปกติ กลไกนี้จะช่วยควบคุมให้ระดับ thyroid hormone ในเลือดปกติ ไม่เปลี่ยนแปลงไปตามระดับของไอโอดีน แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยา amiodarone และมี autoimmune thyroid disease ร่วมด้วยจะไม่สามารถ escape จาก Wolff-Chaikoff effect ได้ ทำให้การสร้างและผลิตไทรอยด์ฮอร์โมนลดลงอย่างต่อเนื่อง เกิดภาวะ hypothyroidism ตามมาได้ (ตารางที่ 2)

**การรักษา AIH จำแนกเป็น 2 กรณี ดังนี้**

1.1 ผู้ป่วยที่สามารถหยุดยา amiodarone ได้ และไม่มีโรคของต่อมไทรอยด์ ผู้ป่วยจะมี thyroid function tests กลับมาเป็นปกติได้ภายใน 2-4 เดือน<sup>2</sup>

1.2 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหยุดยา amiodarone ได้ ควรให้การรักษาด้วย levo-thyroxine ขนาด 25-50 ไมโครกรัมต่อวัน และค่อยๆ ปรับขนาดยาซ้ำๆ ทุก 4-6 สัปดาห์ จนกว่าระดับ TSH จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ

**2. Amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) พบได้ร้อยละ**

1-23 ของผู้ป่วยที่ได้รับยามานานกว่า 2-3 ปี และมักพบในผู้ที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่ขาดสารไอโอดีน (iodine-deficient area) อุบัติการณ์การเกิด AIT จะสูงในเพศหญิง ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียว หรือเคยได้รับการผ่าตัดแบบ Fontan รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับยา amiodarone ปริมาณมากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวันด้วย

AIT จำแนกเป็น 2 ชนิด ตามกลไกการเกิด และ silent autoimmune thyroid disease ที่แฝงอยู่ ดังตารางที่ 2 และ 3 ดังนี้

2.1 AIT type 1 เกิดจาก iodine-induced hyperthyroidism มักพบในผู้ที่มีโรคของต่อมไทรอยด์ เช่น nodular goiter, Graves disease ทำให้สูญเสีย autoregulation ในการยับยั้งการสร้างไทรอยด์ฮอร์โมน เมื่อร่างกายได้รับไอโอดีนปริมาณมาก (Jod-Basedow effect) จึงเกิดการสร้างไทรอยด์ฮอร์โมนมากผิดปกติ ผลการตรวจ Doppler flow ของต่อมไทรอยด์พบว่ามีความ vascularity เพิ่มขึ้น การทำ thyroid ultrasonography หรือตรวจ thyroid antibody มักพบความผิดปกติเดิมของไทรอยด์ร่วมด้วย

2.2 AIT type 2 เกิดจาก drug-induced destructive thyroiditis มักพบในผู้ที่ไม่เคยมีโรคของต่อมไทรอยด์อยู่เดิม การอักเสบที่เกิดขึ้นทำให้มีการปล่อยไทรอยด์ฮอร์โมนจาก follicle ปริมาณมาก การตรวจ Doppler flow ของต่อมไทรอยด์พบมีเลือดไปเลี้ยงต่อมไทรอยด์ลดลง และพบระดับ serum IL-6 สูงในเลือดได้

**การรักษาผู้ป่วย AIT แตกต่างกันตามชนิด ดังนี้**

1) AIT type 1 รักษาโดยการให้ยากลุ่ม thionamide ไปยับยั้งการสร้างไทรอยด์ฮอร์โมน การเริ่มใช้ยาขนาดสูง (carbimazole หรือ methimazole 40-60 mg/day หรือ propylthiouracil 100-150 mg/day) และให้การรักษาเป็นระยะเวลาสั้น จะทำให้ผลการรักษาดีขึ้น ในยุโรปและอเมริกาจะให้ potassium perchlorate ร่วมด้วยในช่วง 2-6

**ตารางที่ 1: ผล thyroid function tests ที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา amiodarone และไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา<sup>6</sup>**

Thyroid function tests	Acute effect (up to 3 months)	Chronic effect (>3 months)
Total and FT <sub>4</sub>	↑ 50%	↑ 20-40% of baseline
Total and FT <sub>3</sub>	↓ 15-20%	↓ 20%, low normal range
rT <sub>3</sub>	↑ >200%	↑ >150%
TSH	↑ 20-50%, transient, generally <20 mU/L	Normal

**ตารางที่ 2: ความแตกต่างระหว่าง amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) และ amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT)<sup>5</sup>**

Parameters	AIH	AIT
<b>Mechanism</b>	Persistent block of intra-thyroidal iodine organification	Type 1: iodine-induced excessive thyroid hormone synthesis Type 2: destructive thyroiditis
<b>Predisposition</b>	High dietary iodine intake Thyroid autoimmunity	Low dietary iodine intake Pre-existing thyroid disease eg. nodular goiter, Graves disease
<b>Onset</b>	Early, uncommon after 18 months	Unpredictable and variable
<b>Diagnosis</b>	High TSH (usually >20 mU/L) Low T <sub>4</sub> , low or normal T <sub>3</sub>	Low TSH (often undetectable) High T <sub>4</sub> , high or normal T <sub>3</sub>
<b>Treatment</b>	Relatively simple Thyroxine substitution	Can be difficult Medication or thyroidectomy

**ตารางที่ 3: ความแตกต่างระหว่าง amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1 และ type 2<sup>2</sup>**

Parameters	Type 1	Type 2
<b>Underlying thyroid disease</b>	Yes	No
<b>Thyroid ultrasonography</b>	Diffuse or nodular goiter	Normal gland or small goiter
<b>Color flow Doppler sonography</b>	Increased vascularity	Absent hypervascularity
<b>Thyroid radioactive iodine uptake (RAIU)</b>	Low/normal/ decreased	Low/absent
<b>MIBI scan</b>	Thyroid retention	Absent uptake
<b>Thyroid antibody</b>	Sometimes present	Usually absent
<b>Pathogenesis</b>	Iodine-induced hyperthyroidism	Destructive thyroiditis
<b>Spontaneous remission</b>	No	Possible

สปีดค่าแรกเพื่อยับยั้ง iodine uptake และทำให้ระยะเวลาในการรักษาล้นลง<sup>3</sup> แต่พบผลข้างเคียงมาก เช่น renal toxicity, bone marrow suppression จึงไม่มียี่ห้อหลาย สำหรับระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา AIT type 1 จน thyroid function tests กลับมาปกติจะนานกว่า AIT type 2

2) AIT type 2 รักษาโดยการให้ยา corticosteroid เพื่อลดอาการอักเสบ ได้แก่ prednisolone ขนาด 0.5-0.7 mg/kg/day หรือ 40 mg/day นาน 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มนี้ตอบสนองดีต่อการรักษา ระดับไทโรอิดฮอร์โมนจะกลับเป็นปกติภายใน 4 สัปดาห์<sup>3</sup>

AIT ในผู้ป่วยบางรายเกิดจากกลไกทั้งสองชนิดร่วมกัน จำเป็นต้องให้การรักษาควบคู่กันทั้ง thionamide และ prednisolone จึงจะได้ผลดี อย่างไรก็ตามหากให้การรักษาด้วยยาแล้วไม่ได้ผลแนะนำให้ทำ total thyroidectomy<sup>2</sup>

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดเกี่ยวกับการหยุดยา amiodarone ในผู้ป่วยที่เป็น AIT อาจพิจารณาให้ผู้ป่วยหยุดยา amiodarone หากไม่มีอันตรายต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เพื่อลดผลกระทบของยาต่อต่อมไทรอยด์ในระยะยาว เนื่องจาก amiodarone และ metabolites (desethylamiodarone; DES) มี half-life ยาว ( $52 \pm 23.7$  วัน และ  $61.2 \pm 31.2$  วัน ตามลำดับ)<sup>4</sup> และยังสามารถสะสมตามเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ การกำจัดยาออกจากร่างกายจึงใช้เวลานาน<sup>1,4,5</sup> ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถหยุดยาได้ ให้พิจารณาความรุนแรงและชนิดของความผิดปกติของต่อมไทรอยด์เป็นหลัก เนื่องจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย AIT type 2 ที่ได้รับการรักษาด้วย corticosteroid โดยไม่ได้หยุดยา amiodarone นั้น ก็สามารถมี remission ได้<sup>5</sup> ส่วน AIT type 1 แนะนำให้ทำ<sup>131</sup>I ablation เพื่อรักษาโรคต่อมไทรอยด์ที่มีอยู่เดิม โดยให้ทำหลังจากรักษาด้วยยา thionamide จน thyroid function tests กลับมาเป็นปกติ โดยพิจารณาทำในรายที่ไม่สามารถหยุดยา amiodarone ได้<sup>3</sup>

การที่ผู้ป่วยรายนี้มีผล thyroid function tests เข้าได้กับภาวะ thyrotoxicosis แต่ไม่มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ อาจเกิดจาก amiodarone ไปยับยั้ง beta-adrenergic receptor ผู้ป่วยจึงอาจมาด้วยอาการของโรคหัวใจเดิมที่เป็นมากกว่าอาการทางไทรอยด์ จึงได้ส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อแยกชนิดของ AIT โดยการทำการ Doppler ultrasonography พบว่ามี vascularity ลดลง จึงให้การวินิจฉัยเป็น amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2 เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ยังมีความจำเป็นต้องได้รับยา amiodarone ต่อ จึงให้การรักษาด้วย prednisolone ขนาด 40 mg/day ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยมี clinical euthyroidism ระดับไทโรอิดฮอร์โมนลดลงจนเป็นปกติภายใน 3 สัปดาห์หลังการรักษา ( $FT_3$  1.87 pg/mL,  $FT_4$  1.66 ng/dL, TSH 0.7 mU/L)

### เอกสารอ้างอิง

- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240-54.
- Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005;118:706-14.
- Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, et al. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation* 2002;105:1275-7.
- Ursella S, Testa A, Mazzone M, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;10:269-78.
- Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2529-35.
- Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J* 2000;76:133-40.

# A 14-year-old boy with fracture of left femur

เด็กชายไทยอายุ 14 ปี ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร



**อาการสำคัญ:** วัคซีนหัก 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล

**ประวัติปัจจุบัน:** 2 วันก่อนมารพ. ผู้ป่วยล้มลง จากนั้นมีชาซ้ายมือรูป จึงไปรพ. ได้เอกซเรย์พบกระดูกต้นขาซ้ายหัก

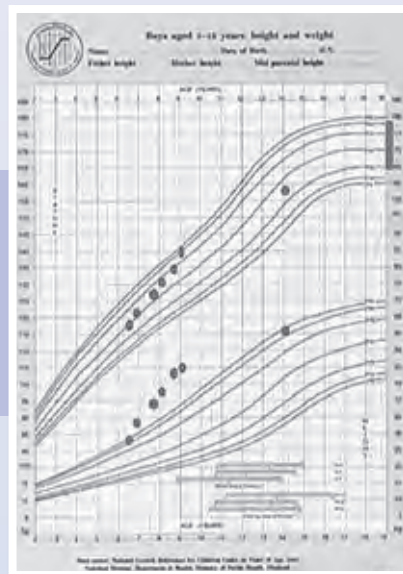
**ประวัติอดีต:** ปฏิกิริยาโรคประจำตัว ไม่เคยมีแขนขาหักมาก่อน เกิดปกติครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 2,900 กรัม

### การตรวจร่างกาย

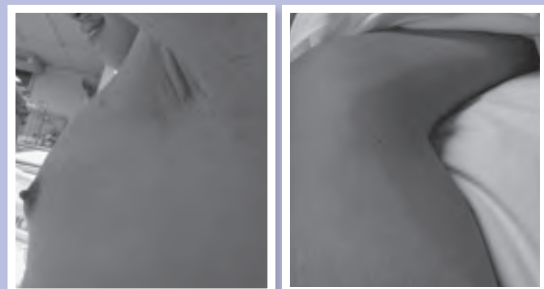


**Vital signs:** T 37.2°C, BP 154/89 mmHg, PR 128/min, RR 16/min

**Measurements:** weight 60 kg (90<sup>th</sup>-97<sup>th</sup> percentile), height 158 cm (25<sup>th</sup>-50<sup>th</sup> percentile), midparental height  $171 \pm 7$  cm (รูปที่ 1)



รูปที่ 1:  
กราฟการเจริญ  
เติบโตของผู้ป่วย



รูปที่ 2: Multiple small hyperpigmented macules at both axillae, brownish hyperpigmented patches 3-7 cm in diameter with smooth border at right leg





**General appearance:** A boy, good consciousness, dry lips and mucous membrane

**HEENT:** not pale, no jaundice

**Heart:** normal S1, S2, no murmur

**Lungs:** clear

**Abdomen:** soft, not tender, liver and spleen can not be palpated

**Skin:** multiple brownish hyperpigmented patches 3-7 cm in diameter with smooth border at back, abdominal

wall and right leg, multiple small hyperpigmented macules at both axillae and inguinal areas, single hyperpigmented soft mass 3 cm in diameter at back (รูปที่ 2 และ 3)

**Extremities:** deformed and swollen left thigh

**Genitalia:** genital stage V, penile length 10 cm, width 3 cm, testicular volume 25 mL in both scrotal sacs, Tanner stage V pubic hair



รูปที่ 3: Single hyperpigmented soft mass 3 cm in diameter at back

### Problem lists

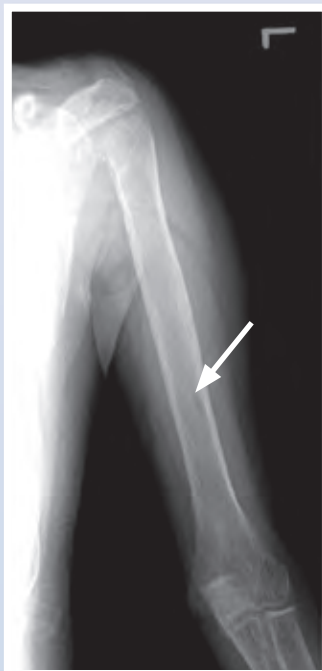


1. Fracture of left femur
2. Skin lesions: neurofibromatosis type I
3. Moderate dehydration
4. Hypertension

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ



1. **Blood chemistries:** total Ca 11.1 (8.4-10.2), P 2.0 (3.3-5.4), Mg 2.1 (1.6-2.5) mg/dL, PTH 1,277 (10-65) pg/mL, ALP 1,358 (100-390) U/L, 25-OHD 13.5 (>30) ng/mL
2. **Urine Ca/Cr** 0.73 (<0.2) mg/mg
3. **X-ray of left humerus:** generalized osteopenia, well-defined geographic osteolytic lesion with thin sclerotic rim at diaphysis of left humerus - brown tumor (รูปที่ 4)
4. **Ultrasonography of parathyroid gland:** no abnormality found
5. **<sup>99m</sup>Tc sestamibi scintigraphy:** parathyroid gland adenoma at lower pole of right thyroid lobe
6. **<sup>131</sup>I MIBG scintigraphy:** no definite evidence of <sup>131</sup>I MIBG avid lesion
7. **Bone age** 16 years



8. **CT whole abdomen:** no evidence of intraabdominal mass or tumor

9. **Urine metanephrine** 115.59 mcg/24 h (52-341), **Urine normetanephrine** 268.43 mcg/24 h (88-444), **Urine creatinine** 41.1 mg/dL, **volume** 1,790 mL

10. **1 mg overnight dexamethasone suppression test:** 8 am cortisol = 0.28 mcg/dL

11. **Ultrasonography of KUB:** no nephrocalcinosis

### การวินิจฉัย



1. Primary hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma
2. Pathological fracture of left femur
3. Neurofibromatosis type I

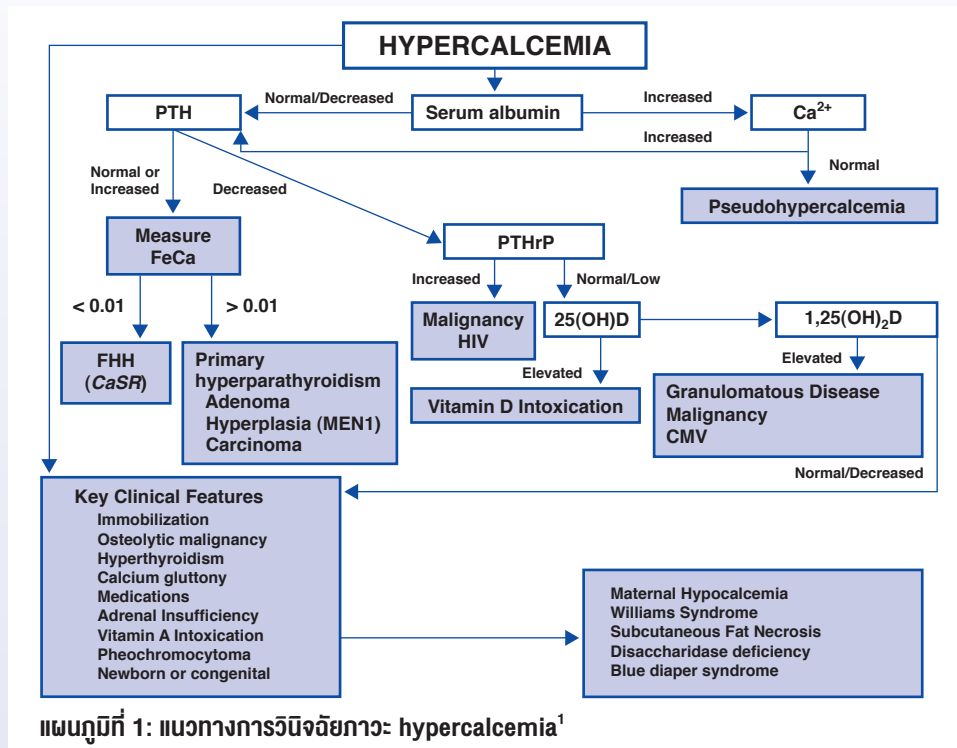
### วิจารณ์



จากการทบทวน film X-ray ของ left femur พบว่าผู้ป่วยมี osteopenia และมีกระดูกหักจากการหักล้ม ถือว่ามี pathological fracture จึงได้มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของ pathological fracture ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบว่าระดับซีรัมแคลเซียมสูง ฟอสฟอรัสต่ำ ร่วมกับมี PTH ที่สูงมาก และจาก bone survey WU generalized osteopenia มีลักษณะของ brown tumor ที่กระดูก humerus ข้างซ้าย ทำให้คิดถึงสาเหตุของ pathological fracture ในผู้ป่วยรายนี้จากภาวะ primary hyperparathyroidism มากที่สุด ซึ่งแนวทางการวินิจฉัยภาวะแคลเซียมสูงในเลือดแสดงในแผนภูมิที่ 1

ภาวะ primary hyperparathyroidism ในเด็กและวัยรุ่นพบได้ไม่บ่อย มีอุบัติการณ์ประมาณ 2-5 ต่อ 100,000 อายุที่พบได้ คือ 3-19 ปี พบในเพศหญิง : ชาย ประมาณ 3 : 2 โดยพบว่าร้อยละ 79 ของผู้ป่วยมีอาการของระบบกล้ามเนื้อและกระดูก สมอและประสาท ไต ระบบทางเดินอาหาร หัวใจและหลอดเลือด และระบบอื่นๆ (ตารางที่ 1) ร้อยละ 44 มี end-organ damage แล้ว เช่น nephrocalcinosis, nephrolithiasis, acute pancreatitis หรือ bone involvement<sup>2</sup> พบสาเหตุของ primary hyperparathyroidism จาก parathyroid adenoma (ร้อยละ 75-85), parathyroid hyperplasia (ร้อยละ 10-15) และ parathyroid carcinoma (น้อยกว่าร้อยละ 1)<sup>3,4</sup> ส่วนลักษณะที่พบในภาพถ่ายรังสีของกระดูกมีหลายแบบ เช่น generalized demineralization, subperiosteal resorption, bone cyst, osteoclastoma or brown tumor, pathologic fracture ส่วนที่กะโหลกศีรษะอาจพบลักษณะ finely mottled, salt-and-pepper appearance<sup>4</sup> ผู้ป่วยรายนี้มีอาการของ hypercalcemia ร่วมด้วย ได้แก่ hypertension, polyuria, dehydration, weight loss, irritable และ bone survey WU brown tumor<sup>5</sup> การตรวจ ultrasonography ของ parathyroid gland พบว่าปกติ จึงส่งตรวจ <sup>99m</sup>Tc sestamibi scintigraphy และ WU parathyroid gland adenoma ที่ lower pole ของ thyroid lobe ด้านขวา จึงสรุปได้ว่าผู้ป่วยรายนี้มี parathyroid adenoma เป็นสาเหตุของ primary hyperparathyroidism

รูปที่ 4: X-ray of left humerus WU generalized osteopenia, well-defined geographic osteolytic lesion with thin sclerotic rim at diaphysis of left humerus - brown tumor



แผนภูมิที่ 1: แนวทางการวินิจฉัยภาวะ hypercalcemia<sup>1</sup>

ตารางที่ 1: อาการและอาการแสดงของ primary hyperparathyroidism<sup>5</sup>

Systems	Symptoms and signs
Musculoskeletal	Muscle weakness, myalgia, bone aches/pains, osteoporosis, osteitis fibrosa cystic, Brown tumor
Renal	Renal calculi/renal colic, nephrocalcinosis, thirst/dehydration, polyuria/oliguria/anuria, renal failure
Neuropsychiatric	Impaired concentration, memory loss, anxiety, depression, confusion, dementia/paranoid, ataxia, hyporeflexia, coma
Gastrointestinal	Nausea/vomiting, abdominal pain, anorexia, peptic ulcer disease, pancreatitis, constipation, weight loss
Cardiovascular	Hypertension, vascular calcification, shortened QT interval, bradycardia, heart block, lethal arrhythmia
Others	Visual change, band keratopathy (corneal calcification), conjunctivitis, pruritus

จากการตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยมี café au lait macules ที่หลัง หน้าท้อง ขางขวา รักแร้ ขาหนีบ และพบ neurofibroma ที่หลัง ส่งตรวจตาพบ Lisch nodules เข้าได้กับ neurofibromatosis type I<sup>6</sup> ความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อที่พบได้ในผู้ป่วย neurofibromatosis type I ได้แก่ precocious puberty, pheochromocytoma, Cushing syndrome, short stature, growth hormone excess<sup>7,8</sup> เป็นต้น ส่วน parathyroid adenoma พบในผู้ป่วย neurofibromatosis type 1 ไม่บ่อย<sup>9-12</sup>

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มี persistent hypertension ซึ่งอาจเกิดจาก hypercalcemia แต่ควรคิดถึง pheochromocytoma และ Cushing syndrome ที่อาจพบในผู้ป่วย neurofibromatosis type I จึงส่งตรวจ overnight dexamethasone suppression test (1 mg) พบว่า cortisol

น้อยกว่า 1.8 mcg/dL แสดงว่าไม่มีภาวะ Cushing syndrome และส่ง urine metanephrine และ normetanephrine พบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผล CT whole abdomen ไม่พบก้อนในช่องท้อง และผล <sup>131</sup>I MIBG scintigraphy ไม่พบรอยโรค ผู้ป่วยรายนี้จึงไม่น่ามี pheochromocytoma

**การรักษา** ผู้ป่วยมีภาวะ primary hyperparathyroidism จาก parathyroid adenoma การรักษา คือการผ่าตัด แต่เนื่องจากผู้ป่วยมี hypercalcemia จึงต้องให้การรักษาเพื่อให้ระดับแคลเซียมอยู่ในเกณฑ์ปกติก่อน (แนวทางการรักษา hypercalcemia ดังตารางที่ 2) ในช่วงแรกได้ให้ intravenous normal saline, loop diuretics และ calcitonin แต่ระดับ total Ca ยังคงสูงมากกว่า 12 mg/dL จึงได้ให้ bisphosphonate ระดับแคลเซียมจึงลดลงเป็น 11.5 mg/dL และได้ทำการผ่าตัด parathyroidectomy ผลการตรวจชิ้นเนื้อพบเป็น parathyroid adenoma

หลังผ่าตัดผู้ป่วยมีปัญหา transient hypocalcemia ได้รับ 10% calcium gluconate เป็นเวลา 10 วัน ได้ CaCO<sub>3</sub> และ one-alpha calcidol ก่อนกลับบ้าน ระดับ total Ca 9.0, P 5.0 mg/dL, ALP 303 U/L, PTH 13.9 pg/mL และ urine Ca/Cr 0.07 mg/mg อีกหนึ่งเดือนต่อมา ได้รับการผ่าตัด fracture ของ left femur

เนื่องจากผู้ป่วยเป็น neurofibromatosis type 1 จำเป็นต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติมดังตารางที่ 3

ตารางที่ 2: การรักษามภาวะ hypercalcemia<sup>5</sup>

Treatment	Onset of action	Duration of action	Mechanism of action	
Intravenous normal saline	Hours	During use	Increase in calciuria, hemodilution	
Loop diuretics: furosemide	Hours	2-6 h	Induces diuresis and calciuria	
Bisphosphonates	1-2 days	Etidronate	5-7 days	Inhibition of osteolysis, antiresorption
		Pamidronate	10-14 days	Inhibition of osteolysis, antiresorption
Zoledronic acid	Rapid	20-28 days (twice as long as pamidronate)	Inhibition of osteolysis, antiresorption	
Calcitonin	Hours	2-3 days	Inhibition of osteolysis	
Hemodialysis	Hours	During use	Removal of Ca from blood	
Glucocorticoids	5-7 days	Days-weeks	Increase calciuresis, decrease intestinal Ca absorption	



ตารางที่ 3: การประเมินผู้ป่วย neurofibromatosis type I<sup>6</sup>

The following should be recorded at each annual visit

- Development and progress at school
- Visual symptom, visual acuity and fundoscopy until age 7 years (optic pathway glioma\*, glaucoma)
- Head circumference (rapid increase might indicate tumor or hydrocephalus)
- Height, weight (abnormal pubertal development)
- Pubertal development (delayed/precocious puberty due to pituitary/hypothalamic lesion)
- Blood pressure (consider renal artery stenosis, pheochromocytoma)
- Cardiovascular examination (congenital heart disease, especially pulmonary stenosis)
- Evaluation of spine (scoliosis ± underlying plexiform neurofibroma)
- Evaluation of the skin (cutaneous, subcutaneous and plexiform neurofibromas)
- System examination if specific symptoms

\*Asymptomatic children should also have one baseline assessment of colour vision and visual fields at the appropriate developmental age

เอกสารอ้างอิง

1. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:508-15.
2. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;115:974-80.
3. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009;374:145-58.
4. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: *Williams Textbook of endocrinology*, 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 1261.
5. Gough J, Palazzo FF. Presentation and diagnosis of primary hyperparathyroidism. In: *Endocrine surgery*. London: Springer; 2009. p. 211-34.
6. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81-8.
7. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1-16.
8. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:439-49.
9. Daly D, Kaye M, Estrada RL. Neurofibromatosis and hyperparathyroidism-a new syndrome? *Can Med Assoc J* 1970;103:258-9.
10. Altinova AE, Toruner F, Cimen AR, et al. The association of neurofibromatosis, bilateral pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:468-70.
11. Kodama H, Iihara M, Okamoto T, Obara T. Water-clear cell parathyroid adenoma causing primary hyperparathyroidism in a patient with neurofibromatosis type 1: report of a case. *Surg Today* 2007;37:884-7.
12. Bahadır C, Gurleyik G, Ocak E. Neurofibromatosis type 1 and primary hyperparathyroidism with spinal deformity and osteoporosis. *Acta Chir Belg* 2009;109:123-5.

# A 4-month-old girl with vaginal bleeding

เด็กหญิงไทยอายุ 4 เดือน (postconceptional age 38 weeks)

**อาการสำคัญ:** มีเลือดออกทางช่องคลอด 2 ครั้ง ห่างกัน 1 เดือน

**ประวัติปัจจุบัน:** เกิดก่อนกำหนด มารดาอายุครรภ์ 22 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิด 630 กรัม มีประวัติ respiratory distress syndrome และ patent ductus arteriosus ได้ทำ ligation แล้ว ปัจจุบันยังอยู่โรงพยาบาล เนื่องจากมีปัญหา intraventricular hemorrhage (IVH) grade III bilaterally, hydrocephalus, severe bronchopulmonary dysplasia (BPD), pulmonary hypertension, anemia of prematurity, jaundice of prematurity, rickets of prematurity ต้องให้ oxygen และพ่นยาตลอด และได้รับยา hydrochlorothiazide, aldactone, sildenafil, calcium, phosphate, vitamin D2 ไม่มีประวัติการได้รับยาสมุนไพรหรือฮอร์โมน

1 เดือนก่อน มีเต้านมโตและมีเลือดออกทางช่องคลอด ระยะเวลา 2-3 วัน เลือดออกทางช่องคลอดทั้งหมด 2 ครั้ง ห่างกัน 4 สัปดาห์

การตรวจร่างกาย

**Measurements:** weight 4.9 kg, length 50 cm, head circumference 40 cm

**Breasts:** Tanner stage III, no axillary hair

**Abdomen:** no abdominal mass

**Skin:** no cafe au lait spot

**Genitalia:** Tanner stage I pubic hair

**Other systems:** normal

Problem list

Bleeding per vagina

**การประเมินผู้ป่วยแรกรับ** พบมีเต้านมโตและมีเลือดออกทางช่องคลอด ซึ่งอาการและอาการแสดงเข้าได้กับ precocious puberty การวินิจฉัยแยกโรคของสาเหตุอาจเกิดจาก peripheral cause เช่น ovarian cyst หรือจาก central cause ที่เป็นผลจาก CNS insult ได้แก่ hydrocephalus และภาวะแทรกซ้อนตามหลัง IVH ของผู้ป่วย หรือเป็น hypothalamic hamartoma

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. Baseline FSH 14.06, LH 10.96 mIU/mL, estradiol 123.4 pg/mL
2. GnRH stimulation test

Hormones	Time (min)		
	0	30	60
FSH (mIU/mL)	10.13	23.07	25.04
LH (mIU/mL)	5.65	31.57	28.08
Estradiol (pg/mL)	63.39	68.47	79.40

Advantages	Disadvantages	Effectiveness % normalized
Rehydration	Fluid overload in CHF, hypokalemia/ hypomagnesemia	0-10
Rapid onset	Electrolytes abnormalities, dehydration, renal impairment	0-10
Intermediate onset	Hypophosphatemia	30-80
High potency, medium duration	Fever (20%), hypophosphatemia, hypomagnesemia hypocalcemia (can be profound if parathyroidectomy performed soon after treatment)	70-100
Rapid action, long duration	Renal impairment	Unknown, not yet licensed for use
Fast onset, use as a bridge until intermediate action drugs take effect	Tachyphylaxis, flushing, nausea/vomiting	10-20
Rapid onset, treatment for renal failure	Dialysis complications	Very effective if tolerated
Oral therapy, tumoricidal effect on hematologic malignancies	Only effective in vitamin D excess or granulomatous disease, immunosuppression, Cushing syndrome	Variable





3. X-ray bone age 38 weeks

4. Pelvic ultrasonography

- Diffuse enlargement of uterus, sized 1.5x1.7x6.5 cm in AP, transverse and vertical diameters. Bilateral ovaries cannot be identified.
- Normal right adrenal gland, not seen left adrenal gland

**การวิเคราะห์** ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการswu baseline FSH, LH และผล GnRH stimulation test เป็นแบบ pubertal response และการตรวจอัลตราซาวด์บริเวณช่องท้องพบมดลูกขนาดใหญ่ (pubertal-sized uterus) เข้าได้กับ central precocious puberty (CPP) จึงได้ส่งตรวจ MRI brain

**5. MRI brain:** absence of septum pellucidum, loss of posterior pituitary bright spot, microcephaly, mild ventriculomegaly, anterior pituitary gland 4 mm เข้าได้กับกลุ่มอาการ septo-optic dysplasia (SOD)

**วิจารณ์**



โดยทั่วไปภาวะ SOD พบการขาดฮอร์โมนได้หลายชนิด เช่น TSH, GH, ACTH, FSH และ LH การขาด LH และ FSH ทำให้เกิด hypogonadotropic hypogonadism อย่างไรก็ดีตามในผู้ป่วย SOD อาจมี precocious puberty ได้จากการที่มี hypothalamic dysfunction<sup>1</sup> แต่พบได้ไม่บ่อย มีรายงาน precocious puberty ในผู้ป่วย SOD น้อยมาก รายงานแรกเป็นเด็กหญิงมีประจำเดือนตั้งแต่อายุ 7 ปี 4 เดือน และมีอายุกระดูก 13.5 ปี ผู้ป่วยเด็กหญิงอีก 1 รายมี early pubertal maturation<sup>2</sup> ซึ่งคิดว่าสาเหตุของ precocious puberty ไม่ได้เกิดจาก SOD แต่เข้าได้กับ extreme minipuberty มากกว่า de Lange et al<sup>3</sup> รายงานภาวะ extreme minipuberty ในผู้ป่วยเด็กอายุ 4 เดือน ที่มีประวัติคลอดอายุครรภ์ 25 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิด 1,080 กรัม มีประวัติ BPD เลือดออกทางช่องคลอด ตรวจร่างกายพบ breast Tanner stage III ไม่พบ pubic hair การตรวจ ultrasonography พบ right ovarian cyst ขนาด 3.9x2.4x3.5 ซม. และพบมดลูกขนาดใหญ่ ระดับ LH 6.9 IU/L, FSH 4.5 IU/L, E<sub>2</sub> 263 pg/mL มีค่าสูงมากกว่า 97.5<sup>th</sup> percentile ของค่าปกติตามอายุ และผลการตรวจ brain MRI พบ Rathke cleft cyst ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย GnRH analogue จนถึงอายุ 18 เดือน จึงได้หยุดการรักษา เนื่องจากนึกถึงภาวะ extreme minipuberty มากกว่า CPP การตรวจเลือดขณะผู้ป่วยอายุ 2 ปี พบระดับ gonadotropins และ estradiol ลดลงอย่างชัดเจน คือ LH 0, FSH 1.4 IU/L, E<sub>2</sub> 0.01 pg/mL ตามปกติระดับ gonadotropins จะมีค่าสูงในช่วงแรกของชีวิต เรียกภาวะนี้ว่า minipuberty ในการเกิดก่อนกำหนดระดับ gonadotropins จะสูงมากกว่าการเกิดครบกำหนด การแปลผล gonadotropins ในการเกิดก่อนกำหนดอายุ 2-3 เดือน จึงควรเทียบระดับกับเด็กเกิดก่อนกำหนด<sup>3</sup> โดยเด็กเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์ 24-29 สัปดาห์ ที่อายุ 3-43 วัน พบระดับ LH มีค่า 0.2-54.4 IU/L และ FSH 1.2-167.0 IU/L<sup>4</sup> จึงควรนึกถึง extreme minipuberty หรือ transient CPP ในเด็กเล็กโดยเฉพาะการเกิดก่อนกำหนด<sup>3</sup> และวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะ preterm ovarian hyperstimulation syndrome (POHS) ที่มักพบในช่วงอายุ postconceptional age 35-39 สัปดาห์ การที่จะมีอาการบวมบริเวณ hypogastric และขาช่วงบน มี ovarian follicular cyst ร่วมกับมีระดับ gonadotropins สูงไปกระตุ้นการสร้าง estradiol ให้มีระดับสูงขึ้น อาการจะดีขึ้นใน 5-9 สัปดาห์ ลักษณะเฉพาะของภาวะนี้ คือการบวมบริเวณ vulvar, hypogastric และขาช่วงบน<sup>5,6</sup>

ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้รับการรักษาจำเพาะ แต่ได้ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะ ผู้ป่วยไม่มีเลือดออกทางช่องคลอดอีก เต้านมมีขนาดเล็กลง การเจริญเติบโตอยู่ในเกณฑ์ปกติ ระดับ FSH, LH และ estradiol มีค่าลดลง ดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1: ระดับ FSH, LH และ estradiol ของผู้ป่วยตั้งแต่อายุ 4 เดือน ถึง 1 ปี 11 เดือน**

Hormones	อายุ			
	4 เดือน	5 เดือน	1 ปี 4 เดือน	1 ปี 11 เดือน
FSH (mIU/mL)	12.52	7.96	12.6	3.48
LH (mIU/mL)	11.73	3.18	0.5	<0.1
Estradiol (pg/mL)	82.24	14.3	14.6	<5

**โดยสรุป** ในผู้ป่วยรายนี้นึกถึงภาวะ extreme minipuberty หรือ transient precocious puberty เมื่อติดตามผู้ป่วยจะพบว่าระดับฮอร์โมนและอาการต่างๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งหมด

**เอกสารอ้างอิง**

1. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. Eur J Hum Genet 2010;18:393-7.
2. Huseman CA, Kelch RP, Hopwood NJ, Zipf WB. Sexual precocity in association with septo-optic dysplasia and hypothalamic hypopituitarism. J Pediatr 1978;92:748-53.
3. de Lange AH, Bocca G. Vaginal bleeding in a 4-month-old preterm girl: extreme minipuberty mimicking central precocious puberty. J Pediatr Endocrinol Metab 2013;26:595-7.
4. Greaves RF, Hunt RW, Chiriano AS, Zacharin MR. Luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in extreme prematurity: development of reference intervals. Pediatrics 2008;121:e574-80.
5. Starzyk J, Wojcik M, Wojtys J, Tomasiak P, Mitkowska Z, Pietrzyk JJ. Ovarian hyperstimulation syndrome in newborns-a case presentation and literature review. Horm Res 2009;71:60-4.
6. Vochem M. [Ovarian hyperstimulation syndrome in preterm infants]. Z Geburtshilfe Neonatol 2002;206:156-60.