



Management Guideline for Congenital Hypothyroidism

แนวทางการวินิจฉัยและรักษา Congenital Hypothyroidism

สมาคมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นไทย

กุมภาพันธ์ 2564

Management Guideline for Congenital Hypothyroidism

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด (congenital hypothyroidism, CH) เป็นโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะปัญญาอ่อนหรือสติปัญญาบกพร่องที่ป้องกันได้ การตรวจคัดกรอง CH จึงมีประโยชน์ในการให้การวินิจฉัยตั้งแต่ทารกยังไม่มีอาการเพื่อให้การรักษาแต่เนิ่นๆ เพื่อป้องกันความผิดปกติของระบบประสาทและพัฒนาการ (neurodevelopmental disabilities) อย่างถาวร

1. วิธีการตรวจคัดกรองและระดับ TSH cutoff ที่ถือว่าเป็น positive screening

เนื่องจากเป้าหมายของการตรวจคัดกรอง คือ ให้การวินิจฉัย primary CH ซึ่งเป็น CH ที่เกิดจากความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ จึงมีระดับ thyroid-stimulating hormone (TSH) สูง ฉะนั้น การตรวจที่มีความไวที่สุดในการวินิจฉัย primary CH คือ การวัดระดับ TSH ซึ่งอาจใช้เลือดสายสะดือหรือเลือดที่เจาะจากส้นเท้าทารกอายุ 48-72 ชั่วโมง โดยหยดเลือดใส่กระดาษกรองแล้วปล่อยให้แห้ง (dried blood spot, DBS) และนำมาสกัดในบัฟเฟอร์เพื่อนำสารละลายที่ได้มาตรวจวัดระดับ TSH

ระดับ TSH cutoff สำหรับ DBS ที่ส่งตรวจที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่ถือว่าเป็น positive screening คือ ตั้งแต่ 25 mU/L ขึ้นไป อย่างไรก็ตาม ระดับ TSH cutoff ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละสถาบันที่ทำการตรวจคัดกรอง ซึ่งขึ้นกับ assay ที่ใช้ตรวจและตัวอย่างเลือดที่ส่งตรวจ ตัวอย่างเช่น โรงพยาบาลรามาริบัติ ใช้เลือดสายสะดือและใช้ TSH cutoff ตั้งแต่ 30 mU/L ขึ้นไป และโรงพยาบาลศิริราช ใช้เลือดจาก DBS และใช้ TSH cutoff ตั้งแต่ 12 mU/L ขึ้นไป เป็นต้น ถือเป็น positive screening

2. การตรวจ second TSH screening ในทารกที่มีผลการตรวจคัดกรองครั้งแรกเป็นลบ เนื่องจากทารกกลุ่มนี้อาจมีระดับ TSH ไม่สูงจากการตรวจคัดกรองครั้งแรกทั้งที่เป็น CH ได้แก่ ทารกดังต่อไปนี้

- Preterm (อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์)
- ทารกป่วย
- ทารกน้ำหนักตัวน้อย (น้อยกว่า 2,500 กรัม)
- ครรภ์แฝด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง monozygotic twins หรือแฝดเพศเดียวกัน

โดยตรวจ TSH ในเลือดที่เจาะจากส้นเท้าและเก็บแบบ DBS เช่นเดียวกับการตรวจคัดกรองครั้งแรก หรือในทารกที่นอนโรงพยาบาลใช้เลือดที่เจาะจากหลอดเลือดดำ เมื่อทารกอายุประมาณ 2 สัปดาห์ หรือรายที่เกิดเมื่ออายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ แนะนำให้ตรวจทุก 2 สัปดาห์ จน corrected gestational age 37 สัปดาห์

3. การตรวจ confirmatory test ในทารกที่มี positive TSH screening

ทารกที่มีผล positive TSH screening จากการตรวจคัดกรองครั้งแรกหรือ second TSH screening (ข้อ 2) ต้องได้รับการตรวจประเมินโดยเร็วที่สุดหลังทราบผล ซึ่งได้แก่ การซักประวัติ ตรวจร่างกายทั่วไป โดยเน้นตรวจหา congenital malformations โดยเฉพาะอย่างยิ่งระบบหัวใจและการได้ยิน และทารกทุกรายต้องได้รับการตรวจ confirmatory test คือ TSH และ free thyroxine (FT₄) และพิจารณาให้การรักษาทันทีหรือโดยเร็วที่สุดตามรายละเอียดดังตาราง

Confirmatory test		Management
TSH (mU/L)*	FT ₄ *	
ทุกค่า	ต่ำ	เริ่ม levothyroxine (L-T ₄) ทันที
>20	ทุกค่า	เริ่ม L-T ₄ ทันที
6-20	ปกติ	- พิจารณาร่วมกับผู้ปกครอง ดังนี้ - เริ่ม L-T ₄ ทันที หรือ - รออีก 2 สัปดาห์ ตรวจ TSH และ FT ₄ ซ้ำ - Thyroid imaging**
<6	ปกติ	ไม่ต้องติดตาม

*ค่าปกติตามอายุดังตารางท้ายแนวทางฯ

**พิจารณาตรวจในสถาบันที่สามารถตรวจได้

โดยถ้า TSH screening ≥ 40 mU/L พิจารณาให้การรักษาไปก่อนที่จะได้ผล confirmatory test และถ้า TSH screening < 40 mU/L อาจรอผล confirmatory test ก่อนได้ ถ้าผลจะได้ภายใน 1-2 วัน

ในสถาบันที่สามารถตรวจ imaging ได้เร็ว พิจารณาตรวจ thyroid ultrasonography และ scintigraphy (thyroid scan and uptake) ก่อนเริ่มยา L-T₄ แต่ไม่ควรรอตรวจนานเกิน 24-48 ชั่วโมงและทำให้เริ่มการรักษาได้ช้า ในกรณีที่เริ่มรักษาไปแล้ว สามารถตรวจ scintigraphy ได้ภายใน 7 วัน หลังเริ่มรักษา

ในทารกเกิดครบกำหนด สามารถตรวจเอกซเรย์เข้าดู absence of distal femoral และ proximal tibial epiphyses เพื่อประเมินความรุนแรงของ CH ว่ามี intrauterine hypothyroidism แต่ไม่จำเป็นในการวินิจฉัยโรค ซึ่งในทารกปกติส่วนใหญ่จะพบ distal femoral และ proximal tibial epiphyses เมื่ออายุครรภ์ ตั้งแต่ 33 และ 35 สัปดาห์ขึ้นไป ตามลำดับ

ส่วนการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์เพื่อหาสาเหตุทางพันธุกรรม พิจารณาทำในสถาบันที่ทำได้ และยังเป็นส่วนของงานวิจัย

4. การรักษาด้วย levothyroxine (L-T₄)

- ควรเริ่มรักษาโดยเร็วที่สุดภายในอายุ 2 สัปดาห์แรก หรือทันทีที่ทราบผล confirmatory test
- ขนาด L-T₄ เริ่มต้น คือ 10-15 mcg/kg/day กินวันละครั้ง โดยเริ่มขนาดสูงในรายที่เป็นรุนแรงมาก คือระดับ FT₄ น้อยกว่า 0.4 ng/dL และพิจารณาให้ขนาดต่ำลงในรายที่มีความรุนแรงลดลงมา เช่น 8-10 mcg/kg/day ในรายที่ FT₄ อยู่ระหว่าง 0.4-0.8 ng/dL เป็นต้น (แผนภูมิหน้า 7)
- ในรายที่มี cardiac insufficiency เช่น heart failure ให้เริ่มขนาดประมาณ 50% ของขนาดที่จะให้ และปรับเพิ่มขนาดยาหลังรักษาไปแล้ว 2 สัปดาห์ ตามระดับ FT₄
- ยา L-T₄ ที่ให้เป็นรูปแบบเม็ด มีขนาดเม็ดละ 50 และ 100 mcg โดยบดละลายน้ำหรือนมแม่เล็กน้อย ป้อนใส่ปากทารกโดยตรง ไม่ใช่น้ำที่เตรียมจากการนำยาเม็ดมาบดละลายน้ำไว้ใช้หลายๆ ครั้ง
- ให้ยา L-T₄ กินวันละครั้ง ตอนไหนของวันก็ได้ ก่อนให้นมหรือพร้อมนม แต่ให้ทำลักษณะเดียวกันทุกวัน เพื่อจะสามารถติดตามระดับ TSH และ FT₄ เพื่อปรับขนาดยาได้เหมาะสม
- ไม่ควรให้ L-T₄ พร้อมกับนมถั่วเหลือง ผักไฟเบอร์สูง ธาตุเหล็ก หรือแคลเซียม

5. การติดตามระดับ TSH และ FT₄ ระหว่างรักษา

- ควรตรวจเลือดก่อนกินยา L-T₄ หรือหลังจากกินยา L-T₄ ครั้งสุดท้ายอย่างน้อย 4 ชั่วโมงขึ้นไป
- เป้าหมาย TSH และ FT₄ ระหว่างรักษา
 - TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติตามอายุ และ
 - FT₄ อยู่ในเกณฑ์ครึ่งบนของค่าปกติตามอายุ (upper half of the age-specific reference range) โดยไม่ปรับลดยา ถ้าพบ FT₄ สูงกว่าค่าปกติตามอายุเล็กน้อย แต่ TSH ปกติ
- หลังเริ่มรักษาให้ติดตาม TSH และ FT₄ ภายใน 1-2 สัปดาห์ และทุก 2 สัปดาห์หลังจากนั้น จน TSH ปกติ
- หลังจากนั้น ติดตาม TSH และ FT₄ ทุก 1-3 เดือน ในช่วงขวบปีแรก
- ติดตาม TSH และ FT₄ ทุก 2-4 เดือน ระหว่างอายุ 1-3 ปี
- หลังอายุ 3 ปี ติดตาม TSH และ FT₄ ทุก 3-6 เดือน จนหยุดการเติบโต และพิจารณาติดตามห่างขึ้น หลังจากนั้น
- ติดตามบ่อยขึ้นหรือหลังจากปรับขนาดยาประมาณ 4-6 สัปดาห์ โดยปรับเพิ่มหรือลดยาครั้งละ 10-20% เพื่อให้ได้ระดับ TSH และ FT₄ ดังกล่าว

6. การประเมินเพื่อหยุดยา L-T₄ ในรายที่สงสัยว่าเป็น transient CH

- 6.1 พิจารณาลดหรือหยุด L-T₄ หลังอายุ 3 ปี เพื่อประเมิน thyroid axis ในรายต่อไปนี้

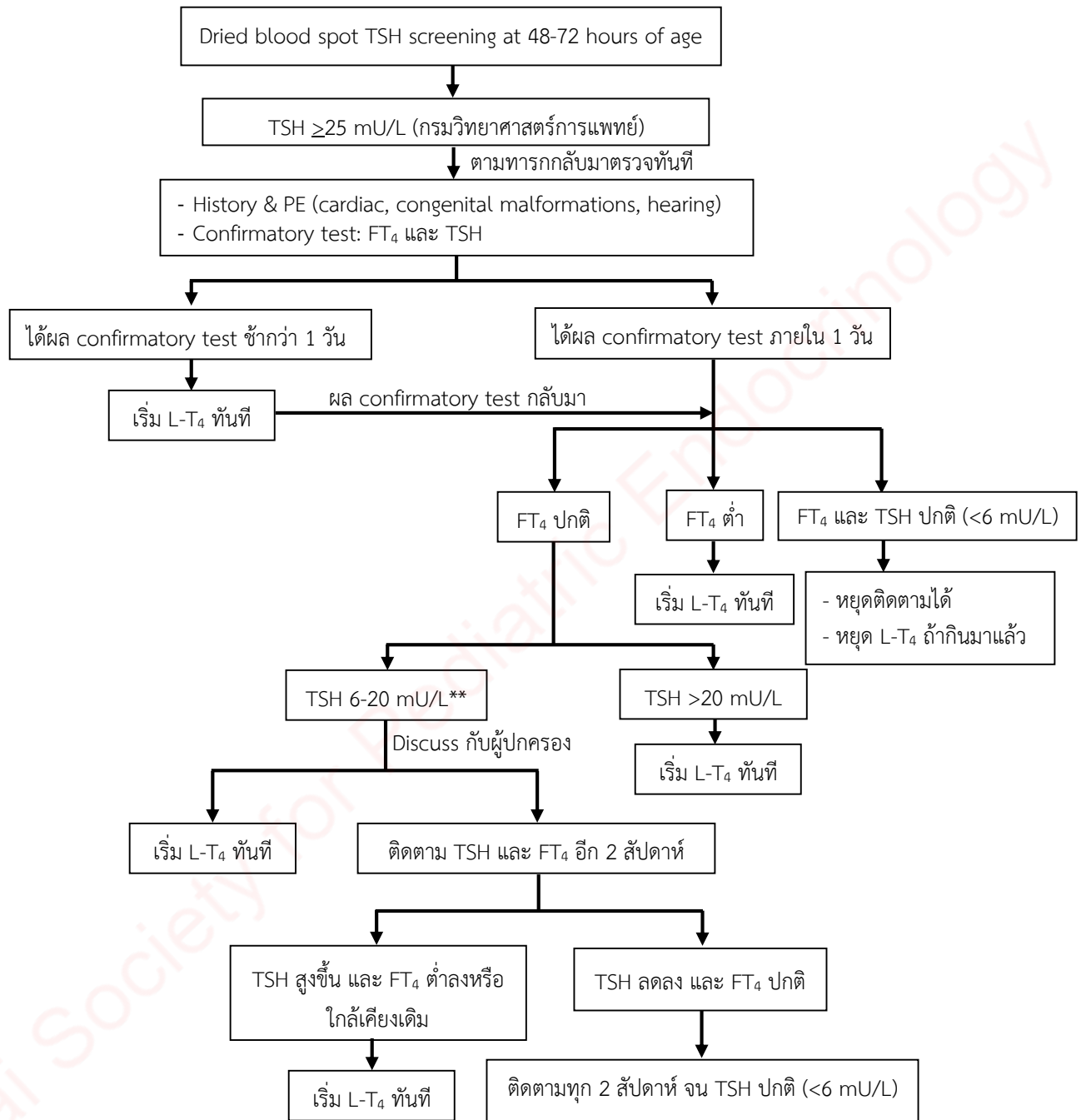
- เริ่มรักษาขณะป่วย หรือ preterm
- ผลการตรวจ imaging พบต่อมไทรอยด์อยู่ตำแหน่งปกติ
- มี positive thyroid antibodies (thyroperoxidase หรือ thyroglobulin หรือ TSH-receptor antibodies)
- ทารกที่ไม่ต้องปรับเพิ่มขนาด L-T₄ เลยระหว่างรักษา โดยที่ TSH และ FT₄ ปกติ

แต่ไม่ต้องลองหยุด L-T₄ ในรายที่มี TSH สูงระหว่างรักษา ไม่ว่าจะเกิดจากขนาดยาไม่พอ หรือ poor compliance (ยกเว้นรายที่ต้องการตรวจ thyroid imaging เพื่อหาสาเหตุ ซึ่งต้องตรวจขณะมีระดับ TSH สูง จึงต้องหยุดยาก่อนตรวจ) และในทารกที่มีผล thyroid imaging เป็น thyroid dysgenesis ชัดเจน เช่น ectopic thyroid หรือทารกที่ได้รับการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ว่าเป็น thyroid dysmorphogenesis ยกเว้น Pendred syndrome และ *DUOX2* mutations ซึ่งทั้ง 2 ภาวะนี้ อาจหยุดยาได้ในบางราย

6.2 วิธีการประเมิน

ให้หยุดยา L-T₄ เป็นเวลา 2-4 สัปดาห์ และตรวจ TSH และ FT₄ ถ้าพบ TSH ≥ 5 mU/L บ่งชี้ว่าเป็น permanent CH ให้ตรวจ thyroid imaging (ถ้าสามารถทำได้) และให้การรักษาด้วย L-T₄ ใหม่ ถ้าผลตรวจปกติให้ติดตามตรวจ TSH และ FT₄ ต่อเป็นระยะ

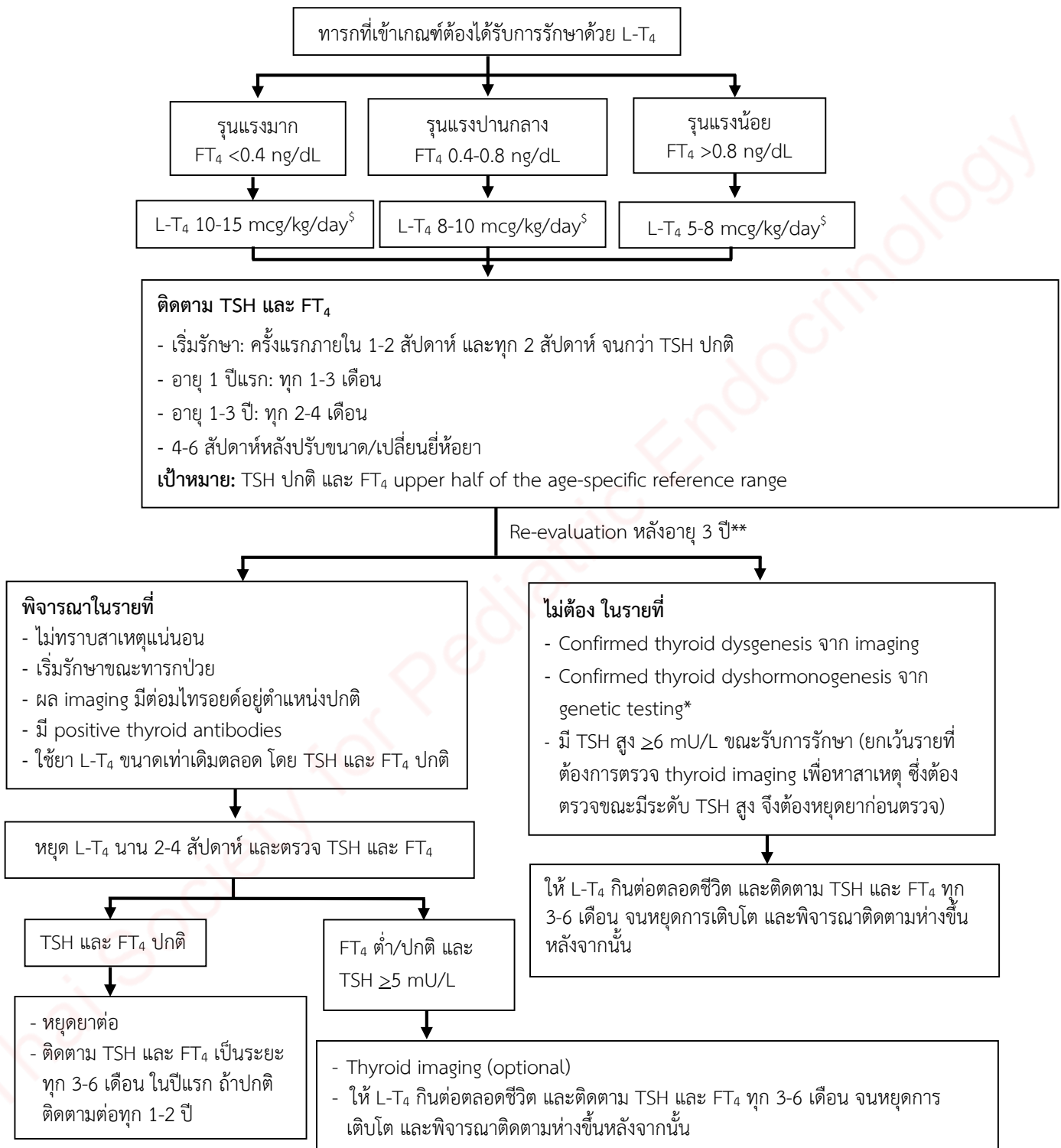
Management Guideline for Congenital Hypothyroidism: Diagnosis*



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

*, อ่านคำอธิบายในเนื้อหา; **, พิจารณาปรึกษากุมารแพทย์ต่อมไร้ท่อ

Management Guideline for Congenital Hypothyroidism: Levothyroxine Treatment*



FT₄, free thyroxine; L-T₄, levothyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone; *, อ่านคำอธิบายในเนื้อหา; **, พิจารณาปรึกษากุมารแพทย์ต่อมไร้ท่อ; [§], ถ้ารักษาหลังอายุ 2 สัปดาห์ พิจารณาให้ขนาดสูงกว่าที่กำหนดเล็กน้อย

ค่าปกติตามอายุของ free thyroxine (FT₄)

อายุ	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

ค่าปกติตามอายุของ thyroid-stimulating hormone (TSH)

อายุ	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

ดัดแปลงจาก Bailey D, et al. Clin Chem 2013;59:1393-405 และ Lem AJ, et al. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3170-8

ค่าปกตินี้อาจมีความแตกต่างกันในแต่ละห้องปฏิบัติการ
ทารกเกิดก่อนกำหนดมีค่าแตกต่างจากในตารางขึ้นกับอายุครรภ์

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. van Trotsenburg AS, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020 consensus guidelines update An ENDO-EUROPEAN REFERENCE NETWORK (ERN) initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2020 Dec 3. doi: 10.1089/thy.2020.0333.
2. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:363-84.
3. Jacob H, Peters C. Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism: European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guideline. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100:260-3.
4. Bailey D, Colantonio D, Kyriakopoulou L, 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.
5. Lem AJ, de Rijke YB, van Toor H, et al. 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.
6. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, Oostdijk W, et al. Relation between early over- and undertreatment and behavioural problems in preadolescent children with congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2018;90:247-56.