

A 7-YEAR-OLD GIRL WITH PALPITATION

นิพนธ์โดย อ.พญ.รติกร ไชยศิรามงคล

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เรียบเรียงโดย ศ.พญ.อวยพร ปะนะมณฑา และ ศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร

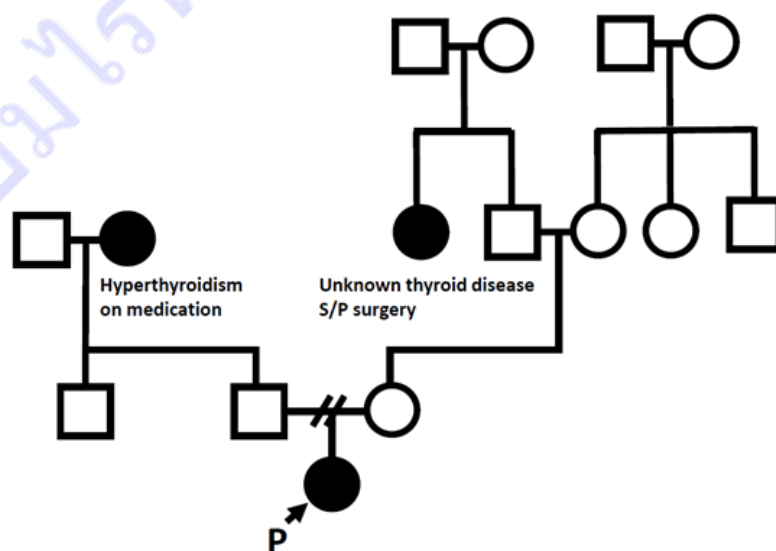
เด็กหญิงไทย อายุ 7 ปี

อาการสำคัญ: known case of hyperthyroidism ถูกส่งตัวมารับการรักษาต่อ

ประวัติปัจจุบัน: 3 ปีก่อน มีอาการเหนื่อยง่าย ใจสั่น 1 ปีก่อนไปพบแพทย์ได้รับการวินิจฉัยภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ได้รับการรักษาด้วยยา methimazole (MMI) และ β -blocker แพทย์นัดติดตามการรักษาเป็นระยะ มีการปรับยาตามระดับฮอร์โมน โดย T_3 และ free T_4 สูงตลอด แต่ TSH ปกติ แพทย์จึงหยุดยาและส่งตัวมา รักษาต่อที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ผลเลือดหลังหยุดยา 1 เดือน พบ total T_3 256 ng/dL, free T_4 3.4 ng/dL, TSH 1.5 mU/L

ประวัติอดีต: ปฏิเสธโรคประจำตัว ประวัติติดเชื้อม่อยๆ ไม่เคยมีน้ำตาลต่ำในเลือด ไม่ได้ใช้ยาประจำ ไม่เคยกินอาหารเสริม การเติบโตและพัฒนาการปกติ ปัจจุบันอายุ 9 ปี เรียนชั้น ป.3 เกรดเฉลี่ย 2.5

ประวัติครอบครัว: ย่าเป็น hyperthyroidism กินยารักษาอยู่ พี่สาวของตาเป็นโรคไทรอยด์ ได้รับการผ่าตัด (ดั่งพงศาวลี)



การตรวจร่างกาย

Measurement: weight 18.6 kg (P10), height 119.5 cm (P50)

Vital signs: T 36.2°C, BP 114/70 mmHg, PR 130 bpm

HEENT: no exophthalmos, no proptosis, no lid lag or lid retraction, diffuse thyroid enlargement grade 2, soft consistency, no thyroid nodule and lymph nodes, no thyroid bruit

Heart: tachycardia, normal S1, S2, no murmur

Lungs, abdomen and neurological examination: normal

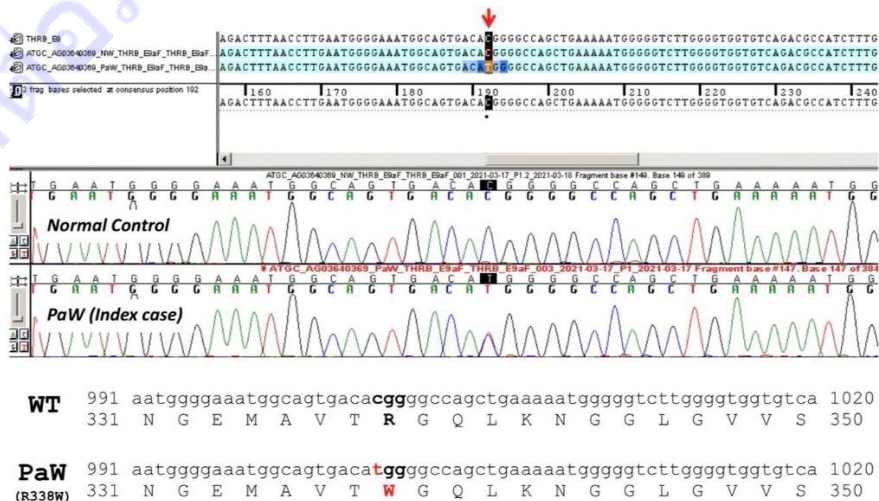
Extremities: moist skin, fine tremor

Problem list

Thyroid goiter with signs of hyperthyroidism

การตรวจเพิ่มเติม

1. Anti-TPO 11.6 IU/mL (N, 0-35), anti-thyroglobulin 11.6 IU/mL (N, 0-115), TSH receptor Ab <0.8 IU/L
2. Free T₃ 15.2 pg/mL, free T₄ 5.0 ng/dL, TSH 1.9 mU/L
3. Thyroid ultrasound: generalized thyroid enlargement with no detectable focal mass
4. MRI of brain: no pituitary lesions
5. Bone age: 6 ปี 10 เดือน (chronological age 7 ปี 7 เดือน)
6. Bone mineral density (BMD): total body Z-score -2.1
7. Mutation analysis (โดย อ.ดร.นพ.กานต์ เวชอภิกุล โรงพยาบาลมหาสารคามนครเชียงใหม่): Sanger sequencing: exon 9 of *THRB* gene พบ c.1012C>T, p.R338W heterozygous variant (known variant)



การวินิจฉัย

Resistance to thyroid hormone beta

วิจารณ์

ในผู้ป่วยที่มีปัญหา free T₄ และ free T₃ สูง แต่ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ (non-suppressed) ควรวินิจฉัยแยกโรคดังต่อไปนี้

1. Assay interference
2. TSH-secreting pituitary adenoma
3. Resistance to thyroid hormone beta

ในรายนี้คิดถึงสาเหตุจาก resistance to thyroid hormone beta มากที่สุด เนื่องจากผู้ป่วยมี clinical hyperthyroidism ชัดเจน เหนื่อยง่าย ใจสั่น ตรจร่างกายมี tachycardia และ goiter ผล BMD ต่ำกว่าปกติ ซึ่งเหล่านี้ไม่ควรพบในกลุ่ม assay interference อีกทั้งผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยาหรืออาหารเสริมที่อาจส่งผลกระทบต่อ thyroid function tests และผลเลือดของผู้ป่วยมีระดับ free T₄ และ free T₃ สูง โดย TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติตลอด ทั้งที่ตรวจที่โรงพยาบาลต้นสังกัดและโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ซึ่งใช้ assay ต่างกัน

Thyroid hormone receptors (TRs) ประกอบด้วย TR α และ TR β ซึ่งมี organ-specific แตกต่างกัน TR α 1 พบที่หัวใจ กระจก และกล้ามเนื้อ ในขณะที่ TR α 2 มีอยู่ทั่วร่างกาย ส่วน TR β 1 พบที่สมอง ตับ และไต ในขณะที่ TR β 2 พบที่ pituitary, retina และ cochlea ในภาวะปกติเมื่อ T₃ จับกับ TR ที่ pituitary จะยับยั้งการหลั่ง TSH ดังนั้นในผู้ป่วยที่มี resistance to thyroid hormone beta ฮอร์โมน T₃ จึงไม่สามารถลดการหลั่ง TSH จาก pituitary ได้ TSH จึงกระตุ้นต่อมไทรอยด์ให้สร้างฮอร์โมนไทรอยด์มากขึ้น จึงมีระดับ free T₄ และ free T₃ สูง โดย TSH ปกติ (non-suppressed TSH) และมี goiter ส่วน thyroid hormone ที่สูงยังสามารถออกฤทธิ์ที่ TR α -specific tissues ทำให้ผู้ป่วยมี tachycardia กระจกบาง ซึ่งเข้าได้กับผู้ป่วยรายนี้ และในบางรายอาจมี attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) ร่วมด้วย

โรคที่ต้องวินิจฉัยแยกกับ resistance to thyroid hormone beta เสมอ คือ TSH-secreting pituitary adenoma ซึ่งเป็นเนื้องอกบริเวณ pituitary gland ที่มีการหลั่ง TSH ออกมามากผิดปกติ ผู้ป่วยจะมีระดับ thyroid hormone สูงร่วมกับ non-suppressed TSH เช่นเดียวกัน ผู้ป่วยรายนี้มีผลการตรวจร่างกายทางระบบประสาทอยู่ในเกณฑ์ปกติ และผล MRI of pituitary gland ไม่พบความผิดปกติ จึงไม่คิดถึง TSH-secreting pituitary adenoma ผู้ป่วยที่มี TSH-secreting pituitary adenoma อาจพบ α -subunit ของ TSH สูง และ low/absent TSH response to TRH ได้

ผลการตรวจ mutation analysis ด้วยวิธี Sanger sequencing บริเวณ exon 9 ของ *THRB* gene พบ c.1012C>T, p.R338W heterozygous variant ซึ่งเป็น known variant รายงานครั้งแรกโดย Weiss RE และคณะ และยืนยัน functional impairment โดย Sasaki S และคณะ

การรักษาและการดำเนินโรค

ในช่วงแรกผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา β -blocker เพื่อคุมอาการใจสั่น ล้ำสุดอาการใจสั่นดีขึ้น ปัจจุบันไม่ได้กินยาประจำ การเติบโตและพัฒนาการปกติ

ลักษณะ	อายุ			
	7 ปี 8 เดือน	8 ปี 1 เดือน	8 ปี 7 เดือน	9 ปี 1 เดือน
Soft, diffusely enlarged goiter	7x4 cm	6x3 cm	5x2.5 cm	5x2.5 cm
HR (bpm)	130	101	94	86
BP (mmHg)	114/70	98/53	108/60	98/60
Free T ₃ (pg/mL), (N, 2.8-4.4)	15.2	11.3	10.2	11.8
Free T ₄ (ng/dL), (N, 0.9-1.4)	5.0	5.3	4.6	4.0
TSH (mU/L), (N, 0.5-4.5)	1.9	2.5	1.5	2.0
Atenolol (25)	1x2	1x1	-	-

บรรณานุกรม

1. Weiss RE, Weinberg M, Refetoff S. Identical mutations in unrelated families with generalized resistance to thyroid hormone occur in cytosine-guanine-rich areas of the thyroid hormone receptor beta gene. Analysis of 15 families. J Clin Invest 1993;91:2408-15.
2. Sasaki S, Nakamura H, Tagami T, Miyoshi Y, Nakao K. Functional properties of a mutant T3 receptor β (R338W) identified in a subject with pituitary resistance to thyroid hormone. Mol Cell Endocrinol 1995;113:109-17.
3. Pappa T, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone beta: a focused review. Front Endocrinol 2021;12:656551.
4. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. Nat Rev Endocrinol 2014;10:582-91.
5. Onigata K, Szinnai G. Resistance to thyroid hormone. Paediatr Thyroid 2014;26:118-29.
6. Timmons JG, Mukhopadhyay B. Hyperthyroxinemia with a non-suppressed TSH: how to confidently reach a diagnosis in this clinical conundrum. Hormones 2020;19:311-5.