



A 1-MONTH-OLD MALE INFANT WITH JAUNDICE AND PALE STOOL

นิพนธ์โดย พญ.นवलพรรณ ชูประเสริฐสุข
อ.ดร.นพ.กานต์ เวชอภิกุล และ รศ.พญ.ประไพ เดชคำรณ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
เรียบเรียงโดย ศ.พญ.อวยพร ปะนะมณฑา และ ศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร

ทารกเพศชาย อายุ 1 เดือน ภูมิลำเนา จ.ลำพูน

อาการสำคัญ: ตัวเหลืองมากขึ้น และอุจจาระสีเทาซีด 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มารดาสังเกตว่าผู้ป่วยมีตัวเหลืองมากขึ้น ถ่ายวันละ 6-7 ครั้ง เป็นสีเทาซีด ดูดนมขงได้ตามปกติ ทุก 1-2 ชั่วโมง ปัสสาวะสีเหลือง 8-10 ครั้งต่อวัน ไม่ซึม ไม่มีไข้ ไม่อาเจียนหรือท้องอืด ตรวจที่โรงพยาบาลชุมชน พบว่ามีตัวเหลือง ตาเหลือง ไม่มีตับม้ามโต ส่งตรวจเพิ่มเติมพบ AST 208, ALT 90 U/L, TB 31, DB 22 mg/dL และ unremarkable upper abdominal ultrasound เนื่องจากสงสัยโรค biliary atresia จึงส่งตัวมารักษาต่อ

ประวัติอดีต: มารดาได้รับการวินิจฉัย Graves disease ขณะตั้งครรภ์ ผลเลือดมารดาและการรักษาที่ได้รับขณะตั้งครรภ์ แสดงในตารางด้านล่าง ผล ultrasound ตอนอายุครรภ์ 33 สัปดาห์ estimated fetal weight 2,015 g (AGA), enlarged fetal thyroid (circumference 11.7 mm) with hyperextended head, average fetal heart rate 135-150 bpm

Gestational age (weeks)	10	20	32	33
FT ₄ (ng/dL) (1 st trimester 0.94-1.52, 2 nd trimester 0.75-1.32, 3 rd trimester 0.65-1.21)	11.7	-	0.6	-
FT ₃ (pg/mL) (1 st trimester 2.46-3.89, 2 nd trimester 2.09-3.55, 3 rd trimester 2.01-3.27)	19.99	3.80	6.04	4.33

Gestational age (weeks)	10	20	32	33
TSH (mU/L) (1 st trimester 0.33-4.59, 2 nd trimester 0.35-4.10, 3 rd trimester 0.21-3.15)	<0.001	0.069	0.030	0.081
Treatment: propylthiouracil (PTU) (mg/day)	300	600	750	750

ประวัติแรกเกิด: อายุครรภ์ 37 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิด 2,650 กรัม หลังเกิดไม่มีภาวะแทรกซ้อน ไม่มีตัวเหลือง ได้รับการวินิจฉัย congenital hypothyroidism ตั้งแต่อายุ 3 วัน และรักษาด้วยยา levothyroxine (LT₄) 10 mcg/kg/day เป็นเวลา 14 วัน ผล thyroid function tests ของผู้ป่วยขณะรับการรักษาที่โรงพยาบาลชุมชน แสดงในตารางด้านล่าง

หลังคลอด มารดาได้รับการรักษาด้วยยา PTU 750 มก./วัน ต่อเนื่อง และทารกไม่ได้รับนมมารดา

Age (days)	1	3	17
FT ₄ (ng/dL) (normal range for age)	0.10 (0.82-1.63)	0.30 (0.82-1.63)	>7.77 (0.82-1.63)
FT ₃ (pg/mL) (normal range for age)	1.02 (1.73-6.30)	4.80 (1.73-6.30)	>32.55 (2.08-3.84)
TSH (mU/L) (normal range for age)	>100 (0.70-15.2)	>100 (0.72-11.0)	0.36 (0.72-11.0)
Management	-	LT ₄ 10 mcg/kg/day	Discontinued LT ₄

การตรวจร่างกาย

General appearance: a Thai male infant, mildly irritable

Measurements: weight 3,130 g (-2.5 SDS), length 56 cm (+0.7 SDS), head circumference 35 cm (-2 SDS)

Vital signs: T 36.6°C, BP 80/43 mmHg, HR 160-180 bpm, RR 50/min, SpO₂ 99% (room air)

Skin: no rash, no moist skin

HEENT: not pale, markedly icteric sclerae, anterior fontanelle 2x2 cm, fingertip posterior fontanelle, exophthalmos, no dysmorphic features, enlarged and soft thyroid gland

CVS: tachycardia, no murmur, full pulses

Lungs, abdomen and neurological examinations: normal

Genitalia: normal male type, descended both testes

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. **Liver function tests:** total protein 5.5, albumin 4, globulin 1.5 g/dL, AST 487, ALT 293 U/L, TB 18.5, DB 15.1 mg/dL
2. **Thyroid function tests:** FT₄ 5.05 ng/dL (0.89-2.20), FT₃ 9.48 pg/mL (1.95-6.03), TSH 0.053 mU/L (0.72-11.0)
3. **TSH receptor antibody (TRAb):** 14.99 IU/L

การวินิจฉัย

Neonatal Graves disease

การดำเนินโรค

ผู้ป่วยเด็กชายอายุ 1 เดือน มีปัญหา cholestatic jaundice ร่วมกับมารดาได้รับการวินิจฉัย Graves disease ระหว่างตั้งครรภ์ และผู้ป่วยเคยได้รับการวินิจฉัย primary congenital hypothyroidism ก่อนส่งตัวมาเข้ารับการรักษาต่อ จากผล thyroid function tests ของมารดาก่อนคลอดและของผู้ป่วยช่วงแรกเกิด สันนิษฐานว่าขณะอยู่ในครรภ์ ผู้ป่วยอาจจะมีปัญหา primary hypothyroidism ซึ่งเป็นผลจากยา PTU ขนาดสูงที่มารดาได้รับ ส่งผลให้ตรวจพบ enlarged fetal thyroid จาก prenatal ultrasound และทารกมีภาวะ severe primary hypothyroidism (FT₄ ต่ำ และ TSH สูง) ที่ตรวจพบขณะอายุ 1 วัน (ซึ่งน่าจะเกิดจากผลของยา PTU ขนาดสูงที่มารดาได้รับผ่านรกไปยังทารก) หลังจากทารกได้รับการรักษาด้วยยา LT₄ ขนาด 10 mcg/kg/day เมื่ออายุ 3 วัน ผลการตรวจ thyroid function tests ซ้ำขณะอายุ 17 วัน (14 วันหลังได้รับยา LT₄) เป็น severe primary hyperthyroidism ซึ่งไม่น่าเกิดจากยา LT₄ (iatrogenic hyperthyroidism) เพราะค่าครึ่งชีวิตของยา LT₄



ประมาณ 7 วัน โดยปกติจึงต้องใช้ระยะเวลาประมาณ 4-6 สัปดาห์ที่ยาจะเข้าสู่ steady state ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนไทรอยด์จากต่ำเป็นสูง จึงไม่ควรเกิดขึ้นเร็วในเวลาเพียง 2 สัปดาห์ ฉะนั้น hyperthyroidism น่าจะเกิดจากการที่ทารกได้รับ stimulating TRAb จากมารดาที่เป็น Graves disease ร่วมกับขณะนี้ฤทธิ์ของยา PTU จากมารดาที่ผ่านมารกหมดไปแล้ว

ในผู้ป่วยรายนี้ เนื่องจากมีประวัติตัวเหลือง ตาเหลือง น้ำหนักขึ้นน้อย มารดาเป็น Graves disease ตรวจร่างกายพบ poor weight gain, irritability, exophthalmos, cholestatic jaundice, thyroid gland enlargement และ tachycardia และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบภาวะ primary hyperthyroidism และ positive TRAb จึงได้รับการวินิจฉัยเป็น neonatal Graves disease และคิดถึงสาเหตุของ cholestatic jaundice จากภาวะ hyperthyroidism

วิจารณ์

ทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็น Graves disease อาจมี thyroid dysfunction ได้ทั้งชนิด primary และ secondary (central) hypothyroidism รวมถึง primary hyperthyroidism โดยพบภาวะ primary hyperthyroidism หรือ neonatal Graves disease ประมาณร้อยละ 1-5 ของทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็น Graves disease ซึ่งเกิดจากการที่ทารกได้รับ stimulating TRAb ของมารดาผ่านทางรก¹ อาการของ neonatal Graves disease อาจหายได้ในเวลา 3-4 เดือน ตามค่าครึ่งชีวิตของ TRAb ซึ่งประมาณ 3-4 สัปดาห์ ดังนั้นจึงใช้เวลาประมาณ 3-4 เดือน TRAb จึงจะถูกร่างกายกำจัดออกหมด

ระดับ TRAb ที่สูงในทารก จะกระตุ้นต่อมไทรอยด์ของทารกให้สร้างฮอร์โมนไทรอยด์เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดอาการและอาการแสดงของ neonatal Graves disease ได้แก่ ถ่ายเหลว ถ่ายบ่อย หิวบ่อย ดุคนมปริมาณมากแต่น้ำหนักไม่ขึ้นหรือขึ้นน้อย ตรวจร่างกายพบ craniosynostosis, microcephaly, triangular facies, tachycardia, hyperthermia, cholestatic jaundice, irritability และ moist skin^{2,3} โดยในผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการ cholestatic jaundice ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย โดยกลไกการเกิดภาวะเหลืองยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจเกิดจากสาเหตุดังนี้^{4,5}

1. ภาวะ hypermetabolic state จาก hyperthyroidism ทำให้มี hepatic oxygen consumption และ free radicals มากขึ้น แต่ hepatic blood flow เท่าเดิม ร่างกายจึงมีการปรับตัวโดยเพิ่ม RBC turnover เพื่อให้มี oxygenation เพียงพอ ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มักมีการทำงานของตับผิดปกติ จึงไม่สามารถกำจัด bilirubin ที่มากขึ้นได้ เกิดภาวะ conjugated hyperbilirubinemia

2. ภาวะ hyperthyroidism อาจทำให้มี high output congestive heart failure และเกิด hepatic dysfunction ได้

ส่วนทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็น Graves disease และมีภาวะ transient primary hypothyroidism อาจเกิดจากยาต้านไทรอยด์ที่มารดาได้รับ หรือทารกได้รับ blocking TRAb จากมารดา ซึ่งในกรณีที่มีสาเหตุจาก ยาต้านไทรอยด์ (PTU หรือ methimazole, MMI) ยาจะถูกกำจัดออกจากร่างกายทารกจนหมดภายในเวลา 7-10 วัน (จาก duration of action ของยา PTU 12-24 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1-2 ชั่วโมง ส่วน MMI มี duration of action 36-72 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตประมาณ 4-6 ชั่วโมง) ทำให้ภาวะ hypothyroidism หายไป ได้ในช่วงนี้ ฉะนั้น ถ้าตรวจพบ primary hypothyroidism ในทารกกลุ่มนี้ ต้องคิดว่าอาจเป็นความผิดปกติแบบ ชั่วคราวจากผลของยาต้านไทรอยด์ จึงไม่ควรรักษาด้วยยา LT_4 ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการและอาการแสดงของ hypothyroidism และค่า FT_4 ต่ำเพียงเล็กน้อย แต่แนะนำให้ติดตามอาการทางคลินิก ระดับ FT_4 และ TSH อีก 1 สัปดาห์⁶ หาก primary hypothyroidism ที่เกิดขึ้นเป็นผลจากยาต้านไทรอยด์ ระดับ FT_4 จะกลับมาเป็นปกติ หรือเพิ่มขึ้นได้อย่างรวดเร็วเมื่อยาต้านไทรอยด์ถูกกำจัดออกจากร่างกายจนหมด การรับให้ยา LT_4 อาจทำให้เกิด severe hyperthyroidism หากทารกมี neonatal Graves disease ร่วมด้วยดังเช่นที่พบในผู้ป่วยรายนี้ ยกเว้น กรณีที่ผล thyroid function tests พบว่ามี primary hypothyroidism รุนแรงตั้งแต่แรก เช่น ผู้ป่วยมีอาการ แสดงของไทรอยด์ต่ำหรือระดับ FT_4 ต่ำมาก สามารถให้การรักษาด้วยยา LT_4 ได้ทันที แต่จำเป็นต้องติดตามผู้ป่วย อย่างใกล้ชิด

ข้อควรระวังอีกประการ คือ มีโอกาสที่ทารกจะได้รับทั้งยาต้านไทรอยด์และ stimulating TRAb จาก มารดา ทำให้ช่วงแรกอาจไม่แสดงอาการ hyperthyroidism เพราะยังมีฤทธิ์ของยาต้านไทรอยด์อยู่ แต่จะเริ่ม แสดงอาการของ neonatal Graves disease ที่ประมาณอายุ 1 สัปดาห์ ซึ่งเป็นช่วงที่ฤทธิ์ของยาต้านไทรอยด์ หมดไป ดังนั้นจึงควรติดตามอาการและผล thyroid function tests เป็นระยะ^{6,7}

การรักษาและติดตาม

แรกเริ่มผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงของ hyperthyroidism ได้แก่ poor weight gain, agitation, cholestatic jaundice และ tachycardia ร่วมกับผล thyroid function tests ที่เข้าได้กับ hyperthyroidism และมีระดับ TRAb สูง จึงได้ให้การรักษาด้วยยา MMI ขนาดเริ่มต้น 0.15 mg/kg/day ติดตามอาการและผล thyroid function tests อย่างใกล้ชิด โดยมีการปรับขนาดยาจนสูงสุดที่ 0.32 mg/kg/day จน FT_3 และ FT_4 กลับมาเป็นปกติ จึงได้ลดขนาดยา MMI ลงจนหยุดได้ในเวลา 2 เดือน ส่วนค่า liver function tests และ TRAb กลับมาเป็นปกติในเวลา 2 เดือน และ 4 เดือน ตามลำดับ



เอกสารอ้างอิง

1. Samuels SL, Namoc SM, Bauer AJ. Neonatal thyrotoxicosis. Clin Perinatol 2018;45:31-40.
2. Leger J. Management of fetal and neonatal Graves disease. Horm Res Paediatr 2017;87:1-6.
3. Leger J, Delcour C, Carel JC. Fetal and neonatal thyroid dysfunction. J Clin Endocrinol Metab 2022;107:836-46.
4. Khadora MM, Al Dubayee M. Neonatal Graves' disease with unusual metabolic association from presentation to resolution. BMJ Case Rep 2014;doi 10.1136/bcr-2014-206725.
5. Almadhoun O, Rivera-Penera T, Lipeski L. Neonatal Graves disease and cholestatic jaundice: Case series and review of the literature. Open J Pediatr 2015;5:179-84.
6. van Trotsenburg ASP. Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2020;34:101437.
7. Van der Kaay D, Wasserman JD, Palmert MR. Management of neonates born to mothers with Graves' disease. Pediatrics 2016;137:e20151878.