

A 3-YEAR-OLD GIRL WITH SEIZURE

นิพนธ์โดย นพ.จิระวัฒน์ พฤกษ์ศรี และ ศ.นพ.พัฒน์ มหาโชคเลิศวัฒนา
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
เรียบเรียงโดย ศ.พญ.อวยพร ปะนะมณฑา และ ศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร

เด็กหญิงอายุ 3 ปี ภูมิลำเนา จ.ศรีสะเกษ

อาการสำคัญ: ชัก 1.5 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน

2 วันก่อนมาโรงพยาบาล กระตุกขาต้านขวาหักขณะลุกยืน มาโรงพยาบาลได้รับการใส่เฟือก

1.5 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ชักเกร็งกระตุกแขนและขา นาน 1 นาที หยุดเอง ไม่มีชักซ้ำ นอนโรงพยาบาลเพื่อหาสาเหตุของอาการชัก ระหว่างนอนโรงพยาบาลพบว่าหัวใจเต้นเร็ว มีความดันเลือดสูง ประวัติเพิ่มเติมช่วง 1 เดือนที่ผ่านมากินอาหารมากขึ้น 2 เท่าแต่น้ำหนักไม่ขึ้น ไม่มีหงุดหงิดง่ายหรือเหงื่อออกมากกว่าปกติ

ประวัติอดีต

- บุตรคนที่ 1 มารดาไม่มีภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 2.1 กก. ความยาว 40 ซม. พัฒนาการปกติสมวัย
- วินิจฉัย osteogenesis imperfecta (OI) type III (*COL1A2* mutation) ตั้งแต่แรกเกิด และรักษาด้วยยา pamidronate ตั้งแต่อายุ 1 สัปดาห์ มีอาการชักจากภาวะ hypocalcemia ภายหลังการได้รับยา pamidronate ครั้งแรก หลังจากนั้นไม่มีอาการชักซ้ำ ขณะนี้ได้รับยา zoledronate ทุก 6 เดือน ล่าสุดเมื่อ 2 สัปดาห์ก่อน

ประวัติครอบครัว: ไม่มีโรคลมชักและโรคไตรอยต์ผิดปกติในครอบครัว ไม่มีประวัติแต่งงานในเครือญาติ

การตรวจร่างกาย

General appearance: good consciousness

Measurements: weight 10 kg (-2.5 SDS), length 77 cm (-4 SDS) (รูปที่ 1)

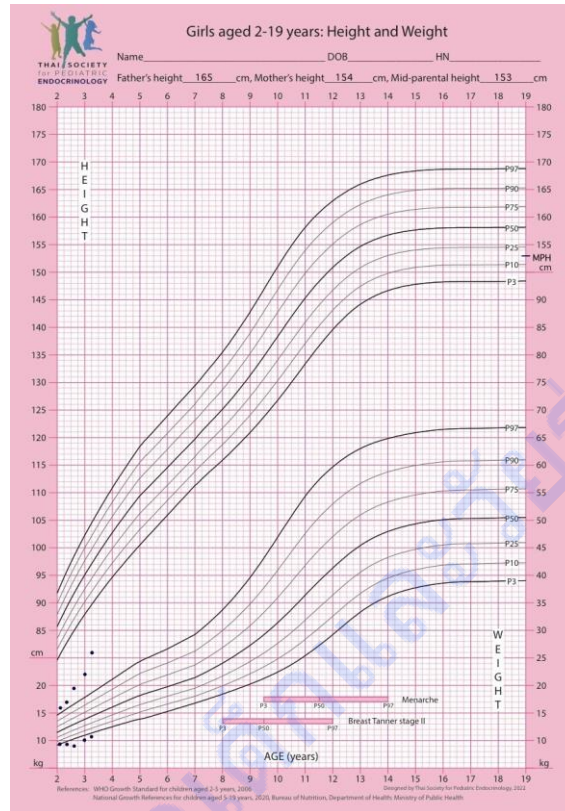
Vital signs: T 37.3°C, HR 140-190 bpm, BP 100/80 mmHg, RR 30-50/min, SpO₂ 99%

HEENT: blue sclerae, mild exophthalmos both eyes; diffuse thyroid enlargement 2.5x2.5 cm, soft consistency, smooth surface, no thyroid nodule

Heart: no active precordium, normal S1S2, no murmur

Extremities: full and regular pulses, no moist skin

Lungs, abdomen and neurological examinations: normal



รูปที่ 1 โค้งการเติบโตของผู้ป่วย

Problem list

1. Seizure
2. Persistent tachycardia and hypertension
3. Right shaft femoral fracture with severe pain
4. Osteogenesis imperfecta type III (*COL1A2* mutation)

การตรวจเพิ่มเติม

1. Capillary blood glucose 127 mg/dL
2. CBC: Hb 12.7 g/dL, Hct 39%, WBC 19,100/cu.mm. (N 64, L 36%), platelets 484,000/cu.mm.
3. Blood chemistries: BUN 15, Cr 0.16 mg/dL, Na 135, K 4.9, Cl 104, CO₂ 19.5 mmol/L, Ca 10.5, P 6.2, Mg 2.2 mg/dL

4. **Liver function tests:** TB 0.4, DB 0.2 mg/dL, AST 47, ALT 57, GGT 37, ALP 214 U/L
5. **Thyroid function tests:** FT₃ >20 pg/mL (N, 2.8-4.4), FT₄ >5 ng/dL (N, 0.9-1.4), TSH <0.0036 mU/L (N, 0.7-4.2 mU/L)
6. **Thyroid antibodies:** anti-TG 977 IU/mL (N, <115), anti-TPO 63.2 IU/mL (N, <5.6), TRAb 36.2 IU/L (N, <1.5)
7. **ECG:** sinus tachycardia, rate 190 bpm, mild LV hypertrophy
8. **Chest X-ray:** mild cardiomegaly, CT ratio 0.63, no pulmonary congestion
9. **Echocardiogram:** LAE, LVE, normal cardiac function (LVEF 77%), seen aortic root dilatation

การวินิจฉัย

Graves disease with thyroid storm

การดำเนินโรค

ผู้ป่วยมาด้วยอาการชัก ลักษณะเป็น generalized tonic clonic seizure ไม่มีประวัติไข้มาก่อน ตรวจร่างกายทางระบบประสาทอยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่พบแหล่งของการติดเชื้อ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ไม่พบภาวะ hypoglycemia และ hypocalcemia ระหว่างนอนโรงพยาบาลผู้ป่วยมี persistent tachycardia และ hypertension จึงได้ให้ IV hydration และ IV fentanyl เพื่อบรรเทาอาการปวด แต่ยังมี persistent tachycardia จากประวัติเพิ่มเติมกินอาหารมากขึ้น 2 เท่า แต่น้ำหนักขึ้นน้อย ตรวจร่างกายเพิ่มเติมพบ diffuse thyroid enlargement 2.5x2.5 cm, soft consistency, smooth surface และผล thyroid function tests พบระดับ FT₃ และ FT₄ สูง ร่วมกับ suppressed TSH เข้าได้กับภาวะ hyperthyroidism และมี positive thyroid Abs จึงคิดถึง Graves disease มากที่สุด เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง (ชักที่ไม่สามารถอธิบายด้วยสาเหตุอื่นๆ ทางสมอง) และระบบหัวใจและหลอดเลือด (หัวใจเต้นเร็ว) ร่วมด้วย จึงประเมินความรุนแรงจาก Burch-Wartofsky point scale (ตารางที่ 1) และ Japanese Thyroid Association (JTA) categories of thyroid storm (ตารางที่ 2) เข้าได้กับภาวะ thyroid storm จึงให้การรักษาด้วย propylthiouracil (PTU), Lugol's solution, hydrocortisone (HC) และ propranolol ติดตามระดับ FT₃ และ FT₄ พบว่าลดลง แต่มีระดับ liver enzymes สูงขึ้น จึงเปลี่ยน PTU เป็น methimazole (MMI) เนื่องจาก PTU มีโอกาสเกิด hepatotoxicity ได้มากกว่า MMI และใช้ขนาดยาสูง ได้ปรับขนาดยาตามอาการและระดับ FT₃ และ FT₄ จนสามารถหยุด Lugol's solution และ systemic corticosteroids ได้ในวันที่ 20 ของการรักษา ได้ให้ MMI และ propranolol ต่อและจำหน่ายจากโรงพยาบาล (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 Burch-Wartofsky point scale

Criteria	Points	Criteria	Points
Thermoregulatory dysfunction		Gastrointestinal-hepatic dysfunction	
Temperature (°C)		Manifestations	
37.2-37.7	5	Absent	0
37.8-38.2	10	Moderate (diarrhea, abdominal pain, nausea/vomiting)	10
38.3-38.8	15	Severe (jaundice)	20
38.9-39.4	20		
39.5-39.9	25		
≥40	30		
Cardiovascular dysfunction		Central nervous system dysfunction	
Tachycardia (bpm)		Manifestations	
100-109	5	Absent	0
110-119	10	Mild (agitation)	10
120-129	15	Moderate (delirium, psychosis, extreme lethargy)	20
130-139	20	Severe (seizure, coma)	30
≥140	25		
Atrial fibrillation		Precipitant history	
Absent	0	Status	
Present	10	Positive	0
Congestive heart failure		Negative	10
Absent	0		
Mild	5		
Moderate	10		
Severe	20		
Total scores			
≥45	Highly suggestive of thyroid storm		
25-44	Suggestive of impending thyroid storm		
<25	Unlikely to represent thyroid storm		

ตารางที่ 2 Japanese Thyroid Association (JTA) categories of thyroid storm

Prerequisite for diagnosis		
Presence of thyrotoxicosis with elevated FT ₃ or FT ₄		
Symptoms		
1. CNS manifestations: restlessness, delirium, mental aberration/psychosis, somnolence/lethargy, coma (≥ 1 Japan coma scale or ≤ 14 Glasgow coma scale)		
2. Fever: $\geq 38^{\circ}\text{C}$		
3. Tachycardia: ≥ 130 bpm		
4. Congestive heart failure: pulmonary edema, moist rales over more than half of the lung field, cardiogenic shock, or class IV New York Heart Association or \geq class III Killip classification		
5. Gastrointestinal/hepatic manifestations: nausea, vomiting, diarrhea, or total bilirubin level ≥ 3 mg/dL		
Diagnosis		
Grade of thyroid storm (TS)	Combinations of features	Requirements for diagnosis
TS1 (definite TS)	First combination	Thyrotoxicosis and ≥ 1 CNS manifestation and fever, tachycardia, CHF, or GI/hepatic manifestations
TS1 (definite TS)	Alternative combination	Thyrotoxicosis and ≥ 3 combinations of fever, tachycardia, CHF, or GI/hepatic manifestations
TS2 (suspected TS)	First combination	Thyrotoxicosis and a combination of 2 of the following: fever, tachycardia, CHF, or GI/hepatic manifestations
TS2 (suspected TS)	Alternative combination	Patients who met the diagnosis of TS1 except that FT ₃ or FT ₄ level are not available
Exclusion and provisions		
Cases are excluded if other underlying diseases clearly causing any of above symptoms. Clinical judgement in this matter is required.		

ตารางที่ 3 Clinical course ของผู้ป่วย

Day of Rx	HR (bpm)	BP (mmHg)	FT ₄ (ng/dL)	FT ₃ (pg/mL)	TSH (mU/L)	AST/ALT (U/L)	Medications
1	190	130/70	>5	>20	<0.0036	47/57	- PTU 10 mg/kg po then 20 MKD - Lugol, IV HC, propranolol
2	170	125/97	3.4	8.4	-	111/126	- หยุดยา PTU, เริ่ม MMI 1 MKD po
3	150	115/60	2.7	10.7	-	34/71	- ↑ MMI 1.5 MKD, ↓ propranolol 3 MKD
4	140	110/70	2.2	10.5	-	34/60	- ↑ MMI 1.5 MKD
8	120	105/65	1.7	8.2	-	39/31	- หยุดยา IV HC and Lugol - HC po 15 mg/m ² /day
12	150	125/60	2.3	18.6	<0.0036	89/68	- เริ่ม Lugol, ↑ propranolol 4 MKD
15	120	110/60	1.9	8.9	-	93/120	- ↓ MMI 1.5 MKD, ↓ propranolol 2 MKD - ↓ HC po 8 mg/m ² /day
20	120	110/50	1.5	5.9	<0.0036	48/91	- หยุดยา HC and Lugol - ↓ MMI 1 MKD, continued propranolol
33	120	102/50	1.6	5.9	<0.0036	38/18	- MMI 1 MKD, propranolol
47	96	103/60	1.0	3.8	<0.0036	-	- หยุดยา propranolol - ↓ MMI 0.8 MKD
63	100	100/60	1.0	4.0	<0.0036	-	- MMI 0.8 MKD
75	80	120/70	1.1	4.3	<0.0036	27/41	- ↑ MMI 1.1 MKD
103	120	96/60	0.8	3.2	<0.0036	26/44	- MMI 1.1 MKD

↑, ปรับเพิ่ม; ↓, ปรับลด; HC, hydrocortisone; MKD, mg/kg/day; PTU, propylthiouracil; MMI, methimazole; FT₃, free tri-iodothyronine; FT₄, free thyroxine; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Rx, treatment

วิจารณ์

Graves disease (GD) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติจากการที่ต่อมไทรอยด์ถูกกระตุ้นโดย thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor antibodies (TRAb) ชนิด stimulating Ab ทำให้มีการสร้างและหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์ออกมาปริมาณมาก เกิดภาวะ hyperthyroidism โดย GD เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ที่พบในเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ hyperthyroidism อุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 96 และมักพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย 3.4 เท่า อาการและอาการแสดงคล้ายในผู้ใหญ่ ได้แก่ กินจุ น้ำหนักลด ชี้อ่อน เหงื่อออกมากกว่าปกติ หัวใจเต้นเร็ว ท้องเสีย และอาจมาด้วยพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง ชนกว่าปกติ สมารถสั้น ตรวจร่างกายพบว่ามีคอพอกและตาโปน โดยอาการคอโตเกิดจาก follicular cell ที่โตขึ้นจากการกระตุ้นของ TRAb ต่อ TSH receptor ร่วมกับมีหลอดเลือดมาเลี้ยงต่อมไทรอยด์เพิ่มขึ้น ต่อมาจะโตขึ้นทั่วๆ และเท่ากันทั้งสองข้าง ส่วนอาการตาโปนเกิดจากการกระตุ้นของ TRAb ต่อ fibroblasts ซึ่ง express TSH receptor ทำให้เกิดการสร้าง hyaluron ร่วมกับมีการอักเสบของกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อบริเวณหลังลูกตา บางรายอาจมีอาการ ophthalmoplegia อย่างไรก็ตาม อาการตาโปนในเด็กพบได้น้อยกว่าและมักไม่รุนแรงเท่าผู้ใหญ่

ภาวะ thyrotoxicosis จำแนกระดับตามความรุนแรงของโรค หากผู้ป่วยมีอาการหลายระบบ จำเป็นต้องคิดถึงภาวะ thyroid storm ซึ่งเป็นภาวะฉุกเฉินที่ต้องให้การรักษาทันที เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 10-20 พยาธิสรีรวิทยาในการเกิด thyroid storm ยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากความสามารถในการจับ (affinity) ระหว่างโปรตีนตัวจับกับฮอร์โมนไทรอยด์ลดลง ทำให้มีปริมาณ FT_4 เพิ่มขึ้นมาก ร่วมกับมีการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติ ทำให้มี metabolism ในเซลล์ของอวัยวะต่างๆ เพิ่มขึ้น มี energy และ oxygen consumption มาก เมื่อมีภาวะ imbalance ของ cellular energy intake และ expenditure เป็นระยะเวลานาน ทำให้มี organ decompensation หลายระบบ จึงเกิดภาวะ thyroid storm การประเมินความรุนแรงและวินิจฉัยภาวะ thyroid storm มีเกณฑ์ในการพิจารณา คือ Burch-Wartofsky point scale ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ได้รับคะแนนทั้งหมด 65 คะแนนจาก CNS dysfunction (seizure = 30 คะแนน), cardiovascular dysfunction (heart rate ≥ 140 bpm = 25 คะแนน) และมี precipitating event (10 คะแนน) โดยหากคะแนนทั้งหมด ≥ 45 โอกาสสูงที่จะเป็น thyroid storm ส่วน Japanese Thyroid Association (JTA) categories of thyroid storm คือ มี thyrotoxicosis ร่วมกับ CNS manifestation (seizure) และอย่างน้อย 1 อาการจากไข้ หัวใจเต้นเร็ว หัวใจวาย หรืออาการทางระบบทางเดินอาหารและตับ (หัวใจเต้นเร็ว) พิจารณาตามระดับของ thyroid storm เข้าได้กับ definite thyroid storm (TS1) ซึ่งภาวะ thyroid storm ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วย GD และมีสิ่งที่มีกระตุ้นให้เกิด thyroid storm โดยส่วนใหญ่มักเกิดจากการติดเชื้อ แต่ในผู้ป่วยรายนี้มีสาเหตุจากการที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยโรค GD มาก่อน และมีความเจ็บปวดจากกระดูกหักเป็นตัวกระตุ้น จากการศึกษาพบว่าร้อยละ 45 ของผู้ป่วยที่ได้รับการ



วินิจฉัย thyroid storm เป็น GD ที่วินิจฉัยภายในหนึ่งปีแรก และร้อยละ 20 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษามาก่อน

จากการค้นหารายงานทางการแพทย์มีเพียง 1 รายที่ผู้ป่วยเป็นทั้ง OI และ autoimmune thyroid disease เป็นฝาแฝดเพศหญิงอายุ 9 ปี เป็น OI และได้รับการวินิจฉัย Hashimoto thyroiditis และ papillary thyroid carcinoma แต่ยังไม่พบความสัมพันธ์ทางพันธุกรรมระหว่าง OI, Hashimoto thyroiditis และ papillary thyroid carcinoma

บรรณานุกรม

1. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, et al. European Thyroid Association guideline for the management of pediatric Graves' disease. Eur Thyroid J 2022;11:e210073.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid 2016;26:1343-421.
3. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, et al. Guidelines for the management of thyroid storm from the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society. Endocr J 2016;63:1025-64.
4. Léger J, Carel JC. Hyperthyroidism in childhood: causes, when and how to treat. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013;5(Suppl 1):50-6.
5. Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: thyroid storm. Ther Adv Endocrinol Metab 2010;1:139-45.
6. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid storm: an updated review. J Intensive Care Med 2015;30:131-40.
7. Akamizu T. Thyroid storm: a Japanese perspective. Thyroid 2018;28:32-40.
8. Diegidio P, Kolok D, Brown W, et al. Papillary thyroid cancer in identical adolescent twins with osteogenesis imperfecta and Hashimoto's thyroiditis: is there a genetic link? Am Surg 2014;80:849-50.