

ภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด

กิตติพงษ์ คงสมบูรณ์ พ.บ.*

บทคัดย่อ อุบัติการณ์ในทารกแรกเกิด พบ 1:2,500-1:4,000 สาเหตุที่พบได้บ่อยเกิดจากความผิดปกติของการสร้างต่อมธัยรอยด์ในระยะตัวอ่อน สาเหตุอื่นๆ ได้แก่ ความผิดปกติที่เกิดจากความผิดปกติทางพัฒนาการของ Hypothalamus หรือต่อมใต้สมอง ความผิดปกติในการตอบสนองต่อธัยรอยด์ฮอร์โมน และการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนต่ำแต่กำเนิดชั่วคราว อาการในเด็กทารกมักไม่ชัดเจน ที่สำคัญและเป็นปัญหาใหญ่ได้แก่ ตัวเหลือง อุณหภูมิร่างกายต่ำ ความกว้างของกระดูกหลังกว้างกว่าปรกติ หรือให้การดูแลยาก มีการคัดกรองโดยเจาะเลือดจากส้นเท้าทารกอายุ 3-7 วันตรวจหาระดับ TSH ถ้า > 25 mU/L ให้รับประทาน L-Thyroxine วันละ 1 ครั้ง สำหรับประเทศไทยพบทารกที่ผิดปกติจากสาเหตุภาวะพร่องธัยรอยด์แต่กำเนิดคิดเป็นอุบัติการณ์ 1:3,329 การพยากรณ์โรคทำให้การรักษาที่อายุน้อยกว่า 3 เดือนจะมี IQ โดยเฉลี่ยสูงกว่าการรักษาหลังอายุ 3 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การรักษาตั้งแต่ระยะแรกจะมีผลกระทบต่อสติปัญญาน้อยมาก

Abstract Congenital hypothyroidism

Kittipong Kongsomboon MD.*

Prevalence of congenital hypothyroidism is 1:2,500 -1:4,000. The etiology is embryonic errors in development (most common), inborn errors of thyroid function, decreased peripheral responsiveness to thyroid hormones, transient congenital hypothyroidism and hypothalamic pituitary defects. Symptoms can not be detected in the newborn, so neonatal screening is important. But the common symptoms are prolonged jaundice, transient hypothermia, enlarged posterior fontanelle and respiratory distress with feeding. We collected the blood from the heel of newborns at the age of 3-7 days for TSH. If TSH is > 25 mU/L, the newborn will be received L-Thyroxine once a day. The incidence in Thailand is 1:3,329. Prognosis is good, if the treatment started before 3 months of age because the IQ is significantly higher than the one whose treatment is start after 3 months of age.

T3 = Triiodothyronine

TRH = Thyrotropin releasing hormone

T4 = Tetraiodothyronine (Thyroxine)

LH = Luteinizing hormone

TSH = Thyroid stimulating hormone

FSH = Follicle stimulating hormone

(MJS 2000 ; 7 : 151 - 166)

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

บทนำ

ธัยรอยด์ฮอร์โมนที่สร้างและหลั่งออกมาจากต่อมธัยรอยด์นั้นมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆของร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็ก ธัยรอยด์ฮอร์โมนมีผลต่อการเจริญเติบโตทั้งทางร่างกายและเซลล์ของระบบประสาท ดังนั้นภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด (Congenital hypothyroidism) ย่อมส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบต่างๆของร่างกาย การพัฒนาการทางกาย และการพัฒนาของระบบประสาท ระดับของธัยรอยด์ฮอร์โมนที่ปกติในมารดาไม่สามารถป้องกันความผิดปกติของทารกในครรภ์ที่มีภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดได้ เนื่องจากธัยรอยด์ฮอร์โมนผ่านจากมารดาสู่ทารกในครรภ์น้อยมาก

อุบัติการณ์ของภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนในทารกแรกเกิด พบ 1:2,500-1:4,000 จากการศึกษาพบว่าถ้าไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาภายในอายุ 3 เดือนแรก ทารกเหล่านี้จะมีความผิดปกติของสมองทำให้เกิดภาวะปัญญาอ่อนตามมาพบได้ร้อยละ 80 แต่ถ้าได้รับการวินิจฉัยและรักษาก่อนอายุ 3 เดือนพบมากกว่าร้อยละ 85 มีระดับสติปัญญาปกติ อุบัติการณ์ของประชากรไทยทางภาคเหนือพบว่ามีภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนสูงซึ่งมีสาเหตุจากการขาดไอโอดีนประมาณ 1:750 ซึ่งทารกในครรภ์ของหญิงที่มีภาวะขาดไอโอดีนมีภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนและปัญญาอ่อน^{1,2}

ระบาดวิทยา

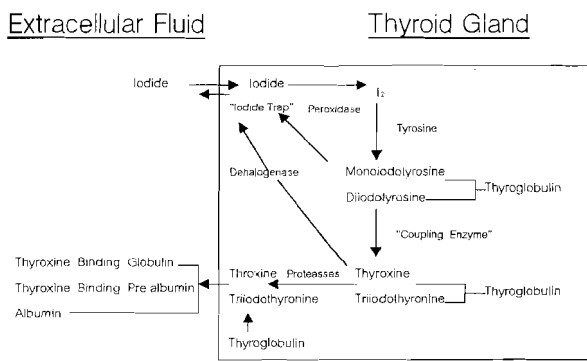
ประเทศไทยในขณะนี้ได้ดำเนินการคัดกรองทารกแรกเกิดครอบคลุมพื้นที่ 40 จังหวัด จากการตรวจทารกแรกเกิดทั้งสิ้น 465,344 รายพบทารกที่ผิดปกติจากสาเหตุภาวะพร่องธัยรอยด์แต่กำเนิด 141 รายคิดเป็นอุบัติการณ์ 1:3,329 โดยมีการเรียกตัวอย่างที่สงสัยว่าผิดปกติมาตรวจยืนยันซ้ำร้อยละ 0.33 และสามารถติดตามกลับมารักษาได้ร้อยละ 75.8 อุบัติการณ์ที่พบสำหรับโรคภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดจะใกล้เคียงกับประเทศที่พัฒนาแล้วคือประมาณ 1:3,000 - 4,000 แต่ในพื้นที่ขาดสารไอโอดีน ซึ่งเป็นสารสำคัญในขบวนการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนในร่างกายจะพบ

อุบัติการณ์ที่สูงกว่าในพื้นที่ที่ไม่ขาดสารไอโอดีน เช่น จังหวัดน่าน ในปี พ.ศ. 2541 พบอุบัติการณ์ภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด 1:687 ซึ่งนับว่าเป็นอุบัติการณ์ที่สูงมาก³

ต่อมธัยรอยด์

ต่อมธัยรอยด์พัฒนามาจาก Proliferation ของเนื้อเยื่อผิวหนังในบริเวณพื้นของ Pharyngeal gut ระหว่าง Body และ Root ของลิ้นที่เรียกว่า Foramen cecum เมื่ออายุได้ 17 วัน แล้วเคลื่อนตัวลงแบบ Bilobed diverticulum ด้านหน้าของ Pharyngeal gut โดยมีช่องทางติดต่อเรียกว่า Thyroglossal duct ซึ่งจะหายไปแต่อาจจะเหลือค้างเป็นถุงอยู่เรียกว่า Thyroglossal cyst การเคลื่อนตัวจะเคลื่อนผ่านด้านหน้าของ Hyoid bone และ Laryngeal cartilages ไปยังตำแหน่งที่เหมาะสมบริเวณด้านหน้าของ Trachea เมื่ออายุ 7 สัปดาห์ และเมื่ออายุได้ 12 สัปดาห์ต่อมธัยรอยด์ก็จะเริ่มเก็บสะสม Iodide ได้แล้วและจะเริ่มสังเคราะห์ T4 และ T3 เมื่ออายุ 14 สัปดาห์ร่วมกับการเกิดกลไก Hypothalamic-pituitary feedback ต่อมธัยรอยด์จะมีการตอบสนองต่อ TSH ซึ่ง TSH จะไม่ผ่านรก (แต่ Thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI) ผ่านรกได้) ส่วน Free T4 และ T3 ผ่านรกได้เล็กน้อย^{4,5}

การสังเคราะห์ธัยรอยด์ฮอร์โมนเป็นดังรูป



Iodide ในพลาสมาถูก Concentrate โดยต่อมธัยรอยด์แล้ว Oxidize ด้วย Thyroid peroxidase จากนั้นจับกับ Tyrosine เกิดเป็น Monoiodotyrosine (MIT) และ Diiodotyrosine (DIT) Iodotyrosines นี้จะจับกับ Thyroglobulin ด้วย Peptide linkage เป็นคู่ๆ เกิดเป็น Triiodothyronine (T3) และ Thyroxine (T4) ต่อจาก

นั้นธัยรอยด์ฮอร์โมนจะแยกจาก Thyroglobulin โดย Thyroid proteases แล้ว ก็จะถูกขับเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต

Intrathyroidal iodotyrosines และ iodothyronines ถูก Deiodinate โดย Dehaloginase enzymes อยู่ในต่อมธัยรอยด์ซึ่ง Iodide นี้สามารถนำกลับมาใช้ได้ อีก ต่อมธัยรอยด์นี้จะขับทั้ง T3 และ T4 ออกมาแต่ T3 ในพลาสมาส่วนใหญ่ (75–80% ของ Circulating Free T3) เกิดจาก Deiodination ของ T4 โดย Peripheral tissues⁶ (T3 มี Potency เป็น 3–4 เท่าของ T4 และสามารถจับกับ Receptor ของ Cell membrane ได้มากเป็น 10 เท่าของ T4) Iodide จากกระบวนการ Metabolism ของ Iodothyronines ที่ Peripheral tissues จะเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตแล้วถูก Reconcentrate โดยต่อมธัยรอยด์หรือถูกขับออกจากร่างกายโดย Iodothyronines ในพลาสมาจะเกาะอยู่กับ Proteins ได้แก่ Thyroxine-binding globulin (TBG) และ α -globulin ซึ่งเป็น major carrier ของ T4 นอกจากนี้ TBG ก็ยังจับกับ T3 ด้วยแต่ในปริมาณที่น้อยกว่าและ Thyroxine ยังจับกับ T4-binding prealbumin และ Albumin ในระดับ cell จะพบ Free T3 และ T4 ที่ active หากมีความผิดปกติที่ทำให้ปริมาณของ TBG เปลี่ยนแปลงไปไม่ว่าจะเป็นโดยกำเนิดหรือเกิดขึ้นภายหลังจะทำให้ระดับของ T4 ทั้งหมดในพลาสมามีการเปลี่ยนแปลงโดยที่ต่อมธัยรอยด์ยังคงทำงานปกติ

การหลังธัยรอยด์ฮอร์โมนอยู่ภายใต้การควบคุมของ Hypothalamic-pituitary axis บริเวณของ Hypothalamus จะหลั่ง Tripeptide ชื่อ TRH ซึ่งจะกระตุ้นการหลั่ง TSH จาก Pituitary gland^{7,8} TSH จะกระตุ้นการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนทุกขั้นตอนตั้งแต่ Iodide accumulation จนถึง Proteolysis ของ Thyroglobulin และธัยรอยด์ฮอร์โมนจะมี Negative feedback ไปยัง Pituitary gland ควบคุมการตอบสนองของ TSH จากการกระตุ้นของ TRH

ในช่วง 30 นาทีแรกหลังคลอดระดับของ TSH จะเพิ่มสูงขึ้นทันทีซึ่งอาจจะเป็นจากการตอบสนองต่ออุณหภูมิที่ลดต่ำลงนอกครรภ์มารดา ภายใน 28 ชั่วโมงจะมีการตอบสนองทำให้ระดับ Free T3 และ T4 เพิ่ม

สูงขึ้นแต่ระดับของ TBG ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ระดับของ T3 จะค่อยๆลดต่ำลงเป็นสัปดาห์ ความสำคัญของการเกิด "Physiologic neonatal hyperthyroidism" นี้จริงยังไม่ทราบแต่จากข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่ามีบทบาทในกระบวนการ Catecholamine-mediated brown fat และ Nonshivering thermogenesis หน้าที่ของต่อมธัยรอยด์มีความสำคัญมากในวัยเด็กและวัยทารกเพราะมีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตและพัฒนาการของร่างกายและสมอง ธัยรอยด์ฮอร์โมนมีบทบาทต่อการสังเคราะห์โปรตีน การใช้โคเลสเตอรอล การขนถ่ายน้ำและเกลือแร่ และการควบคุมอุณหภูมิ มีผลทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อการเจริญเติบโตและพัฒนาการของระบบประสาทและโครงกระดูก

ระดับของ Total T4 และ Free T4 จะเพิ่มมากขึ้นตามอายุครรภ์ ประมาณ 25% ในเด็ก Preterm จะพบระดับต่ำกว่าในเด็กครบกำหนด (พบ 50% ในเด็กอายุครรภ์ต่ำกว่า 30 สัปดาห์) แต่ Free T4 จะไม่ต่ำกว่ากับที่พบใน Congenital hypothyroidism สาเหตุน่าจะมาจาก Hypothalamic immaturity ซึ่ง TSH อาจจะมีระดับปกติหรือต่ำกว่าปกติ ระดับของ TSH และ T4 จะสูงขึ้นจากการกระตุ้นของ TRH หลังจากนั้นระดับของ T4 จะปรับสู่ปกติภายใน 4–8 สัปดาห์ซึ่งเด็กจะมีการเจริญเติบโตและพัฒนาการที่ปกติไม่จำเป็นต้องให้การรักษา

มีเด็กบางกลุ่มที่มีการลดต่ำลงของ Free T4 (Congenital hypothyroid range) พบได้บ่อยในยุโรปและอเมริกา ในประเทศเบลเยียมพบความชุก 20% ของเด็ก Preterm ซึ่งสัมพันธ์กับอายุครรภ์ เมื่อตรวจเลือดจากสายสะดือพบ T4 และ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติตามอายุครรภ์ ต่อมาเกิดภาวะ Transient hypothyroidism ภายใน 2 สัปดาห์แรกคลอดแล้วกลับเข้าสู่ระดับปกติใช้เวลา 1–2 เดือนซึ่งจำเป็นต้องให้การรักษา ภาวะ Transient hypothyroidism นี้ อาจเกิดในเด็ก Preterm ช่วงที่อยู่ในครรภ์มารดาที่รับประทานยาที่มีสาร Iodine หรือได้รับการฉีด Radiographic contrast agents

ระดับ T3 ที่ต่ำอาจพบได้บ่อยในเด็ก Preterm ซึ่งจะคงอยู่นาน 1–2 เดือน จากระดับ T3 ที่ควรเพิ่มสูงขึ้นหลังคลอดนั้นมีระดับต่ำและมีการเปลี่ยนจาก T4 เป็น T3 ใน Peripheral tissues น้อยลง สาเหตุนั้น อาจจะมาจากรก Birth asphyxia, Hypoglycemia,

Hypocalcemia และภาวะทุพโภชนาการ เมื่อตรวจระดับ Free T4 และ TSH จะอยู่ในเกณฑ์ปกติตามอายุครรภ์ซึ่งไม่จำเป็นต้องให้การรักษา

โตจะมีค่าเปลี่ยนแปลงไปตามระยะเวลาที่ต่างกันไป เช่น มีผลต่อพัฒนาการของสมองมากในช่วง Infancy period และมีผลบ้างในช่วง Fetal period แต่ไม่มีผลในช่วง Childhood period ส่วนผลต่อ Somatic growth มีในช่วง Infancy และ Childhood period

บทบาทและหน้าที่ของธัยรอยด์ฮอร์โมน

ธัยรอยด์ฮอร์โมนมีบทบาทและหน้าที่สำคัญต่อการทำงานของระบบต่างๆ โดยเฉพาะต่อการเจริญเติบโต

ตารางแสดงความสำคัญของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการเจริญเติบโตของระบบต่างๆ ในระยะต่างๆ

Period	Somatic growth	Bone growth & maturation	Dental development	Brain development	Hypothalamo-pituitary axis
Fetal	0	+	0	+	+
Infancy	+++	++	+++	+++	++
Childhood	++	++	++	0	+++
Adolescent	+	+	0	0	++
Adult	0	0	0	0	+

ธัยรอยด์ฮอร์โมนมีผลต่อการทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกายดังนี้

1. มีผลต่อการเจริญเติบโตทางกายทั้งทางตรงและทางอ้อมโดยทำตัวเป็น Tissue growth factor นอกจากนี้ธัยรอยด์ฮอร์โมนยังมีผลต่อการสร้างและการหลั่งของ Growth hormone จากต่อมใต้สมองตลอดจนมีผลต่อการสร้าง Insulin-like growth factor ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโต
2. กระตุ้นให้เกิด Oxygen consumption ของเนื้อเยื่อและเพิ่ม Basal metabolic rate (BMR)
3. มีผลต่อการควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย (Thermogenesis and temperature regulation)
4. มีผลต่อ Protein metabolism ทั้ง Protein synthesis และ Protein degradation
5. มีผลต่อ Carbohydrate metabolism เพิ่มการออกฤทธิ์ของ Epinephrine ต่อขบวนการ Glycogenolysis และ Gluconeogenesis รวมทั้งช่วยเพิ่มการดูดซึมของ Glucose ที่ลำไส้ด้วย
6. มีผลต่อ Lipid metabolism ในภาวะพร่องของธัยรอยด์ฮอร์โมนระดับของ Cholesterol ในเลือดจะสูง
7. ช่วยเสริมการออกฤทธิ์ของ Epinephrine และเพิ่ม Epinephrine receptors ที่กล้ามเนื้อหัวใจ

8. มีความสำคัญต่อ Normal hypoxic and hypercapnic drive ของ Respiratory centre ดังนั้นในภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนจึงทำให้เกิด Hypoventilation ร่วมกับ Hypoxia และ Hypercapnia

9. มีผลต่อระบบ Hematopoiesis เพิ่ม Erythropoiesis และ 2,3-diphosphoglycolate ในเม็ดเลือดแดง

สาเหตุของภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด
Etiologic classification of congenital hypothyroid

Embryonic errors in development (Thyroid dysgenesis)

- Thyroid aplasia (athyrotic cretinism)
- Thyroid dysplasia
- Ectopic remnant in pathway of descent (cryptothyroidismX)
- Rudimentary thyroid in normal location

Inborn errors of thyroid function (Goitrous cretinism, Familial cretinism)

- Congenital isolated TSH deficiency
- Decreased TSH responsiveness
- Failure to concentrate iodide
- Iodide organification defect
- Iodotyrosine deiodinase defect
- Peroxidase system defects

Absent or abnormal peroxidase
Abnormal hematin binding
Pendred syndrome (defective H_2O_2 generation?)
Normal peroxidase (defective H_2O_2 generation? Absent receptor?)
Defects of thyroglobulin metabolism
Coupling defect
Iodoprotein secretion defect
Defect of thyroglobulin synthesis
Decreased peripheral responsiveness to thyroid hormones
Transient congenital hypothyroidism
Drug-induced hypothyroidism
Maternal ingestion of goitrogens

Hypothalamic Pituitary Defects

Embryonic errors in development (Thyroid dysgenesis)

ความผิดปกติของการสร้างต่อมธัยรอยด์ในระยะตัวอ่อนเป็นสาเหตุของภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดที่พบได้บ่อยที่สุด ซึ่งตรวจพบจากการคัดกรองทารกแรกคลอดความชุก 1:4,000

Thyroid dysgenesis หมายถึงทารกมีต่อมธัยรอยด์อยู่ผิดที่หรือมีเนื้อเยื่อของต่อมธัยรอยด์ฝ่อหรือพบทั้งสองอย่างร่วมกับตรวจไม่พบต่อมธัยรอยด์ในตำแหน่งปกติ เด็กบางคนมีเนื้อเยื่อธัยรอยด์ประมาณ 40-60% ของปกติ ซึ่งบ่งบอกถึงระดับความรุนแรงของการขาดธัยรอยด์ฮอร์โมน การตรวจวินิจฉัยด้วยการ Scanning และการตรวจ Uptake อาจจะไม่ไวพอที่จะตรวจหาปริมาณเนื้อเยื่อของต่อมธัยรอยด์ที่มีอยู่เล็กน้อย การตรวจค่าของ T3 ในพลาสมาที่ปกติหรือใกล้เคียงค่าปกติและค่า T4 ที่ต่ำแต่ไม่สามารถตรวจวัดปริมาณของ Serum thyroglobulin ได้บ่งบอกว่าน่าจะมีเนื้อเยื่อของต่อมธัยรอยด์หลงเหลืออยู่

กลไกการเกิดโรคนี้ยังไม่ทราบชัดเจน มักพบในเด็กหญิงมากกว่าเด็กชายอัตราส่วนประมาณ 2:1 สาเหตุทางพันธุกรรมก็อาจมีส่วนเกี่ยวข้องเพราะสามารถพบได้ในหมู่เครือญาติ^{9,10} และในฝาแฝด¹¹ อย่างไรก็ตาม Athyrosis นี้เป็น Sporadic disorder ความชุกพบได้น้อยในเด็กผิวดำอัตราส่วน 1:11,000 อาจพบได้มากขึ้นใน

กลุ่ม Hispanics และในกลุ่มเด็ก Down syndrome จะพบความผิดปกตินี้ได้มากขึ้น เมื่อพิจารณาตามฤดูกาลจากรายงานของประเทศญี่ปุ่นและออสเตรเลียจะพบอุบัติการณ์สูงในฤดูร้อน และในมารดาที่เป็น Autoimmune thyroiditis ก็จะมีพบเป็น Thyroid dysgenesis ได้ซึ่งเกิดจากเด็กได้รับ Anti-thyroid factor จากมารดาผ่านทางรก¹² อย่างไรก็ตามโดยทั่วไปแล้วไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง Thyroid dysgenesis และมารดาที่เป็น Autoimmune thyroiditis หรือมี Thyroid autoantibodies ในกระแสเลือด จากรายงานล่าสุดพบว่า Immunoglobulin ไปขัดขวางฤทธิ์ของ TSH ในการกระตุ้นให้เกิดการเจริญเติบโตของ Thyroid cell ใน Tissue culture ซึ่งสามารถตรวจวัดได้ในเด็กแรกเกิดที่มีภาวะ Transient congenital hypothyroidism ภูมิคุ้มกันเหล่านี้ออกฤทธิ์ต่อ TSH receptor โดยตรงและขัดขวางการออกฤทธิ์ของ TSH แต่ยังไม่มีการยืนยันว่าเป็นสาเหตุให้เกิด Congenital hypothyroid

ส่วนใหญ่เด็กที่เป็น Thyroid dysgenesis มักจะไม่มีอาการ อาจมีเพียงเล็กน้อยที่สามารถตรวจพบได้ในสัปดาห์แรกๆ หลังคลอด โดยพบน้อยกว่า 5% ของทารกที่เป็น Hypothyroid ซึ่งตรวจพบได้โดยอาการบ่งชี้ทางคลินิกก่อนการตรวจคัดกรองทางเลือด ทารกเหล่านี้ส่วนใหญ่จะมี Serum T4 ต่ำและ TSH สูงจาก Cord blood หรือ Filterpaper blood spots ที่เก็บในวันที่ 1-5 หลังคลอด นอกจากนี้ อาจจะมีพบมี T4 ต่ำหรือปกติและ TSH สูง ทารกเหล่านี้เมื่อทำ Scan มักจะมีเนื้อเยื่อธัยรอยด์อยู่ผิดที่ซึ่งพบได้ 10-15% ของเด็กที่เป็น Congenital thyroid dysgenesis และประมาณ 5% ของเด็กทารกที่เป็น Congenital hypothyroidism มี TSH ต่ำเมื่อแรกคลอด และจะมีค่าเพิ่มจนอยู่ในช่วง Primary hypothyroid level เมื่ออายุ 2-3 เดือนหลังคลอด ซึ่งเด็กเหล่านี้มักจะตรวจไม่พบจากการคัดกรองแรกคลอด

Thyroid hypoplasia เคยมีรายงานพบในเด็กที่เป็น Congenital toxoplasmosis แต่การติดเชื้อในครรภ์ยังไม่มีการยืนยันว่าทำให้เกิด Thyroid dysgenesis

Hypothalamic Pituitary Defects

เป็นภาวะ Permanent congenital hypothyroidism ที่เกิดจาก TSH ที่กระตุ้นให้เกิดการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมน

ลดน้อยลง ซึ่งอาจเกิดได้จากความผิดปกติทางพัฒนาการของ Hypothalamus หรือ Pituitary gland ที่มีการสร้าง TRH หรือ TSH ลดน้อยลง และอาจพบการขาดฮอร์โมนตัวอื่นร่วมด้วย กลุ่มอาการต่างๆ ที่พบได้แก่ Hypothalamic hypothyroidism with TRH deficiency or resistance (or both), Isolated TSH deficiency, Familial panhypopituitarism, Congenital absence of the pituitary, and panhypopituitarism with absence of the sella turcica

ภาวะ Hypopituitarism อาจจะพบร่วมกับ Midline defects รวมทั้ง Holoprosencephaly, Cleft lip และ palate, Septo-optic dysplasia, หรือ Genetic defects, รวมทั้ง Pit-I และ ความผิดปกติทาง Autosomal-recessive gene defects

ความผิดปกติเหล่านี้พบได้ประมาณ 1:60,000 ถึง 100,000 เด็กเกิดมีชีพ เด็กทารกที่เป็น Hypothalamic hypothyroidism จะขาด TRH เมื่อตรวจเลือดจะพบ Free T4, T4 และ T3 ต่ำ ส่วน TSH อาจจะต่ำหรืออยู่ในระดับปกติ

นอกจากนี้เด็กที่เป็น Hypothalamic hypothyroidism จะมีการตอบสนองต่อ TRH โดยมี TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือมีการตอบสนองที่ยาวนานกว่าปกติ ส่วนทารกที่เป็น Primary pituitary TSH deficiency จะไม่พบลักษณะเช่นนี้

Inborn defects of Thyroid hormone synthesis or effect

พบเป็นสาเหตุอันดับสองของ Congenital nonendemic hypothyroidism ซึ่งมักจะหมายถึง Goitrous hypothyroidism หรือ Familial goiter เป็นความผิดปกติจากการสังเคราะห์ T4 ซึ่งรวบรวมโดย Dumont และ Colleagues¹³ ความผิดปกติเหล่านี้ได้แก่

- Congenital isolated TSH deficiency
- Absence or malfunction of the cell membrane mechanism for trapping and transporting iodide from blood
- Inefficiency of the mechanism(s) for organifying trapped iodide
- Absent or defective enzymes for

- deiodinating intrathyroidal iodotyrosines
- Abnormalities in thyroglobulin synthesis, storage, or release
- Decreased peripheral responsiveness to thyroid hormones

ความผิดปกติเหล่านี้มักมีการถ่ายทอดแบบ Autosomal recessive traits และสัมพันธ์กับ Congenital hypothyroidism อาการทางคลินิกจะเหมือนกับกลุ่ม Defective thyroid embryogenesis ยกเว้นอุบัติการณ์ที่พบได้ในครอบครัวและแนวโน้มที่มักจะพบต่อมธัยรอยด์โตต่อมธัยรอยด์โตนี้จะเริ่มตั้งแต่แรกคลอดแต่มักจะปรากฏให้เห็นได้ในวันหลังๆ ซึ่งอาจขึ้นอยู่กับความรุนแรงของความผิดปกติ

Congenital isolated TSH deficiency

TSH เป็น Pituitary glycoprotein hormones ประกอบด้วย Alpha และ Beta subunits เป็น Congenital hypothyroidism ที่ตรวจพบว่า T4 และ T3 ต่ำ ส่วน TSH วัดไม่ได้ ค่าของฮอร์โมนตัวอื่นปกติทั้ง LH และ FSH คาดว่าเกิดจากการแทนที่ด้วย Base เพียงตัวเดียวในบริเวณ CAGYC ของ Beta subunit gene ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปจากเดิมซึ่ง Alpha และ Beta subunit ไม่สามารถมาจับได้

Failure to Concentrate Iodide

ผู้ป่วยจะมี Hypoplastic thyroid gland แต่มี Uptake ของ RAI ที่ 24 ชั่วโมงน้อยกว่าปกติ ต่อมธัยรอยด์จะมีขนาดโตกว่าปกติ 2-4 เท่าและจะมีภาวะ Hypothyroid เนื้อเยื่ออื่นที่สามารถ Concentrate Iodine ได้เช่น ต่อมน้ำลาย Gastric mucosa ก็ไม่สามารถทำหน้าที่นี้ได้ สามารถใช้ Lugol solution แก้ไขภาวะ Hypothyroid โดยการเพิ่ม Serum iodide ให้สูงขึ้นและเพิ่ม Intrathyroidal inorganic iodide โดยกระบวนการ Diffusion ส่วนกลไกความผิดปกตินี้ยังไม่ทราบแน่ชัด

ผู้ป่วยหลายรายมีความผิดปกติใน Iodide trapping ซึ่งพบได้ในเนื้อเยื่อของต่อมน้ำลายและกระเพาะอาหาร ตรวจพบมี Thyroid RAI uptake ลดลงและไม่ตอบสนองต่อ TSH อัตราส่วนของ Salivary RAI : Plasma RAI ลดลงซึ่งผู้ป่วยจะมีภาวะ Hypothyroid และปัญญาอ่อนได้

Iodide Organification Defect

ความผิดปกติของ Iodide organification ค้นพบเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1950 โดย Stanbury เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยในการสังเคราะห์ T4 ความผิดปกติชนิดนี้ต่อมธัยรอยด์จะเพิ่ม Iodide uptake แต่ไม่สามารถ Oxidize iodide ได้ โดยผู้ป่วยจะขาดหรือไม่มี Peroxidase enzyme ซึ่งจำเป็นต้องใช้เพื่อ Oxidize thyroidal iodide เป็น Reactive iodine ทำให้มีการคั่งค้างของ Free iodide ในต่อมธัยรอยด์ การให้ Anion เช่น Perchlorate หรือ Thiocyanate จะเกิดการปล่อย Iodide ออกมาแต่ Iodine ที่จับกับ Tyrosine หรือ Thyronines จะไม่สามารถขับออกมาได้ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกตินี้จะมีลักษณะเป็น Goitrous cretins เมื่อผู้ป่วยได้รับ Radioactive iodine ต่อมธัยรอยด์จะอึดตัวด้วย RAI อย่างรวดเร็ว เมื่อให้รับประทาน Thiocyanate หรือ Potassium perchlorate จะผลัดคืนให้ Unorganifed iodine (RAI) ขับออกจากต่อมธัยรอยด์อย่างรวดเร็ว ระดับ T4 จะต่ำกว่าปรกติแต่ TSH จะสูง โดยที่ผู้ป่วยต้องไม่มีประวัติเหล่านี้ได้แก่ รับประทาน Antithyroid drug, ได้รับ Iodine มากเกินไปหรือเป็น Hashimoto thyroiditis ผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจหาระดับ Thyroid peroxidase activity จากเนื้อเยื่อธัยรอยด์ พบว่ามากกว่า 90% ของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจยืนยัน ขาด Thyroid peroxidase activity ได้มีการรักษาโดยการ Clone thyroid peroxidase gene บน Chromosome คู่ที่ 2

ผู้ป่วยหลายรายมีภาวะ Euthyroid หรือ Mildly hypothyroid แต่มีอาการคอปอกและมี Partial discharge ของ Radioiodine หลังจากได้รับสาร Perchlorate เมื่อตรวจต่อมธัยรอยด์ไม่มี Peroxidase activity ซึ่งถ้าให้ Hematin (noncovalently bound prosthetic group ของ Peroxidase) ก็จะมี Activity กลับมาปรกติบ่งบอกว่ามีการขาด Peroxidase apoenzyme ในการจับกับ Heme moiety

ในปี ค.ศ. 1896 Pendred พบกลุ่มอาการที่เป็นคอปอกในหมู่เครือญาติซึ่งมักพบในวัยเด็กตอนกลางและวัยเด็กตอนปลาย เด็กจะมีอาการ Euthyroid หรือ Mild hypothyroid ร่วมกับมี Hightone หรือ complete congenital neural deafness แต่สติปัญญาปกติ

เรียกกลุ่มอาการนี้ว่า Pendred syndrome ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะให้ผลลบกับ Perchlorate discharge test

Iodotyrosine Deiodinase Defect

กระบวนการ Deiodination ของ Iodotyrosines และ Iodothyronines เกิดขึ้นในต่อมธัยรอยด์เช่นเดียวกับที่ตับ, ไต และอวัยวะอื่นๆ ได้อีก ความผิดปกติทางพันธุกรรมของต่อมธัยรอยด์ที่ไม่สามารถ Deiodinate MIT และ DIT เป็นสาเหตุให้เกิดการ Leakage ของสารดังกล่าวจากต่อมธัยรอยด์แล้วขับออกทางปัสสาวะ ทำให้มีการลดลงของ Iodide ที่สะสมอยู่ การสูญเสียของ Iodide ทำให้มีการลดการสังเคราะห์ฮอร์โมน เป็นผลให้มีการเพิ่มการหลั่ง TSH เป็นการชดเชย เกิดภาวะ Thyroid hyperplasia และเพิ่มการสังเคราะห์ MIT, DIT และ Iodothyronines การเกิดภาวะ Goitrous hypothyroidism จากสาเหตุนี้ไม่ได้เกิดจากกระบวนการ Biosynthetic block แต่เป็นจาก Iodine deficiency เมื่อให้ RAI จะเกิด Accumulation และถูกขับออกอย่างรวดเร็วทางปัสสาวะในรูปของ Iodotyrosine ส่วนคนปรกติจะขับออกในรูป Free Iodide เมื่อตรวจเลือดจะพบ T4 ต่ำและ TSH จะสูง การให้ธัยรอยด์ฮอร์โมนหรือ Iodide จะทำให้เกิด Remission

เมื่อใช้ระดับ Protein – bound Iodine (PBI) เป็นตัววัดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมน การเพิ่มขึ้นของ MIT และ DIT ในเลือดก็ยังคงจะทำให้ระดับ PBI อยู่ในเกณฑ์ปรกติ ความผิดปกตินี้เกิดทั้งภายในต่อมธัยรอยด์และนอกต่อมธัยรอยด์ ดังนั้นการให้ Radioactive MIT และ DIT จึงไม่มีการเปลี่ยนแปลงในปัสสาวะ

ผู้ป่วยหลายรายได้รับรายงานว่าเป็น Euthyroid goiter และมีความผิดปกติเพียงบางส่วนในกระบวนการ Deiodination ของ Iodotyrosine ทั้งที่ตัวต่อมธัยรอยด์และ Peripheral tissues หรืออย่างใดอย่างหนึ่ง ซึ่งผู้ป่วยยังสามารถ Compensate ได้ถ้าอยู่ในพื้นที่ๆ มี Iodine intake สูง

Defects in Thyroglobulin Synthesis or Transport

ความผิดปกติของโครงสร้างของ Thyroglobulin ทำให้เกิดความผิดปกติในหน้าที่ต่างๆ ได้แก่ Decreased Iodination, Reduced MIT และ DIT Coupling efficiency

และ Increased Iodination ของ Alternative substrates เช่น Iodoalbumin

Thyroglobulin gene ได้ถูก Clone และมีอัตราส่วนของ Intron ค่อนข้างมาก (96%) จำนวน Axons และ Introns ที่มากเป็นปัจจัยเสริมให้ Gene นี้เกิด Mutation induced Transcriptional errors ความผิดปกติที่เกิดขึ้นพบได้ทั้งในคนและสัตว์ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในปริมาณจะมีระดับของ Thyroglobulin ทั้งในเลือดและเนื้อเยื่ออวัยวะต่ำ ส่วนผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในคุณภาพจะทำให้ Thyroglobulin ที่ผิดปกติซึ่งเป็นผลให้เกิดความผิดปกติในการสังเคราะห์ lodothyronine และ/หรือความผิดปกติในการขนถ่ายอนุภาคใน Follicular lumen

Thyroglobulin สังเคราะห์จากต่อมธัยรอยด์เพียงที่เดียว กระบวนการ Iodination ของ Tyrosyl residues ด้วย Thyroglobulin complex จะเกิดการสร้าง MIT และ DIT และ Coupling ของ Iodinated Tyrosyl residues จะเกิดการสร้าง T3 และ T4 ความผิดปกติของการสังเคราะห์ Thyroglobulin และการสร้างที่ลดลง การขาดแคลน Protease activity สำหรับใช้ในกระบวนการ Thyroglobulin degradation ทำให้เกิดการขาดการหลั่งธัยรอยด์ฮอร์โมน

ความผิดปกติดังกล่าวนี้แสดงออกโดยการตรวจพบ non-butanol-extractable Iodoproteins ในต่อมธัยรอยด์และในซีรัม โปรตีนเหล่านี้บางครั้งมีโครงสร้างคล้าย Albumin อาจเรียกเป็น Iodoalbumin thyroalbumin ซึ่งสารประกอบนี้ประกอบด้วย monoiodohistadines และ diiodohistadines^{14,15} นักวิชาการสรุปว่าความผิดปกติของ Thyroglobulin เป็นสาเหตุให้เกิดกระบวนการ Iodination ของโปรตีนที่ผิดปกติซึ่งส่วนใหญ่คือ Albumin ผลตามมาคือ T4 ต่ำ กระตุ้นให้ต่อมได้สมองหลัง TSH มากขึ้น เกิด Thyroid hyperplasia และมีการ Turnover ของ T4 หรือ Albumin เร็วขึ้น ผลจากการสลายโปรตีนของ Iodohistadine thyroalbumin ทำให้การหลั่ง Iodohistadine สูงขึ้นซึ่งตรวจได้ในปัสสาวะ

Transient Congenital Hypothyroidism

มารดาที่รับประทานสารที่ก่อให้เกิดคอปอก (Goitrogenic substances) อาจทำให้ทารกในครรภ์เกิด

คอปอกและมีภาวะ Hypothyroid ได้ สารส่วนใหญ่ที่พบคือ Iodide ซึ่งผสมอยู่ในสาร Expectorants ที่ใช้รักษา Asthma หรือรักษาโรคที่เป็น Thyrotoxicosis ยาที่ใช้รักษา Asthma หลายตัวมีส่วนผสมหลายอย่าง ซึ่งอาจมีผลต่อการทำงานของต่อมธัยรอยด์ มารดาที่ได้รับ Iodide มาหลายปีโดยไม่เกิดคอปอกและมีภาวะ Euthyroid ในระหว่างตั้งครรภ์ ทารกที่เกิดมักจะไม่มีความผิดปกติจาก Iodide ที่สูง บางทีอาจเป็นเพราะกลไกในการลด Thyroid Iodide uptake เพื่อสนองต่อระดับของ Iodide ในพลาสมาที่สูงของต่อมธัยรอยด์ยังไม่สมบูรณ์พอ

สารก่อกอปอกที่สามารถทำให้เกิดคอปอกในเด็กแรกเกิดได้แก่ Thioureas, Sulfonamides และ Hematinic preparation ที่มีสาร Cobalt รวมอยู่ด้วย ที่พบเป็นสาเหตุได้บ่อยคือการใช้ Iodides และ อนุพันธ์ของ Thiourea รักษา Thyrotoxicosis ในมารดาาระหว่างตั้งครรภ์ซึ่งไม่เพียงแต่ทำให้เกิดคอปอกในเด็กแรกเกิดเท่านั้นแต่ยังเกิดภาวะ Hypothyroid อีกด้วย¹⁶ ยา PTU ที่ทำให้เกิดคอปอกในเด็กแรกเกิดนั้นพบได้น้อยยกเว้นถ้าให้ในปริมาณที่มาก (> 150 mg/day ในช่วงใกล้คลอด) แต่อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของยากับการเกิดคอปอกนั้นก็ยังไม่ชัดเจนนัก การให้ Thiourea drug แก่มารดาเป็นเวลานานก็ยังเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดคอปอกในทารก Herbst และ Selenkow แนะนำให้ลดปริมาณของ Thiourea drug ในช่วงไตรมาสสุดท้าย และใช้ธัยรอยด์ฮอร์โมนในการรักษาโรคที่เป็น Thyrotoxicosis¹⁷ ส่วนทารกนั้นจำเป็นต้องแยกสาเหตุจากยาที่กระตุ้นให้เกิดคอปอกกับ Long-acting TSI (Thyroid-stimulating immunoglobulins) ที่กระตุ้นให้เกิดคอปอก ถ้าตรวจพบค่า T4 ต่ำจะเป็นตัวช่วยบอกว่าคอปอกนี้น่าจะเป็นผลมาจากยา ในขณะที่ T4 ที่สูงจะเข้าได้กับคอปอกที่เกิดจาก TSI และอาจทำให้เกิด Neonatal hyperthyroidism

นอกจากนี้ Transient Congenital Hypothyroidism ยังเป็นผลมาจาก TSH receptor-blocking autoantibodies จากมารดาผ่านรกมายังลูกในครรภ์ซึ่งสามารถวัดระดับ TSH binding inhibiting immunoglobulin (TBII) หรือ cAMP (TSH) blocking antibodies (TBA) ซึ่งมารดามักจะมี Atrophic thyroiditis และ Half life ของ

Antibodies ในทารกแรกคลอดจะอยู่ประมาณ 2 สัปดาห์ ส่วนภาวะ Hypothyroidism อาจะยังคงอยู่นาน 2-4 เดือน

การรักษาโดยทั่วไปมักไม่จำเป็นถ้าคอพอกนั้น เกิดจากยาขวั้นต่อมธัยรอยด์ที่โตนั้นทำให้เด็กหายใจลำบากหรือเกิดภาวะ Hypothyroid ซึ่งพบได้น้อยมาก การให้ธัยรอยด์ฮอร์โมนจะช่วยให้คอพอกนั้นดีขึ้น ส่วนก่อนที่มีขนาดใหญ่ทำให้เด็กหายใจลำบากอาจจำเป็นต้องทำ Subtotal thyroidectomy¹⁸

Decreased Peripheral Responsiveness to Thyroid Hormones

Refetoff และคณะได้รายงานครอบครัวที่มี Deaf-mutism, Stippled epiphysis, Delayed bone age และ Goiter พบมี Serum free T4 และ free T3 สูงแต่ TSH ปกติ¹⁹ อัตราการเจริญเติบโต Metabolic rate และสติปัญญาปกติ เด็กอยู่ในภาวะ Euthyroid ตรวจ Serum Thyroid Hormone-binding proteins และการสังเคราะห์ฮอร์โมนอยู่ในเกณฑ์ปกติ การศึกษาทาง Kinetic พบว่าต่อมธัยรอยด์หลัง T4 มากกว่าปกติ 5 เท่าต่อวัน การให้ T4 1,000 µg/day หรือ T3 375 µg/day ไม่มีผลต่อ Metabolic rate เมื่อเด็กโตขึ้น T4 จะกลับมาสู่ระดับปกติ Epiphysis ปิด และลักษณะของคอพอกจะหายไป ครอบครัวนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเนื้อเยื่อไม่ตอบสนองต่อธัยรอยด์ฮอร์โมน

ปัจจุบันพบว่ากลุ่มอาการนี้มีการแสดงออกหลายรูปแบบ บางรูปแบบแสดงออกโดยมีปฏิกิริยาต่อต้านต่อธัยรอยด์ฮอร์โมนโดยมี T4 สูงแต่มีภาวะ Hypothyroid และยังมีผู้ป่วยที่เป็น Isolated Central Resistance ต่อธัยรอยด์ฮอร์โมนซึ่งมีอาการ Hyperthyroid ในวัยทารกและวัยเด็ก²⁰

Thyroid Hormone Resistance มี 2 รูปแบบ แบบแรกเป็น Generalized Tissue Resistance (GTHR) และแบบที่สองเป็น Pituitary Resistance มีรายงานพบประมาณ 300 และ 50 รายตามลำดับ กลุ่มอาการเหล่านี้เกิดเนื่องจากความผิดปกติที่ตำแหน่ง 1 ใน 2 ของ Genes coding ของ Nuclear T3 receptor protein ซึ่งคือ Alpha receptor gene บน Chromosome คู่ที่ 17 และ Beta receptor gene บน Chromosome คู่ที่ 3 Genes เหล่านี้จะสร้าง Thyroid receptors ที่สำคัญ 2

ตัวคือ Beta 1 และ Alpha 1 กระจายอยู่ในร่างกาย อัตราส่วนจะมีการเปลี่ยนแปลงไปตามอายุ ส่วนตัวที่ 3 คือ Beta 2 จะพบที่ต่อมไธสมอง จากรายงานพบว่า 40 ครอบครัวมีความผิดปกติที่ Beta receptor gene

อาการทางคลินิกของ GTHR ในเด็กทารกไม่สามารถตรวจพบโดยการคัดกรองทั่วไปเพราะ T4 สูง TSH ปกติหรือสูงเล็กน้อย เด็กจะตัวเตี้ย ไม่ยอมโต หรือมีสติปัญญาต่ำซึ่งพบได้ไม่บ่อยนัก ส่วน Goiter, Hyperactivity, Restlessness, Nervousness และ Tachycardia พบได้บ่อยในเด็กเหล่านี้

ส่วน Isolated Pituitary resistance เป็นผลให้เกิด Peripheral Tissue Hyperthyroidism และอาจทำให้วินิจฉัยผิดเป็น Graves disease ได้ถ้าไม่ได้ตรวจวัด TSH

Decreased TSH responsiveness

เริ่มตั้งแต่ TSH จับกับ Receptor ที่ membrane แล้วกระตุ้น Adenylate cyclase เกิดกระบวนการสังเคราะห์ cAMP กระตุ้น Protein Kinases เกิดกระบวนการ Phosphorylation ของ Receptor proteins และกระตุ้นให้เกิดการสังเคราะห์ธัยรอยด์ฮอร์โมนและการหลั่งฮอร์โมน ความผิดปกติที่ขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งจะทำให้เกิดความผิดปกติในการตอบสนองของต่อมธัยรอยด์ต่อ TSH

ผู้ป่วยจะมี T4 ต่ำและ TSH สูงโดยมีต่อมธัยรอยด์ขนาดเล็กและมี Radioiodine (RAI) uptake ต่ำกว่าปกติไม่มีการตอบสนองของ RAI ต่อ TSH ทั้งๆที่ TSH ยังมีคุณสมบัติ Bioactive เมื่อศึกษาพบว่าผู้ป่วยบางคนมี TSH receptor ที่ Thyroid membrane ปกติและ Fluoride-stimulated TSH receptor adenylate cyclase system activity ปกติ แต่เมื่อกระตุ้นด้วย TSH จะลดลงกว่าปกติอย่างชัดเจน บ่งบอกว่ามีความผิดปกติที่กระบวนการ TSH receptor-adenylate cyclase coupling ยังมีรายงานผู้ป่วยที่มีต่อมธัยรอยด์ขนาดปกติ, PBI ต่ำ, RAI uptake ปกติ และมี TSH สูง²¹

ในผู้ป่วยอีกรายหนึ่งไม่มีการเพิ่มของ cAMP เมื่อมีการกระตุ้นจาก TSH ปัจจุบันได้มีการ Clone gene ที่เกี่ยวข้องกับ TSH receptor คาดว่า Molecular genetics น่าจะมีส่วนช่วยแก้ไขความผิดปกติเหล่านี้ได้

อาการและอาการแสดงของภาวะพร่องไธรรอยด์ฮอร์โมน

อาการและอาการแสดงของภาวะพร่องไธรรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดจะมากหรือน้อย เร็วหรือช้าขึ้นอยู่กับสาเหตุ ความรุนแรง และระยะเวลาของการขาดไธรรอยด์ฮอร์โมนตั้งแต่ช่วงที่อยู่ในครรภ์มารดา โดยทั่วไปอาการและอาการแสดงจะเห็นได้อย่างชัดเจนในระยะเดือนที่ 2-3 หลังคลอด ซึ่งจะเป็นการช้าเกินไปสำหรับการเริ่มต้นให้การรักษาทันทีเพราะไธรรอยด์ฮอร์โมนมีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโตและพัฒนาการของระบบประสาทส่วนกลาง²² จึงมีผลทำให้พัฒนาการของเด็กล่าช้าได้ การวินิจฉัยให้ได้รวดเร็วเพื่อให้การรักษาได้ทันทั่วทั้งจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องอาศัยการคัดกรอง (Neonatal hypothyroid screening) การวินิจฉัยโดยอาศัยอาการทางคลินิกต้องมี High suspicious อยู่ตลอดเวลาในเด็กที่มีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งของภาวะพร่องไธรรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด เด็กทารกแรกเกิดจะสงสัยภาวะพร่องไธรรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดเมื่อมีอาการเหล่านี้ Prolonged jaundice, Transient hypothermia, Enlarged posterior fontanelle, Respiratory distress with feeding หรือให้การดูแลยาก

ระดับคะแนน (Scoring) ของอาการและอาการแสดงภาวะพร่องไธรรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด

Symptom & Sign	Score
Constipation	1
Dry skin	1.5
Enlarged tongue	1
Feeding problem	1
Hypotonia	1
Open posterior fontanelle (>0.5 cm.)	1.5
Skin mottling	1
Typical facie	3
Inactivity	1
Umbilical hernia (> 0.5 cm.)	1
Total	13

ได้มีผู้ทำการศึกษาถึงอาการและอาการแสดงทางคลินิกของเด็กที่มีภาวะพร่องไธรรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดจำนวน 77 ราย เปรียบเทียบกับทารกแรกเกิดปกติจำนวน 84 ราย แล้วจัดระดับความสำคัญของอาการและอาการแสดงดังกล่าวเป็นระดับคะแนน (Scoring) พบว่า มากกว่าร้อยละ 90 ของทารกปกติมีคะแนนรวมกันน้อยกว่า 2 ในขณะที่ร้อยละ 85 ของทารกที่มีภาวะพร่องไธรรอยด์แต่กำเนิดมีคะแนนรวมกันมากกว่า 4 อาการและอาการแสดงต่างๆมักจะชัดเจนขึ้นเมื่อเด็กโตขึ้น

อาการทางคลินิกที่พบได้ในระยะ Neonatal period ได้แก่

- น้ำหนักและความยาวแรกคลอดมักจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ
- Prolong jaundice เนื่องจากมี Delay maturation ของ Glucoronide conjugation
- Poor feeding เนื่องจากมี Lack of interest Somnolence และ Choking spell
- Large fontanelle โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามี Posterior fontanelle ขนาดกว้างกว่า 0.5 ซม. เพราะโดยทั่วไปทารกปกติเพียงร้อยละ 3 เท่านั้นที่จะมี Posterior fontanelle กว้างกว่า 0.5 ซม.
- ท้องป่อง (Abdominal distention)
- Hypothermia
- Edema

อาการทางคลินิกที่พบได้ในระยะเดือนแรก ได้แก่

- Peripheral cyanosis & Skin mottling
- Respiratory distress เนื่องจากมี Large tongue, Noisy respiration และ Nasal obstruction
- น้ำหนักขึ้นน้อยและดูดนมไม่ค่อยดี
- Decreases stool frequency
- เลี้ยงง่ายเนื่องจาก Decrease activity และ Lethargy

อาการทางคลินิกที่พบในระยะ 3 เดือนแรก ได้แก่

- สะดือจูน (Umbilical hernia)
- ท้องผูก (Constipation)

- ผิวแห้ง (Dry-skin)
- ลิ้นใหญ่ (Macroglossis)
- Generalized myxedema
- ร้องเสียงแหบ (Hoarse cry)

อาการทางคลินิกที่พบได้ในระยะต่อมา ได้แก่

- Growth retardation
- Delayed development
- Delayed dentition
- Hypotonia และอาจจะพบมี Pseudohypertrophy ของกล้ามเนื้อโดยเฉพาะที่น่อง (Kocher-Debre-Semelaigne syndrome)

อาการตรวจพบ Typical facie มีลักษณะ Myxedema ของ Subcutaneous tissues และลิ้น ทำให้ลิ้นหนายื่นออก เด็กจะค่อนข้างจะดูแยกแยะและมีน้ำลายไหลตลอด เสียงจะแหบเพราะมีอาการบวมของสายเสียงด้วย ถ้ามีภาวะ Hypothyroidism นานๆ จะเกิด Hypotonia, Mental torpor, Hypothermia, Umbilical hernia, Potbelly, Constipation, Bradycardia และมี Pulse pressure แคบ เมื่อส่งตรวจ Chest x-ray อาจจะพบหัวใจโต EKG พบมี low voltage และ prolong conduction time แขนและขาจะเย็นและซีดเห็นเป็น Mottling

เด็กทารกที่เป็น Hypothyroid อย่างชัดเจนจะมี Insensible water loss ลดลงอย่างมาก, Impaired glomerular filtration rate และยังมี Inappropriate secretion ของ Antidiuretic hormone ดังนั้นการให้นมหรือสารละลายทางหลอดเลือดจำนวนมากอาจทำให้เกิด Water intoxication และ Hyponatremia ได้ การ Conjugation และ Excretion ของ Bilirubin ไม่สมบูรณ์ทำให้เกิด Prolonged neonatal jaundice เด็กส่วนใหญ่จะซีดปานกลางและไม่ดีขึ้นจากการรักษาด้วยธาตุเหล็ก แต่จะมี Reticulocytosis หลังการรักษาด้วยธัยรอยด์ฮอร์โมน

การขาดธัยรอยด์ฮอร์โมนตั้งแต่แรกเกิดจะทำให้มีพัฒนาการทางระบบประสาทล่าช้าซึ่งเป็นผลจากมี Delayed ของ Growth และ Arborization ของเซลล์ประสาท มีการลดลงของ Axodendritic interaction และ connectivity กระบวนการ Vascularization และ

Myelination ต่ำกว่าเกณฑ์ปรกติ และเกิด Irreversible mental retardation ถ้าให้การรักษาล่าช้า

ระยะเวลาที่ธัยรอยด์ฮอร์โมนมีผลต่อระบบประสาทคือช่วงอายุ 2-3 ปี การเกิดภาวะ Hypothyroidism หลังจากอายุนี้ไปแล้วจะไม่ทำให้เกิดภาวะปัญญาอ่อน ฉะนั้นการรักษาด้วยธัยรอยด์ฮอร์โมนจะช่วยลดภาวะปัญญาอ่อนลงได้ถ้าเริ่มต้นรักษาในระยะ Early neonatal period

การวินิจฉัยภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด

ประเทศไทยได้เริ่มมีโครงการคัดกรองภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 เนื่องจากภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดนี้ส่วนมากเป็น Primary hypothyroidism ซึ่งระดับ TSH ในเลือดจะสูงขึ้นก่อนที่ระดับ T4 จะลดลง การคัดกรองจึงตรวจระดับ TSH ซึ่งมีความไวในการตรวจค้น Primary hypothyroid ได้ดีที่สุด ส่วนภาวะ Central hypothyroidism ซึ่งมีความผิดปกติของ Hypothalamic-pituitary พบได้น้อยประมาณ 1:60,000-100,000 ดังนั้นการคัดกรองโดยการตรวจ TSH จึงไม่มีจุดประสงค์ที่จะตรวจค้นภาวะ Central hypothyroidism การตรวจเลือดหาระดับ TSH อาจตรวจจากเลือดสายสะดือหรือเจาะเลือดจากเส้นเท้าทารกอายุ 3-7 วัน

ปัญหาที่เกิดจากการคัดกรองได้รวบรวมโดย Willi SM และ Moshang T Jr²³

การแปลผล Thyroid function tests ในทารกและเด็ก

ปกติระดับ T4, Free T4 และ TSH จะสูงขึ้นทันทีหลังคลอดโดย Peak ของ TSH จะอยู่ที่อายุ 30-60 นาที ซึ่งอาจมีระดับสูงถึง 80-100 mU/L ซึ่งจะกระตุ้นให้ต่อมธัยรอยด์หลั่ง T4 เพิ่มขึ้น ระดับ T4 และ Free T4 สูงสุดที่อายุ 12-48 ชั่วโมง ระดับ T4 อาจจะมากกว่า 20 µg/dl และ Free T4 มากกว่า 4 µg/dl คล้ายกับระดับที่พบในผู้ป่วย Hyperthyroidism เมื่ออายุมากกว่า 48 ชั่วโมงระดับ T4 และ Free T4 จะค่อยๆ ลดลง ดังนั้นการแปลผล Thyroid function tests ในทารกแรกเกิด โดยเฉพาะอายุ <7 วันควรนับอายุเป็นชั่วโมง เพื่อให้เทียบกับค่าปรกติได้อย่างถูกต้อง

Reference ranges for serum free T4 and Thyrotropin in premature infants during the 1st week of life

Age group	Gestational age (wk)	Free T4 (ng/dl)	Thyrotropin (mU/L)
Premature Infants	25–27	7.7–28.3 (0.6–2.2)	0.2–30.3
	28–30	7.7–43.8 (0.6–3.4)	0.2–20.6
	31–33	12.9–48.9 (1.0–3.8)	0.7–27.9
	34–36	15.4–56.6 (1.2–4.4)	1.2–21.6
Combined premature infants	25–30	6.4–42.5 (0.5–3.3)	
	31–36	16.7–60.5 (1.3–4.7)	
	25–36		0.5–29
Term infants	37–42	25.7–68.2 (2.0–5.3)	1.0–39

From Adams LM, Emery JR, Clark SJ, et al : Reference range for newer thyroid function tests in premature infants. J Pediatr 1995 ; 126 : 122–127.

ค่า T4 ที่ต่ำหรือ T4 < 7 (ng/dl) อาจพบได้เป็นปกติในเด็ก Premature และเด็กที่ป่วยหนัก (Euthyroid sick syndrome)²⁴

Normal Range for Total T4, Free T4, Total T3 and TSH in Thai Neonates

อายุ (วัน)	Total T4 (ng/dl)		Free T4 (ng/dl)		Total T3 (ng/dl)		TSH (mU/L)	
	mean	range	mean	range	mean	range	mean	range
Cord blood	8.23	5.3–11.8	1.13	0.8–1.6	35.7	11–81	8.54	2.3–24.2
1 – 3	16.46	10.7–22.8	2.39	1.3–3.8	143.4	85–251	5.60	0.9–12.2
4 – 7	15.44	8.7–21.3	1.95	1.1–4.6	149.4	70–243	5.22	1.1–20.5
8 – 14	13.68	7.7–20.1	2.13	1.1–3.8	162.8	94–239	4.62	0.0–20.6
15 – 21	10.45	7.3–16.6	1.59	0.7–2.5	147.8	79–219	4.20	0.8–10.8
22 – 30	10.61	6.6–16.3	1.54	1.2–2.4	164.0	95–272	4.14	1.3–8.4

1. ระดับ Total Serum T4 คือปริมาณของ T4 ซึ่งจับอยู่กับโปรตีน ดังนั้นระดับ T4 จึงขึ้นกับอัตราการหลั่งของฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์ และปริมาณโปรตีนที่จับกับ T4 ด้วยเช่น ทารกแรกเกิดหรือหญิงมีครรภ์จะมีระดับ Thyroxine binding globulin (TBG) สูงกว่าปกติ ทำให้ค่า T4 ในทารกแรกเกิดสูงกว่าค่าปกติในเด็กและผู้ใหญ่ ในทางกลับกันเด็กที่มีภาวะ TBG

deficiency ซึ่งพบได้บ่อยถึงประมาณ 1:4,000 ตรวจระดับ T4 จะต่ำกว่าปกติทั้งหมดที่ผู้ป่วยอยู่ในสภาพ Euthyroid ซึ่งไม่จำเป็นต้องให้การรักษาด้วย Thyroxine ในกรณีนี้เมื่อตรวจระดับ Free T4 จะปกติและระดับ TBG ต่ำ

2. ระดับ Serum Free T4 เป็นการวัดระดับ T4 ที่ลอยอยู่เป็นอิสระไม่ได้จับกับโปรตีนเป็นวิธีที่ยุ่งยาก

และเสียเวลามาก ส่วนมากนิยมวัดระดับ T4 estimate โดยวิธี RIA, ELISA หรือ Chemiluminescent assay ระดับ Free T4 ที่วัดได้จะเป็นค่าประมาณ Free T4 ซึ่งเป็นฮอร์โมนอิสระไปจับกับ Target organ ต่างๆ จึงเป็นการทดสอบที่มีประโยชน์ ในกรณีที่จะแยกผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ TBG หรือไม่

3. ระดับ Serum TSH เป็นฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองซึ่งหลั่งออกมากระตุ้นต่อมธัยรอยด์ให้มีการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนเพิ่มขึ้น ระดับ TSH มักจะเพิ่มขึ้นก่อนที่ระดับ T4 จะลดลง เช่น กรณีที่ T4 ปกติหรืออยู่ในเกณฑ์ต่ำของค่าปกติ แต่ TSH สูงเล็กน้อยบางทีเรียกว่า Compensated hypothyroidism ซึ่งอาจเป็น Ectopic thyroid หรือ Thyroid hypoplasia เนื่องจาก TSH มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับธัยรอยด์ฮอร์โมน และมีความเปลี่ยนแปลงมากในช่วงอายุ 2-3 วันแรก ดังนั้นการตรวจพบ T4 ปกติแต่ TSH สูงเพียงเล็กน้อย (TSH 10-30 mU/L) ผู้ป่วยอาจไม่ได้เป็นโรคแต่อาจเป็นผลจากการเจาะเลือดตอนอายุน้อยกว่า 48 ชั่วโมง ทำให้ระดับ TSH ยังไม่ลงหรือทารกและมารดามี Borderline iodine deficiency ทำให้ระดับ TSH สูงกว่าปกติชั่วคราว เมื่อทารกได้กินนมที่มีไอโอดีนเพียงพอระดับ TSH ก็ลดลงเอง

ดังนั้นในกรณีที่ T4 ปกติแต่ TSH สูงเล็กน้อย โดยที่ไม่ได้ยืนยันต่อว่าผู้ป่วยเป็น Permanent hypothyroidism หรือไม่และให้การรักษาด้วย L-thyroxine ไปก่อน ถ้าให้ยาขนาด Physiologic และติดตามวัดระดับฮอร์โมน T4 และ TSH เป็นระยะๆ ผู้ป่วยก็จะมีสภาพ Euthyroid แม้จะเป็นเด็กปกติที่ไม่ขาดฮอร์โมน ก็จะไม่ทำให้เด็กเป็น Hyperthyroid จากการให้ยา เมื่ออายุเกิน 3 ปีจึงหยุดยาแล้วประเมินการทำงานของธัยรอยด์ใหม่อีกครั้งว่าจำเป็นต้องให้การรักษาลดไปหรือไม่ หรือในกรณีที่สามารถตรวจ Thyroid function test ได้ผลเร็วและสามารถติดตามผู้ป่วยได้ทันทีจึงอาจไม่ต้องให้การรักษาแต่ควรตรวจเลือดซ้ำภายใน 1-2 สัปดาห์ หากระดับ T4 ปกติและ TSH ลดลงเป็นปกติ แสดงว่าทารกไม่เป็นโรค ถ้าเป็นโรคระดับ T4 มักจะต่ำลงและ TSH มักจะไม่ลดลงเป็นปกติ

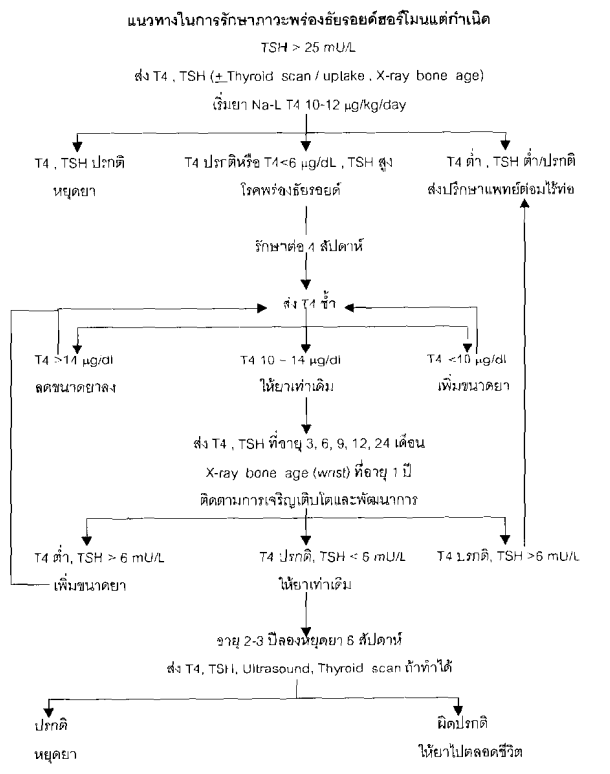
4. ระดับ Serum T3 ในการวินิจฉัยภาวะ Hypothyroidism ไม่แนะนำให้ตรวจ T3 เนื่องจากระดับ

T3 จะต่ำลงต่อเมื่อ T4 และ Free T4 ต่ำลงมากแล้ว และไม่มีความไวในการตรวจค้นภาวะ Hypothyroid

การตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ เช่น Thyroid scan/uptake เพื่อหาความผิดปกติที่ต่อมธัยรอยด์ เช่น Thyroid agenesis, Ectopic thyroid เป็นต้น โดยใช้ 99m Tc-pertechnetate หรือ 123I-labeled sodium iodide อาจเกิดข้อผิดพลาดได้จากมี Blocking immunoglobulin จากแม่หรือมี Perinatal iodine contamination, การตรวจระดับ Thyroglobulin antibody, Thyroperoxidase antibody, TSH receptor antibody เพื่อหาสาเหตุว่าเป็น Autoimmune thyroid disease หรือไม่ การตรวจระดับ ไอโอดีนในปัสสาวะเพื่อประเมินว่าทารกและมารดามีภาวะขาดสารไอโอดีนหรือไม่ การตรวจเหล่านี้ก็เพื่อหาสาเหตุของโรค แต่การรักษาภาวะ Hypothyroid ในทารกและเด็กไม่ว่าจะมีสาเหตุจากอะไรก็ให้การรักษเหมือนกันคือ การให้ L-thyroxine

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด

ถ้าผลการคัดกรองภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดพบว่า TSH > 25 mU/L แนวทางในการรักษาตามแผนภูมิดังนี้



ระดับ TSH >25 mU/L ควรติดตามผู้ป่วยกลับ มาตรวจเลือดให้เร็วที่สุดหรืออย่างช้าไม่ควรเกินอายุ 1 เดือน โดยเจาะเลือดส่งตรวจ Total T4 และหรือ Free T4 และ TSH แม้ว่าตรวจร่างกายจะไม่พบอาการของโรคก็ ควรตรวจเลือดเพราะอาการมักจะมากขึ้นเรื่อยๆ เมื่อ อายุ>1-2 เดือน

นอกจากนั้นการตรวจ X-ray หัวเข่าเพื่อดูอายุ กระดูกจาก Thyroid agenesis มักจะไม่พบ epiphysis ของ Proximal tibia และ Distal femur ซึ่งบอกว่าอายุ กระดูกน้อยกว่าเด็กแรกเกิด หากเป็นโรค Congenital hypothyroid ที่ยังสร้างฮอร์โมนได้บ้าง เช่น Thyroid hypoplasia อาจเห็น epiphysis เพียงเม็ดเดียวที่เข้า ถ้าสามารถตรวจ Thyroid scan และ uptake ได้ทันที หรือภายใน 2 วันควรส่งตรวจเพื่อจะได้ให้การวินิจฉัย หาสาเหตุของโรค เมื่อตรวจเสร็จแล้วควรรักษา การรักษาโดยให้ยา L-thyroxine

ถ้าระดับ Total T4 และหรือ Free T4 และ TSH ปรกติแสดงว่าไม่เป็นโรค Congenital hypothyroid ควร หยุดยา T4

ถ้าระดับ Total T4 < 6.0 ug/dl และ Free T4 < 1.0 ng/dl และ TSH สูงแสดงว่าเป็นโรค Congenital hypothyroid ควรรักษาต่อไปอีก 3-4 สัปดาห์แล้ว เจาะเลือดตรวจระดับ Total T4 ซ้ำ ถ้าระดับ T4 10-14 ug/dl หรือ Free T4 1.5-2.2 ng/dl แสดงว่าขนาดยา ที่ใช้อยู่เหมาะสม ให้กินยาขนาดเดิมแล้ว Monitor T4 และ TSH ที่อายุ 3,6,9,12,24 เดือน

ถ้าระดับ T4 ต่ำและ TSH ต่ำหรือปรกติทารก อาจเป็น TBG deficiency หรืออาจเป็น Central hypothyroidism จากความผิดปกติที่ Hypothalamic-pituitary จึงควรส่งตรวจหาระดับ Free T4 เพื่อยืนยัน การวินิจฉัย ถ้าเป็น TBG deficiency ระดับ Free T4 จะปรกติ แต่ถ้าเป็น Central hypothyroidism ระดับ Free T4 จะต่ำกว่าปรกติ

การรักษา

ให้รับประทาน L- Thyroxine วันละ 1 ครั้งตาม ขนาดดังแสดงไว้ในตารางต่อไปนี้

ตารางขนาดยา L-Thyroxine ในการรักษา Hypothyroidism

อายุ	Na-L-T4 (µg/kg)
0 - 3 เดือน	10 - 12
>3 - 6 เดือน	7 - 10
>6 - 10 เดือน	6 - 8
1 - 5 ปี	4 - 6
6 - 12 ปี	3 - 5
>12 ปี	3 - 4

ขนาดยานี้ควรปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน โดยผู้ป่วยเมื่อให้การรักษาแล้วควรจะมีการเจริญเติบโต และพัฒนาการสมวัย Serum T4 ควรจะมีค่า 10-14 µg/dl Serum TSH ควรจะปรกติ X-ray bone age ปรกติ ควรจะหลีกเลี่ยงการให้ยาฉัยรอยต่อมากเกินไปจน มีอาการ Hyperthyroidism เช่น หงุดหงิด เหงื่อมาก ใจสั่น ซีฟจรเร็ว กินจุ ผอมลง ฯลฯ การให้ยามากเกินไปในเด็ก ทารกยังทำให้เกิด Craniosynostosis และเด็กจะมี สมองเสื่อมได้

การพยากรณ์โรคขึ้นกับระยะเวลาในการเริ่มรักษา Klein และคณะพบว่าถ้าให้การรักษาก่อนอายุ 3 เดือน จะมี IQ โดยเฉลี่ยสูงกว่าการรักษาลงหลังอายุ 3 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁵ การรักษาภายในอายุ 1 เดือนแรกหลังคลอดการพัฒนาการทางสมองจะดีมาก แต่ก็ยังมีรายงานว่าเด็กบางคนยังมีปัญหาทางการเรียน (Learning disabilities) อยู่บ้าง²⁶ บางรายงานพบว่าไม่ มีความแตกต่างในการทดสอบทางสติปัญญาหรือการ ทดสอบทางจิตอื่นๆในเด็กที่ได้รับการรักษาภายในอายุ 1 เดือนหลังคลอดเมื่อเทียบกับเด็กปรกติ²⁷

Reference

1. เอกสารรายงานโครงการเฉลิมพระเกียรติการคัดกรองภาวะพร่อง ฮอร์โมนไทรอยด์ในทารกแรกเกิดเพื่อป้องกันปัญญาอ่อน ของ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี 25 พฤศจิกายน 2542.
2. สรุปการดำเนินโครงการคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดแห่งชาติ ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 12 เมษายน 2542.
3. วิยะดา เจริญศิริวัฒน์ เอกสารการประชุมสัมมนาเฉลิมพระเกียรติ เรื่อง การคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดของกระทรวงสาธารณสุข

- ความเป็นมาของการคัดกรองสุขภาพทารกแรกเกิดในประเทศไทย 25 พฤศจิกายน 2542.
4. Fisher DA, Hobel CJ, Garza R, et al. Thyroid function in the preterm fetus. *Pediatrics* 1970 ; 46 : 208.
 5. Dussalt J, Row VV, Lickrish G, et al. Studies of serum triiodothyronine concentration in maternal and cord blood : transfer of triiodothyronine across the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1969 ; 29 : 595.
 6. Pittman CS, Chambers JB Jr, Read VH. The extrathyroidal conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in normal man. *J Clin Invest* 1971 ; 50 : 1187.
 7. Burgus R, Dunn TF, Desiderio DM, et al. Characterization of ovine hypothalamic hypophysiotropic TSH-releasing factor. *Nature* 1970 ; 226 : 321.
 8. Nair RMG, Barret JF, Bowers CX et al. Structure of porcine thyrotropin releasing hormone. *Biochemistry* 1970 ; 9 : 1103.
 9. Lowrey GH, Aster RH, Carr EA, et al. Early diagnostic criteria of congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child* 1958 ; 96 : 131.
 10. Childs B, Gardner LI. Etiologic factors in sporadic cretinism. *Ann Hum Genet* 1954;19: 90.
 11. Greig WR, Henderson AS, Boyle JA, et al. Thyroid dysgenesis in two pairs of monozygotic twins and in a mother and child. *J Clin Endocrinol Metab* 1966 ; 26 : 1309.
 12. Blizzard RM, Chandler RW, Landing BH, et al. Maternal auto-immunization to thyroid as a probable cause of athyrotic cretinism. *N Engl J Med* 1960 ; 262 : 327.
 13. Dumont JE, Vassart G, Refetoff S. Thyroid disorders. In: Scriver CR, Beaudet AC, Sly WS, et al, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed. New York : McGraw-Hill, 1989 : 1843.
 14. Savoie JC, Thomopoulos P, Savoie F. Studies on mono and diiodohistidine : I. The identification of histadines from thyroidal iodoproteins and their peripheral metabolism in the normal man and rat. *J Clin Invest* 1973 ; 52 : 106.
 15. Savoie JC, Massin JP, Savoie F. Studies on mono and diiodohistidine : II. Congenital goitrous hypothyroidism with thyroglobulin defect and iodohistidine-rich iodoalbumin production. *J Clin Invest* 1973 ; 52 : 116.
 16. Burrow GN. Neonatal goiter after maternal propylthiouracil therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1965 ; 5 : 403.
 17. Herbst AL, Selenkow JA. Hyperthyroidism during pregnancy. *N Engl J Med* 1965;273: 627.
 18. Bongiovanni AM, Eberlein WR, Jones IT. Sporadic goiter of the newborn infant. *Dallas Medical Journal* 1957 ; 43 :167.
 19. Refetoff S, Dewind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormally high PBI : possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967 ; 27 : 279.
 20. Bode HH, Danon M, Weintraub BD, et al. Partial target organ resistance to thyroid hormone. *J Clin Invest* 1973 ; 52 : 776.
 21. Stanbury JB, Roccans P, Butler UK, et al. Congenital hypothyroidism with impaired thyroid response to thyrotropin. *N Engl J Med* 1968 ; 279 : 1132.
 22. French FS, Van Wyk JJ. Fetal hypothyroidism : I. Effects of thyroxine on neural development. II. Fetal versus maternal contributions to fetal thyroxine requirements. III. Clinical implications. *J Pediatr* 1964 ; 64 : 589.
 23. Willi SM, Moshang T Jr. Diagnostic dilemmas : results of screening tests for congenital hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 1991 : 38 ; 555.
 24. Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Screening for congenital deficiency of thyroid hormone. *Pediatrics* 1977 ; 60 : 389.
 25. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age 3 months. *J Pediatr* 1972 ; 81 : 912.
 26. Glorieux J, Dussault J, Letarte J, et al. Preliminary results on the mental development of hypothyroid infants detected by the Quebec screening program. *J Pediatr* 1983 ; 102 :19.
 27. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. *J Pediatr* 1984 ; 102 : 539.
 28. Melvin M.Grumbach, Abraham M.Rudolph, Julien I.E. Hoffman, Colin D.Rudolph, *Rudolph's Pediatrics, Congenital Hypothyroid*, Appleton & Lange Company, 20th ed.,1996, 1757-61.
 29. Robert M.Ehrlich, *Saunders Manual of Pediatric Practice, Congenital Hypothyroidism*, W.B. Saunders Company, 1998, 780-2.
 30. Forfar & Arneil, *Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics*, BPC Wheatons Ltd., 5th ed., 1998, 1044-8.
 31. Asami-T, Sasagawa-F, Kyo-S, Asami-K, Uchiyama-M, Incidence of febrile convulsions in children with congenital hypothyroidism, *Acta-Paediatr.*, 1998 Jun; 87(6) : 623-6.
 32. Tagliaro-F, Camilot-M, Valentini-R, Mengarda-F, Antoniazzi-F, Tato-L, Determination of thyroxine in the hair of newborns by radioimmunoassay with high-performance liquid chromatographic confirmation, *J-Chromatogr-B-Biomed-Sci-Appl.*,1998 Sep. 25th ; 716 (1-2) : 77-82.
 33. Verrotti-A, Greco-R, Altobelli-E, Morgese-G, Chiarelli-F. Bone metabolism in children with congenital hypothyroidism—a longitudinal study, *J-Pediatr-Endocrinol-Metab.*, 1998 Nov.-Dec., 11(6) : 699-705.
 34. Elbualy-M, Bold-A, De-Silva-V, Gibbons-U. Congenital hypothyroid screening : the Oman experience, *J-Trop-Pediatr.*, 1998 Apr.; 44(2) : 81-3.
 35. Muresan-Z, Arvan-P. Enhanced binding to the molecular chaperone BiP slows thyroglobulin export from the endoplasmic reticulum., *Mol-Endocrinol.*,1998 Mar ; 12(3) : 458-67.