★ NEWSLETTER ★

PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

ชมรมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นแห่งประเทศไทย

ปีที่ 17 • ฉบับที่ 2 • กรกฎาคม - ธันวาคม 2559

EDITOR TALK
บทบรรณาธิการ

Newsletter ฉบับนี้ยังคงมีเนื้อหาที่เข้มข้นเช่นเคย เริ่มจาก hot topic 2 เรื่องที่ ***อ.เปรมฤดี*** ได้เรียบเรียงจากวารสารมีชื่อและทันสมัยของปี ค.ศ. นี้ ***เรื่องแรกเป็นการติดตามระยะยาวด้านต่างๆ ในเด็กที่มีภาวะ central precocious puberty เรื่อง hot เรื่องที่สองเกี่ยวกับการวินิจฉัยและการรักษา primary adrenal insufficiency ซึ่งถือเป็น clinical practice guideline*** จากสมาคมต่อมไร้ท่อทั้งในยุโรปและอเมริกา สำหรับตัวอย่างผู้ป่วยของ newsletter ฉบับครึ่งปีหลังยังมีการนำเสนอผู้ป่วย 4 รายเช่นเคยทั้งจาก fellow และอาจารย์หลายๆ สถาบัน ***โดย 2 รายแรกเป็นเด็กโตที่มีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดจาก hyperinsulinism ซึ่งมีสาเหตุและความรุนแรงต่างกัน รายแรกมีความรุนแรงถึงเสียชีวิต รายที่ 2 เป็นผู้ป่วยเด็กชายอายุ 10 ปี ที่นอกจากมีภาวะ hyperinsulinism แล้ว ยังต้องติดตามผู้ป่วยเป็นระยะๆ เพื่อค้นหาความผิดปกติของต่อมไร้ท่ออื่นๆ รายที่ 3 เป็นทารกแรกเกิดที่มีอวัยวะเพศกำกวม และรายสุดท้ายเป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 19 ปี ที่เป็นสาวล่าช้า*** ทั้ง 4 รายมีบทสรุปและเฉลยที่แพทย์ทั่วไปและกุมารแพทย์ทุกท่านไม่ควรพลาดค่ะ

ปี 2559 นี้มีการจัดประชุมต่อมไร้ท่อเด็กระดับนานาชาติถึง 2 งาน ***งานแรกเป็นการประชุม ESPE 2016*** *ที่กรุงปารีส ประเทศฝรั่งเศส ในเดือนกันยายน* และ ***งานที่ 2 คือ การประชุม APPES 2016*** *ในเดือนพฤศจิกายน ที่กรุงโตเกียว ประเทศญี่ปุ่น* ที่สำคัญมากกว่าและพลาดไม่ได้คือ ***การประชุมวิชาการระดับประเทศที่ชมรมฯ จัดขึ้นระหว่างวันที่ 27-29 กรกฎาคม 2559*** *ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า* ชมรมฯ จึงใคร่ขอเชิญชวนสมาชิกและผู้สนใจทุกท่านเข้าร่วมประชุมโดยพร้อมเพรียงกันด้วยค่ะ

กองบรรณาธิการ

CONTENT

ซอกแซก ต่อมเล็ก

(^o^) ชาวต่อมเล็กทุกคนขอร่วมแสดงความยินดีกับประธานชมรมฯ ท่านใหม่ ***อ.พัฒน์*** แห่ง รพ.รามาธิบดี แทน ***อ.ไพรัช*** ที่จะหมดวาระในเดือนส.ค. นี้ ...

(^o^) ***ครบวาระ 4 ปีของการทำงานของคณะกรรมการชมรมฯ ชุดเดิม*** ต้องขอขอบคุณทุกท่านที่ร่วมกันทำงานอย่างมุ่งมั่นตั้งใจ และ***ขอต้อนรับคณะกรรมการชมรมฯ ชุดใหม่*** ด้วยความยินดียิ่ง...

(^o^) ***อ.สุภาวดี*** นำทีมอาจารย์ต่อมไร้ท่อเด็ก และกุมารแพทย์ต่อมไร้ท่อทั่วประเทศดำเนินการลงทะเบียนผู้ป่วยเบาหวานเด็กไปแล้วจำนวน 915 คน จากรพ. 23 แห่ง และได้ต่อยอดร่วมกับสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย และสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ทำโครงการทะเบียนผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่หนึ่งทุกอายุ และเบาหวานวินิจฉัยก่อนอายุ 30 ปี ต้องขอขอบคุณทุกท่านที่ร่วมมือกันเป็นอย่างดีค่ะ...

(^o^) และ***ขอต้อนรับ fellow ใหม่ทั้ง 5 คน*** เป็นของจุฬา 2 คน ศิริราช 2 คน และพระมงกุฎเกล้า 1 คน...

(^o^) *ฉบับนี้คงต้องหยุดซอกแซกแต่เพียงเท่านี้ก่อนค่ะ พบกันใหม่ฉบับหน้านะคะ...*

กองบรรณาธิการ

ศ.พญ.อวยพร ปะนะมณฑา

รศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร

จิรวรา เมรุรัตน์

เรียบเรียงโดย: • รศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

LONG-TERM OUTCOMES OF THE TREATMENT OF CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY

โดย Guaraldi F, et al. Eur J Endocrinol 2016;174:R79-R87.

การเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยชนิด gonadotropin-dependent (central precocious puberty, CPP) ชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic) มีพยาธิกำเนิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม เช่น mutation ของยีน *KISS1*, *KISS1R* และ *MKRN3* เป็นต้น นอกจากนี้ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมก็มีส่วนเกี่ยวข้อง เช่น secular trend เชื้อชาติ และภาวะโภชนาการ เป็นต้น ผลกระทบจากการเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ ตัวเตี้ยจากการมีฮอร์โมนเพศก่อนเวลาอันควรทำให้กระดูกปิดเร็ว ปัญหาทางจิตใจและสังคม ตลอดจนปัญหาพฤติกรรมต่างๆ ผู้ป่วยที่เป็น CPP ชนิด rapidly progressive มีโอกาสที่จะมีความสูงสุดท้ายน้อยกว่าที่ควรจะเป็น จึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา gonadotropin-releasing hormone analog (GnRHa) แต่รายที่เป็น CPP ชนิด slowly progressive หรือ non-progressive มักไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา

ปัจจุบันมีการใช้ยา GnRHa กันอย่างแพร่หลาย แต่ไม่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ตลอดจนมีความกังวลเกี่ยวกับผลข้างเคียงระยะยาวที่อาจเกิดขึ้น บทความนี้จึงได้รวบรวมการศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับผลระยะยาวของ GnRHa ต่อความสูงสุดท้าย น้ำหนักตัว การทำงานของระบบสืบพันธุ์ และความหนาแน่นกระดูก (bone mineral density, BMD) ดังนี้

ความสูงสุดท้าย

ส่วนใหญ่เป็นข้อมูลของเด็กหญิงและได้รับการรักษาด้วย triptorelin หรือ leuprolide ชนิด depot โดยให้เดือนละครั้ง อายุที่เริ่มรักษา คือ 7.5±1.2 ปี อายุกระดูก 10.3±1.4 ปี และหยุดการรักษาเมื่ออายุ 11.1±0.9 ปี อายุกระดูก 12.4±0.7 ปี พบว่าความสูงสุดท้ายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา (historical controls) 8.3 ซม. และ 3.3-8.9 ซม. เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ age- และ sex-matched มีปัจจัยหลายประการที่อาจมีผลส่งเสริมความสูงสุดท้ายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย GnRHa ได้แก่ อายุน้อยเมื่อเริ่มเป็นสาวและเมื่อเริ่มได้รับการรักษา โดยมีการศึกษาที่พบว่าในเด็กหญิงที่เป็นสาวก่อนอายุ 6 ปี จะมีความสูงสุดท้ายและความสูงที่เพิ่มขึ้นมากกว่าเมื่อเทียบกับเด็กหญิงที่เป็นสาวเมื่ออายุ 6-8 ปี ระยะเวลาที่ให้การรักษานานกว่า อายุกระดูกเมื่อเริ่มรักษาไม่เกิน 12 ปี ความสูงที่มากของผู้ป่วยเมื่อเริ่มและหยุดการรักษา ตลอดจนอายุกระดูกเมื่อหยุดการรักษา พบว่าอายุกระดูกเมื่อหยุดการรักษา 12-12.5 ปี หรือน้อยกว่า 11.5 ปี ทำให้ความสูงสุดท้ายดีที่สุด แต่ถ้ารักษาจนอายุกระดูกเกิน 13 ปี จะสัมพันธ์กับความสูงสุดท้ายที่ลดลง

ดัชนีมวลกายและผลทางเมแทบอลิก

การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าเมื่อแรกวินิจฉัยผู้ป่วยมักมีน้ำหนักตัวเกิน แต่เมื่อติดตามไปจนถึงสิ้นสุดการรักษาพบว่า BMI SDS ไม่ได้เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับก่อนรักษา ตลอดจนระดับกลูโคสและไขมันในเลือด ก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระหว่างการรักษา

ระบบสืบพันธุ์และการเกิด polycystic ovarian syndrome (PCOS)

ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีประจำเดือนหลังหยุดการรักษาด้วย GnRHa ไปประมาณ 0-62 เดือน (เฉลี่ย 1.1±0.4 ปี) โดยระยะเวลาหลังจากหยุดการรักษาจนมีประจำเดือนอาจสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วย GnRHa และผู้ป่วยที่มีประจำเดือนก่อนเริ่มการรักษาด้วย GnRHa มักมีประจำเดือนหลังหยุดการรักษาเร็วกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประจำเดือนก่อนเริ่มการรักษาด้วย GnRHa และรอบประจำเดือนมักจะสม่ำเสมอเมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นเวลานานหลายปี นอกจากนี้ ความสามารถในการสืบพันธุ์หรือการตั้งครรภ์ก็เป็นปกติในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย GnRHa ส่วนการเกิด PCOS มีรายงานทั้งที่สัมพันธ์และไม่สัมพันธ์กับการรักษาด้วย GnRHa

ความหนาแน่นของกระดูก

พบว่าในระหว่างการรักษาด้วย GnRHa หรือเมื่อหยุดการรักษาอาจมี BMD ต่ำกว่าปกติ แต่เมื่อหยุดยาไประยะหนึ่งและมีการทำงานของต่อมบ่งเพศกลับมาเป็นปกติ พบว่า BMD ก็กลับมาเป็นปกติ

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY: AN ENDOCRINE SOCIETY CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

โดย Bornstein SR, et al. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:364-89.

Endocrine Society ร่วมกับ European Society of Endocrinology และ American Association for Clinical Chemistry จัดทำ clinical practice guideline สำหรับการวินิจฉัยและรักษา primary adrenal insufficiency (PAI) ในเด็กและผู้ใหญ่ ซึ่งมีเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับเด็กโดยสังเขปดังนี้

ควรสงสัย PAI ในผู้ป่วยรายใดบ้าง

1. ผู้ป่วยเจ็บป่วยวิกฤตที่มีอาการเข้าได้กับ PAI โดยไม่สามารถอธิบายจากสาเหตุอื่น เช่น ช็อก โซเดียมต่ำในเลือด โพแทสเซียมสูงในเลือด สีผิวคล้ำ และน้ำตาลต่ำในเลือด (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็ก) เป็นต้น
2. ควรตรวจยืนยันการวินิจฉัยด้วย corticotropin (ACTH) stimulation test ในผู้ป่วยข้อ 1 เมื่อภาวะของผู้ป่วยพร้อม
3. ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็น adrenal crisis ควรให้การรักษาด้วย IV hydrocortisone ทันทีในขนาด stress dose โดยไม่ต้องรอผลการตรวจยืนยัน

ชนิดการตรวจทดสอบที่เหมาะสม

- แนะนำให้ใช้ IV ACTH stimulation test โดยผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ใช้ขนาด 250 ไมโครกรัม เด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี ใช้ 125 ไมโครกรัม และทารกใช้ขนาด 15 ไมโครกรัม/กก. โดยวัดระดับ cortisol ในเลือดที่ 0, 30 และ 60 นาที ถ้าระดับสูงสุด (peak level) น้อยกว่า 18 ไมโครกรัม/ดล. บ่งชี้ว่ามี AI
- ถ้าไม่สามารถทำ ACTH stimulation test ได้ ให้ใช้ระดับ cortisol ในเลือดตอนเช้าที่น้อยกว่า 5 ไมโครกรัม/ดล. ร่วมกับระดับ ACTH ที่มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติสูงสุด ในการบ่งชี้ว่าเป็น PAI ไปก่อนที่จะสามารถทำ ACTH stimulation test ได้

- ควรตรวจวัด plasma renin และ aldosterone เพื่อวินิจฉัยการขาด mineralocorticoids
- ควรหาสาเหตุของ PAI เสมอ

การรักษา PAI ในเด็ก

- ให้ hydrocortisone ขนาดเริ่มต้น 8 มก./ตร.ม./วัน แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง และปรับขนาดโดยขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย
- ควรหลีกเลี่ยงการใช้กลูโคคอร์ติคอยด์ที่ออกฤทธิ์ยาว ได้แก่ เพรดนิโซโลน หรือ dexamethasone
- ประเมินผู้ป่วยที่ได้รับกลูโคคอร์ติคอยด์โดยดูอัตราการเติบโต น้ำหนักตัว ความดันเลือด และ energy level
- ผู้ป่วยที่มีการขาด aldosterone ร่วมด้วย ให้การรักษาด้วย fludrocortisone โดยเริ่มต้นที่ขนาดวันละ 100 ไมโครกรัม สำหรับทารกขวบปีแรกให้เสริมเกลือโซเดียมคลอไรด์ด้วย

การรักษาและป้องกัน adrenal crisis ในผู้ป่วยเด็ก PAI

- ผู้ป่วยที่มี adrenal crisis ให้การรักษาด้วย hydrocortisone ขนาด 50 มก./ตร.ม. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันที ร่วมกับการให้สารน้ำที่พอเพียง และให้ hydrocortisone ต่อในขนาด 50-100 มก./ตร.ม. โดยการหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำหรือแบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง
- ปรับขนาด hydrocortisone ตามความรุนแรงของการเจ็บป่วย โดยให้ความรู้แก่ผู้ป่วยในการปรับขนาดยา
- ผู้ป่วยควรมี medical alert identification และ glucocorticoid injection kit ติดตัว

CASE: 1

เรียบเรียงโดย:
• พญ.ปิยธิดา วิจารณ์ • รศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร
• ศ.นพ.พิฒน์ มหาโชคเลิศวัฒนา
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล



A 12-YEAR-OLD BOY WITH ALTERATION OF CONSCIOUSNESS

เด็กชายไทยอายุ 12 ปี ที่อยู่ จ.สระบุรี

อาการสำคัญ: ซึมลงระหว่างนอนรักษาในโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 16 วันก่อนมาโรงพยาบาลมีอาการไข้สูง ปวดท้องบริเวณชายโครงขวา รับการรักษาที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ได้รับการวินิจฉัยเป็นฝีที่ตับ (liver abscess) ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ระหว่างนอนโรงพยาบาล มีอาการซึมลง ตรวจพบน้ำตาลต่ำในเลือดหลายครั้ง ดังแสดงในตารางที่ 1 และยังมีไข้สูง จึงส่งตัวมารักษาต่อที่โรงพยาบาลรามาธิบดี

ตารางที่ 1: ภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดของผู้ป่วยแต่ละครั้ง

วันที่รับไว้ในโรงพยาบาล	ระดับน้ำตาลในเลือด (mg/dL)	Glucose infusion rate (mg/kg/min)
10	22	1.6
12	39	1.6
13	34	1.6
14	34	5.0
15	18	3.0
16	50	6.3
	31	6.3

ประวัติอดีต: บุตรคนเดียว เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 3,000 กรัม ไม่มีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดหรือตัวเหลืองหลังเกิด ไม่มีโรคประจำตัว ไม่เคยมีอาการของภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดมาก่อนหน้านี้ กินอาหาร 3 มื้อ เวลา 7.00, 11.30 และ 19.00 น. กินอาหารว่างตอน 15.00 น. ไม่เคยตื่นมากินตอนกลางคืน หรือกินอาหารบ่อยๆ

ประวัติครอบครัว: ไม่มีคนในครอบครัวมีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด

การตรวจร่างกาย

General appearance: a Thai boy, fully conscious, mildly pale, no jaundice
Measurements: height 168 cm, weight 40 kg
Vital signs: T 38.9°C, BP 130/80 mmHg, PR 110/min, RR 30/min
Lungs: decreased breath sound of the right lung
Heart: normal S_1,S_2, no murmur
Abdomen: distended, tenderness at RUQ, liver 4 cm below RCM, liver span 10 cm
Genitalia: testes 10 mL bilaterally, pubic hair Tanner stage III

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. Critical samples

Capillary blood glucose (mg/dL)	Blood glucose (mg/dL)	Hormones and chemistries
22	25	Insulin 52 μIU/mL, cortisol 22.5 mcg/dL
32	29	Insulin 205 μIU/mL, C-peptide 15.1 ng/mL, cortisol 22.8 mcg/dL, GH 2.6 ng/mL
35	14	Insulin 195 μIU/mL, serum ketone 0 mmol/L

2. **CBC:** Hb 8.3 g/dL, Hct 22.7%, WBC 33,380/cumm (N 86, L 9, M 5%), Plt 587,000/cumm, MCV 55.8 fL, MCH 20.4 pg, MCHC 36.6 g/dL, RDW 23.6%
3. **Liver function test:** ALP 244, AST 165, ALT 46, GGT 324 U/L, TP 54.5, Alb 17.0 g/L, TB 0.7, DB 0.3, chol <50 mg/dL
4. **Coagulogram:** PT 18.2, PTT 37.4, TT 12.4 sec, INR 1.52
5. **HbA_1C:** 5.39%
6. **Other hormones:** Prolactin 13.4 ng/mL, IGF-1 73 ng/mL, IGFBP-3 2.4 mcg/mL, FSH 1.92, LH 0.55 mIU/mL, testosterone 48 ng/dL, PTH 28.9 pg/mL (corrected Ca 9.6, P 3.2 mg/dL)
7. **Ultrasound of abdomen:** multiple ill-defined mixed hyperechoic and hypoechoic masses, scattered in both lobes of liver
8. **CT of abdomen:** an ill-defined hypodense mass at pancreas, sized 4.5x2.6 cm, multiple heterogeneous enhancing lesions with central necrosis scattered in both lobes of liver, multiple lymph nodes at peripancreatic area
9. **Liver biopsy:** metastatic neuroendocrine neoplasm, Ki-67 positive 5%, mitosis 0/10 HPFs; Immunohistochemical stains: negative for heppar-1, AFP and desmin, positive for AE1/AE3, CD56, synaptophysin and chromogranin A
10. **Octreotide scan:** heterogeneously increased uptake in liver, no evidence of somatostatin receptor-rich lesion in pancreatic region and the rest of the body

การวินิจฉัย

Malignant insulinoma with peripancreatic lymph nodes and liver metastases

วิจารณ์

ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยอาการไข้ ปวดท้องชายโครงขวา ระหว่างรับการรักษาในโรงพยาบาลมีอาการซึมลงจากภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดหลายครั้ง ตรวจร่างกายพบว่ามีตับโตร่วมด้วย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมพบว่ามีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดจากการที่มีระดับอินซูลินสูงในเลือด (hyperinsulinemic hypoglycemia) เนื่องจากในขณะที่มีน้ำตาลต่ำในเลือด คนปกติต้องมีระดับอินซูลินที่ต่ำมากจนวัดไม่ได้ และจากผล ultrasound และ CT ของช่องท้อง พบเนื้องอกที่บริเวณตับอ่อน กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองรอบๆ ตับอ่อน ร่วมกับมีเนื้องอกกระจายอยู่ทั่วทั้งตับ จากการเจาะชิ้นเนื้องอกบริเวณตับ (liver biopsy) ส่งตรวจทางพยาธิวิทยาพบเป็น metastatic neuroendocrine tumor จากข้อมูลการตรวจเพิ่มเติมทั้งหมดทำให้นึกถึงภาวะ malignant insulinoma มากที่สุด

เนื่องจาก insulinoma อาจพบเป็นส่วนหนึ่งของ multiple endocrine neoplasia 1 (MEN1) ได้ จึงทำการตรวจเพิ่มเติม แต่ไม่พบความผิดปกติของฮอร์โมนอื่นร่วมด้วย

Insulinoma

เป็นเนื้องอกของตับอ่อนที่ผลิตอินซูลินมากผิดปกติ พบได้น้อยมาก อุบัติการณ์ 4 คนต่อหนึ่งล้านคนต่อปี[1] ส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุ พบว่าร้อยละ 4 ของผู้ป่วยเป็นเนื้องอกชนิดหนึ่งของ MEN1[2] MEN1 เป็นกลุ่มโรคที่มีเนื้องอกที่ผลิตฮอร์โมนอย่างน้อย 2 ใน 3 ชนิด ได้แก่ เนื้องอกของต่อมพาราไทรอยด์ ต่อมใต้สมองส่วนหน้าและตับอ่อน insulinoma พบได้ร้อยละ 10-30 ของเนื้องอกตับอ่อน ผู้ป่วย MEN1 มาด้วยอาการของ insulinoma เป็นอาการแรกได้ประมาณร้อยละ 10[2]

Malignant insulinoma

คือ insulinoma ที่มีการแพร่กระจายของเนื้องอกไปยังบริเวณข้างเคียง พบประมาณร้อยละ 2.4-17.9 ของ insulinoma ส่วนใหญ่จะแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณตับอ่อนและที่ตับ[3] สามารถจำแนกความรุนแรงของโรคจากลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้องอก neuroendocrine บริเวณตับอ่อน ตามเกณฑ์ของ World Health Organization (WHO) ปี ค.ศ. 2004 และ 2010[4,5] ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2: เกณฑ์การจำแนกลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้องอก neuroendocrine ของตับอ่อนตาม WHO ปี ค.ศ. 2004 และ 2010[4,5]

WHO 2004	WHO 2010		
	Grade	Mitoses/10 HPFs	Ki-67 (%)
WDET	G1	<2	≤2
WDEC	G2	2-20	3-20
PDEC	G3	>20	>20

WDET: well-differentiated endocrine tumor, WDEC: well-differentiated endocrine carcinoma, PDEC: poorly-differentiated endocrine carcinoma, Ki-67 แสดงปริมาณเซลล์ที่แบ่งตัวที่ย้อมติด antibody ต่อ Ki-67

แนวทางการรักษา malignant insulinoma

ปัจจุบันมีวิธีการรักษา malignant insulinoma ดังนี้

1. Diazoxide เป็นยาที่ใช้รักษาภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดโดยออกฤทธิ์ที่ ATP-sensitive potassium channel ทำให้ยับยั้งการหลั่ง insulin[6] การใช้ยา diazoxide สามารถทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเป็นปกติได้ถึงร้อยละ 59 ขนาดยามักเริ่มต้นที่ 100 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง สูงสุดไม่เกิน 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน ผลข้างเคียงที่พบได้ คือภาวะน้ำเกิน hirsutism น้ำหนักขึ้น และคลื่นไส้อาเจียน[7,8]

2. Somatostatin analog (octreotide) ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้นโดยออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งของ insulin และ glucagon จากตับอ่อนผ่าน G-protein coupled receptor นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งผ่านทาง somatostatin receptor type 2 และ 5 มีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจ octreotide scan แล้วพบว่ามีการ uptake ของ octreotide บริเวณเนื้องอก ขนาดยาคือ 50-3,000 ไมโครกรัมต่อวัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แบ่งให้ทุก 8-12 ชั่วโมง หรือฉีด octreotide แบบออกฤทธิ์ยาวเข้ากล้ามเนื้อ ขนาด 10-30 มิลลิกรัมต่อเดือน[8,9]

3. การผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออก โดยการทำ partial pancreatectomy ซึ่งเป็นวิธีการรักษาที่ทำให้หายขาดได้[8]

4. เคมีบำบัด ยาหลักที่ใช้ คือ streptozocin โดยใช้ร่วมกับ doxorubicin พบว่ามี remission ได้ร้อยละ 10-40[8]

5. Radiofrequency ablation ที่ตับ ช่วยประคับประคองอาการที่เกิดจากภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดและลดขนาดของเนื้องอก โดยมีข้อบ่งชี้ในกรณีที่มีการลุกลามไปที่ตับขนาดไม่เกิน 5-7 ซม. จำนวนไม่เกิน 8-10 ตำแหน่ง[10]

6. Chemoembolization หรือ embolization ที่ตับ ช่วยประคับประคองอาการที่เกิดจากภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดและลดขนาดของเนื้องอก ข้อบ่งชี้คือมีการลุกลามของเนื้องอกไปที่ตับ โดยมีข้อห้ามถ้าขนาดเนื้องอกเกินร้อยละ 75 ของตับ มี main portal vein thrombosis หรือตับวาย ทั้งนี้มี 5-year survival อยู่ที่ร้อยละ 13-28[11]

7. การปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) ใช้ในผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรคไปเฉพาะที่ตับและไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น well differentiated tumor และมีอัตราการแบ่งตัวต่ำ[8]

8. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors ได้แก่ everolimus ขนาดยา 5-10 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดขนาดของเนื้องอกและยับยั้งการสร้างและหลั่ง insulin ได้[6] จากการศึกษาของ Bernard และคณะ[12] พบว่าในผู้ป่วย malignant insulinoma ที่มี refractory hypoglycemia จำนวน 11 รายจาก 12 ราย สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้

9. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) ใช้ในผู้ป่วยที่ตรวจ octreotide scan แล้วพบว่ามีการ uptake ของ octreotide บริเวณเนื้องอก พบว่ามี partial response ด้วยการรักษาวิธีนี้ร้อยละ 60[13]

10. ^{131}I-MIBG treatment ใช้สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจ ^{123}I-MIBG scan แล้วพบ uptake บริเวณเนื้องอก[6]

สรุปรายงานผู้ป่วยเด็ก malignant insulinoma และผลการรักษาดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3: รายงานผู้ป่วยเด็ก malignant insulinoma และผลการรักษา[3]

อายุ (ปี)	เพศ	การลุกลามของโรค	การรักษา	ผลการรักษา
1.5	หญิง	ตับ	ผ่าตัด diazoxide, octreotide	เสียชีวิต
8	ชาย	Capsular, microvascular invasion	ผ่าตัด	หายจากโรค หลังติดตาม 18 ปี
9	หญิง	ไม่มีข้อมูล	ผ่าตัด	หายจากโรค หลังติดตาม 6 เดือน
9	ชาย	Capsular invasion	ผ่าตัด	หายจากโรค
10	หญิง	ต่อมน้ำเหลือง ตับ	ผ่าตัด octreotide	ควบคุมอาการได้ 1 ปี
11	หญิง	ไม่มีข้อมูล	ผ่าตัด	หายจากโรค หลังติดตาม 6 ปี
11	หญิง	ตับ	ผ่าตัด ปลูกถ่ายตับ brachytherapy	หายจากโรค หลังติดตาม 15 เดือน
12	ชาย	ต่อมน้ำเหลือง ตับ ปอด	Diazoxide, octreotide เคมีบำบัด	เสียชีวิต
13.5	หญิง	ตับ	ผ่าตัด เคมีบำบัด	เสียชีวิตจาก sepsis 11 ปีต่อมา
13.9	ชาย	ตับ	ผ่าตัด ปลูกถ่ายตับ เคมีบำบัด	เสียชีวิต

การติดตามผู้ป่วย

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วย diazoxide และ octreotide เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โดยเพิ่มขนาด diazoxide จนถึง 150 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยยังต้องใช้ glucose infusion rate (GIR) สูง ประมาณ 12 mg/kg/min หลังเพิ่ม octreotide ถึงขนาด 600 ไมโครกรัม ต่อวัน จึงสามารถลด GIR ลงได้จนเหลือประมาณ 0.8-1.6 mg/kg/min โดยไม่มีน้ำตาลต่ำในเลือด ทั้งนี้ได้ปรึกษาแพทย์เฉพาะทางด้านมะเร็งเด็ก และผู้ใหญ่เพื่อหาวิธีรักษาเพิ่มเติม และได้ให้ long-acting octreotide ขนาด 30 มิลลิกรัม ผลการตรวจ octreotide scan และ ^{131}I-MIBG scan ไม่พบการ uptake บริเวณเนื้องอก ต่อมาผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อน คือ right pleural effusion, ascites จาก portal hypertension และ acute kidney injury และเนื่องจากโรคลุกลามมาก ไม่มีการรักษาจำเพาะ จึงได้ให้การรักษาแบบประคับประคอง และผู้ป่วยเสียชีวิต 48 วันหลังรับไว้ในโรงพยาบาล

เอกสารอ้างอิง

1. Service FJ, Mcmahon MM, O'Brien PC, et al. Functioning insulinoma- incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin Proc 1991;66:711-9.
2. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2990-3011.
3. Janem W, Sultan I, Ajlouni F, et al. Malignant insulinoma in a child. Pediatr Blood Cancer 2010;55:1423-6.
4. KlÖppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocr Relat Cancer 2011;18:S1-16.
5. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading and staging systems. Pancreas 2010;39:707-12.
6. De Herder WW, Van Schaik E, Kwekkeboom D, et al. New therapeutic options for metastatic malignant insulinomas. Clin Endocrinol 2011;75:277-84.
7. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. Postgrad Med J 1997;73:640-1.
8. Ferrer-Garcia JC, Iranzo González-Cruz V, Navas-DeSolís S, et al. Management of malignant insulinoma. Clin Transl Oncol 2013;15:725-31.
9. Ong GS, Henley DE, Hurley D, et al. Therapies for the medical management of persistent hypo-glycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. Eur J Endocrinol 2010;162:1001-8.
10. Rossi RE, Massironi S, Conte D, et al. Therapy for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. Ann Transl Med 2014;2:8.
11. Lee E, Leon Pachter H, Sarpel U. Hepatic arterial embolization for the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. Int J Hepatol 2012;2012:471203.
12. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC, et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. Eur J Endocrinol 2013;168:665-74.
13. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. J Clin Oncol 2008;26:2124-30.

CASE:2

เรียบเรียงโดย: • **ศ.พญ.อวยพร ปะนะมณฑา**
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

A 10.3-YEAR-OLD BOY WITH SEIZURE

เด็กชายไทยอายุ 10 ปี 3 เดือน ภูมิลำเนา จังหวัดร้อยเอ็ด

อาการสำคัญ: ชักทั้งตัว 1 ปี ก่อนมาโรงพยาบาล

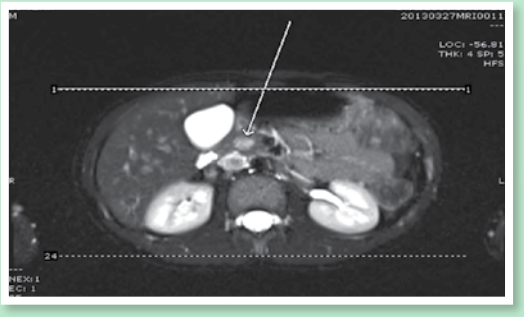
ประวัติปัจจุบัน: 1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มมีชักครั้งแรกขณะมีไข้สูง กินอาหารไม่ได้ ชักนาน 10 นาที หลังชักไม่รู้สึกตัว มารดาพาไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลอำเภอ ได้รับสารน้ำทางหลอดเลือด อาการดีขึ้น หลังจากนั้นยังมีชักทั้งตัวเป็นระยะๆ ส่วนใหญ่ชักตอนตื่นนอนประมาณ 7 โมงเช้าหรือเวลาป่วย กินอาหารได้น้อย ช่วงที่สบายดี กินอาหารได้ดี ไม่มีอาการชัก ไม่มีน้ำหนักลดหรือเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว

ประวัติอดีต: เป็นบุตรคนเดียว น้ำหนักแรกเกิด 3,300 กรัม ไม่มีภาวะแทรกซ้อนขณะเกิดและหลังเกิด ไม่มีโรคประจำตัว เรียนชั้น ป. 4 ผลการเรียนดี แต่ค่อนข้างผอมเมื่อเทียบกับเพื่อนชั้นเรียนเดียวกัน

ประวัติครอบครัว: บิดาป่วยบ่อย ต้องได้รับการผ่าตัด 2 ครั้ง

การตรวจร่างกาย

General appearance: a prepubertal boy, good consciousness, no pallor, no hyperpigmentation (รูปที่ 1)
Vital signs: T 36.8^{0}C, PR 100/min, RR 28/min, BP 111/68 mmHg
Measurements: weight 25.2 kg (P10-P25), height 132 cm (P25)
HEENT, chest, heart, lungs, abdomen, extremities: normal
Neurological examination: no neurological deficits



รูปที่ 2: MRI abdomen แสดง well defined homogeneous enhancing mass ที่ uncinate process ของ pancreas ขนาด 1.2 x 0.85 ซม. (ลูกศร)

Problem list

Seizure

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. **CBC:** Hct 35%, WBC 7,100/cumm (PMN 55, L 33%), adequate platelets
2. **Urine analysis:** negative ketone, sp.gr. 1.012
3. **Blood chemistry:** Na 140, K 4.1, CO_2 23.8, Cl 103 mmol/L, Ca 9.8, PO_4 4.5, Mg 2.2 mg/dL, Albumin 4.2 g/dL
4. **Plasma glucose** 31 mg/dL
5. **Hormonal assays:** insulin 22.85 microIU/mL, cortisol 18.44 mcg/dL, free T_4 1.25 ng/dL, TSH 2.1 mU/L
6. **Ultrasonography of abdomen:** no mass
7. **CT abdomen:** focal bulging at anterior aspect of pancreatic head, sized 1.13 cm
8. **MRI abdomen:** a well defined homogeneous enhancing mass at uncinate process of pancreas, 1.2 x 0.85 cm in size (รูปที่ 2)

การวินิจฉัย

Hypoglycemic seizure, hyperinsulinism from islet cell tumor

การดำเนินโรค

ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดโดยทำ enucleation เอาก้อนเนื้องอกออกจากตับอ่อน พบ round firm mass ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 1 ซม. ที่ head of pancreas ผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น insulinoma

หรือ islet cell tumor ที่ยังไม่มี invasion (รูปที่ 3) หลังการผ่าตัดระดับกลูโคสและอินซูลินในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผล MRI abdomen ไม่พบก้อนเนื้องอก เนื่องจากบิดาอายุ 39 ปี มีประวัติเคยผ่าตัด 2 ครั้ง ครั้งแรกเข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมด้วยอาการของระดับน้ำตาลต่ำในเลือดจากเนื้องอกของตับอ่อนและมีภาวะ hyperinsulinism ได้รับการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออก ครั้งที่ 2 ได้รับการวินิจฉัยเป็น parathyroid adenoma ร่วมกับมีระดับแคลเซียมสูงในเลือด รักษาโดยการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ออกและในเวลาต่อมาได้รับการวินิจฉัยเป็น multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)

ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการติดตามน้ำหนักและส่วนสูง พบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ และได้ส่งตรวจเพิ่มเติมดังนี้

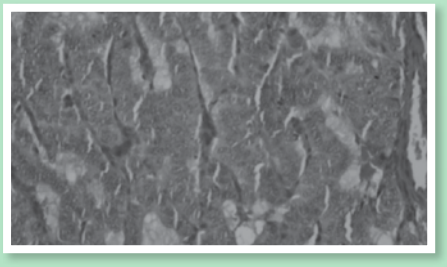
1. Serum calcium ทุก 6 เดือน: 9.5, 10.1, 10.3, 11.1 mg/dL
2. Serum phosphate: อยู่ระหว่าง 3.8-4.0 mg/dL
3. Intact parathyroid hormone: อยู่ระหว่าง 76.39-85.21 pg/mL (normal, 9-55)
4. 25-hydroxyvitamin D: 26.54 ng/mL
5. ^{99m}Tc-sestamibi parathyroid scan: parathyroid adenoma at left lower parathyroid gland (รูปที่ 4)
6. MRI brain: pituitary microadenoma at right posterolateral part of anterior lobe 4 x 6 x 4.3 mm
7. Prolactin: 15.58 ng/mL
8. IGF-1: 252 ng/mL

ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยเป็น MEN1 เช่นเดียวกับบิดา

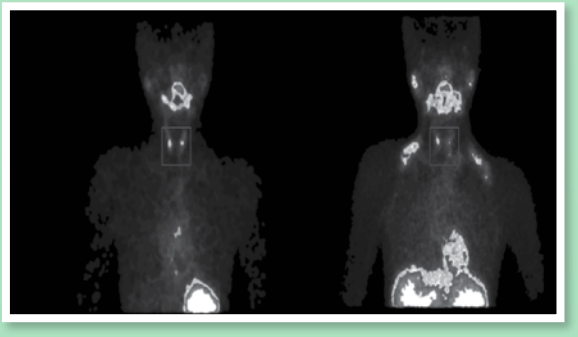
วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการชักจากน้ำตาลต่ำในเลือด สาเหตุที่พบบ่อยได้แก่

- Endocrine causes: adrenal insufficiency, growth hormone (GH) deficiency, panhypopituitarism, hyperinsulinism
- Toxic substance
- Inborn error of metabolism
- Glycogen storage disease



รูปที่ 3: ผลทางพยาธิวิทยาของก้อนเนื้องอกที่ตับอ่อน เข้าได้กับ islet cell tumor



รูปที่ 4: ^{99m}Tc-sestamibi parathyroid scan แสดง parathyroid adenoma ที่ lower parathyroid gland ด้านซ้าย

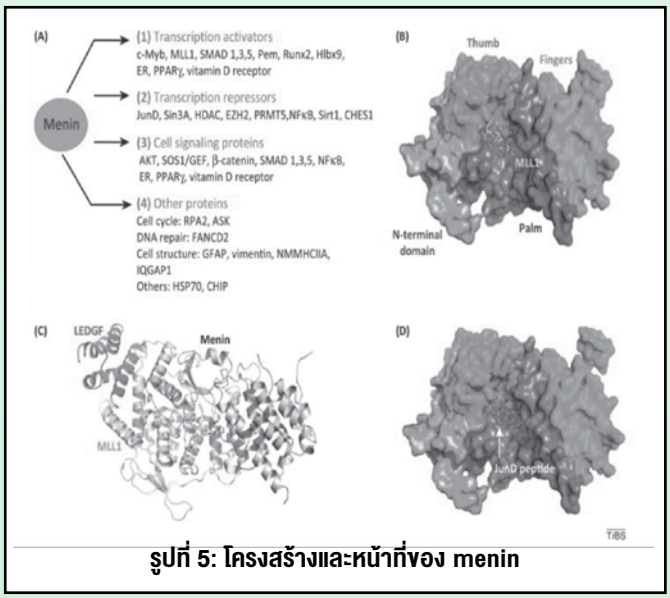
- Ketotic hypoglycemia
- Others

การวินิจฉัยอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยเจาะเลือดตรวจในขณะที่มีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด (critical samples) ดูระดับ glucose, electrolytes, insulin, GH, cortisol, lactate, pyruvate, beta-hydroxybutyrate, ketone, free fatty acid, branched chain amino acid, IGFBP-1 ร่วมกับส่งปัสสาวะตรวจ ketone, organic acid analysis ถ้าผลการตรวจพบระดับกลูโคสในเลือดต่ำกว่า 60 มก./ดล. ในขณะที่ insulin มากกว่า 2 microIU/mL และตรวจไม่พบสารคีโทน สามารถวินิจฉัยภาวะ hyperinsulinism ได้ การวินิจฉัยแยกโรคที่ทำให้เกิด hyperinsulinism ในเด็กโตจะแตกต่างจากทารกแรกเกิด ส่วนใหญ่ในเด็กโตเกิดจาก islet cell adenoma หรือจากการได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดหรือได้รับอินซูลิน ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติได้รับยามาก่อน การตรวจ CT และ MRI ของช่องท้อง พบมีก้อนที่ตับอ่อน ร่วมกับผลการตรวจชิ้นเนื้อเข้าได้กับ islet cell tumor

เนื่องจากบิดาของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น MEN1 จากการที่มีเนื้องอกที่ตับอ่อนและต่อมพาราไทรอยด์ ผู้ป่วยจึงได้รับการติดตามน้ำหนัก ส่วนสูง ระดับแคลเซียม ฟอสเฟต พาราไทรอยด์ฮอร์โมน IGF-1, prolactin และตรวจ MRI ของสมอง ผู้ป่วยมีระดับแคลเซียมและพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงขึ้นเรื่อยๆ จึงได้ส่งตรวจ sestamibi parathyroid scan พบก้อนเนื้องอกที่ต่อมพาราไทรอยด์ ซึ่งจะทำการรักษาโดยการผ่าตัดต่อไป

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1 หรือ Wermer syndrome) เป็นกลุ่มโรคที่ประกอบด้วยเนื้องอกของต่อมไร้ท่ออย่างน้อย 2 ต่อมขึ้นไปที่เกิดขึ้นในคนเดียวกัน[1] ได้แก่ เนื้องอกของต่อมพาราไทรอยด์ พบได้ถึงร้อยละ 95 เนื้องอกของตับอ่อนและต่อมใต้สมอง เนื้องอกของต่อมอื่นๆ ที่อาจพบร่วมด้วย ได้แก่ เนื้องอกของเปลือกต่อมหมวกไต carcinoid, facial angiofibroma, collagenomas, lipomatous tumors พบโรค MEN1 ได้ทุกอายุ ตั้งแต่ 5 ถึง 81 ปี โรคนี้เกิดจาก mutation ของ *MEN1* gene ยีนนี้มี 10 exon บนโครโมโซม 11q13 เกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีน menin (รูปที่ 5) ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน 610 กรดอะมิโน พบมากกว่า 1,300 mutation[2] และจากการที่มี lack of genotype/phenotype correlation ทำให้การทำ DNA analysis ค่อนข้างยุ่งยาก การถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบ autosomal dominant ทำให้บุตรซึ่งถือว่าเป็น first degree relatives มีโอกาสเสี่ยงที่จะเป็นโรคได้สูงถึงร้อยละ 50



รูปที่ 5: โครงสร้างและหน้าที่ของ menin

ส่วนเนื้องอกของตับอ่อนและต่อมใต้สมองชนิดต่างๆ ที่พบในผู้ป่วย MEN1 ได้แก่

Pancreatic neuroendocrine tumors (NETs): ร้อยละ 40 ของผู้ป่วย MEN1

- Gastrinomas
- Insulinomas
- Pancreatic polypeptidomas (PPomas)
- Glucagonomas
- Vaso-active intestinal polypeptidomas (VIPomas)
- Non-functioning tumors

Anterior pituitary tumors: ร้อยละ 30 ของผู้ป่วย MEN1

- Prolactinoma
- Somatotropinoma
- Corticotropinoma
- Non-functioning adenomas

การวินิจฉัยโรค MEN1 จากอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่พบเนื้องอกมากกว่า 2 ชนิดในคนเดียวกัน หรือในผู้ป่วย first degree relatives ที่มีประวัติครอบครัวเป็น MEN1 แนะนำให้ส่ง *MEN1* mutation analysis เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและค้นหาสมาชิกในครอบครัวที่ยังไม่แสดงอาการ[3] รวมถึงผู้ป่วยอายุน้อยที่มีเนื้องอกของต่อมพาราไทรอยด์ gastrinoma และ multiple pancreatic neuroendocrine tumors (NETS) (ตารางที่ 1)[4]

ตารางที่ 1: แนวทางการตรวจเพิ่มเติมเพื่อคัดกรองโรคในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเป็น MEN1

Tumor	Age to begin (yr)	Biochemical test (annually)	Imaging test (every 3 yr)
Parathyroid	8	Calcium, PTH	None
Pancreatic NET			
Gastrinoma	20	Gastrin (± gastric acid output)	None
Insulinoma	5	Fasting glucose, insulin	None
Other entero-pancreatic	<10	Chromatogranin-A, pancreatic polypeptide, glucagon, VIP	MRI, CT or endoscopic US (annually)
Anterior pituitary	5	Prolactin, IGF-1	MRI (every 3 yr)
Adrenal	<10	None, unless S/S of functioning tumor and/or tumor >1 cm are identified	MRI or CT annually with pancreatic imaging
Foregut carcinoid	20	None	CT or MRI (every 1-2 yr)

การรักษาและพยากรณ์โรค

การรักษาเนื้องอกในผู้ป่วย MEN1 มีหลักการเช่นเดียวกับในผู้ป่วย non-MEN1 ต้องอาศัยทีม multidisciplinary แต่ผลการรักษา และพยากรณ์โรคไม่ดีเท่ากลุ่ม non-MEN1 เพราะเนื้องอกที่พบมักจะมีหลายตำแหน่ง ทำให้การผ่าตัดยากกว่าผู้ป่วยที่มีเนื้องอกตำแหน่งเดียว นอกจากนี้การกลับเป็นซ้ำและการแพร่กระจายของเนื้องอกในผู้ป่วย MEN1 พบได้บ่อยกว่าและดื้อต่อการรักษามากกว่า[5]

เอกสารอ้างอิง

1. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia-syndrome of the twentieth century. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2617-20.
2. The European Consortium on MEN1 identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. Hum Mol Genet 1997;6:1177-83.
3. Turner JJ, Christie PT, Pearce SH, Turnpenny PD, Thakker RV. Diagnostic challenges due to phenocopies: lesson from multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Hum Mutat 2010;31:E1089-101.
4. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012;92:3389-95.
5. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5658-71.

CASE:3

เรียบเรียงโดย: • **ศ.พญ.สมจิตร์ จารุรัตนศิริกุล**
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

A 3-DAY-OLD BABY WITH AMBIGUOUS GENITALIA

ทารกอายุ 3 วัน ที่อยู่ อ.เมือง จ.ภูเก็ต

อาการสำคัญ: อวัยวะเพศกำกวมตั้งแต่แรกเกิด

ประวัติปัจจุบัน: บุตรคนเดียว มารดาตั้งครรภ์ปกติ คลอดเมื่ออายุครรภ์ 39 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิด 3,050 กรัม ไม่มีอาการผิดปกติอื่นๆ กินนม 2-3 ออนซ์/มื้อ ไม่มีอาเจียนหรือถ่ายเหลว

ประวัติอดีต: บิดามารดาไม่ได้เป็นญาติกัน มารดาไม่มีประวัติการใช้ยาใดๆ ขณะตั้งครรภ์

การตรวจร่างกาย

Measurements: weight 3,100 g, length 50 cm
Vital signs: PR 140/min, BP 70/35 mmHg, RR 50/min
General appearance: active, no skin hyperpigmentation, no dysmorphic features
Heart and lungs: normal
Genitalia: phallus 2 cm, minimal rugae formation of labioscrotal swelling with minimal hyperpigmentation, opening of urogenital slit with posterior fusion, no palpable mass at inguinal area (รูปที่ 1)

Problem list

Ambiguous genitalia

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยปัญหาอวัยวะเพศกำกวม โดยคำจำกัดความของอวัยวะเพศกำกวม[1] มีดังนี้

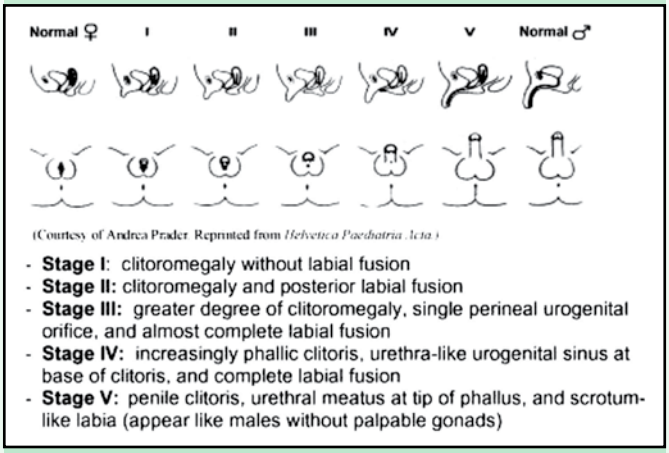
1. แยกไม่ชัดเจนว่าเป็นเพศหญิงหรือชาย
2. ดูเหมือน *ชาย* แต่
   - คลำไม่ได้อัณฑะทั้งสองข้าง องคชาตขนาดเล็ก
   - Hypospadias ร่วมกับมีการแยกข้างของ scrotal sac
   - Hypospadias ร่วมกับคลำไม่ได้อัณฑะหนึ่งข้าง
3. ดูเหมือน *หญิง* แต่มี
   - Clitoromegaly
   - Posterior labial fusion
   - Inguinal hernia

ผู้ป่วยเหล่านี้อาจมีประวัติครอบครัวที่มีความผิดปกติของพัฒนาการระบบอวัยวะเพศ เช่น androgen insensitivity syndrome

ในกรณีอวัยวะเพศกำกวมที่แยกไม่ชัดเจนว่าเป็นเพศหญิงหรือชาย มีการจำแนกระดับความกำกวมของอวัยวะเพศโดยวิธี Prader classification (รูปที่ 2) ซึ่งในรายนี้อยู่ในระดับ 3-4 (large phallus, rugae formation of labioscrotal swelling, opening of urogenital slit with posterior fusion)

อวัยวะเพศกำกวมเกิดจากความผิดปกติในกระบวนการพัฒนาการระบบอวัยวะเพศ (disorders of sex development; DSD)[2] ซึ่งเกิดจากสาเหตุดังตารางที่ 1 ในรายนี้ได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

รูปที่ 1: อวัยวะเพศกำกวม (phallus 2 cm, minimal rugae formation of labioscrotal swelling with minimal hyperpigmentation, opening of urogenital slit with posterior fusion, no palpable mass)



รูปที่ 2: Prader classification ในการจำแนกระดับความกำกวมของอวัยวะเพศ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. **CBC:** Hct 50%, WBC 7,500 /cumm (PMN 45, L 51, M 4%), platelets 420,000 /cumm
2. **Blood chemistry:** plasma glucose 79, BUN 8.9, Cr 0.75 mg/dL, Na 142, K 4.85, Cl 101.7, CO_2 23 mmol/L
3. **Hormonal assays (อายุ 3 วัน):** cortisol 13.44 mcg/dL, 17-OHP 8.71 ng/mL, testosterone 1.69 ng/mL
4. **Chromosome study:** pending

เนื่องจากการตรวจร่างกายคลำไม่พบ mass ที่อวัยวะเพศและขาหนีบ ผลโครโมโซมยังไม่ออกและ ระดับ 17-OHP ค่อนข้างสูง การติดตาม electrolytes พบว่ามีระดับ Na ลดลงจาก 142 mmol/L เมื่ออายุ 3 วัน เหลือ 125 mmol/L เมื่ออายุ 7 วัน K สูงขึ้นจาก 4.85 เป็น 5.21 mmol/L และ CO_2 ลดลงจาก 23 เป็น 16.7 mmol/L

จากการตรวจ electrolytes พบมี hyponatremic hyperkalemic metabolic acidosis เข้าได้กับภาวะ adrenal insufficiency แม้ว่าระดับ cortisol ไม่ต่ำ และ 17-OHP ไม่สูงมากก็ตาม โรคที่ควรคิดถึงเป็นอันดับแรก คือ 46,XX congenital adrenal hyperplasia (CAH), salt-wasting type จึงได้ทำ ACTH stimulation test ที่อายุ 7 วัน โดยให้ ACTH 100 mcg พบว่า cortisol สูงขึ้นชัดเจน และระดับ 17-OHP สูงขึ้นจากค่า baseline ไม่มากนัก แต่ก็อยู่ในเกณฑ์สูงกว่าปกติมากกว่า 5 เท่า

เวลา (นาที)	17-OHP (ng/mL)	Cortisol (mcg/dL)
0	11.29	18.27
60	12.75	31.37

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นเป็น 46,XX CAH, salt-wasting type และให้การรักษาด้วย hydrocortisone 25 mg/m^2/day และ fludrocortisone 0.1 mg bid การติดตาม electrolytes พบว่าดีขึ้น สามารถกลับบ้านได้เมื่ออายุ 14 วัน น้ำหนักขึ้นเป็น 3,400 กรัม ผลการตรวจ electrolytes ดังตาราง

อายุ (วัน)	BUN (mg/dL)	Cr (mg/dL)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)	CO_2 (mmol/L)	Glucose (mg/dL)
7	10.3	0.55	125	5.21	93.9	16.7	70
11	10.0	0.61	138	4.77	103.2	24.4	72
14	12.0	0.60	134	4.60	102.8	23.0	80

ผู้ป่วยกลับมาติดตามอาการอีกครั้งเมื่ออายุ 3 เดือน น้ำหนักเพิ่มขึ้นเป็น 5.5 กก. ผลโครโมโซมเป็น 46,XY ซึ่งไม่เป็นไปตามที่คาดไว้ ได้ตรวจ *SRY* gene พบว่า positive เนื่องจากผู้ป่วยน้ำหนักขึ้นดีตามเกณฑ์ จึงให้การรักษาเช่นเดิมและนัดทำ hCG stimulation test ในครั้งถัดไป

อายุ 4 เดือน มารดาพบว่าผู้ป่วยมีปัสสาวะน้อยมาก ผล electrolytes: Na 124, K 5.04, CO_2 12.5 mmol/L; BUN 46, creatinine 4.03 mg/dL จากการดำเนินโรคของ 46,XY DSD ที่มีภาวะไตวายร่วมด้วย ทำให้คิดถึงโรค Denys-Drash syndrome จึงได้ส่งตรวจอณูพันธุศาสตร์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่ามี mutation ของ *WT1* gene ที่ exon 9 ตำแหน่ง c.1180C>T (จาก arginine เป็น tryptophan)

ตารางที่ 1: สาเหตุของความผิดปกติของพัฒนาการระบบอวัยวะเพศที่ทำให้เกิดอวัยวะเพศกำกวม

46,XY disorders of sex development (DSD)

A. ความผิดปกติในพัฒนาการของอัณฑะ
1. Complete/partial testicular dysgenesis (*SRY, SOX-9, SF-1, WT-1*)
2. Ovotesticular DSD
3. Testicular regression

B. ความผิดปกติของกระบวนการสร้าง androgen หรือการทำหน้าที่ของ androgen
1. Disorders of androgen synthesis
   - LH receptor mutation
   - Steroid acute regulatory (*StAR*) mutation
   - Cholesterol side chain cleavage (CYP11A1) deficiency
   - 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency
   - 17α-hydroxylase/17,20 lyase deficiency
   - P450 oxidoreductase deficiency
   - 5α-reductase deficiency
2. Defect in androgen action
   - Complete/partial androgen insensitivity syndrome

46,XX DSD

A. ความผิดปกติในพัฒนาการของรังไข่
1. Ovotesticular DSD

B. มี androgen เกิน
1. จากทารก
   - 21-hydroxylase deficiency
   - 11β-hydroxylase deficiency
   - 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency
2. จากเนื้อเยื่อรก
   - Aromatase deficiency
   - P450 oxidoreductase deficiency
3. จากมารดา
   - Exogenous androgen
   - Maternal virilizing tumor เช่น luteoma

ในรายนี้หากพิจารณาผลการตรวจ ACTH stimulation test ขณะอายุ 7 วัน ที่มี cortisol ปกติ แต่มี 17-OHP สูง ทำให้คิดถึงโรค CAH ได้ การรักษาด้วย hydrocortisone ไม่ได้ช่วยเรื่อง salt losing แต่การให้ fludrocortisone อาจช่วยให้ผู้ป่วยไม่มี hyponatremia ในช่วงอายุ 2-3 เดือนแรก ซึ่งต่อมาเมื่อการดำเนินโรคทางไตเป็นมากขึ้น การรักษาจึงไม่ได้ผล

Denys-Drash syndrome

ในปี ค.ศ. 1967 Denys ได้รายงานกลุ่มอาการในผู้ป่วยเพศชายที่มีอวัยวะเพศกำกวม ร่วมกับความผิดปกติของไตและมีเนื้องอกไตชนิด Wilms tumor[3] ต่อมาในปี ค.ศ. 1970 นายแพทย์ Drash ได้รายงานผู้ป่วยอีก 2 รายที่มีความผิดปกติในลักษณะเดียวกัน และได้จัดโรคนี้เป็นกลุ่มอาการ[4] หลังจากนั้นจึงได้เรียกกลุ่มอาการนี้ว่า Denys-Drash syndrome

หลังการค้นพบ *WT1* gene ในผู้ป่วยโรคนี้ มีรายงานผู้ป่วยทารกและเด็กอีกหลายรายที่เป็นเพศหญิงหรือมีอวัยวะเพศกำกวมที่มีโครโมโซม 46,XY โดยเป็นรายงานที่พบร่วมกับ Wilms tumor[5] หรือ renal failure[6] ในช่วงเวลา 26 ปี National Wilms' Tumor Study Group (NWTSG) ในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยเด็ก Wilms tumor จำนวน 5,976 ราย พบว่ามีผู้ป่วย Denys-Drash syndrome เพียง 22 ราย (ร้อยละ 0.37) เท่านั้น ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่มี renal failure 13 รายที่การตรวจชิ้นเนื้อไตพบ mesangial sclerosis (ร้อยละ 59.1) รายที่มี renal failure ขณะอายุน้อยกว่า 2 ปี เสียชีวิตทุกราย[5,6] ความผิดปกติของ *WT1* gene มักเกิดจาก mutation ที่ตำแหน่งต่างๆ[7-9] ใน exon 8 และ 9 แต่ก็มีรายงานที่พบที่ตำแหน่งอื่น[10,11] เช่น exon 7, exon 1 เป็นต้น ผู้ป่วยทุกรายเป็นเพศหญิงหรือมีอวัยวะเพศกำกวมที่มีโครโมโซม 46,XY แต่มีรายงานโรคนี้ในเด็กชายที่มาด้วย end stage renal failure โดยไม่มี Wilms tumor และไม่มีอวัยวะเพศกำกวมเลย[12] และมีรายงานโรคนี้ในผู้ป่วยที่เป็น Wilms tumor โดยไม่มี renal disease เลย[5,13]

ในประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วย Denys-Drash syndrome รายแรกที่โรงพยาบาลรามาธิบดีในปี พ.ศ. 2535 เป็นเด็กอายุ 1 ปี 9 เดือน ที่มีอวัยวะเพศกำกวมและพบเป็น Wilms tumor 1 ข้างที่ได้รับการผ่าตัดเอาก้อนออกไป และต่อมามีภาวะไตวายที่การตรวจชิ้นเนื้อไตพบ mesangial sclerosis ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อเมื่ออายุประมาณ 2 ปี[14] อีกการศึกษาเป็นรายงานผู้ป่วย Wilms tumor ที่โรงพยาบาลศิริราช ช่วงปี ค.ศ. 1996-2007 จำนวนผู้ป่วย 30 ราย และมีผู้ป่วย Denys-Drash syndrome 2 ราย[15]

เอกสารอ้างอิง

1. Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, et al. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. International Intersex Consensus Conference. Pediatrics 2006;118:753-7.
2. Acherman JC, Hughes IA. Disorders of sex differentiation. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. p.868-934.
3. Denys P, Malvaux P, Van den Berghe H, et al. Association of an anatomo-pathological syndrome of male pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, parenchymatous nephropathy and XX/XY mosaicism. Arch Fr Pediatr 1967;24:729-39.
4. Drash A, Sherman P, Hartmann WH, et al. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. J Pediatr 1970;76:585-93.
5. Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, et al. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-Aniridia syndrome. Cancer Res 2000;60:4030-2.
6. Niaudet P, Gubler M-C. WT1 and glomerular diseases. Pediatr Nephrol 2006;21:1653-60.
7. Schumacher V, Scharer K, Wuhl E, et al. Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. Kidney Int 1999;53:1594-600.
8. Hakan N, Aydin M, Erdogan O, et al. A novel WT1 gene mutation in a newborn infant diagnosed with Denys-Drash syndrome. Genet Couns 2012;23:255-61.
9. da Silva TE, Nishi MY, Costa EM, et al. A novel WT1 heterozygous nonsense mutation (p.K248X) causing a mild and slightly progressive nephropathy in a 46,XY patient with Denys-Drash syndrome. Pediatr Nephrol 2011;26:1311-5.
10. Lee DG, Han DH, Park KH, et al. A novel WT1 gene mutation in a patient with Wilms' tumor and 46,XY gonadal dysgenesis. Eur J Pediatr 2011;17:1079-82.
11. Little S, Hanks S, King-Underwood L, et al. A WT1 exon 1 mutation in a child diagnosed with Denys-Drash syndrome. Pediatr Nephrol 2005;20:81-5.
12. Ito S, Ikeda M, Takata A, et al. Nephrotic syndrome and end-stage renal disease with WT1 mutation detected at 3 years. Pediatr Nephrol 1999;13:790-1.
13. Finken MJ, Hendriks YM, van der Voorn J, et al. WT1 deletion leading to severe 46,XY gonadal dysgenesis, Wilms tumor and gonadoblastoma: case report. Horm Res Paediatr 2015;83:211-6.
14. Wongwaisayawan S, Boonpucknavig V, Boonpucknavig S, et al. Wilms' tumor, male pseudohermaphroditism and glomerulonephritis: the Denys-Drash symdrome. First case report in Thailand and review the literatures. J Med Assoc Thai 1992;75 suppl 1:147-52.
15. Sanpakit K, Triwatanawong J, Sumboonnanonda A. Long-term outcome in pediatric renal tumor survivors: experience of a single center. J Pediatr Hematol Oncol 2013;35:610-3.

CASE:4

เรียบเรียงโดย: • **รศ.พญ.เกวลี อุณจักร**
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

A 19-YEAR-OLD GIRL WITH DELAYED PUBERTY

วัยรุ่นหญิงไทย อายุ 19 ปี

อาการสำคัญ: ยังไม่มีประจำเดือน

ประวัติปัจจุบัน: 4 เดือนก่อนมารพ. มีอาการเป็นลมบ่อย และไม่มีแรง 2 สัปดาห์ก่อน มีขนหัวหน่าว ไม่แน่ใจว่ามีเต้านมหรือไม่ ไม่เคยมีประจำเดือน ไม่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน กินอาหารปกติ ปฏิเสธประวัติปวดศีรษะ ตาพร่ามัวและมองเห็นไม่ชัด ไม่เคยได้รับการฉายรังสีหรือได้รับเคมีบำบัด ปฏิเสธประวัติการบาดเจ็บที่ศีรษะ ไม่ได้เป็นนักกีฬา ไม่มีปัญหาเรื่องการดมกลิ่น

การเจ็บป่วยในอดีต:

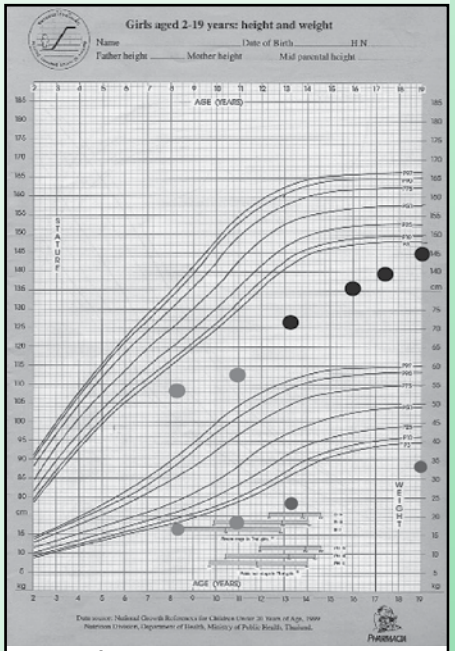
เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด Tetralogy of Fallot ได้รับการผ่าตัด total correction เมื่ออายุ 11 ปี หลังผ่าตัดอาการปกติ ไม่มีหอบเหนื่อย และเขียว ไม่ต้องกินยาประจำ ติดตามที่คลินิกโรคหัวใจอย่างสม่ำเสมอ ผลการตรวจ echocardiography ล่าสุดพบ mild pulmonic stenosis, moderate aortic regurgitation ตัวเล็กเมื่อเทียบกับเพื่อนวัยเดียวกัน ตัวเล็กกว่าเพื่อนชัดเจนเมื่ออายุประมาณ 14 ปี

ประวัติอดีต: บุตรคนที่ 2/2 เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 2,700 กรัม พัฒนาการสมวัย การเรียนปกติ ไม่เคยเรียนซ้ำชั้น

ประวัติครอบครัว: พี่ชายอายุ 16 ปี แข็งแรงดี บิดาสูง 152 ซม. จำอายุที่เข้าวัยหนุ่มไม่ได้ มารดาสูงประมาณ 150 ซม. จำอายุที่เริ่มมีประจำเดือนไม่ได้ Mid-parental height 144.5 cm ไม่มีญาติมีลูกยาก หรือเป็นหมัน หรือเข้าวัยหนุ่มสาวช้า

การตรวจร่างกาย

General appearance: short stature, proportionate, no cyanosis, no webbed neck
Vital signs: T 36.7°C, PR 80/min, RR 18/min, BP 100/70 mmHg
Measurements: weight 33 kg, height 144.5 cm (รูปที่ 1)
HEENT: not pale, no goiter
Chest: surgical scar at midline
Lung: clear
Heart: systolic ejection murmur grade II-III at left upper sternal border
Extremities: no deformity, no skin lesions
Neurological examination: confrontation test and others are normal
Pubertal staging: Tanner I breasts, no galactorrhea, Tanner II pubic hair, no axillary hair



รูปที่ 1: Growth curve ของผู้ป่วย

Problem lists

1. Delayed puberty
2. History of congenital heart disease: Tetralogy of Fallot, post total correction

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. **CBC, ESR, BUN, creatinine, electrolytes, LFT:** normal
2. **X-ray bone age** 11-12 years
3. **Karyotype:** 46,XX
4. **TFT:** FT_4 1.04 ng/dL, TSH 2.96 mU/L
5. **PRL** 6.61 ng/mL, **FSH** 0.48, **LH** <0.1 IU/L, **estradiol** 27.87 pg/mL
6. **Gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist test**

Serum	0	30	60
LH (IU/L)	<0.1	0.94	0.98
FSH (IU/L)	0.38	1.17	1.42
Estradiol (pg/mL)	14.32	12.77	10.38

7. **Ultrasound of kidneys:** normal
8. **1 mcg ACTH test:** cortisol levels were increased from 6.52 to 19.77 mcg/dL
9. **IGF-1** 232 ng/mL, **IGFBP3** 5.83 mcg/mL

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาการเข้าสู่วัยหนุ่มสาวช้า (delayed puberty) ซึ่งหมายถึงการที่ไม่มีการพัฒนาลักษณะทางเพศทุติยภูมิในเด็กหญิงอายุ 13 ปีขึ้นไปและในเด็กชายอายุ 14 ปีขึ้นไป หรือมีการพัฒนาลักษณะทางเพศทุติยภูมิชะลอลง (arrested puberty) เช่น เด็กหญิงยังไม่มีประจำเดือนหลังจากมีการพัฒนาของเต้านมแล้ว 5 ปี หรือเด็กชายที่มีการพัฒนาลักษณะทางเพศทุติยภูมิไม่สมบูรณ์หลังจากมีอัณฑะโตแล้ว 5 ปี สำหรับเด็กหญิงที่ยังไม่มีประจำเดือนหลังอายุ 16 ปี ถือเป็น primary amenorrhea สาเหตุของการเข้าสู่วัยสาวช้า แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1: สาเหตุของการเข้าสู่วัยสาวช้า[1]

1. Constitutional delayed growth & puberty
2. Gonadotropin deficiency (hypogonadotropic hypogonadism) • Functional gonadotropin deficiency Anorexia nervosa Excessive exercise Chronic illness • Permanent gonadotropin deficiency Congenital Isolated gonadotropin deficiency - Anosmia or hyposmia: Kallmann syndrome - Normosmia Combined pituitary hormonal deficiency Acquired: CNS tumor, infiltrative disease, infection, trauma, irradiation, drugs (GnRHa, chemotherapy, etc)
3. Primary gonadal failure (hypergonadotropic hypogonadism) • Turner syndrome (gonadal dysgenesis) • Total body radiation for treating malignancies • Autoimmune ovarian failure

ผู้ป่วยรายนี้ตัวเตี้ยแต่มีความสูงเป็นไปตามศักยภาพทางพันธุกรรม คือเท่ากับความสูงเฉลี่ยของพ่อแม่ และมีอายุกระดูกล่าช้ามาก ไม่มีประวัติการเป็นหนุ่มสาวล่าช้าในพ่อแม่ ทำให้วินิจฉัยแยกภาวะ constitutional delayed growth & puberty (CDGP) ออกไปได้ ซึ่ง CDGP เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะเป็นหนุ่มสาวช้า โดยมักมีประวัติพ่อหรือแม่เป็นหนุ่มสาวช้ามากกว่าร้อยละ 50 และภาวะนี้มักพบมีการพัฒนาลักษณะทางเพศทุติยภูมิที่อายุไม่เกิน 17-18 ปี

การตรวจร่างกายไม่พบลักษณะผิดรูปอื่นๆ ระดับ gonadotropins ต่ำ และผลการตรวจโครโมโซมพบเป็น 46,XX สามารถแยกสาเหตุจาก primary gonadal failure ออกไปได้ การวินิจฉัยที่เป็นได้มากที่สุด คือ isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH) ยืนยันจากการตรวจ GnRH agonist test ไม่พบการเพิ่มขึ้นของ LH และ FSH โดยสาเหตุไม่น่าเกิดจาก functional HH เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้เล่นกีฬาหักโหม กินอาหารได้ปกติ และการเจ็บป่วยโรคหัวใจแต่กำเนิดได้รับการผ่าตัดแก้ไขจนมีอาการปกติ การตรวจการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหน้าพบว่าปกติทั้งหมด

การตรวจร่างกายเพิ่มเติม ได้แก่ การตรวจตาพบ coloboma ของ iris ทั้ง 2 ข้าง ตรวจการได้ยินพบมี mixed hearing loss ของหูทั้ง 2 ข้าง และมีปัญหาจมูกรับกลิ่นได้น้อยลง (hyposmia) ร่วมกับมี HH จึงนึกถึงกลุ่มอาการ Kallmann มากที่สุด ซึ่งมีอุบัติการณ์ประมาณ 1:8,000 ในเด็กชาย[2] ในเด็กหญิงพบน้อยกว่า โดย olfactory bulb มีการพัฒนาน้อยทำให้มี hyposmia หรือ anosmia นอกจากนี้ ยังมีความผิดปกติในการเคลื่อนตัวของ GnRH neurons และ olfactory nerve จาก hypothalamic olfactory placode มายัง hypothalamus ในช่วงที่เป็น embryo ทำให้มีการสังเคราะห์ GnRH ลดลง เกิดอาการ HH ประมาณร้อยละ 30 ของกลุ่มอาการ Kallmann พบสาเหตุจากการกลายพันธุ์ของยีนต่างๆ ประมาณ 7 ชนิด อาจพบความผิดรูปของรูปร่างและอวัยวะระบบอื่นๆ ได้ในกลุ่มอาการ Kallmann ขึ้นกับชนิดของยีนที่กลายพันธุ์ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2: ความผิดปกติของยีนในกลุ่มอาการ Kallmann และลักษณะทางคลินิกที่ตรวจพบ[3,4]

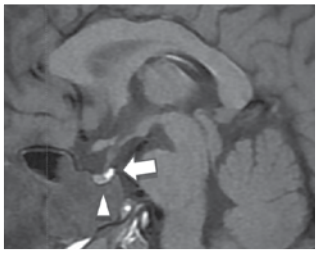
Gene defect (location)	Trans-mission	Frequency (%)	Hypogo-nadism	Smelling	Other symptoms
KAL1 (Xp22.3)	XR (KS1)	8	Severe	Hypo-anosmia	Synkinesis (>75%), Renal agenesis (30%)
FGFR1 (8p11.2)	AD (KS2)	10	Highly variable	Normosmia-anosmia	External ear hypoplasia Cleft lip/palate Hand/foot anomalies
PROKR2 (20p12.3)	AR (KS3)	9	Severe	Anosmia-hyposmia	Sleep & eating disorders Severe obesity
PROK2 (3p13)	AR or digenic (KS4)				
CHD7 (8q12)	AD (KS5 or CHARGE)	5	Variable	Normosmia-anosmia	Coloboma, deafness Semicircular canal aplasia
FGF8 (10q24)	AD (KS6)	<2	Variable	-	Cleft lip/palate
NELF	AD or oligogenic	1			-

KS, Kallmann syndrome; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; XR, X-linked recessive

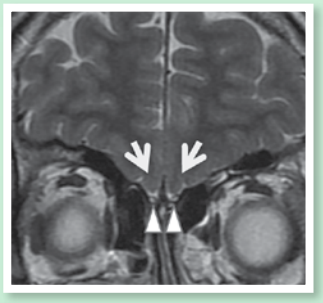
ผู้ป่วยได้รับการตรวจภาพเอ็มอาร์ของสมองเพื่อยืนยันการวินิจฉัยกลุ่มอาการ Kallmann พบความผิดปกติหลายอย่าง คือ ต่อมใต้สมองมีขนาดเล็ก แต่ posterior pituitary bright spot อยู่ในตำแหน่งปกติ (รูปที่ 2-1), hypoplasia ของ olfactory bulb และ olfactory sulcus ทั้ง 2 ข้าง (รูปที่ 2-2), coloboma ของ iris ทั้ง 2 ข้าง (รูปที่ 2-3), aplasia ของ semicircular canal ทั้ง 2 ข้างร่วมกับ hypoplasia ของ vestibule (รูปที่ 2-4)

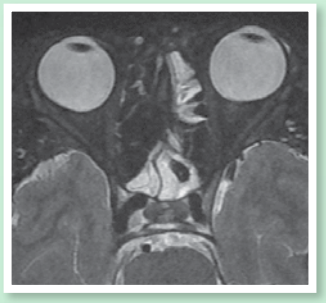
สรุปความผิดปกติที่พบในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่

- โรค Tetralogy of Fallot ที่ได้รับการแก้ไขแล้ว
- Hypogonadotropic hypogonadism
- Coloboma ของ iris จากการตรวจตาและการตรวจภาพเอ็มอาร์ของสมอง
- Hyposmia
- ความผิดปกติต่างๆ ดังกล่าวจากการตรวจภาพเอ็มอาร์ของสมอง

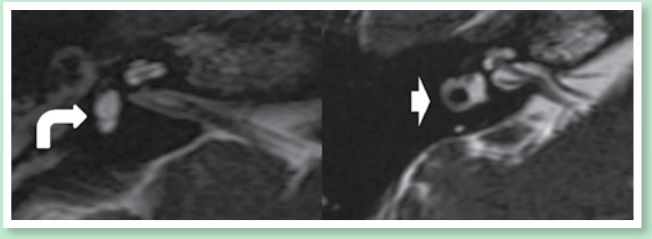


รูปที่ 2-1: ภาพเอ็มอาร์ของสมองแสดงต่อมใต้สมองมีขนาดเล็ก (หัวลูกศร) และ posterior bright spot อยู่ในตำแหน่งปกติ (ลูกศร)





รูปที่ 2-2: (ซ้าย) ภาพเอ็มอาร์ของสมองแสดง hypoplasia of olfactory bulb (หัวลูกศร) และ olfactory sulcus (ลูกศร) ทั้ง 2 ข้าง
รูปที่ 2-3: (ขวา) ภาพเอ็มอาร์ของสมองแสดง coloboma of both iris



รูปที่ 2-4: ภาพเอ็มอาร์ของสมองแสดง aplasia of semicircular canal (ลูกศร) เทียบกับขนาดปกติ semicircular canal (หัวลูกศร)

ทำให้นึกถึงกลุ่มอาการ CHARGE ซึ่งประกอบด้วย

C - Coloboma
H - Heart defects
A - Atresia choanae
R - Retardation of growth and/or development
G - Genital anomalies
E - Ear anomalies associated with deafness

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการ CHARGE โดยมีอาการ 2 เกณฑ์หลัก และ 3 เกณฑ์รอง ตามเกณฑ์การวินิจฉัยที่แก้ไขและปรับปรุงให้ทันสมัยแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: เกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการ CHARGE ฉบับแก้ไขและปรับปรุง[5]

Blake criteria (1998)	Verloes criteria (2005)
Definite: 4 major or 3 major & 3 minor	Typical: 3 major or 2 major & 2 minor
Probable/possible: 1 or 2 major & several minor	Partial: 2 major & 1 minor
	Atypical: 2 major but no minor, or 1 major and 2 minor
Major criteria	**Major criteria**
Coloboma Choanal atresia/stenosis Characteristic ear anomalies Cranial nerve (CN) dysfunction (esp CN VII & VIII)	Coloboma Choanal atresia/stenosis Hypoplasia/aplasia of semicircular canal
Minor criteria	**Minor criteria**
Cardiovascular malformation Tracheo-esophageal fistula Genital hypoplasia or delayed pubertal development Growth deficiency Orofacial cleft Distinctive facial features	Malformation of mediastinal organs (heart, esophagus) Malformation of middle/external/internal ear Rhombencephalic dysfunction (include sensorineural deafness) Hypothalamo-hypophyseal dysfunction Intellectual disability

กลุ่มอาการ CHARGE พบประมาณ 1-2.8:10,000 ทารกแรกเกิด[5] มากกว่าร้อยละ 90 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน chromodomain helicase DNA-binding (*CHD7*) ที่อยู่บนโครโมโซม 8q12 แบบ heterozygous หรือ deletion[6] มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant มากกว่าร้อยละ 97 เป็นการกลายพันธุ์แบบ de novo[2] มากกว่าร้อยละ 90 ตรวจพบ semicircular canals ไม่มีการพัฒนาหรือพัฒนาน้อย การตรวจพบอาการนี้เป็นข้อบ่งชี้ว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน *CHD7* ในอัตราสูง[7] ลักษณะทางคลินิกที่พบในกลุ่มอาการ CHARGE แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4: ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHARGE[5]

ลักษณะ	รายละเอียด	ความถี่ที่พบ
Coloboma	Iris, retina, choroid, disc or microphthalmia	75-90%
Choanal atresia/ stenosis	Unilateral or bilateral, bony or membranous	65%
Cranial nerve anomalies	Facial nerve palsy, auditory, vestibular, vagal (swallowing problems) CNS abnormalities can also involve arhinencephaly, holoprosencephaly spectrum, forebrain and hindbrain abnormalities	Facial 50-90% CNS abnormalities 55-85%
Characteristic ear anomalies	Outer ear tends to be symmetrically misshapen, low set, anteverted, cup shaped, wide with reduced vertical height Triangular concha is a common finding Microtia, hypoplasia of the auditory canal and preauricular tags can also be seen Middle: ossicular malformation Cochlear: mondini defect Temporal: absent/hypoplastic semicircular canals	Outer ear 95-100% Inner ear 90%
Genital hypoplasia	Males: micropenis/cryptorchidism Females: hypoplastic labia Delayed puberty	50-70%
Developmental delay	IQ <70 is present	>70%
Cardiovascular malformation	Usually conotruncal, AV canal and aortic arch abnormalities	50-85%
Growth deficiency	Hypothalamo-hypophyseal dysfunction leading to short stature and pubertal delay	70-80%
Orofacial cleft	Cleft lip/palate	15-20%
Distinctive facial features	Square face, prominent forehead, prominent nasal bridge and columella, flat midface	ND
Additional features	Omphalocele/umbilical hernia Bony scoliosis/hemivertebrae Renal anomalies: dysgenesis, horseshoe/ectopic kidney Hand and limb anomalies in 37%: polydactyly, J-shaped 'hockey stick' palmar flexion crease Short neck, sloping shoulders, nipple anomalies Immune deficiency	ND

AV, atrioventricular; CNS, central nervous system;
IQ, intelligence quotient; ND, no data

การรักษา

เนื่องจากกลุ่มอาการ CHARGE มีลักษณะทางคลินิกที่ปรากฏในหลายระบบ จึงควรมีการประเมินและรักษาร่วมกันจากแพทย์สาขาวิชาต่างๆ ในขณะนี้ยังไม่มีการรักษาเรื่อง hyposmia หรือ anosmia สำหรับภาวะ hypogonadism การรักษาในเบื้องต้น คือกระตุ้นให้มีการพัฒนาลักษณะทางเพศทุติยภูมิโดยให้ testosterone ในเพศชาย หรือ estrogen ร่วมกับ progesterone ในเพศหญิง ตามด้วยการรักษาให้มีการเจริญพันธุ์ที่ปกติ โดยให้ gonadotropin หรือ pulsatile GnRH การรักษาทั้ง 2 วิธีในผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทำให้มีการเจริญพันธุ์เป็นปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Kaplowitz PB. Delayed Puberty. Pediatr Rev 2010;31:189-95.
2. Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. Eur J Hum Genet 2007;15:389-99.
3. Skałba P, Guz M. Hypogonadotropic hypogonadism in women. Endokrynol Pol 2011;62:560-7.
4. Semple RK, Topaloglu AK. The recent genetics of hypogonadotrophic hypogonadism – novel insights and new questions. Clin Endocrinol 2010;72:427-35.
5. Hsu P, Ma A, Wilson M, et al. CHARGE syndrome: a review. J Paediatr Child Health 2014;50:504-11.
6. Janssen N, Bergman JE, Swertz MA, et al. Mutation update on the CHD7 gene involved in CHARGE syndrome. Hum Mutat 2012;33:1149-60.
7. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. Am J Med Genet A 2005; 133A:306-8.