

A 14-YEAR-OLD GIRL WITH SHORT STATURE

นิพนธ์โดย พญ.วิชชววรรณ อ่อนสร้อย และ อ.นพ.คมศักดิ์ ศรีสัญญกร
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เรียบเรียงโดย ศ.พญ.อวยพร ปะนะมณฑา และ ศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร

เด็กหญิงไทย อายุ 14 ปี

อาการสำคัญ: ความสูงขึ้นช้ามา 1 ปี

ประวัติปัจจุบัน: 1 ปี ก่อนมารพ. มารดาสังเกตว่าความสูงผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเพียง 2.5 ซม./ปี มีน้ำหนักลดลง 3 กิโลกรัม โดยที่ไม่ได้ตั้งใจลดน้ำหนัก ยังไม่มีประจำเดือน อาการทั่วไปปกติ ไม่มีปวดศีรษะ ไม่มีปัสสาวะบ่อยหรือหิวบ่อย ไม่มีใจสั่น ไม่มีไข้เรื้อรัง การมองเห็นปกติ ไม่มีเบื่ออาหาร

ประวัติอดีต: น้ำหนักแรกเกิด 3,500 กรัม ครบกำหนด ไม่มีภาวะแทรกซ้อนหลังเกิด ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มีการใช้ยาใด พัฒนาการปกติ ผลการเรียนดี

ประวัติครอบครัว: ปฏิเสธการแต่งงานในเครือญาติ บิดาสูง 173 ซม. มารดาสูง 158 ซม. มารดามีประจำเดือนครั้งแรก อายุ 14-15 ปี

การตรวจร่างกาย

Vital signs: T 36.5°C, PR 72/min, RR 18/min, BP 105/66 mmHg

Measurement: height 148 cm (-1.3 SDS), BW 35.8 kg (-1.6 SDS), BMI 16.2 kg/m², U:L 1:1, arm span 149 cm (รูปที่ 1)

HEENT: no pale conjunctivae, no enlarged thyroid gland

Extremities: no deformity, no scoliosis

Skin: no hypo-/hyperpigmented lesions, no purplish striae, no moon face, no acne

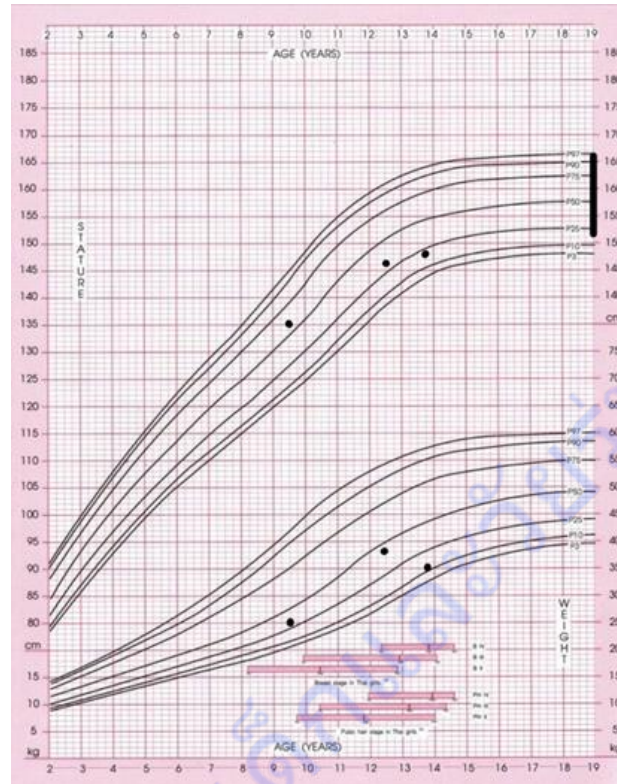
Neurological examination: pupils 3 mm react to light both eyes, full EOM, VA 20/20 BE, normal VF by confrontation test, no facial palsy, no nystagmus, motor power grade V all, reflex 2+ all

Breasts: Tanner stage II, no galactorrhea

Pubic hair: Tanner stage II

Problem list

Growth failure

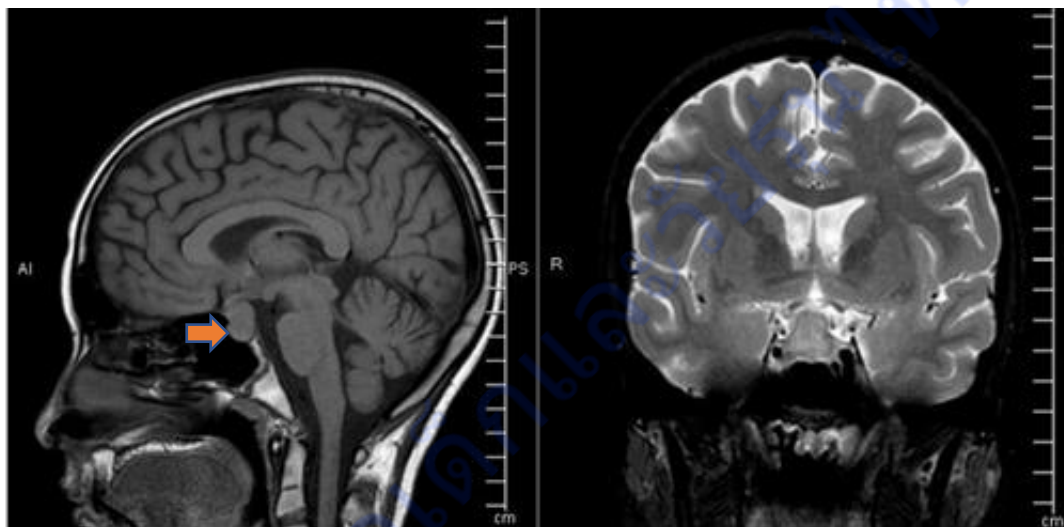


รูปที่ 1 โค้งการเติบโตก่อนการวินิจฉัย

การตรวจเพิ่มเติม

1. **CBC:** Hb 13.5 g/dL, Hct 41.7%, WBC 6,390/cu mm (N 60%, L 40%), platelets 288,000/cu mm, MCV 96.3 fl, RDW 13.5%
2. **Blood chemistries:** BUN 16, Cr 0.73 mg/dL, Na 142, K 4, Cl 104, CO₂ 24 mmol/L
3. **Urinalysis:** sp.gr. 1.017, pH 8.5, negative protein, glucose and ketone
4. **Hormone levels**
 - IGF-1 96 ng/mL (-3 SDS), IGFBP-3 3.4 mcg/mL (-1 SDS)
 - Free T₄ 0.8 ng/dL, free T₃ 2.9 pg/mL, TSH 0.6 mU/L
 - Morning cortisol 17 mcg/dL
 - Prolactin 11 ng/mL

- FSH 6.7, LH 3.5 IU/L, estradiol 18 pg/mL
- 5. Bone age: 12-13 years
- 6. Growth hormone (GH) provocative (clonidine) test: peak GH 1.1 ng/mL
- 7. MRI of brain with pituitary: 1.8 x 1.2 x 1.8 cm, well-defined sellar and suprasellar mass, compressed left side of optic chiasm, probable pituitary macroadenoma (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 MRI of brain with pituitary

การวินิจฉัย

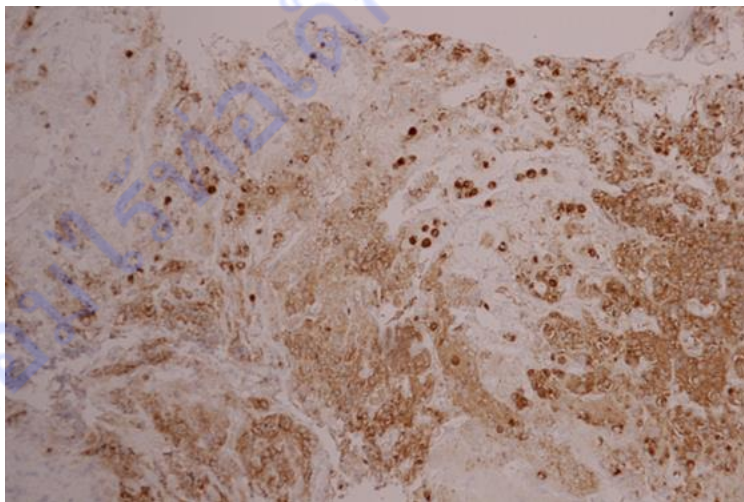
Pituitary macroadenoma with GH deficiency and central hypothyroidism

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้เริ่มมีความสูงเพิ่มขึ้นช้าหลังอายุ 9 ปี และอัตราเพิ่มขึ้นของความสูงเพียงลง 2 major centiles โดยที่ก่อนหน้านี้มีความสูงเพิ่มขึ้นปกติมาตลอด ทำให้คิดถึงภาวะ growth failure ที่มีสาเหตุภายหลัง (acquired causes) จากการซักประวัติ ผู้ป่วยมีอาการทั่วไปปกติ การมองเห็นปกติ ไม่มีการใช้ยาอื่น และการตรวจร่างกายพบตัวเตี้ยแบบสมส่วน ไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาท จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบ IGF1 ต่ำ ทำให้คิดถึงภาวะ GH deficiency ร่วมกับมี free T₄ ก่อนข้างต่ำ และ TSH ปกติ บ่งชี้ถึง central hypothyroidism ผลการตรวจ GH provocative test (ตรวจหลังการรักษาด้วย levothyroxine จน free T₄ ปกติ) พบ peak GH 1.1 ng/mL สนับสนุนการวินิจฉัย GH deficiency จึงส่งตรวจ MRI of brain with

pituitary พบ 1.8 x 1.2 x 1.8 cm, well-defined sellar and suprasellar mass ซึ่งกดเบียด optic chiasm ด้านซ้าย เข้าได้กับ pituitary macroadenoma เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการจาก mass effect ที่ทำให้เกิดการขาดฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า และไม่มีอาการของฮอร์โมนเกิน ทำให้ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นเป็น non-functioning pituitary adenoma

ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด endoscopic endonasal transsphenoidal tumor removal (gross total tumor removal) พบลักษณะเนื้อเยื่อออก greyish-yellowish tumor, rubbery consistency, mild hypervascularity at sellar-suprasellar region หลังผ่าตัดวันแรกผู้ป่วยมีภาวะ central diabetes insipidus ได้รับการรักษาด้วย dDAVP และติดตามการรักษาหลังผ่าตัด 1 เดือน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ IGF-1 91 ng/mL (-3 SDS), free T₄ 1.2 ng/dL, ACTH <10 pg/mL, morning cortisol 0.9 mcg/dL, FSH 5.5, LH 2.8 IU/L, estradiol 13.5 pg/mL แสดงว่ามี central adrenal insufficiency และผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อพบว่า เป็น corticotroph adenoma จากการย้อมติดสี immunohistochemistry ของ ACTH (รูปที่ 3) ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัยเป็น silent corticotroph adenomas (SCAs) เนื่องจากไม่มีอาการและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้กับ Cushing disease



รูปที่ 3 ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อแสดงการย้อมติดสี immunohistochemistry ของ ACTH

Silent corticotroph adenomas

SCAs พบได้ 3-6% ของ pituitary neuroendocrine tumor และ 10-20% ของผู้ป่วย silent pituitary adenoma ผู้ป่วยจะไม่มีอาการแสดงของ Cushing syndrome ร่วมกับผลการตรวจ cortisol dynamics ปกติ (totally silent) หรือผลการตรวจ ACTH สูงหรือ cortisol dynamics ผิดปกติ (clinically silent) ร่วมกับผลตรวจทางพยาธิวิทยาพบการย้อมติดสีของ ACTH หรือ transcription factor คือ TPIT

SCAs พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย อาการส่วนใหญ่มักเกิดจากการกดเบียดของก้อนเนื้องอก เช่น ปวดศีรษะ อาการของการขาดฮอร์โมนต่อมใต้สมองส่วนหน้า เป็นต้น ลักษณะของก้อนมักเป็น macroadenoma จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วย SCAs หากพบลักษณะ multiple microcysts ใน T2-weighted pituitary MRI สามารถทำนายได้ว่าเป็น SCAs โดยมี sensitivity 76% และ specificity 95%

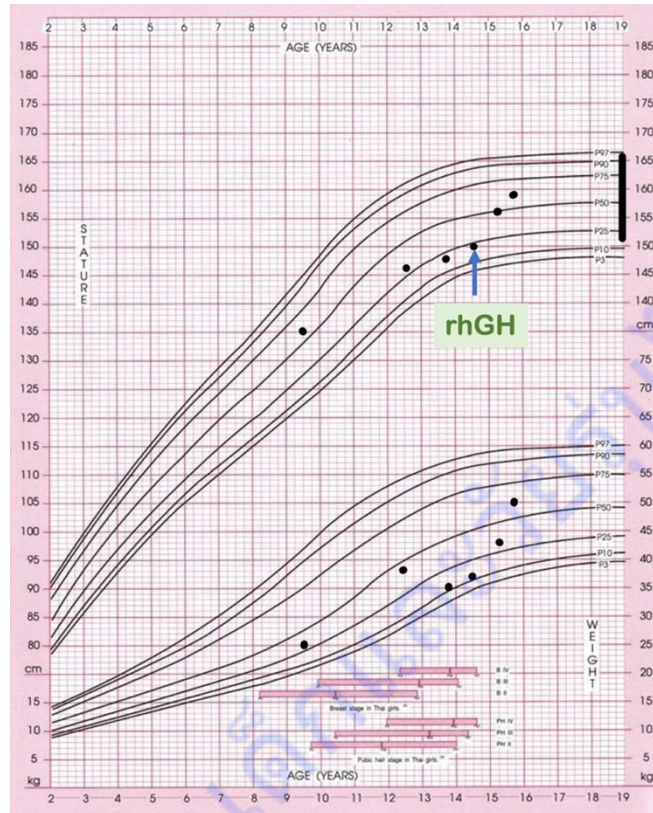
สมมติฐานที่อธิบายสาเหตุที่ผู้ป่วย SCAs ไม่มีอาการของ Cushing disease ได้แก่

1. เซลล์ต้นกำเนิดแตกต่างกัน กล่าวคือ Cushing disease มีเซลล์ต้นกำเนิดจาก ACTH-positive cells ในต่อมใต้สมองส่วนหน้า ในขณะที่ SCAs มีเซลล์ต้นกำเนิดจาก proopiomelanocortin (POMC)-producing cells ใน pars intermedia
2. มีการทำลาย ACTH ภายในเซลล์โดยการรวมตัวกับ lysosome ทำให้ไม่สามารถหลั่ง ACTH ออกจากเซลล์ได้ โดยมีหลักฐานจาก electron microscope
3. เอนไซม์ prohormone convertase 1/3 มีการแสดงออกลดลงในผู้ป่วย SCAs เป็นสมมติฐานที่มีความน่าเชื่อถือมากที่สุด เนื่องจาก prohormone convertase 1/3 เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลง POMC ไปเป็น active ACTH

นอกจากนี้ SCAs สามารถเปลี่ยนไปและเกิด Cushing disease ได้ 3.9% ในระยะเวลา 1-7 ปี จากการศึกษาพบว่าเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของ prohormone convertase 1/3 ทำให้มี ACTH เพิ่มขึ้น และ SCAs มีความรุนแรงของโรคมักมากกว่ากลุ่มอื่น อีกทั้งยังพบว่ามี cavernous sinus invasion ได้บ่อย ทำให้มีการเกิดซ้ำได้บ่อย ผู้ป่วยบางรายอาจต้องได้รับการรักษาด้วย adjuvant radiotherapy

การรักษาและการดำเนินโรค

ภายหลังการผ่าตัด 4 เดือน ตรวจ MRI of brain with pituitary ไม่พบ residual tumor ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย recombinant human growth hormone (rhGH) 27 mcg/kg/day ผู้ป่วยตอบสนองดีต่อการรักษา มีความสูงเพิ่มขึ้น (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 โค้งการเติบโตหลังได้รับการรักษาด้วย recombinant human growth hormone (rhGH)

บรรณานุกรม

1. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and pathological aspects of silent pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 2018;104:2473-89.
2. Jiang S, Chen X, Wu Y, Wang R, Bao X. An update on silent corticotroph adenomas: diagnosis, mechanisms, clinical features, and management. Cancers 2021;13:6134.
3. Prendergast N, Aldana PR, Rotondo RL, et al. Pediatric silent corticotroph pituitary adenoma and role for proton therapy: case report. J Neurosurg Pediatr 2018;23:214-8.