



A 4.8-YEAR-OLD BOY WITH GYNECOMASTIA

นิพนธ์โดย พญ.อิสริย์ กนกพิทักษ์กุล และ ผศ.พญ.วรลักษณ์ ภัทรกิจนรินทร์
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
เรียบเรียงโดย ศ.พญ.อวยพร ปะนะมณฑา และ ศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร

เด็กชายไทย อายุ 4 ปี 9 เดือน ภูมิลำเนา จ.สมุทรปราการ

อาการสำคัญ: เต้านมทั้ง 2 ข้างโตมากขึ้นมา 1.5 ปี

ประวัติปัจจุบัน: 1.5 ปีก่อนมาโรงพยาบาล (อายุ 3 ปี 4 เดือน) มารดาสังเกตว่าผู้ป่วยมีเต้านมโตขึ้นทั้ง 2 ข้าง ไม่เจ็บ ไม่มีน้ำนมไหล จึงพาไปรักษาที่โรงพยาบาลได้รับการตรวจเลือดและติดตามการรักษา แต่ขนาดของเต้านมยังโตเท่าๆ เดิม จึงส่งตัวมารักษาต่อที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ผู้ป่วยไม่มีเสียงแตก ไม่มีสิ่ว ไม่มีผิวมัน ไม่ได้สังเกตเห็นว่าสูงขึ้นเร็วกว่าปกติ ไม่ปวดศีรษะ ไม่มีคลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีใจสั่น เหนื่อยง่าย หรือน้ำหนักลด

ประวัติอดีต: เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 2,580 กรัม ไม่มีภาวะแทรกซ้อน อายุ 2.5 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น autistic spectrum disorder มีอาการไม่สบตาและเริ่มพูดช้า (เริ่มพูดอายุ 3-4 ปี) ได้รับการรักษาด้วยการกระตุ้นพัฒนาการ ไม่ได้กินยา

ประวัติส่วนตัว: ปฏิเสธการใช้ยา ฮอร์โมน ครีมทาผิว สบู่หรือแชมพูที่มีส่วนผสมของสเตียรอยด์ ลาเวนเดอร์ หรือ tea tree oils ไม่มีคนในครอบครัวใช้ยาหรือฮอร์โมนใด

ประวัติครอบครัว: ปฏิเสธประวัติเต้านมโต หรือมีบุตรยากของคนในครอบครัว

การตรวจร่างกาย

Measurement: weight 21 kg (+1.3 SDS), height 120.8 cm (+3 SDS), height velocity 18.8 cm/17 months (รูปที่ 1)

General appearance: not pale, no jaundice, no acne, no oily face

HEENT: no goiter

Heart and lungs: normal

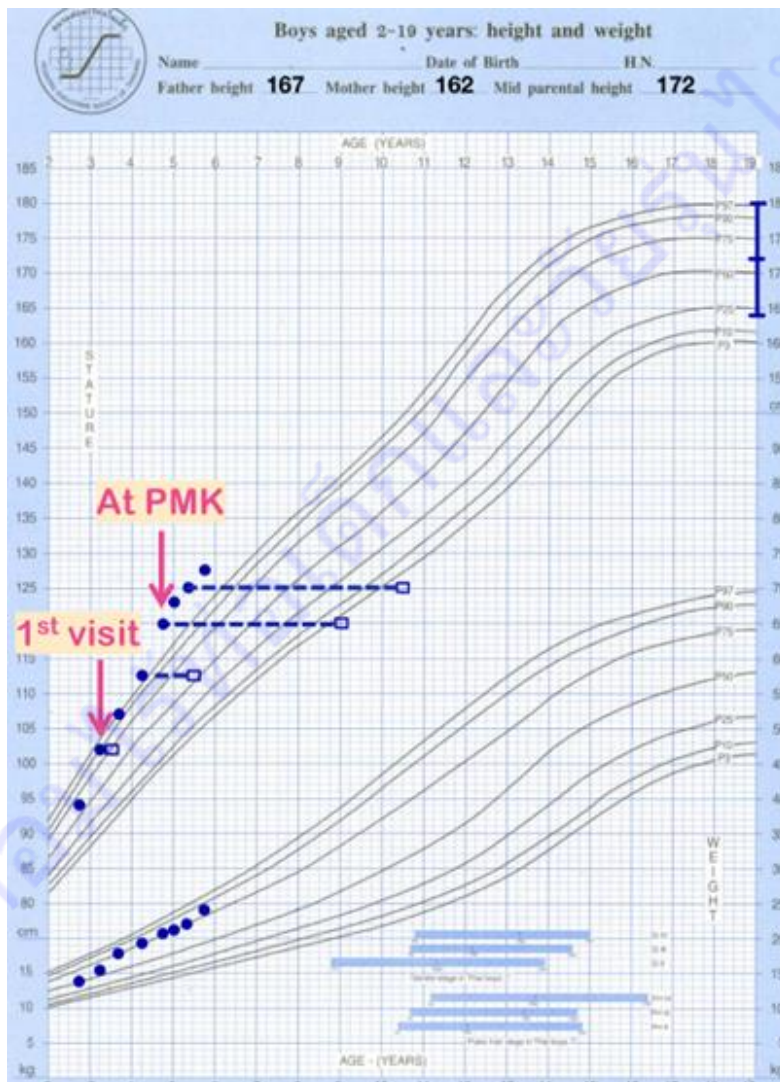
Abdomen: soft, not tender, no mass, no hepatosplenomegaly

Extremities: no deformities, no rash, no edema

Nervous system: alert, motor power grade V all extremities

Breasts: Tanner stage III, glandular tissue 3.5 cm in diameter with areolar hyperpigmentation, no galactorrhea, no overlying skin changes

Genitalia: normal male external genitalia, stretched penile length 5.2 cm, width 2.2 cm, testicular volume 3 mL both sides, Tanner stage I pubic hair



รูปที่ 1 โค้งการเติบโตพบ height velocity 18.8 ซม. ใน 17 เดือน (ระหว่างอายุ 3 ปี 4 เดือน ถึง 4 ปี 9 เดือน) หลังจากหยุดสัมผัสพิษสาร exogenous estrogen พบว่า height velocity ลดลงเป็น 1.6 ซม. ใน 4 เดือน

Problem list

1. Prepubertal gynecomastia with areolar hyperpigmentation
2. Growth acceleration
3. Autistic spectrum disorder

การตรวจเพิ่มเติม

1. **Bone age:** 9 ปี (chronological age 4 ปี 9 เดือน)
2. **Hormonal levels:** LH <0.1, FSH <0.1 IU/L, estradiol <5 pg/mL, testosterone <2.5 ng/dL, estrone <10 pg/mL, DHEA-S <15 mcg/dL
3. **Tumor markers:** beta-hCG <0.1 IU/L, AFP 2.6 ng/mL
4. **Prolactin:** 5.8 ng/mL
5. **GnRH stimulation test**

Hormones	Time (min)		
	0	60	120
LH (IU/L)	<0.1	<0.1	<0.1
FSH (IU/L)	<0.1	0.4	0.4
Testosterone (ng/dL)	<2.5	-	<2.5
Estradiol (pg/mL)	<5	-	<5

6. **Chromosome study:** 46,XY
7. **Thyroid function tests:** free T₄ 1.3 ng/dL, free T₃ 5.0 pg/mL, TSH 2.7 mU/L
8. **Ultrasonography of testes:** normal size, shape, and attenuation of testes. Rt. testis size 1.5 x 1 x 0.6 cm, Lt. testis size 1.6 x 1.2 x 0.5 cm, normal size of both epididymis
9. **CT of whole abdomen:** no suprarenal mass

การวินิจฉัย

Prepubertal gynecomastia, likely from exogenous estrogen exposure

วิจารณ์

ผู้ป่วยมาด้วย gynecomastia ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ (ตารางที่ 1)¹ โดยในรายนี้เป็น prepubertal gynecomastia ร่วมมีอาการแสดงของ supra-physiologic estrogen exposure คือ มี areolar hyperpigmentation ร่วมกับ growth acceleration การวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยรายนี้ จึงคิดถึงภาวะที่มี

estrogen เกิน โดยที่ผู้ป่วยไม่มี virilization หรือ pseudoprecocious puberty ร่วมด้วย ดังนั้นสาเหตุที่คิดถึงได้แก่ การได้รับ exogenous estrogen และภาวะ aromatase excess syndrome แต่นึกถึงภาวะแรกมากกว่า เนื่องจากไม่มีประวัติคนในครอบครัวมี gynecomastia มาก่อน

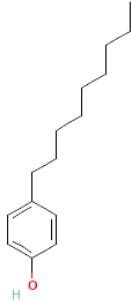
ตารางที่ 1 สาเหตุของ pathological gynecomastia¹

Pathophysiology	Diseases/Conditions
Absolute excess of estrogen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Exogenous estrogen (OCPs, topical estrogen cream, EDCs, etc.) 2. Endogenous estrogen <ol style="list-style-type: none"> 2.1 Increased secretion <ul style="list-style-type: none"> - From testis: Leydig cell tumor, Sertoli cell tumor - From adrenal glands: feminizing adrenocortical tumor 2.2 Increased aromatization <ul style="list-style-type: none"> - Aromatase excess syndrome - hCG-secreting tumor
Decreased androgen action	<ol style="list-style-type: none"> 1. Defects in androgen receptor structure and function 2. Drugs (spironolactone, cimetidine, etc.)
Deficiency of androgen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primary hypogonadism <ul style="list-style-type: none"> - Klinefelter syndrome - Defects in testosterone biosynthesis - Acquired: testicular insults from infection, trauma, radiation, chemotherapy 2. Secondary hypogonadism <ul style="list-style-type: none"> - Hyperprolactinemia - Pituitary and/or hypothalamic damage
Altered serum androgen to estrogen ratio	<ol style="list-style-type: none"> 1. Liver failure 2. Renal failure 3. Hyperthyroidism

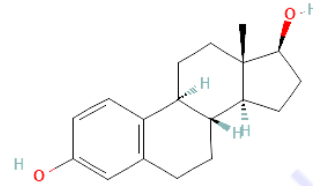
OCPs, oral contraceptive pills; hCG, human chorionic gonadotropin; EDCs, endocrine-disrupting chemicals



จากผลการตรวจระดับฮอร์โมน พบ suppressed basal LH และ FSH levels ร่วมกับ unmeasurable estradiol และ testosterone ช่วยสนับสนุนการได้รับ exogenous estrogen ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจ GnRH stimulation test พบว่ามี suppressed LH และ blunted FSH response ร่วมกับ unmeasurable estradiol และ testosterone สนับสนุนการวินิจฉัย exogenous estrogen exposure ภาพถ่ายรังสีพบ advanced bone age สนับสนุนว่าผู้ป่วยได้รับ exogenous estrogen มาเป็นระยะเวลาานระดับหนึ่ง และการตรวจอื่นๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ ช่วงแรกยังไม่พบสาเหตุของ exogenous estrogen ในผู้ป่วยรายนี้ จึงลองให้มารดาหยุดทาโลชั่นทาผิวสำหรับเด็กที่ใช้อยู่ แต่เด้านมยังไม่ยุบและยังมี areolar hyperpigmentation เท่าๆ เดิม หลังจากติดตามไประยะหนึ่ง มารดาให้ประวัติเพิ่มเติมว่า 2-3 เดือนก่อนที่จะมีเต้านมโตมากขึ้น ผู้ป่วยเริ่มมีพฤติกรรมดูดปกเสื้อ เป็นตลอดทั้งวัน ดูดจนสีบริเวณปกเสื้อหายไป จึงได้ศึกษาเพิ่มเติมพบว่าในเสื้อมีสาร endocrine disrupting chemicals (EDCs) คือ alkylphenol ethoxylates (APEOs) ซึ่งสารนี้มีหลายชนิด หนึ่งใน APEOs ที่นิยมนำมาใช้ในอุตสาหกรรมผลิตเสื้อผ้ามากที่สุด คือ nonylphenol ethoxylates (NPEOs)² โดย NPEOs นี้จะถูก metabolized เป็น 4-nonylphenol³ ซึ่งสะสมในร่างกายได้นานกว่าและเป็นพิษมากกว่าสารตั้งต้น เนื่องจากมี lipophilic properties และมีโครงสร้างคล้าย 17-beta estradiol⁴ (มี phenol ring ตำแหน่งเดียวกัน) (รูปที่ 2) ทำให้มี estrogenic effects โดยจับกับ estrogen receptor แบบ competitive agonist ทำให้เกิดผลในลักษณะ dose-dependent relationship⁵ นอกจากนี้ยังมี anti-androgenic effects⁶ ร่วมด้วย สารนี้ถูกขับออกทางปัสสาวะ⁷ ซึ่งสามารถตรวจวัดได้ด้วยวิธี HPLC-MS/MS มนุษย์สามารถรับสารนี้เข้าสู่ร่างกายได้จากการสวมใส่เสื้อผ้าที่มีการปนเปื้อน และจากการดื่มน้ำในสิ่งแวดล้อมที่มีการปนเปื้อนสารนี้ รวมถึงการดูดปกหรือมุขของเสื้อผ้า ซึ่งสารนี้สามารถเข้าสู่ร่างกายได้ร้อยละ 10 จากการกิน² จากการศึกษาในปี ค.ศ. 2013 พบว่าเสื้อผ้าที่ผลิตจากประเทศไทยมีการปนเปื้อนของสาร NPEOs ตั้งแต่ 8.7-390 mg/kg textile⁸ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีกฎหมายควบคุมการใช้สารนี้ในประเทศไทย การศึกษาผลเสียของ APEOs ต่อร่างกายมนุษย์ยังมีไม่มากพอ มีการศึกษาเฉพาะในสัตว์และหลอดทดลอง พบว่าทำให้เกิด neurodegeneration, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) และ autism⁴ มีผลกระตุ้นหรือทำให้เกิดโรคมะเร็ง⁵ มีผลต่อระบบสืบพันธุ์เพศชาย ลดการสร้าง sperm⁹ และมีผลต่อการสร้าง thyroid hormone¹⁰ แต่ยังไม่มียางานภาวะ gynecomastia จากการสัมผัสสารนี้ ในปัจจุบันสารที่มีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะ prepubertal gynecomastia ได้แก่ lavender oil^{11,12}, tea tree oil¹¹, topical estrogen cream^{13,14} และครีมทาผมที่มีส่วนผสมของ estrogen¹⁵



4-nonylphenol



17β-estradiol

รูปที่ 2 โครงสร้างของสาร 4-nonylphenol ซึ่งคล้าย 17-beta estradiol
(คัดลอกจาก <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

การรักษาและการติดตามผู้ป่วย

ในผู้ป่วยรายนี้ สงสัยว่าได้รับ exogenous estrogen จากสาร APEOs มากที่สุด จึงให้มารดาปรับพฤติกรรมผู้ป่วยไม่ให้ดูดปกเสื้อ หลังจากหยุดดูดปกเสื้อประมาณ 4 เดือน เต้านมยุบลงชัดเจน ไม่มี growth acceleration (height velocity 1.6 cm/4 months) (รูปที่ 1) ตรวจเต้านมไม่มี glandular tissue มี areolar hyperpigmentation เล็กน้อย แต่ยังมี advanced bone age 10 ปี 6 เดือน (chronological age 5 ปี 4 เดือน) ผู้ป่วยได้รับการตรวจ GnRH stimulation test อีกครั้งหลังจากหยุดสัมผัส exogenous estrogen ประมาณ 9 เดือน (height velocity 3 cm/6 months) พบว่าผลเป็น normal prepubertal response (ตารางที่ 2) ภายหลังผู้ป่วยไม่ได้มาติดตามต่อ ได้โทรสอบถามมารดาพบว่าไม่มีเต้านมโตขึ้นอีก

ตารางที่ 2 ผลตรวจ GnRH stimulation test ภายหลังผู้ป่วยหยุดสัมผัส exogenous estrogen ประมาณ 9 เดือน

Hormones	Time (min)		
	0	60	120
FSH (IU/L)	1.2	5.1	7.9
LH (IU/L)	<0.3	2.0	2.2
Testosterone (ng/dL)	<2.5	-	<2.5
Estradiol (pg/mL)	<5	-	<5



เอกสารอ้างอิง

1. Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia-pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:684-98.
2. Ramussen D, Slothuus T, Bjergstrom M, et al. Survey and environmental and health assessment of nonylphenol and nonylphenol ethoxylates in textiles. *Survey on chemical substances in consumer products*. 2013. No 20.
3. Inoue K, Yoshimura Y, Makino T, Nakazawa. Determination of 4-nonylphenol and 4-octylphenol in human blood samples by high-performance liquid chromatography with multi-electrode electrochemical coulometric-array detection. *Analyst* 2000;125:1959-61.
4. Jie X, JianMei L, Zheng F, Lei G, Biao Z, Jie Y. Neurotoxic effects of nonylphenol: a review. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125:61-70.
5. Acir I, Guenther Kl. Endocrine-disrupting metabolites of alkylphenol ethoxylates – a critical review of analytical methods, environmental occurrences, toxicity, and regulation. *Sci Total Environ* 2018;635:1530-46.
6. Lee HJ, Chattopadhyay S, Gong EY, Ahn RS, Lee K. Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicol Sci* 2003;75:40-6.
7. Uguz C, Iscan M, Togan I. Alkylphenols in the environment and their adverse effects on living organisms. *Kocatepe Viet J* 2009;2:9-58.
8. Brigden K, Hetherington S, Wang M, Santillo D, Johnston P. Hazardous chemicals in branded textile products on sale in 25 countries/regions during 2013. *Greenpeace Research Laboratories Technical Report* 2013;6:1-25.
9. Falco MD, Forte M, Laforgia V. Estrogenic and anti-androgenic endocrine disrupting chemicals and their impact on the male reproductive system. *Front Environ Sci* 2015;3:1-12.
10. Carlisle J, Chan D, Painter P, Wu L. Toxicology profile for nonylphenol. *Office of Environmental Health Hazard Assessment* 2009.
11. Henry DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med* 2007;365:479-85.



12. Diaz A, Luque L, Badar Z, Kornic S, Danon M. Prepubertal gynecomastia and chronic lavender exposure: report of three cases. J Pediatr Endocrinol Metab 2015;29:103-7.
13. Felner EI, White PC. Prepubertal gynecomastia: indirect exposure to estrogen cream. Pediatrics 2000;105:55.
14. Beas F, Vargas L, Spada RP, Merchak N. Pseudoprecocious puberty in infants caused by a dermal ointment containing estrogens. J Pediatr 1969;136:587-8.
15. Edidin DV, Levitsky LL. Prepubertal gynecomastia associated with estrogen-containing hair cream. Am J Dis Child 1982;136:587-8.

สมาคมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นไทย 2566