★ NEWSLETTER ★
PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
ชมรมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นแห่งประเทศไทย

ปีที่ 15 • ฉบับที่ 2 • **กรกฎาคม - ธันวาคม 2557**

EDITORTALK
บทบรรณาธิการ

ผ่านไปอย่างรวดเร็วสำหรับครึ่งปีแรกของ พ.ศ. 2557 Newsletter ฉบับครึ่งปีหลังยังคงมีเนื้อหาสาระสำคัญ โดยเฉพาะ ***journal watch*** ที่ ***อ. เปรมฤดี*** ได้รวบรวมมานำเสนอถึง 5 เรื่อง ทุกเรื่องมีความทันสมัยและเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยต่อมไร้ท่อเด็กที่พบได้บ่อยๆ ในเวชปฏิบัติ เช่น การใช้ growth hormone กับความเสี่ยงต่อการเกิดเนื้องอกในสมอง เด็กอ้วนก่อนวัยหนุ่มสาวที่มีระดับไขมันผิดปกติกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เด็กตัวเตี้ยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น idiopathic short stature แท้จริงแล้วมีโรคกระดูกผิดปกติร่วมด้วย guidelines ของการวินิจฉัย polycystic ovary syndrome และกลไกของการพัฒนาเข้าสู่วัยหนุ่มสาว ส่วนตัวอย่างผู้ป่วยที่น่าสนใจยังคงมี 4 cases เริ่มจาก ***<u>case ที่ 1</u> เป็นเด็กหญิงอายุ 11 ปี มีอาการอ่อนเพลียและน้ำหนักลด <u>case ที่ 2</u> เป็นเด็กหญิงอายุ 5 ปี มีเลือดออกจากช่องคลอด <u>case ที่ 3</u> เป็นเด็กชายอายุ 15 ปี มีปัญหาตัวเตี้ย และ <u>case สุดท้าย</u>เป็นเด็กชายอายุ 11 ปีที่อ้วนมากๆ*** ทั้ง 4 รายมีคำตอบเฉลยอย่างละเอียดในฉบับนี้แล้วค่ะ

หลังจากว่างเว้นการประชุมไปนานถึง 3 ปี ***การประชุมวิชาการของชมรมฯ ที่จัดขึ้นระหว่างวันที่ 14 ถึง 16 พฤษภาคม 2557*** จึงมีทั้งแพทย์ใช้ทุน แพทย์ประจำบ้านจากสถาบันต่างๆ กุมารแพทย์ แพทย์ทั่วไปและบุคลากรทางการแพทย์จากทั่วประเทศสนใจเข้าร่วมประชุมอย่างอบอุ่นหนาแน่น

กองบรรณาธิการ

CONTENT

ซอกแซก ต่อมเล็ก

ขอแสดงความยินดีกับ **อ. ขวัญใจ** ที่ได้รับพระราชทานยศเป็นพันเอกพิเศษและยังได้รับตำแหน่งหัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์คนใหม่ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าฯ ด้วย... มิ.ย. ปีนี้ชมรมได้มีโอกาสต้อนรับ fellow ใหม่ถึง 8 คน เป็นของจุฬาฯ 2 ศิริราช 3 รามาฯ 2 และพระมงกุฎฯ 1 คน... ขอต้อนรับ **อ. มนัสวี** ที่ได้รับการคัดเลือกให้เป็น อ. ต่อมไร้ท่อคนใหม่ของรามาธิบดี... ชมรมฯ ขอแสดงความยินดีและดีใจกับ **อ. จีรันดา** และ **พ. ฉัตรชัย** ที่ได้สมาชิกคนใหม่ของครอบครัวด้วยค่ะ... ฉบับนี้คงต้องหยุดซอกแซกแต่เพียงเท่านี้ก่อน พบกันใหม่ฉบับหน้าค่ะ...

JOURNAL WATCH

1 Growth hormone exposure as a risk factor for the development of subsequent neoplasms of the central nervous system: a report from the Childhood Cancer Survivor Study

โดย Patterson, et al. J Clin Endocrinol Metab 2014;doi:10.1210/jc.2013-4159.

Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) ได้ศึกษาข้อมูลแบบ multicenter study จากสหรัฐอเมริกาและแคนาดา เพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเนื้องอกในสมอง โดยรวบรวมข้อมูลจากการติดตามเด็กที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งก่อนอายุ 21 ปี และมีชีวิตอยู่อย่างน้อย 5 ปี จำนวน 14,358 ราย ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการวินิจฉัยระหว่างปี ค.ศ.1970-1986 ครอบคลุมผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 11,998 ราย เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย GH 11,660 ราย และได้รับ GH 338 ราย เนื้องอกสมองหลังรักษา (subsequent CNS neoplasm) หมายถึง เนื้องอกสมอง (primary tumor) ที่เกิดขึ้นใหม่ในสมอง ได้แก่ meningioma, glioma และอื่นๆ การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย GH 16 ใน 338 ราย (ร้อยละ 4.7) มีเนื้องอกสมองหลังรักษาเกิดขึ้น (10 ราย เป็น meningioma และ 6 รายเป็น glioma) และผู้ป่วย 203 จาก 11,660 ราย (ร้อยละ 1.7) ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย GH มีเนื้องอกสมองหลังรักษาโรคมะเร็งเกิดขึ้น (138 รายเป็น meningioma 49 ราย เป็น glioma และ 16 ราย เป็นชนิดอื่นๆ) อย่างไรก็ตาม adjusted rate ratio ในการเกิดเนื้องอกสมองหลังรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย GH เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย GH เท่ากับ 1 (95% CI 0.6-1.8, P = 0.94) ซึ่งสรุปว่าการเกิด meningioma และ glioma นั้นไม่สัมพันธ์กับการได้รับการรักษาด้วย GH แต่ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด meningioma ได้แก่ เพศหญิง อายุน้อยเมื่อวินิจฉัยมะเร็งครั้งแรก และการได้รับรังสีรักษาบริเวณสมองมาเป็นเวลานาน ส่วนการเกิด glioma สัมพันธ์กับการได้รับรังสีรักษาบริเวณสมองมาเป็นเวลาไม่นาน

2 Triglycerides-to-HDL ratio as a new marker of endothelial dysfunction in obese prepubertal children

โดย de Giorgis, et al. Eur J Endocrinol 2013;170:173-80.

การศึกษาในเด็กอ้วนวัยก่อนหนุ่มสาวจำนวน 50 ราย (ชาย 27 หญิง 23 ราย) อายุเฉลี่ย 7.8 ± 1.4 ปี เปรียบเทียบกับเด็กน้ำหนักตัวปกติจำนวน 37 ราย (ชาย 20 หญิง 17 ราย) อายุเฉลี่ย 7.3 ± 1.5 ปี ดูระดับ triglycerides (TG)-to-HDL cholesterol ratio และดูความสัมพันธ์กับ cardiovascular risk factor และอาการแสดงระยะเริ่มแรกของการที่มีหลอดเลือดถูกทำลาย คือ carotid intima-media thickness (CIMT) ผลการศึกษาพบว่าเด็กอ้วนมี TG-to-HDL ratio สูงกว่าเด็กน้ำหนักตัวปกติ (1.9 ± 1.1 vs 1.2 ± 0.6, P = 0.002) และเมื่อจำแนกผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตาม TG-to-HDL ratio คือ <1.04, 1.04-1.67 และ >1.67 พบว่า HOMA-IR ซึ่งคือค่า insulin resistance สูงขึ้นตามลำดับจาก 3 กลุ่มดังกล่าว และ whole body insulin sensitivity index ซึ่งคือค่า insulin sensitivity ลดลงตามลำดับ ในขณะที่ CIMT เพิ่มขึ้นตามลำดับ และพบว่า TG-to-HDL ratio มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ CIMT (r = 0.493, P = 0.0005) ผู้วิจัยได้เสนอว่า TG-to-HDL ratio ตั้งแต่ 1.12 ขึ้นไปมีความไวร้อยละ 81 และจำเพาะร้อยละ 49 ในการวินิจฉัยเด็กอ้วนที่มี CIMT หนาในช่วง upper quartile (AUC = 0.633) โดยสรุป TG-to-HDL ratio อาจจะเป็นดัชนีที่สำคัญในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในเด็กอ้วนได้ แม้ในช่วงวัยก่อนหนุ่มสาว

3 Unexpected high frequency of skeletal dysplasia in idiopathic short stature and small for gestational age patients

โดย Flechtner, et al. Eur J Endocrinol 2014;doi: 10.1530/EJE-13-0864.

เด็กที่มีปัญหาตัวเตี้ยโดยหาสาเหตุไม่พบ ส่วนหนึ่งจะถูกวินิจฉัยเป็น idiopathic short stature (ISS) หรือ small-for-gestational-age (SGA) ผู้วิจัยจากการศึกษานี้มีสมมติฐานว่ากลุ่มเหล่านี้อาจมีโรค skeletal dysplasia แฝงอยู่ แต่ไม่ได้รับการวินิจฉัย ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น ISS และ SGA ในระหว่างปี ค.ศ. 2004-2009 จำนวน 713 ราย ในจำนวนนี้ผู้ป่วยร้อยละ 50 ได้รับการตรวจ skeletal survey เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการวินิจฉัยปกติ หรือโตช้าก่อนเข้าวัยรุ่น พบว่าร้อยละ 21 ของผู้ป่วย SGA มี skeletal dysplasia และร้อยละ 22 ของผู้ป่วย ISS มี skeletal dysplasia และพบเพียงร้อยละ 13 ในกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ อัตราการพบ skeletal dysplasia จะยิ่งมากขึ้น (ประมาณร้อยละ 50) ถ้ามีบิดาหรือมารดามีความสูงน้อยกว่า -2SDS โดยชนิดของ skeletal dysplasia ที่พบบ่อยที่สุด คือ dyschondrosteosis และ hypochondroplasia ฉะนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าตัวเตี้ยจากสาเหตุ SGA หรือ ISS อาจพิจารณาทำการตรวจ skeletal survey ด้วย

4 New guidelines for the diagnosis and treatment of PCOS

โดย Orio F, Palomba S. Nat Rev Endocrinol 2014;10:130-2.

กลุ่มอาการ polycystic ovary syndrome (PCOS) พบได้บ่อย และการวินิจฉัยตลอดจนอาการและอาการแสดงค่อนข้างหลากหลาย ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีภาวะแอนโดรเจนเกินจากอาการทางคลินิก และ/หรือจากการตรวจเลือด การทำงานของรังไข่ผิดปกติ (ovulatory dysfunction) และ polycystic ovaries (PCO) บทความนี้ได้สรุปเนื้อหาจาก evidence-based clinical practice guideline ในการวินิจฉัยและรักษา PCOS ของ Endocrine Society ที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2013 เนื้อหาสำคัญประกอบด้วย

1. การวินิจฉัยในผู้ใหญ่ แนะนำให้ใช้เกณฑ์ของ Rotterdam 2003 ซึ่งประกอบด้วยเกณฑ์ต่อไปนี้ 2 ใน 3 ข้อ คือ clinical หรือ biochemical hyperandrogenism, ovulatory dysfunction และ PCO ซึ่งจะแตกต่างจากอีกเกณฑ์หนึ่งโดย Androgen Excess Society ที่ใช้ hyperandrogenism เป็นเกณฑ์หลักร่วมกับ ovarian dysfunction ซึ่งได้แก่ oligo- หรือ anovulation และ/หรือ PCO อย่างไรก็ตาม เกณฑ์การวินิจฉัยในกลุ่มวัยรุ่นยังไม่มีการ validated ซึ่งเป็นที่น่าสนใจมาก เนื่องจากการวินิจฉัยและรักษาแต่เนิ่นๆ น่าจะทำให้การดำเนินโรคดีขึ้น

2. ควรมีการประเมินความผิดปกติที่พบร่วมในผู้ป่วย PCOS เช่น ขนดก ผมร่วง สิว skin tag และ acanthosis nigricans ตลอดจนดัชนีมวลกาย เส้นรอบเอว เนื่องจากความอ้วนทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติทางเมตาบอลิกในผู้ป่วย PCOS และแนะนำให้ทำการตรวจ oral glucose tolerance test เพื่อตรวจคัดกรองสมดุลกลูโคสที่ผิดปกติ และอาจตรวจซ้ำอีก 5 ปี หรือเร็วกว่าถ้าอาการทางคลินิกเลวลง

3. การรักษา PCOS ขึ้นกับอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยแต่ละราย ในรายที่ไม่มีข้อห้าม แนะนำให้การรักษาด้วยฮอร์โมน (contraceptives) ในกรณีที่มีประจำเดือนผิดปกติ มีสิว ขนดก รายที่อ้วนให้ปรับ lifestyle modification เพื่อลดน้ำหนัก ผู้ป่วยบางรายสามารถกลับมามีประจำเดือนได้ตามปกติ แต่รายที่ไม่อ้วน แนะนำให้มีการออกกำลังกายเป็นประจำร่วมกับปรับประทานอาหารที่มี glycemic index ต่ำ ก็จะช่วยลด insulin resistance ได้ ส่วนการให้ metformin ทั้งในวัยรุ่นอ้วนที่มีหรือไม่มีความผิดปกติของสมดุลกลูโคส จะช่วยลดดัชนีมวลกาย และทำให้ insulin sensitivity ดีขึ้น แต่ไม่แนะนำการใช้ statin หรือ thiazolidinediones

5 Unravelling the mystery of puberty

โดย Ojeda SR, Lomniczi A. Nat Rev Endocrinol 2014;10:67-9.

กลไกของการเข้าสู่วัยหนุ่มสาวยังไม่ทราบแน่ชัด ความรู้พื้นฐานเดิมคือ ในช่วงก่อนวัยหนุ่มสาว GnRH-secreting neuron และ hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis ถูกยับยั้งอยู่ เมื่อถึงจุดที่เริ่มเข้าสู่วัยหนุ่มสาว จึงมีการทำงานของ GnRH-secreting neuron กระตุ้นให้ HPG axis ทำงาน ในช่วงทศวรรษหลังๆ นี้มีความพยายามที่จะศึกษารายละเอียดกลไกการเข้าสู่วัยหนุ่มสาวเพิ่มมากขึ้น มีการค้นพบว่ามียีนหลายชนิดที่ควบคุมการเข้าสู่วัยหนุ่มสาว เช่น *KISS1R, TAC3, TAC3R* และ *LEPR* เป็นต้น ในภาพรวมการควบคุมการเข้าสู่วัยหนุ่มสาวมี 2 ส่วนคือ excitatory และ inhibitory inputs ซึ่งทำงานในระดับ transcriptional โดย excitatory input เริ่มจากการที่ trans-synaptic inhibition ของ neuron ที่สร้าง GnRH นั้นลดลง ทำให้ GnRH ถูกหลั่งออกมามากขึ้น ทำให้เกิดการเข้าสู่วัยหนุ่มสาว และ kisspeptin neuron ใน arcuate nucleus (ARC) ของไฮโปธาลามัส เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง GnRH ในขณะเดียวกัน inhibitory input ประกอบด้วย 2 ระบบใหญ่ใน ARC คือ polycomb group complex และ MKRN3 โดยในหนูทดลองพบว่า polycomb group complex ยับยั้ง kiss1 expression และเมื่อเริ่มเข้าสู่วัยหนุ่มสาว มี polycomb group complex ลดลงโดยการเปลี่ยนแปลงที่ระดับ transcription และ epigenetics ทำให้ kiss1 expression เพิ่มขึ้น ส่วน MKRN3 พบว่าในหนูทดลองมี MKRN3 ลดลงในช่วงพัฒนาการเข้าสู่วัยรุ่น และพบผู้ป่วยที่มี *MKRN3* inactivating mutation ทำให้เกิด familial central precocious puberty

นอกจากนี้ในส่วนของ peripheral signal ที่ควบคุมการเป็นหนุ่มสาวโดยอาจมีความสัมพันธ์กับกลไกทางเมตาบอลิกก็เป็นที่น่าสนใจ เช่น fibroblast growth factor (FGF) 21 ซึ่งเป็นฮอร์โมนหรือ growth factor ที่สร้างจากตับ ถูกหลั่งหลังการอดอาหารเป็นเวลาสั้นๆ (น้อยกว่า 24 ชม.) ออกฤทธิ์ที่ suprachiasmatic nucleus ผ่านทาง β-klotho FGF coreceptor และยับยั้ง vasopressin gene expression ทำให้การกระตุ้น kisspeptin ใน anteroventral periventricular nucleus ผ่านทางกลไกของ vasopressin ลดลงหรือหายไป ทำให้ไม่มี preovulatory surge ของ gonadotropins จึงทำให้เป็นสาวช้า

เรียบเรียงโดย: • อ.นพ.กานต์ เวชอภิกุล
• ผศ.พญ.ประไพ เดชคำรณ • รศ.พญ.เกวลี อุณจักร

CASE 1
An 11-year-old girl with fatigue and weight loss

เด็กหญิงไทย อายุ 11 ปี 6 เดือน ภูมิลำเนา จังหวัดลำพูน

อาการสำคัญ: อ่อนเพลีย 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน:

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยรู้สึกอ่อนเพลีย ไม่ค่อยมีแรง เหนื่อยง่าย ไม่สดชื่น มีอาการเบื่ออาหารและคลื่นไส้ ขับถ่ายปกติ ไม่มีปวดท้อง ไอมีเสมหะเล็กน้อย มักเป็นกลางคืน ไม่มีเหงื่อออกกลางคืน น้ำหนักลด 10 กิโลกรัมใน 3 เดือน โดยไม่ได้ตั้งใจลดน้ำหนัก ไม่มีอาการคอโต ตาโปน ใจสั่น หรือเหงื่อออกง่าย ปฏิเสธอาการไอเรื้อรัง หรือไอเป็นเลือด

2 วันก่อนมาโรงพยาบาล อาการเป็นมากขึ้น กินได้แต่น้ำกับนม ญาติจึงพามาตรวจที่โรงพยาบาล

ประวัติอดีต: บุตรคนเดียว เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 2,600 กรัม หลังเกิดปกติดี ไม่มีโรคประจำตัว ปฏิเสธประวัติสัมผัสผู้ป่วยวัณโรค ปฏิเสธการใช้ยาอื่นและยาสมุนไพรต่างๆ ไม่มีประวัติผ่าตัดหรือถูกกระทบกระแทกบริเวณศีรษะ

ปัจจุบันยังไม่มีประจำเดือน เรียนชั้น ป.6 ผลการเรียนดี

ประวัติครอบครัว: ปฏิเสธประวัติแต่งงานกันเองในเครือญาติ หรือมีโรคทางพันธุกรรมในครอบครัว ไม่มีสมาชิกในบ้านมีอาการเช่นเดียวกับผู้ป่วย

การตรวจร่างกาย:

Vital signs: T 36.9°C, PR 96/min, RR 20/min, BP 97/64 mmHg
Measurements: weight 37.5 kg (P50), height 150 cm (P50-75)
HEENT: mildly pale conjunctivae, no icteric sclerae, no thyroid gland enlargement, cervical lymph nodes cannot be palpated
Heart & Lungs: normal
Abdomen: soft, no tenderness, no mass, liver and spleen were not palpable
Skin: no hyperpigmentation
Neurological examinations: within normal limit
Pubertal development: Tanner stage III breasts, Tanner stage I pubic hair, female genitalia

Problem lists

1. Unintentional weight loss
2. Fatigue and decreased appetite

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

1. **CBC:** Hb 13.5 g/dL, Hct 40.7%, WBC 12,650 /cu.mm. (N 55, Eo 6, L 33, M 6%), platelet 421,000 /cu.mm
2. **Urine analysis:** pH 5.5, sp.gr. 1.013, RBC-negative, WBC 0-1/HPF, epithelial cell 1-2/HPF, negative protein and sugar
3. **Blood chemistry:** BUN 10, creatinine 0.6 mg/dL, Na 130, K 4.0, Cl 102, CO_2 15 mmol/L, Ca 10.2, P 4.5, Mg 1.8 mg/dL
4. **Liver function test:** total protein 7.6, albumin 4.2, globulin 3.4 g/dL, alkaline phosphatase 138 U/L, cholesterol 138 mg/dL, AST 25, ALT 15 U/L, TB 1.75, DB 0.12 mg/dL
5. **Chest X-ray:** no definite infiltration, cardio-thoracic ratio 0.34
6. **Autoimmune disease and malignancy work-up:** ESR 42 mm/hr, CRP 3.95 mg/L, C3 1,420 mcg/mL (550-1,200), ANA titer-negative, rheumatoid factor-negative, total CK 146 U/L (38-234), LDH 173 U/L (113-246), β-hCG <0.1 mIU/mL (0-15), AFP 0.763 ng/mL (0-15)
7. **Hormonal evaluation**
   - 7.1 TSH 4.7 mU/L, FT_4 0.7 ng/dL, FT_3 3.4 pg/mL, prolactin 6.89 ng/mL
   - 7.2 8.00 AM cortisol 0.04 mcg/dL, ACTH <10 pg/mL, 17-OHP 0.54 ng/mL
   - 7.3 1 mcg ACTH stimulation test: cortisol <0.018 to 0.44 mcg/dL
   - 7.4 250 mcg ACTH stimulation test:

Time (min)	0	60
Cortisol (mcg/dL)	<0.018	2.39
17-OHP (ng/mL)	0.17	0.64

8. **CT abdomen:** diffused enlargement of left adrenal gland without focal lesion, compatible with adrenal hyperplasia (รูปที่ 1)
9. **MRI pituitary gland:** normal size of pituitary gland and hypothalamus, normal pituitary stalk and posterior bright spot

รูปที่ 1: Diffused enlargement of left adrenal gland without focal lesion

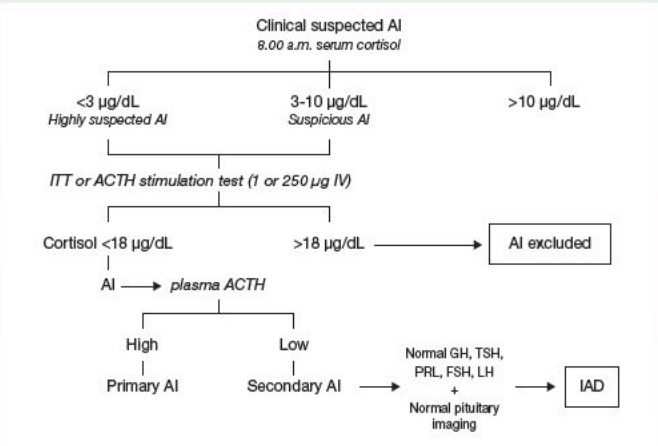
วิจารณ์

ผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 11 ปี 6 เดือน มาพบแพทย์ด้วยอาการอ่อนเพลียและน้ำหนักลดลงชัดเจน (significant weight loss) 10 กิโลกรัมในเวลาเพียง 3 เดือน สาเหตุของภาวะน้ำหนักลด จำแนกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ กลุ่มที่น้ำหนักลดโดยตั้งใจ (intentional weight loss) เช่น การใช้ยาลดน้ำหนัก การควบคุมอาหาร หรือออกกำลังกายอย่างมาก รวมถึงผู้ที่มีปัญหา eating disorder เช่น anorexia nervosa ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติดังกล่าวและรู้สึกกังวลกับน้ำหนักที่ลดลง จัดอยู่ในกลุ่ม

ที่น้ำหนักลดโดยไม่ตั้งใจ (unintentional weight loss) ซึ่งเกิดจากหลายสาเหตุ[1] ได้แก่ โรคในระบบต่างๆ เช่น ระบบทางเดินอาหาร โรคหัวใจ โรคต่อมไร้ท่อ เช่น เบาหวาน hyperthyroidism, pheochromocytoma, adrenal insufficiency, hyperparathyroidism โรคติดเชื้อและโรคมะเร็ง

จากประวัติและการตรวจร่างกายในผู้ป่วยรายนี้ไม่พบความผิดปกติที่ชัดเจน การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในเบื้องต้นไม่พบความผิดปกติใดๆ จึงได้ส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุอื่นๆ โดยเฉพาะภาวะ adrenal insufficiency ที่อาจไม่มีประวัติหรือการตรวจร่างกายที่บ่งชี้ชัดเจน ผู้ป่วย adrenal insufficiency อาจแสดงอาการแบบเฉียบพลัน เช่น ถ่ายเหลว ความดันเลือดต่ำ มีน้ำตาลต่ำในเลือด หรือภาวะรู้สติผิดปกติ หรือแสดงอาการที่ไม่มีลักษณะเฉพาะ เช่น เบื่ออาหาร น้ำหนักลด หรือคลื่นไส้อาเจียนเป็นๆ หายๆ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ถ้าพบ eosinophilia หรือซีรัมโซเดียมต่ำอาจช่วยให้คิดถึงภาวะนี้มากขึ้น เนื่องจาก glucocorticoid มีผลต่อการเกิด eosinophil apoptosis และเพิ่ม free water clearance ผู้ป่วยรายนี้พบมี persistent eosinophilia แต่ระดับโซเดียมที่ต่ำหายไปเองโดยไม่ได้รับการรักษา กรณีที่สงสัยภาวะ adrenal insufficiency ควรตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นโดยวัดระดับ morning cortisol และยืนยันการวินิจฉัยโดยการทำ insulin tolerance test หรือ ACTH stimulation test ตามแผนภูมิที่ 1[2] ผู้ป่วยรายนี้พบว่า morning cortisol มีค่าต่ำและไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย ACTH ทั้ง low dose และ standard dose จึงให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ adrenal insufficiency การส่งตรวจ CT adrenal gland เพื่อดูความผิดปกติของต่อมหมวกไต พบมีการหนาตัวของต่อมหมวกไตข้างซ้าย ขณะที่ด้านขวามีขนาดปกติ อย่างไรก็ตามการส่งตรวจระดับ ACTH พบว่ามีระดับต่ำมาก ซึ่งไม่สนับสนุนภาวะ primary adrenal insufficiency ที่ควรมีระดับ ACTH สูง ประกอบกับผู้ป่วยไม่มี hyperpigmentation หรือ salt wasting ร่วมด้วย ทำให้คิดถึง secondary adrenal insufficiency ซึ่งเกิดจากการขาดฮอร์โมน ACTH จากต่อมใต้สมองมากที่สุด

แผนภูมิที่ 1: ขั้นตอนการวินิจฉัยภาวะ adrenal insufficiency (AI)[2]



Secondary adrenal insufficiency ส่วนใหญ่เกิดร่วมกับการขาดฮอร์โมนอื่นๆ จากต่อมใต้สมอง ผู้ป่วยรายนี้มีการเจริญเติบโตและพัฒนาการทางเพศที่ปกติ ระดับ prolactin อยู่ในเกณฑ์ปกติ ระดับฮอร์โมนไทรอยด์เป็นแบบ subclinical hypothyroidism ไม่เข้ากับการขาดฮอร์โมนหลายชนิดจากต่อมใต้สมอง และการตรวจ MRI ของต่อมใต้สมองไม่พบความผิดปกติของต่อมใต้สมอง ทำให้นึกถึงภาวะ isolated ACTH deficiency (IAD) มากที่สุด

IAD คือภาวะที่มีการลดลงของฮอร์โมน cortisol จากการขาด ACTH อย่างเดียวโดยที่การสร้างฮอร์โมนอื่นๆ จากต่อมใต้สมองเป็นปกติ และไม่พบความผิดปกติทางโครงสร้างของต่อมใต้สมอง[2] เป็นภาวะที่พบได้น้อย สาเหตุอาจเกิดจากความผิดปกติแต่กำเนิดในการเจริญ และการทำงานของ corticotroph cells ของต่อมใต้สมอง หรือเกิดขึ้นภายหลังจากการมี traumatic brain injury หรือจากภูมิคุ้มกันต่อต้านเนื้อเยื่อต่อมใต้สมอง (lymphocytic hypophysitis) ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติ brain injury และผลการตรวจ MRI ไม่พบลักษณะของ pituitary gland enlargement หรือ pituitary stalk thickening ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 85-90 ในภาวะ lymphocytic hypophysitis[3] ทำให้คิดถึงสาเหตุเหล่านี้ลดลง และคิดถึงกลุ่มความผิดปกติแต่กำเนิดเพิ่มมากขึ้น

ความผิดปกติแต่กำเนิดที่เป็นสาเหตุทำให้เกิด IAD เกิดได้จากทั้งความผิดปกติของ pro-opiomelanocortin (POMC) gene ซึ่งเป็นยีนควบคุมการสร้าง pro-opiomelanocortin ที่เป็นสารตั้งต้นของ ACTH หรือ prohormone convertase 1 (PC1) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการตัดสายของ POMC ให้กลายเป็น ACTH ทั้งสองภาวะนี้จะทำให้ผู้ป่วยมีปัญหา hyperphagia และ obesity จากความผิดปกติของ appetite regulation ซึ่งไม่พบในผู้ป่วยรายนี้ ความผิดปกติแต่กำเนิดอีกชนิดหนึ่งที่เป็นสาเหตุของ IAD คือ *TPIT* หรือ *TBX19* mutation ซึ่งเป็น transcription factor ในกลุ่ม T-box family ที่มีความสำคัญต่อ POMC transcription ความผิดปกติของยีน *TPIT* ทำให้เกิดภาวะ IAD ได้โดยไม่พบมีความผิดปกติอื่นๆ Metherell และคณะ[4] ได้ทำการตรวจหาความผิดปกติของยีน *TPIT* ในผู้ป่วย 7 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะ IAD พบว่ามีเพียง 2 รายที่พบความผิดปกติของยีน *TPIT* และทั้งหมดเป็นกลุ่มที่มีอาการ adrenal insufficiency ตั้งแต่อายุน้อยกว่า 1 ปี (early onset) ขณะที่อีก 5 รายไม่พบความผิดปกติของยีน โดยที่ 3 ใน 5 รายเป็นกลุ่มที่แสดงอาการหลังอายุ 5 ปี (late onset) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Couture และคณะ[5] ทำการศึกษาในผู้ป่วย IAD 91 ราย พบว่าผู้ป่วย 37 รายที่มีความผิดปกติของยีน *TPIT* แสดงอาการก่อนอายุ 1 ปี ร่วมกับมีการขาดฮอร์โมนแบบรุนแรง (ระดับ ACTH ต่ำร่วมกับระดับ basal cortisol น้อยกว่า 2 mcg/dL) ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่แสดงอาการก่อนอายุ 1 ปีแต่มีการขาดฮอร์โมนแบบไม่รุนแรง (ระดับของ ACTH ต่ำร่วมกับระดับ basal cortisol อยู่ในช่วง 2-10 mcg/dL) และกลุ่มที่แสดงอาการภายหลังอายุ 1 ปี (juvenile-onset IAD) นั้น ไม่พบมีความผิดปกติของยีน *TPIT* เลย ทำให้ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของการเกิดภาวะ IAD ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สันนิษฐานว่าสาเหตุอาจเกิดจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการแสดงออกของยีน *TPIT* (TPIT regulatory sequence) แต่จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการค้นพบยีนที่ทำหน้าที่ดังกล่าว จึงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของการเกิด IAD ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป ผู้ป่วยรายนี้อาการแสดงเกิดในช่วงวัยรุ่น เข้าได้กับกลุ่ม juvenile-onset IAD จึงสมควรติดตามข้อมูลจากการศึกษาเพื่อให้ทราบสาเหตุการเกิด IAD ในผู้ป่วยรายนี้ต่อไป

การรักษาและติดตามผู้ป่วย

ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการให้ฮอร์โมนทดแทนจนน้ำหนักเพิ่มขึ้นกลับมาอยู่ในระดับปกติภายหลังการรักษา การตรวจระดับไทรอยด์ฮอร์โมนซ้ำพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานที่พบมีภาวะ hyperthyrotropinemia ในผู้ป่วย adrenal insufficiency โดยไม่ทราบกลไกการเกิด แต่สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการที่ glucocorticoid มีบทบาทในการลดการหลั่ง TSH จากต่อมใต้สมอง เมื่อระดับ glucocorticoid ลดลงจะทำให้ระดับของ TSH เพิ่มสูงขึ้นเล็กน้อยได้[6,7]

เนื่องจากไม่ทราบสาเหตุของภาวะ adrenal insufficiency ในผู้ป่วยรายนี้ จึงได้มีการหยุดยาและตรวจระดับ cortisol และ ACTH ซ้ำ พบว่าทั้ง cortisol และ ACTH ยังคงมีระดับต่ำ จึงให้การรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทนต่อ การตรวจพบความผิดปกติของ adrenal gland ข้างซ้ายจาก CT scan ที่ไม่สามารถอธิบายได้ในผู้ป่วยรายนี้ จึงต้องติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Bouras EP, Lange SM, Scolapio JS. Rational approach to patients with unintentional weight loss. Mayo Clin Proc 2001;76:923-9.
2. Andrioli M, Pecori Giraldi F, Cavagnini F. Isolated corticotrophin deficiency. Pituitary 2006;9:289-95.
3. Molitch ME, Gillam MP. Lymphocytic hypophysitis. Horm Res 2007;68 Suppl 5:145-50.
4. Metherell LA, Savage MO, Dattani M, Walker J, Clayton PE, Farooqi IS, et al. TPIT mutations are associated with early-onset, but not late-onset isolated ACTH deficiency. Eur J Endocrinol 2004;151:463-5.
5. Couture C, Saveanu A, Barlier A, Carel JC, Fassnacht M, Fluck CE, et al. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E486-95.
6. Stryker TD, Molitch ME. Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia, and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. Am J Med 1985;79:271-6.
7. Abdullatif HD, Ashraf AP. Reversible subclinical hypothyroidism in the presence of adrenal insufficiency. Endocr Pract 2006;12:572.

เรียบเรียงโดย: • พญ.หทัยทิพย์ ต่างงาม
• รศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร • ศ.นพ.พัฒน์ มหาโชคเลิศวัฒนา

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

CASE 2
A 5.3-year-old girl with vaginal bleeding

เด็กหญิงไทย อายุ 5 ปี 4 เดือน ภูมิลำเนา จ.ตรัง

อาการสำคัญ: มีเลือดออกทางช่องคลอด 1 วัน

ประวัติปัจจุบัน: 1 วันก่อน มีเลือดออกทางช่องคลอด มารดาไม่ได้สังเกตว่ามีเต้านมมานานเท่าใด ไม่ได้มีส่วนสูงเพิ่มเร็วในช่วงนี้ ไม่มีอาการปวดศีรษะ ไม่ชัก การมองเห็นปกติ

ประวัติอดีต: ปฏิเสธโรคประจำตัว ไม่ได้ใช้ยาใดเป็นประจำ

ประวัติครอบครัว: บิดาสูง 170 ซม. มารดาสูง 150 ซม.

การตรวจร่างกาย

Measurement: weight 17.6 kg (0 SDS),
height 107 cm (-0.5 SDS)

Heart and lungs: unremarkable

Breasts: Tanner stage II

Abdomen: no palpable mass

Genitalia: Tanner stage I pubic hair, no wound

Skin: tiny café-au-lait spots at left trunk and right thigh

Neurological signs and visual fields: normal

Problem list: sexual precocity

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. **Sex hormones:** FSH <0.1, LH <0.1 mIU/mL, E_2 98 pg/mL
2. **Thyroid function tests:** FT_4 1.1 ng/dL, TSH 3.4 µIU/mL
3. **β-hCG** <1 mIU/mL
4. **X-ray bone age:** 5 years
5. **Pelvic ultrasonography:** enlarged left ovary, measured 2.2 x 1.6 x 2 x 0.52 cm = 3.66 mL with anechoic lesion 1.3 x 1.0 cm, no demonstrated right ovary

การวินิจฉัย

Sexual precocity due to left ovarian cyst

การดำเนินโรคในผู้ป่วยรายนี้ (ตารางที่ 1)

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น simple ovarian cyst จากโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง และได้รับการติดตามอาการ ต่อมาผู้ป่วยมารับการตรวจที่โรงพยาบาลรามาธิบดีเมื่ออายุ 6 ปี เนื่องจากมีเลือดออกทางช่องคลอดอีกครั้ง ตรวจร่างกายพบ Tanner stage II breasts และ bone age 6-7 years ผลการตรวจเพิ่มเติม ดังนี้

- **Sex hormones:** LH 0.12, FSH 0.26 mIU/mL, E_2 <5 pg/mL
- **Tumor markers:** β-hCG <1.2 mIU/mL, AFP 1.5 ng/mL
- **GnRH stimulation test:** blunted LH response to GnRH (ตารางที่ 2)
- **Pelvic ultrasonography:** pubertal shaped uterus, endometrium thickness 2.3 mm, no ovarian cyst

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย medroxyprogesterone acetate (Provera®) รับประทานวันละ 20 มก. หลังจากนั้นอีก 2 เดือนถัดมา ผู้ป่วยยังคงมีเลือดออกทางช่องคลอด จึงให้การรักษาเป็นยาฉีด depot medroxyprogesterone acetate (DMPA)ทุก 6 สัปดาห์ หลังจากนั้นเต้านมยุบลงและไม่มีเลือดออกทางช่องคลอดอีก จึงหยุด DMPA ตอนอายุ 6 ปี 6 เดือน หลังจากนั้นผู้ป่วยไม่มารับการติดตามการรักษา

อายุ 7 ปี 11 เดือน ผู้ป่วยมีเลือดออกทางช่องคลอดอีก ผลการตรวจ pelvic ultrasonography พบ ovarian cyst ข้างซ้าย ขนาด 3.5 x 2.8 ซม. เนื่องจากมีประวัติ recurrent ovarian cyst และตรวจร่างกายพบ café-au-lait spots ทำให้คิดถึง McCune-Albright syndrome (MAS) ผู้ป่วยจึงได้รับการตรวจ bone scan เพื่อหา fibrous dysplasia ผลการตรวจไม่พบ fibrous dysplasia ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย DMPA 150 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

การดำเนินโรคของผู้ป่วยสรุปดังตารางที่ 1

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มีภาวะเป็นสาวก่อนวัย คือมีเต้านมก่อนอายุ 8 ปี ร่วมกับมีเลือดออกทางช่องคลอด (ประจำเดือน) จากการตรวจเลือดพบ suppressed FSH และ LH levels ร่วมกับ elevated E_2 แสดงว่าภาวะเป็นสาวก่อนวัยไม่ได้เกิดจาก hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation (central precocious puberty) จึงน่าจะเป็น peripheral precocious puberty หรือ gonadotropin independent precocious puberty ซึ่งอาจเกิดจากการได้รับ exogenous estrogen หรืออาจเป็น estrogen ที่สร้างจากรังไข่เอง เช่น ovarian cyst หรือจากเนื้องอกที่อวัยวะอื่น ผลการตรวจ pelvic ultrasonography ในผู้ป่วย

ตารางที่ 1: การดำเนินโรคของผู้ป่วย

Parameters	Age (years)				
	6.0	6.2	6.5	7.9	8.0
Weight (kg)	19	19	20.4	23.3	23.8
Height (cm)	113	114	116	123	124
Breast Tanner	II	II-III	I Lt, II Rt	III	III
Vaginal bleeding (days prior to visit)	17	8	No	9	No
Bone age (years)	6-7	-	-	8.8	-
LH (mIU/mL)	0.12	<0.07	-	0.01	0.02
FSH (mIU/mL)	0.26	0.76	-	<0.05	0.18
E_2 (pg/mL)	<5	6	-	152.8	<5
AFP (ng/mL)	1.5	1.5	-	1.2	-
β-hCG (mIU/mL)	<1.2	<1.2	-	<1.2	-
Ultrasonography - Uterus shape	Pubertal	Pubertal	-	Pubertal	Pubertal
- Endometrial thickness (mm)	2.3	-	-	4	2
- Ovarian volume left/right (mL)	0.6/1.3	3.4/2.4	-	17.3/3.6	4/1
- Left ovarian cyst	Not seen	Not seen	-	3.5 x 2.8 cm	1.7 x 1.1 cm
Management	Provera® 20 mg/d	DMPA 150 mg IM q 6 wk	Off DMPA Lost to follow up	DMPA 150 mg IM	DMPA 150 mg IM

ตารางที่ 2: GnRH stimulation test ขณะอายุ 6 ปี

Hormones	Time (min)				
	0	30	60	90	120
LH (mIU/mL)	<0.07	0.28	0.26	0.28	0.31
FSH (mIU/mL)	0.82	5.61	6.56	7.76	9.13
E_2 (pg/mL)	<5	-	-	-	-

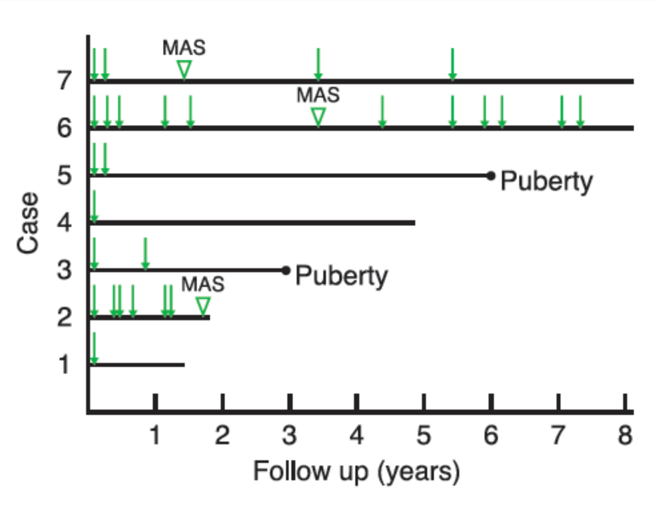
รายนี้ พบ ovarian cyst ซึ่งสาเหตุของ ovarian cyst ในเด็กวัยก่อนเป็นสาว ได้แก่

- Autonomous ovarian follicular cyst
- McCune-Albright syndrome
- Ovarian tumor
- Van Wyk-Grumbach syndrome (profounded long-standing primary hypothyroidism)

ระดับ E_2 ที่สูงในผู้ป่วยที่มี ovarian cyst ทำให้เกิด breakthrough bleeding หรือถ้ามี ruptured ovarian cyst ระดับ E_2 ที่ลดลงอย่างรวดเร็ว ทำให้เกิด withdrawal bleeding ผู้ป่วยจึงมีเลือดออกทางช่องคลอดหลังจากที่มีการเจริญของเต้านมในระยะเวลาไม่นาน[1]

Ovarian cyst อาจเป็นอาการแสดงแรกของ MAS ก่อนที่จะตรวจพบ fibrous dysplasia และ café-au-lait spots ได้[1,2] Rodriguez-Macias KA และคณะ[3] ศึกษาติดตามผู้ป่วยเด็กหญิง 7 รายที่มีภาวะเป็นสาวก่อนวัยจาก ovarian cyst เป็นเวลา 8 ปี โดยที่ผู้ป่วยทุกรายไม่มี fibrous dysplasia และ skin pigmentation เมื่อแรกวินิจฉัย ต่อมาภายหลัง ผู้ป่วย 3 รายได้รับการวินิจฉัยเป็น MAS เนื่องจากตรวจพบ fibrous dysplasia หลังจากติดตามไปเป็นเวลา 15-40 เดือน (รูปที่ 1) ดังนั้น ผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะเป็นสาวก่อนวัยจาก ovarian cyst จึงมีความจำเป็นต้องได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดและตรวจหา fibrous dysplasia เป็นระยะ ซึ่งอาจตรวจพบในภายหลังได้

รูปที่ 1: การศึกษาโดย Rodriguez-Macias KA และคณะ[3] ติดตามผู้ป่วยเด็กหญิง 7 รายที่มีภาวะเป็นสาวก่อนวัยจาก ovarian cyst เป็นเวลา 8 ปี



↓, vaginal bleeding; MAS, McCune-Albright syndrome

MAS เกิดจาก post-zygotic activating mutation ของ *GNAS* gene ทำให้เกิด autonomous hyperfunction ของ endocrine glands หลายชนิด MAS ประกอบด้วยลักษณะสำคัญ 3 ประการ ได้แก่ ภาวะเป็นหนุ่มหรือสาวก่อนวัยแบบ gonadotropin independent, fibrous dysplasia และ café-au-lait marks ที่มีขอบไม่เรียบ[4,5]

ข้อมูลจาก National Institutes of Health (NIH) cohort[4] พบภาวะเป็นสาวก่อนวัยในผู้ป่วยเด็กหญิงที่เป็น MAS ถึงร้อยละ 50 ส่วนเด็กชายพบภาวะเป็นหนุ่มก่อนวัยน้อยมาก แต่อาจมี testicular microlithiasis ได้ถึงร้อยละ 70 นอกจากนี้ในผู้ป่วย MAS เหล่านี้ยังอาจมีความผิดปกติของฮอร์โมนอื่นๆ ได้แก่ renal phosphate wasting จากการเพิ่มขึ้นของ fibroblast growth factor-23 ที่สร้างจาก fibrous dysplasia, hyperthyroidism, growth hormone excess และ Cushing syndrome

การรักษาภาวะเป็นสาวก่อนวัยในผู้ป่วย MAS

การดำเนินโรคและความรุนแรงของ MAS นั้นหลากหลายมาก ผู้ป่วยบางรายอาจมีเลือดออกทางช่องคลอดเป็นๆ หายๆ หลายครั้งหรืออาจมีเพียงเต้านมโตขึ้นเป็นครั้งคราว โดยไม่มีเลือดออกทางช่องคลอด การที่ผู้ป่วยมี estrogen exposure บ่อยครั้ง ทำให้มี advanced bone age อาจส่งผลให้ความสูงสุดท้ายต่ำกว่าศักยภาพทางพันธุกรรม ผู้ป่วยที่มีเลือดออกทางช่องคลอดนานๆ ครั้ง อาจพิจารณารักษาด้วยการสังเกตอาการ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีเลือดออกทางช่องคลอดบ่อยครั้ง ควรพิจารณาให้การรักษาเพื่อหยุดเลือดออกและชะลอ bone age advancement

ยาที่ใช้ ได้แก่ ยาที่มีฤทธิ์ anti-estrogen โดยจำแนกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่

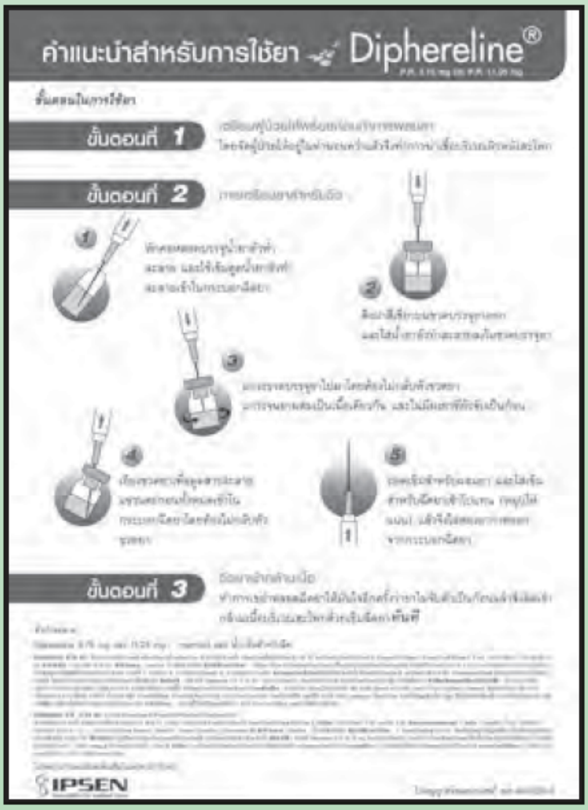
1. **ยับยั้งการสังเคราะห์ estrogen** ได้แก่
   - **Medroxyprogesterone acetate** ออกฤทธิ์ยับยั้ง ovarian steroidogenesis และยับยั้งการหลั่ง FSH ทำให้มี regression ของ cyst แต่ไม่มีผลชะลอ bone age advancement
   - **Aromatase inhibitor** ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ P450aromatase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน androstenedione และ testosterone เป็น estrone และ estradiol ตามลำดับ มี 3 generations ได้แก่
     - 1st generation: testolactone จากการศึกษาหนึ่ง พบว่าช่วยลดเลือดออกทางช่องคลอดในช่วงเวลา 2 ปีแรกเท่านั้น หลังจากปีที่ 3 พบว่ามีเลือดออกทางช่องคลอดเพิ่มขึ้น[6]
     - 2nd generation: fadrozole ไม่ช่วยลดเลือดออกทางช่องคลอด และมีผลข้างเคียง คือกดการทำงานของต่อมหมวกไต[7]
     - 3rd generation ได้แก่ anastrozole และ letrozole พบว่าการให้ anastrozole เป็นเวลา 1 ปี ไม่ช่วยลดเลือดออกทางช่องคลอด อัตราการเพิ่มความสูงและ bone maturation[8] ส่วนการศึกษาของ letrozole พบว่าหลังให้ยาเป็นเวลา 1-3 ปี สามารถลดจำนวนครั้งของการมีเลือดออกทางช่องคลอด อัตราการเพิ่มความสูงและ bone maturation ได้ แต่ในขณะรักษาพบขนาดของรังไข่ใหญ่ขึ้น และมีการกลับเป็นซ้ำของ ovarian cyst ในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูง โดยมีผู้ป่วย 1 รายเกิด ovarian torsion[9]
2. **ยับยั้งการทำงานของ estrogen receptor** ได้แก่
   - **Selective estrogen receptor modulator (SERM)** ได้แก่ tamoxifen
   - **Pure estrogen receptor blocker** ได้แก่ fulvestrant

จากการศึกษาของ Eugster และคณะ[10] พบว่าการให้ tamoxifen เป็นเวลา 1 ปี สามารถลดความถี่ของการมีเลือดออกทางช่องคลอด อัตราการเพิ่มความสูงและ bone maturation ได้ แต่ในขณะรักษาพบว่าขนาดของมดลูกและรังไข่ใหญ่ขึ้น เนื่องจาก tamoxifen มีผล agonist ต่อ endometrium จึงทำให้มีโอกาสเกิด endometrium hyperplasia ส่วนการศึกษาของ fulvestrant พบว่าสามารถลดการมีเลือดออกทางช่องคลอดและ bone maturation ได้เช่นกัน แต่ไม่มีผลในการลดอัตราการเพิ่มความสูง เนื่องจาก fulvestrant ออกฤทธิ์ antagonist เท่านั้น จึงไม่ทำให้ขนาดของมดลูกและรังไข่ใหญ่ขึ้น[11]

จะเห็นได้ว่ายาต่างๆ ที่ใช้รักษาภาวะเป็นสาวก่อนวัยในผู้ป่วย MAS นั้น มีผลการรักษาไม่แน่นอน ข้อมูลเกือบทั้งหมดของยาแต่ละชนิดได้จากการศึกษาไม่กี่การศึกษา และจำนวนผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาก็ไม่มาก ระยะเวลาที่ได้รับยาก็ไม่นาน ฉะนั้น การเลือกใช้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งต้องพิจารณาผลดีผลเสียอย่างรอบคอบ

เอกสารอ้างอิง

1. De Sousa G, Wunsch R, Andler W. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: a report of ten cases and long-term follow-up. Hormones (Athens) 2008;7:170-4.
2. Malchoff CD, Reardon G, MacGillivray DC, Yamase H, Rogol AD, Malchoff DM. An unusual presentation of McCune-Albright syndrome confirmed by an activating mutation of the Gs alpha-subunit from a bone lesion. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:803-6.
3. Rodriguez-Macias KA, Thibaud E, Houang M, Duflos C, Beldjord C, Rappaport R. Follow up of precocious pseudopuberty associated with isolated ovarian follicular cysts. Arch Dis Child 1999;81:53-6.
4. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. Orphanet J Rare Dis 2012;7(Suppl 1):S4.
5. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. Orphanet J Rare Dis 2008;3:12.
6. Feuillan PP, Jones J, Cutler GB Jr. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:647-51.
7. Nunez SB, Calis K, Cutler GB Jr, Jones J, Feuillan PP. Lack of efficacy of fadrozole in treating precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5730-3.
8. Mieszczak J, Lowe ES, Plourde P, Eugster E. The aromatase inhibitor anastrozole is ineffective in the treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2751-4.
9. Feuillan P, Calis K, Hill S, Shawker T, Robey PG, Collins MT. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: A pilot study. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2100-6.
10. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, Jou HC, Pescovitz OH; McCune-Albright Study Group. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. J Pediatr 2003;143:60-6.
11. Sims EK, Garnett S, Guzman F, Paris F, Sultan C, Eugster EA; Fulvestrant McCune-Albright Study Group. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. Int J Pediatr Endocrinol 2012; 2012:26.



เรียบเรียงโดย: • พญ.มนัสวี ก่อวุฒิกุลรังษี
• รศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร • ศ.นพ.พัฒน์ มหาโชคเลิศวัฒนา

CASE 3
A 15-year-old boy with short stature

เด็กชายไทย อายุ 15 ปี ภูมิลำเนา จ. พะเยา

อาการสำคัญ: ตัวเตี้ย

ประวัติปัจจุบัน: ตัวเตี้ยและอ้วนมาตั้งแต่เล็ก ไม่มีอาการปวดศีรษะหรืออาเจียน ไม่มีท้องผูก ไม่มีอาการปัสสาวะบ่อย

ประวัติอดีต: ไม่มีโรคประจำตัว เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 3,200 กรัม ไม่มีภาวะตัวเหลืองหรือน้ำตาลต่ำในเลือดขณะแรกเกิด

ประวัติครอบครัว: บิดาสูง 175 ซม. มารดาสูง 147 ซม. มารดามีประจำเดือนครั้งแรกอายุ 13 ปี

การตรวจร่างกาย

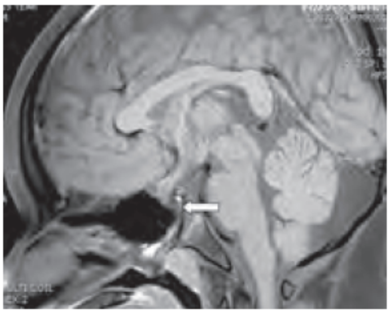
Vital signs: T 36.6°C, PR 80/min, RR 20/min, BP 106/57 mmHg
Measurements: weight 62 kg (+1.7 SDS),
height 144 cm (-3.2 SDS)
Thyroid: no goiter
Neck: acanthosis nigricans
Heart, lungs, abdomen and neurological signs: unremarkable
Genitalia: pubic hair Tanner stage II, testes 8-10 mL, penile length 6 cm
Extremities: no shortening of metacarpal and metatarsal bones
Skin: eczematous rashes over trunk
Problem: short stature

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

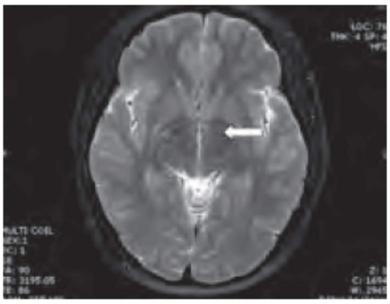
1. **CBC:** WBC 14,100/cumm (N 61, L 31, M 6, Eo 2%), Hct 40%, platelets 329,000/cumm
2. **Blood chemistries:** Na 139, K 3.9, Cl 106, CO_2 23.6 mmol/L, BUN 12, Cr 0.6, Ca 9.4, P 4.5 mg/dL
3. **X-ray bone age:** 14 years, predicted adult height 155 cm
4. **Growth factors:** IGF-1 78 ng/mL, IGFBP-3 2.9 mcg/mL
5. **GH provocative tests:**

Tests	Time (min)			
	0	60	90	120
Clonidine test: GH (ng/mL)	<0.05	0.2	0.1	<0.05
L-dopa test: GH (ng/mL)	-	0.1	0.2	<0.05

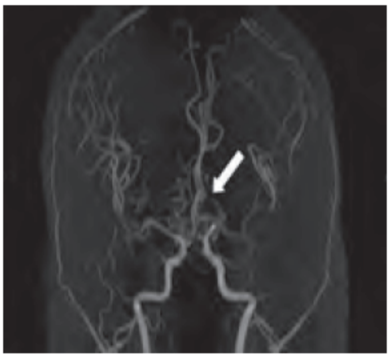
6. **Thyroid function tests:** free T_4 0.9 ng/dL, TSH 1.8 mU/L
7. **Gonadotropins and sex hormone:** LH 2.3, FSH 3.7 mIU/mL, testosterone 166 ng/dL
8. **Prolactin:** 29.6 ng/mL, repeated 33.6 ng/mL
9. **AM cortisol:** 10 mcg/dL
10. **1-mcg ACTH stimulation test:** peak cortisol 24 mcg/dL
11. **MRI brain and pituitary gland:** small-sized pituitary gland, 3 mm in height, normal pituitary bright spot (รูปที่ 1), abnormal blood vessels at basal ganglia (รูปที่ 2)
12. **MRA brain:** stenosis of bilateral supraclinoid internal carotid arteries, M1 segment of right middle cerebral artery and A1 segment of bilateral anterior cerebral arteries, with multiple collateral vessels at suprasellar region and bilateral perimesencephalic cisterns, suggesting moyamoya disease (รูปที่ 3)



รูปที่ 1: MRI brain และ pituitary gland แสดง small-sized pituitary gland



รูปที่ 2: MRI brain แสดง abnormal blood vessels



รูปที่ 3: MRA brain แสดง multiple collateral vessels ซึ่งเข้าได้กับ moyamoya disease

การวินิจฉัย

- Isolated GH deficiency
- Slightly elevated prolactin
- Moyamoya disease

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มีภาวะตัวเตี้ย ซึ่งจากการตรวจ GH provocative tests พบว่ามีระดับ GH ต่ำ ร่วมกับมีระดับ IGF-1 และ IGFBP-3 ต่ำสำหรับช่วงอายุและ pubertal stage โดยไม่พบการขาดฮอร์โมนอื่นจากต่อมใต้สมอง เข้าได้กับภาวะ isolated GH deficiency ซึ่งมีสาเหตุที่เป็นไปได้ดังแสดงในตารางที่ 1 ในผู้ป่วยรายนี้จากการตรวจ MRI brain พบ small-sized pituitary gland และ MRA brain พบลักษณะที่เข้าได้กับ moyamoya disease

ตารางที่ 1: สาเหตุของ isolated GH deficiency

สาเหตุ	
Congenital Developmental abnormalities - Holoprosencephaly - Septo-optic dysplasia Genetic abnormalities - *GH1* gene, *GHRHR* gene	**Acquired** Trauma Tumor Infection Cranial irradiation

Moyamoya disease

เป็น cerebrovascular disease ชนิดหนึ่ง ซึ่งมีลักษณะสำคัญคือมี progressive stenosis ของ supraclinoid internal carotid arteries และแขนงหลอดเลือดที่อยู่ใน circle of Willis ร่วมกับมีการสร้าง collateral vascular network ขึ้นมา[1] การตรวจ angiogram จะพบหลอดเลือดมีลักษณะคล้ายกลุ่มหมอกควัน "puff of smoke" หรือเรียกว่า "moyamoya" ในภาษาญี่ปุ่น[2] ผู้ป่วย moyamoya disease อาจยังไม่แสดงอาการ แต่รายที่มีอาการมักมาด้วยอาการ transient ischemic episodes เช่น hemiparesis, dysarthria, aphasia, seizure, cognitive impairment, visual deficit, syncope โดยอาการเหล่านี้อาจถูกกระตุ้นด้วย hyperventilation[1] ในกรณีที่พบโรคหรือภาวะบางอย่างที่สัมพันธ์กับ moyamoya disease ร่วมด้วย เช่น Down syndrome, neurofibromatosis type 1, cranial irradiation, sickle cell disease จะเรียกว่า moyamoya syndrome

Moyamoya disease และ pituitary dysfunction

MacKenzie et al[3] ได้รายงานผู้ป่วยเด็กชายอายุ 7 ปี มาด้วยตัวเตี้ยและมี micropenis ตรวจพบ GH และ TSH deficiencies ต่อมามีอาการชักและตรวจพบว่าเป็น moyamoya disease นอกจากนี้ Mootha et al[4] รายงานผู้ป่วยเด็ก 2 รายที่มีปัญหาตัวเตี้ยจาก GH deficiency และมี hemiparesis จาก moyamoya disease อีกรายงานหนึ่ง Komiyama et al[5] รายงานผู้ป่วยชายอายุ 29 ปีที่มี basal meningoencephalocele, optic disc anomalies, GH, TSH, ACTH, gonadotropin deficiencies และ central diabetes insipidus ร่วมกับตรวจพบ moyamoya disease อีกรายเป็นผู้ป่วยชายอายุ 16 ปี รายงานโดย Kalina et al[6] มีปัญหา GH deficiency และ undescended testes ร่วมกับ moyamoya disease และ Lin et al[7] รายงานผู้ป่วยชายอายุ 32 ปี มี intracerebral hemorrhage และตรวจพบว่าเป็น moyamoya disease ต่อมามี gynecomastia และ small penis and testes ตรวจเพิ่มเติมพบว่ามี hypogonadotropic hypogonadism, ACTH และ TSH deficiencies

สมมติฐานของการพบ pituitary dysfunction ร่วมกับ moyamoya disease เนื่องจาก pituitary gland อาศัย blood supply จาก superior และ inferior hypophyseal arteries ซึ่งเป็นแขนงของ internal carotid artery เมื่อมีการตีบแคบของหลอดเลือดเหล่านี้ทำให้เกิดการขาดเลือด อาจทำให้เกิด necrosis, scarring และ atrophy ของ pituitary gland ตามมาได้[7] อีกสมมติฐานหนึ่งได้แก่ collateral vascular network ที่พบใน moyamoya disease อาจมีการกดเบียด pituitary gland ทำให้เกิด pituitary dysfunction ได้[3]

นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยชาย moyamoya disease ชาวแอลจีเรียจำนวน 4 รายในครอบครัวเดียวกัน[8] ผู้ป่วยทุกรายมีตัวเตี้ยและ 1 รายตรวจพบภาวะ partial GH deficiency โดยทุกรายมี Sertoli cell dysfunction คือมี inhibin B และ anti-Müllerian hormone ต่ำ ร่วมกับ azoospermia และพบความผิดปกติของอวัยวะอื่นอีกหลายอวัยวะได้แก่ dilated cardiomyopathy, left ventricular enlargement, cataract และ retinal detachment ร่วมด้วย ซึ่งสันนิษฐานว่าภาวะเหล่านี้อาจเกิดจาก contiguous gene syndrome หรือมี mutation ของ transcription factor ที่ควบคุมยีนเหล่านี้

การรักษาในผู้ป่วยรายนี้

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วย recombinant human GH และปรึกษากุมารแพทย์โรคระบบประสาทเรื่อง moyamoya disease เนื่องจากขณะนี้ผู้ป่วยไม่มีอาการของการขาดเลือดจากหลอดเลือดสมอง กุมารแพทย์ระบบประสาทจึงนัดติดตามเป็นระยะ

เอกสารอ้างอิง

1. Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. N Engl J Med 2009;360:1226-37.
2. Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. Lancet Neurol 2008;7:1056-66.
3. MacKenzie CA, Milner RD, Bergvall U, Powell T. Growth failure secondary to moyamoya syndrome. Arch Dis Child 1990;65:232-3.
4. Mootha SL, Riley WJ, Brosnan PG. Hypothalamic-pituitary dysfunction associated with moyamoya disease in children. J Pediatr Endocrinol Metab 1999;12:449-53.
5. Komiyama M, Yasui T, Sakamoto H, Fujita K, Sato T, Ota M, et al. Basal meningoencephalocele, anomaly of optic disc and panhypopituitarism in association with moyamoya disease. Pediatr Neurosurg 2000;33:100-4.
6. Kalina M, Kalina-Faska B, Wojaczynska-Stanek K, Malecka-Tendera E, Marszal E. Growth hormone deficiency associated with moyamoya disease in a 16-year-old boy. Hormones 2004;3:204-7.
7. Lin TJ, Hwang FC, Chiu WT, Lin JW, Tsai SH, Chang CK. Empty sella, hypogonadism and hypopituitarism secondary to moyamoya disease. J Clin Neurosci 2005;12:472-4.
8. Hervé D, Touraine P, Verloes A, Miskinyte S, Krivosic V, Logeart D, et al. A hereditary moya- moya syndrome with multisystemic manifestations. Neurology 2010;75:259-64.

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

CASE 4
An 11-year-old boy with morbid obesity

เด็กชายไทยอายุ 11 ปี ที่อยู่ จ.นครศรีธรรมราช

อาการสำคัญ: อ้วนมากมา 7 ปีร่วมกับนอนกรนเสียงดัง

ประวัติปัจจุบัน: เริ่มอ้วนตั้งแต่อายุ 3 ปี กินเก่งมาก ไม่เลือกกิน ขณะนี้กินอาหารมื้อหลัก 3 มื้อ มื้อละ 6 ทัพพี

อาหารที่ชอบได้แก่ ไก่ทอด หมูทอด ไส้กรอกทอด ข้าวขาหมู ข้าวมันไก่ กินผลไม้ทุกวัน (ส้ม กล้วย มะละกอ) ไม่กินผัก นมรสจืด 1 กล่องต่อวัน น้ำอัดลม 3 วันต่อสัปดาห์ ครั้งละ 1 ขวดหรือกระป๋อง กินขนมซอง 3 ซองต่อวัน กินขนมหวานเป็นขนมไทยทุกวัน

กิจวัตรประจำวัน: ดูโทรทัศน์ทุกคืนดูไปกินขนมไป วันหยุดเล่นเกมในร้าน 4 ชม.ต่อวัน เล่นฟุตบอลทุกวัน ใช้เวลา ½-1 ชม. ต่อวัน

มีประวัตินอนกรนทุกคืนมา 1 ปี มีช่วงหยุดหายใจ ไม่เคยตื่นกลางคืนแต่ชอบหลับกลางวัน แพทย์ที่รพ.มหาราชเคยให้ใส่ CPAP แต่ไม่ใส่เพราะนอนไม่สบาย มีปวดเข่าและเท้าทั้งสองข้างด้วย

ประวัติครอบครัว: บุตรคนเดียว ครอบครัวมี 3 คน บิดาอ้วน น้ำหนัก 73 กก. มารดาอ้วน น้ำหนัก 70 กก. มารดาเป็นเบาหวานมา 10 ปี รักษาด้วย

ยาฉีด (มารดามีพี่น้อง 4 คนเป็นเบาหวานทุกคนเมื่ออายุ 30-40 ปี) เรียนชั้นป.3 สอบได้ที่ 14/15 ไม่ค่อยได้ไปเรียนเพราะนั่งเก้าอี้ไม่ได้ เคยตรวจ IQ = 72

การตรวจร่างกาย

Vital signs: T 37.5°C, PR 90/min, BP 128/60 mmHg, RR 28/min
Measurement: Wt 140 kg (>P97), Ht 154 cm (>P97), waist circumference 141 cm
HEENT: tonsils enlarged 3+
Skin: acanthosis nigricans
Heart and lungs: normal
Abdomen: round contour, soft, not tender, no hepatosplenomegaly
Extremities: genu varus

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. **CBC:** Hct 49%, WBC 15,000 cell/cu.mm., PMN 64, L 36%, Plt 314,000 cell/cu.mm.
2. **Lipid profile:** cholesterol 140, triglyceride 72, HDL-C 31.6, LDL-C 95.1 mg/dL
3. **FBS** 107 mg/dL
4. **Insulin** 35 μIU/mL
5. **Liver function test:** AST 16, ALT 14 U/L, albumin 3.7 g/dL

Problem lists

1. Morbid obesity
2. Risk of type 2 DM: impaired fasting glucose, insulin resistance
3. Obstructive sleep apnea

การวินิจฉัย

Morbid obesity with insulin resistance and metabolic syndrome

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาเรื่องพฤติกรรมการกินอาหารที่มากเกินความต้องการและการทำกิจวัตรประจำวันที่ไม่มีการเคลื่อนไหวร่างกายจนเกิดภาวะอ้วนมากและมีภาวะแทรกซ้อนตามมาจากภาวะอ้วนมากทั้งเบาหวานชนิดที่ 2 และการอุดกั้นของทางเดินหายใจ (obstructive sleep apnea) การตรวจเลือดพบว่ามี impaired fasting glucose และ hyperinsulinemia แล้ว ซึ่งเป็นการเตือนว่ากำลังจะเป็นเบาหวาน (pre-diabetes) ประวัติครอบครัวทางมารดาเป็นเบาหวานทุกคนที่อายุประมาณ 30-40 ปี ผู้ป่วยรายนี้จึงมีความเสี่ยงสูงมากที่จะเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ตามมา และควรระวังภาวะ metabolic syndrome ไว้ด้วยถึงแม้ว่าระดับไขมันในเลือดยังอยู่ในเกณฑ์ปกติก็ตาม

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะอ้วนมีการใช้ parameter หลายแบบ ทั้ง weight-for-height, body mass index (BMI), waist/hip ratio, waist/height ratio ซึ่งมีตัวเลขที่แตกต่างกันบ้าง อย่างไรก็ตาม ในรายที่อ้วนชัดเจน การใช้วิธีไหนก็ไม่แตกต่างกันมากนัก ในประเทศไทยการใช้ BMI ยังมีข้อจำกัดในเด็กเนื่องจากไม่มีค่ามาตรฐาน ผู้ป่วยรายนี้มีภาวะอ้วนมากคำนวณ weight-for-height ได้เท่ากับ 333% (น้ำหนักมาตรฐานสำหรับความสูง 154 ซม.เท่ากับ 42 กก.) ค่า weight-for-height ที่มากกว่า 140% เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะอ้วน (obesity) แต่ถ้ามากกว่า 200% เข้าได้กับภาวะอ้วนที่มีภาวะแทรกซ้อน (morbid obesity) แล้ว[1,2] ส่วนการใช้ค่า BMI ถ้ามากกว่า 30-35 กก./ตร.ม. ถือว่ามี morbid obesity เช่นกัน ผู้ป่วยรายนี้คำนวณ BMI ได้เท่ากับ 59 กก./ตร.ม. การดูแลเด็กและวัยรุ่นที่มีภาวะ morbid obesity ที่แนะนำโดยชมรมโภชนาการเด็กแห่งประเทศไทย[1] แสดงไว้ในแผนภูมิที่ 1

แผนภูมิที่ 1: การดูแลเด็กและวัยรุ่นที่มีภาวะ morbid obesity ที่แนะนำโดยชมรมโภชนาการเด็กแห่งประเทศไทย[1]

ในผู้ใหญ่ปัจจุบันมีการนำค่าของเส้นรอบเอวที่เทียบกับความสูง (waist/height ratio ค่าปกติ น้อยกว่า 0.5) มาเป็นดัชนีช่วยบอกภาวะอ้วน พบว่าค่าที่ยิ่งมากกว่า 0.5 เท่าไร ก็ยิ่งมีความสัมพันธ์และเป็นดัชนีบ่งชี้ถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด cardiometabolic disease มากขึ้นและเป็นค่าที่มีความสัมพันธ์ดีกว่าค่า BMI และรอบเอว (ในผู้ชาย มากกว่า 90 ซม. ในผู้หญิง มากกว่า 80 ซม.)[3,4] การคำนวณ waist/height ratio ในรายนี้มีค่ามากกว่า 0.5 ฉะนั้นไม่ว่าจะใช้เกณฑ์ใดก็ตาม เด็กรายนี้มีความเสี่ยงสูงมากที่จะเกิดทั้งโรคเบาหวาน ไขมันสูงในเลือด กระดูกเข่าเสื่อม non-alcoholic fatty liver disease และ cardiometabolic disease ในวัยผู้ใหญ่

ในรายนี้ได้รับการตรวจเพิ่มเติม คือ HbA1c 6.9% และทำ oral glucose tolerance test ได้ผลดังตารางที่ 1 พบว่าค่าสูงสุดของน้ำตาลในเลือด มากกว่า 200 มก./ดล. และระดับอินซูลินในเลือด มากกว่า 150 มิลลิยูนิต/ลิตร เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะ insulin resistance (เกณฑ์การวินิจฉัย insulin resistance คือ ระดับอินซูลินในเลือดที่นาทีที่ 0 มากกว่า 15 มิลลิยูนิต/ลิตร หรือระดับอินซูลินในเลือดที่มีค่าสูงที่สุด มากกว่า 150 มิลลิยูนิต/ลิตร หรือ ระดับอินซูลินในเลือดที่นาทีที่ 120 มากกว่า 75 มิลลิยูนิต/ลิตร)[5]

ตารางที่ 1: ผลการทดสอบ oral glucose tolerance test ในผู้ป่วยเด็กรายนี้

นาทีที่	ระดับน้ำตาลในเลือด (มก./ดล.)	ระดับอินซูลินในเลือด (มิลลิยูนิต/ลิตร)
0	106	35
60	218	148
90	203	164
120	165	156

การติดตามผู้ป่วย

ได้เริ่มการรักษาผู้ป่วยรายนี้ด้วยการปรับพฤติกรรมการกินอาหารเป็น hypocaloric balanced diet โดยลดปริมาณแคลอรี ปรับชนิดของอาหาร ลดของทอด ลดอาหารว่างและอาหารหวานลง โดยอยู่ภายใต้การดูแลของหน่วยโภชนาการเด็ก เพิ่มกิจกรรมที่ต้องใช้พลังงาน เพิ่มการออกกำลังกาย และให้ยา metformin (500 มก.) รับประทานวันละ 2 ครั้ง ในระยะ 2 เดือนหลังการรักษา น้ำหนักลดลงเพียง 3-4 กก. เท่านั้น หลังจากนั้นความร่วมมือลดลง น้ำหนักตัวกลับเพิ่มขึ้นอีก 8 กก. เป็น 146 กก. และเกิดภาวะหายใจหอบเหนื่อยและไม่รู้สึกตัว ผู้ป่วยถูกนำส่งโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช การตรวจเลือดพบ plasma glucose 655, BUN 9, Cr 1.4 mg/dL, Na 138, K 4.6, Cl 105, CO_2 4.5 mmol/L และ positive ketone ทั้งในเลือดและปัสสาวะ ได้รับการวินิจฉัยเป็น diabetic ketoacidosis (DKA) และส่งต่อมาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ การตรวจเลือด HbA1c 13.3% ผู้ป่วยได้รับการรักษาจนภาวะ DKA ดีขึ้นและได้รับการรักษาด้วย Mixtard® 30 ยูนิต ก่อนอาหารเช้า 20 ยูนิต ก่อนอาหารเย็น ขณะอยู่โรงพยาบาลสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี แต่เมื่อกลับบ้าน ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมเรื่องการกินอาหารได้ ฉีดยาอินซูลินไม่สม่ำเสมอ น้ำหนักเพิ่มขึ้นอีก 8 กก. การตรวจไขมันในเลือดพบระดับ cholesterol 174, triglyceride 157, HDL-C 28.6, LDL-C 120.2 mg/dL ใช้เวลารักษานานกว่า 1 ปี ยังไม่ได้ผล จึงพิจารณาใช้การผ่าตัด bariatric surgery ซึ่งต้องพิจารณาร่วมกันอย่างรอบคอบตามข้อบ่งชี้[6-9] (ตารางที่ 2) ถึงแม้ผู้ป่วยมีอายุเพียง 11 ปี แต่ผลการรักษาที่ผ่านมาไม่ดีเท่าที่ควรร่วมกับมีภาวะแทรกซ้อนหลายอย่าง ซึ่งหากไม่ได้รับการผ่าตัดอาจมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงตามมาได้ หลังจากทีมการรักษาได้พูดคุยกับผู้ปกครองถึงผลดีและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นรวมทั้งข้อควรระวังต่างๆ แล้ว ผู้ปกครองเห็นด้วยกับการผ่าตัด จึงทำการผ่าตัด laparoscopic sleeve gastrectomy หลังผ่าตัดไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆ หน่วยโภชนวิทยาได้ปรับการให้อาหารเป็น step 2 hypocaloric balanced diet หลังผ่าตัดน้ำหนักลดลง 13 กก.ในเดือนแรก ยังคงได้รับการฉีดอินซูลินวันละ 2 ครั้ง และสามารถปรับลดลงได้ตามระดับน้ำตาลในเลือด การตรวจเลือดในอีก 3 เดือนต่อมาพบว่า HbA1c 6.4%, cholesterol 155, triglyceride 88, HDL-C 34.8, LDL-C 101.4 mg/dL สามารถหยุดยาฉีดอินซูลินได้ 1 ปีหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยปรับตัวได้ดี กินอาหารน้อยลงกว่าเดิมมาก การตรวจเลือดประเมินการได้รับ micronutrient ต่างๆ (เช่น copper, zinc, magnesium, calcium, phosphorus) อยู่ในเกณฑ์ปกติ ความสูงเพิ่มขึ้นเป็น 158 ซม. น้ำหนักลดลงเหลือ 98 กก. BMI 39.3 กก./ตร.ม.

กลไกที่ทำให้น้ำหนักลดลงภายหลังการผ่าตัด sleeve gastrectomy แสดงในตารางที่ 3 ส่วนรูปร่างของผู้ป่วยก่อนและหลังผ่าตัดแสดงในรูปที่ 1

รูปที่ 1: (ซ้าย) ผู้ป่วยก่อนผ่าตัด น้ำหนัก 148 กก. (ขวา) ผู้ป่วยหลังผ่าตัด น้ำหนัก 98 กก.

ตารางที่ 2: ข้อบ่งชี้ของการทำ bariatric surgery

1. Morbid obesity: BMI >40 kg/m^2 หรือ >35 kg/m^2 ที่มีภาวะแทรกซ้อน
2. อายุ 16-65 ปี (ควรมากกว่า 13 ปี)
3. มีหลักฐานว่าการควบคุมน้ำหนักด้วยวิธีอื่นที่ผ่านมาไม่ได้ผล
4. ได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาเป็นอย่างดีและยอมรับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น
5. จะปรับพฤติกรรมให้เหมาะสมอย่างต่อเนื่อง
6. ได้รับการสนับสนุนจากครอบครัว
7. ไม่เป็นโรคทางจิตหรือโรคซึมเศร้ารุนแรงที่ไม่ได้รักษา

ตารางที่ 3: สมมุติฐานของกลไกที่ทำให้น้ำหนักลดลงภายหลังการผ่าตัด sleeve gastrectomy[6-9]

1. Mechanism: change in insulin sensitivity
2. Weight loss hypothesis: insulin sensitizing hormone adiponectin (decreased fat mass)
3. Ghrelin hypothesis: ghrelin secretion
4. Lower intestinal hypothesis: nutrient stimulation of L cell peptide (GLP-1, PYY)
5. Upper intestinal hypothesis: activate fatty acid-stimulated insulin sensitizing pathway, expression of enzymes for gluconeogenesis

เอกสารอ้างอิง

1. ชมรมโภชนาการเด็กแห่งประเทศไทย.
2. Martínez-Costa C, Núñez F, Montal A, Brines J. Relationship between childhood obesity cut-offs and metabolic and vascular comorbidities: comparative analysis of three growth standards. J Hum Nutr Diet 2013 Jun 27. doi:10.1111/jhn.12140.
3. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2012;13:275-86.
4. Mokha JS, Srinivasan SR, DasMahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J, et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: The Bogalusa Heart Study. BMC Pediatrics 2010;10:73.
5. Mizokami-Stout K, Cree-Green M, Nadeau KJ. Insulin resistance in type 2 diabetic youth. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2012;19:255-62.
6. Till HK, Muensterer O, Keller A, Körner A, Blueher S, Merkle R, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy achieves substantial weight loss in an adolescent girl with morbid obesity. Eur J Pediatr Surg 2008;18:47-9.
7. Xanthakos SA. Bariatric surgery for extreme adolescent obesity: indications, outcomes, and physiologic effects on the gut-brain axis. Pathophysiology 2008;15:135-46.
8. Baltasar A, Serra C, Bou R, Bengochea M, Andreo L. Sleeve gastrectomy in a 10-year-old child. Obes Surg 2008;18:733-6.
9. Black JA, White B, Viner RM, Simmons RK. Bariatric surgery for obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2013;14:634-44.