

## A 1-MONTH-OLD FEMALE INFANT WITH DROWSINESS AND CONVULSION

นิพนธ์โดย พญ.วิภา วรัญญวงค์ และ ศ.พญ.ธนินี สหกิจรุ่งเรือง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

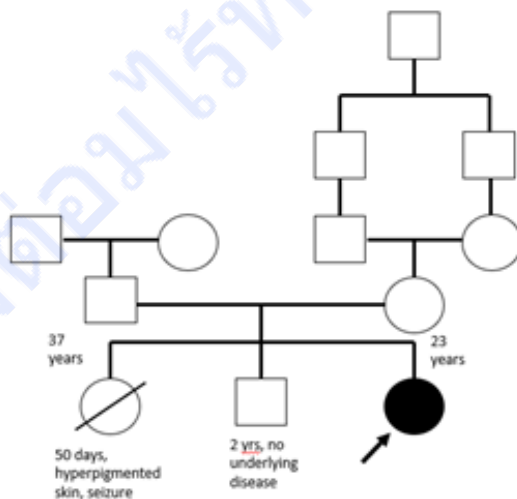
เรียบเรียงโดย ศ.พญ.อวยพร ปะนะมณฑา และ ศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร

ทารกเพศหญิง อายุ 1 เดือน ภูมิลำเนา จังหวัดกระบี่

อาการสำคัญ: ซึมและชัก 4 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: น้ำหนักแรกเกิด 2,860 กรัม มีน้ำตาลต่ำในเลือดช่วงแรกเกิด ได้รับการรักษาด้วยสารน้ำที่มีน้ำตาลทางหลอดเลือดดำ นอนโรงพยาบาล 3 วัน กินนมแม่และนมผสมทุก 1-2 ชั่วโมง ดูดนมได้ปกติ ไม่มีอาเจียน ปัสสาวะวันละ 8-10 ครั้ง แต่น้ำหนักขึ้นน้อย 4 วันก่อนมาโรงพยาบาล (อายุ 1 เดือน 6 วัน) อาเจียน 8 ครั้ง เกร็งทั้งตัว 3 ครั้ง ไม่มีไข้ ไม่มีประวัติบาดเจ็บบริเวณศีรษะ 4 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ซึมลงมาก ไปโรงพยาบาลใกล้บ้าน ตรวจพบ blood glucose 9, BUN 22, Cr 0.35 mg/dL, Na 111, K 7.4, Cl 85, CO<sub>2</sub> 13 mmol/L จึงส่งตัวมารักษาต่อ

ประวัติครอบครัว: มีประวัติแต่งงานในเครือญาติ (ตาและยายเป็นลูกพี่ลูกน้องกัน) ปฏิเสธประวัติอวัยวะเพศกำกวมในครอบครัว บิดาอายุ 37 ปี มารดาอายุ 23 ปี ปฏิเสธโรคประจำตัว พี่สาวเสียชีวิตตอนอายุ 50 วัน มีลักษณะผิวสีเข้มและชัก พี่ชายอายุ 2 ปี แข็งแรงดี (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 พงศาวลีของผู้ป่วย

### การตรวจร่างกาย

**General appearance:** drowsiness, no dysmorphic features

**Vital signs:** T 38.1°C, BP 69/30 mmHg, HR 136/min, RR 40/min

**Body weight:** 2,290 g

**Skin:** marked skin and mucosal hyperpigmentation especially at lips, nipples and umbilicus (รูปที่ 2)

**Heart:** normal S1 S2, no murmur

**Abdomen:** no palpable mass

**Genitalia:** female genitalia, no clitoromegaly, no posterior labial fusion, normal urethral and vaginal openings with round and firm masses, diameter 0.5 cm at both inguinal areas



รูปที่ 2 ลักษณะ hyperpigmentation ทั่วไป และอวัยวะเพศของผู้ป่วย

### Problem list

1. Clinical signs of primary adrenal insufficiency (poor weight gain, mucosal pigmentation, vomiting with severe dehydration, hypoglycemia, hyponatremia, hyperkalemia and metabolic acidosis)
2. History of sudden infant death in sibling and history of consanguinity

### การดูแลรักษาเบื้องต้น

- EKG 12 leads: no tall peak T, presence of P wave, normal QRS complex
- 0.9% NaCl 20 mL/kg IV drip in 1 hour
- 10% D/W 6 mL (2 mL/kg) IV slowly push 2 doses then 10% D/N/5 rate 16 mL/h (maintenance + 6% deficit)
- 10% calcium gluconate 2.5 mL IV drip in 5 min
- 7.5% NaHCO<sub>3</sub> 2.5 mL + NSS 2.5 mL IV drip in 10 min
- Kalimate 2.5 g + 20% sorbitol 2.5 mL feed every 6 h

- Ventolin 0.3 mL + NSS 3 mL nebule stat then every 4 h
- 3% NaCl 4.5 mL (2 mL/kg) IV drip in 1 h
- Hydrocortisone 17 mg (100 mg/m<sup>2</sup>) IV stat then 4.5 mg IV every 6 h
- Cefotaxime 170 mg IV q 8 h (200 mg/kg/day)

#### การตรวจเพิ่มเติมหลังการรักษาเบื้องต้น

1. **Blood chemistries:** glucose 66, BUN 5, Cr 0.19 mg/dL, Na 141, K 5, Cl 107, CO<sub>2</sub> 19 mmol/L
2. **CBC:** Hb 9.9 g/dL, Hct 30.4%, WBC 13,720/cu mm (N 49%, L 51%), platelets 723,000/cu mm
3. **Hemoculture:** no growth
4. **Hormones:** 17-OHP 13 ng/dL (40-200), ACTH >2,000 pg/mL (6-48), cortisol 2.1 mcg/dL, DHEAS <15 mcg/dL, FSH 14, LH 3 IU/L, testosterone <2.4 ng/dL
5. **Karyotype:** 46,XY
6. **Ultrasonography of abdomen:** enlarged bilateral adrenal glands, undetectable uterus and both ovaries, small-sized bilateral inguinal testes, suggestive of congenital adrenal hyperplasia
7. **Whole exome sequencing:** STAR(NM\_000349.3):c.719delC (p.Thr240SerfsTer81) rs1171152008

#### วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการ อาเจียน ขาดน้ำรุนแรง ชัก และน้ำหนักลดมาก ตรวจร่างกายพบลักษณะผิวและเยื่อหุ้มมีสีคล้ำ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบน้ำตาลต่ำในเลือดและสมดุลเกลือแร่ผิดปกติ คือ hyponatremia, hyperkalemia และ metabolic acidosis ทำให้คิดถึงภาวะ primary adrenal insufficiency with salt-losing crisis โดยสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดในวัยทารก คือ congenital adrenal hyperplasia (CAH) สาเหตุอื่นๆ ที่รองลงมา คือ adrenal hypoplasia congenita, adrenal destruction, ACTH insensitivity และ autoimmunity

การรักษาเบื้องต้นนอกจาก fluid resuscitation, dextrose, electrolytes correction และ empirical antibiotics ในผู้ป่วยที่สงสัย adrenal crisis ต้องให้ hydrocortisone ขนาด 50-100 mg/m<sup>2</sup> IV bolus ตามด้วย 50-100 mg/m<sup>2</sup>/day แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง และเก็บเลือดส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรค (ควรเก็บระดับฮอร์โมนต่างๆ ก่อนการให้ hydrocortisone) เลือดที่ส่งตรวจ ได้แก่ karyotype, genetic analysis, serum cortisol, ACTH และ steroid precursors ต่างๆ หากสงสัย CAH โดยไม่ต้องทำ standard dose ACTH stimulation test เนื่องจากผู้ป่วยอยู่ในภาวะ adrenal crisis

จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับ serum cortisol ต่ำ (ขณะที่มี severe stress) และ ACTH สูงมาก เข้าได้กับ primary adrenal insufficiency ส่วนระดับ 17-OHP, testosterone และ DHEAS มีค่าต่ำมาก

ร่วมกับผล karyotype เป็น 46,XY ในขณะที่มีอวัยวะเพศลักษณะเป็น phenotypic female และคลำได้ก้อนที่บริเวณขาหนีบทั้งสองข้าง จึงทำให้คิดถึงภาวะ steroidogenesis defect ที่ involve ทั้ง adrenal และ gonad ได้แก่ StAR deficiency, P450scc deficiency และ 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency หรือ SF-1 defect ผลตรวจ ultrasonography พบต่อมหมวกไตมีขนาดโตทั้งสองข้าง ซึ่งสนับสนุนการวินิจฉัย congenital lipid adrenal hyperplasia (CLAH) มากที่สุด ซึ่งผล whole exome sequencing ยืนยันพบการกลายพันธุ์ของ STAR gene

### การวินิจฉัย

Congenital lipid adrenal hyperplasia (CLAH) due to STAR variant

### การรักษาและการดำเนินโรค

ผู้ป่วย CLAH ต้องได้รับ glucocorticoid และ mineralocorticoid replacement ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ ในช่วงที่ผ่านพ้นจาก adrenal crisis ได้รับ hydrocortisone (10) ¼ เม็ด กินทุก 8 ชั่วโมง และ fludrocortisone (0.1) 1.5 เม็ด วันละครั้ง ร่วมกับ NaCl tab นอกจากนี้ ผู้ปกครองควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการวินิจฉัย การดูแลรักษาในระยะยาว และ family support ในด้านการเลี้ยงดู ซึ่งควรมีทีมจิตแพทย์เด็กร่วมให้คำแนะนำในเรื่อง psychosexual education และให้การ counseling ในระยะยาว ควรปรึกษากุมารศัลยแพทย์สำหรับ gonadectomy กุมารแพทย์ต่อมไร้ท่อควรแนะนำความจำเป็นของการติดตามการรักษาและรับประทานยาต่อเนื่อง รวมถึง prognosis ของโรค

### Congenital lipid adrenal hyperplasia (CLAH) due to STAR variant

Steroidogenic acute regulatory (StAR) protein มีความสำคัญในการนำ cholesterol จาก outer เข้าสู่ inner mitochondrial membrane โดยมี cholesterol side chain cleavage enzyme (P450scc) ช่วยเปลี่ยนเป็น pregnenolone ความผิดปกติของ StAR protein เป็นสาเหตุหลักทำให้เกิด CLAH ผู้ป่วย classic CLAH จะมีความผิดปกติของกระบวนการ steroidogenesis ทำให้สร้าง steroid hormones ไม่ได้ทั้ง cortisol, aldosterone และ sex steroids ในรายที่เป็น classic form (มี mutation ที่รุนแรง) ผู้ป่วยมักมีอวัยวะเพศเป็นหญิงทั้ง 46,XX และ 46,XY และมีต่อมหมวกไตขนาดใหญ่ ในขณะที่ผู้ป่วย non-classic CLAH ที่ StAR protein ยังคงทำหน้าที่ได้บางส่วน (partial loss-of-function) จะแสดงอาการช้ากว่าและความรุนแรงน้อยกว่า classic CLAH เช่น ผู้ป่วย 46,XY ยังคงมีอวัยวะเพศชาย (อาจพบ mild undervirilization) และมักไม่พบลักษณะของต่อมหมวกไตโต

Pathophysiology ของโรค สามารถอธิบายได้จาก two-hit model โดย first hit คือ STAR gene mutation ทำให้สูญเสีย StAR-dependent steroidogenesis ที่ต่อมหมวกไตและต่อมเพศ แต่ยังคงมี StAR-independent mechanism ที่สามารถ drive steroidogenesis ให้ดำเนินต่อไปได้ ซึ่งอธิบายสาเหตุที่ผู้ป่วยบาง

รายยังสามารถมีชีวิตรอดโดยไม่ได้รับการรักษาเป็นเวลาหลายเดือน แต่ steroid hormones ที่สร้างได้มีปริมาณไม่มากพอที่จะลดระดับ ACTH ทำให้มีการสะสมของ cholesterol ester ในต่อมหมวกไตชั้นนอกและทำลายเซลล์ในที่สุด (second hit) ซึ่งในท้ายที่สุดจะสูญเสียความสามารถในกระบวนการ steroidogenesis โดยสมบูรณ์ เนื่องจากรังไข่ของผู้ป่วย 46,XX จะสร้าง steroid hormones เมื่อเข้าสู่วัยรุ่น จึงเกิด second hit ได้ช้ากว่าผู้ป่วยที่มีโครโมโซม 46,XY ทำให้ผู้ป่วยเด็กหญิงสามารถมี spontaneous breast development และ uterine bleeding ได้ แต่ในระยะยาว การทำงานของรังไข่จะค่อยๆ สูญเสียไป จึงต้องติดตามผู้ป่วยเป็นระยะ

### บรรณานุกรม

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364-89.
2. Clark BJ, Stocco DM. Expression of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein: a novel LH-induced mitochondrial protein required for the acute regulation of steroidogenesis in mouse Leydig tumor cells. *Endocr Res* 1995;21:243-57.
3. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF 3rd, Miller WL, International Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia Consortium. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;335:1870-8.
4. Sahakitrungruang T, Soccio RE, Lang-Muritano M, et al. Clinical, genetic, and functional characterization of four patients carrying partial loss-of-function mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR). *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3352-9.
5. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011;32:81-151.