

AN 11-YEAR-OLD GIRL WITH PROGRESSIVE VIRILIZATION

นิพนธ์โดย อ.พญ.ณัฐกานต์ นำศรีสกุลรัตน์ และ ศ.พญ.ธนินี สหกิจรุ่งเรือง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เรียบเรียงโดย ศ.พญ.อวยพร ปะนะมณฑา และ ศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร

เด็กหญิง อายุ 11 ปี ภูมิลำเนา จังหวัดระนอง

อาการสำคัญ: อวัยวะเพศขยายขนาดใหญ่ขึ้นคล้ายองคชาต ตั้งแต่อายุ 10 ปี

ประวัติปัจจุบัน: มารดาเป็นผู้ดูแลตั้งแต่เล็ก เลี้ยงแบบเด็กหญิง มีพฤติกรรมและลักษณะนิสัยแบบเด็กหญิง อายุ 2 ปี มารดาคำได้ว่าก่อนที่ขาหนีบทั้งสองข้าง แพทย์สงสัยไส้เลื่อน แต่ไม่ได้ตรวจรักษาเพิ่มเติม อายุ 7 ปี มารดาสังเกตว่าผู้ป่วยมีช่องคลอดเล็กผิดปกติ อายุ 8 ปี มาพบแพทย์ที่รพ.จุฬาฯ ด้วยเรื่องช่องคลอดเล็ก ตรวจพบความผิดปกติ จึงติดตามอาการเป็นระยะ อายุ 10 ปี อวัยวะเพศของผู้ป่วยมีขนาดใหญ่ขึ้นเรื่อยๆ และยื่นยาวออกคล้ายองคชาตร่วมกับมีเสียงแตก

ประวัติอดีต: เกิดครบกำหนดโดยการผ่าคลอด น้ำหนักแรกเกิด 3,000 กรัม ไม่มีภาวะแทรกซ้อน อวัยวะเพศแรกเกิดเป็นหญิง

ประวัติครอบครัว: ปฏิเสธประวัติแต่งงานในเครือญาติ มารดาปฏิเสธการใช้ฮอร์โมนหรือสมุนไพรระหว่างที่ตั้งครรภ์

การตรวจร่างกายขณะอายุ 8 ปี (first visit)

General appearance: no dysmorphic features

Measurements: height 128 cm (0.07 SDS), weight 26 kg (0.08 SDS)

Vital signs: T 36.6°C, PR 72/min, BP 107/58 mmHg (<P90)

Skin: no hyperpigmentation, no acne, no hirsutism

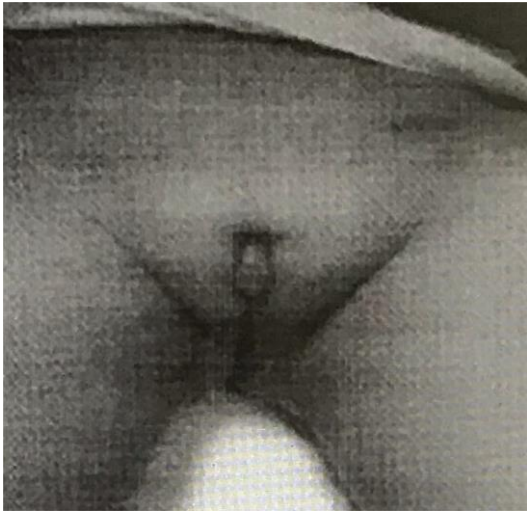
Heart & lungs: normal

Abdomen: soft, no mass, no hepatosplenomegaly

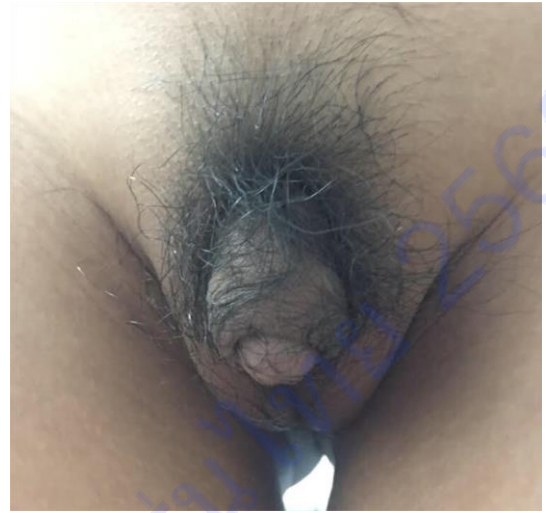
Breasts: Tanner stage I

Genitalia ขณะอายุ 8 ปี (รูปที่ 1): phallus length 1.5 cm, width 1 cm; palpable masses, sized 1.5 cm at left groin and 1 cm at right groin, rubbery consistency, smooth surface, movable, not tender; no scrotalization of labia majora, no posterior labial fusion, urogenital slit 1 cm, pubic hair Tanner stage I

Genitalia ขณะอายุ 11 ปี (รูปที่ 2): phallus 4 x 1.5 cm, right gonad 1 mL, left gonad 2 mL, pubic hair Tanner stage III



รูปที่ 1 Genitalia ของผู้ป่วยขณะอายุ 8 ปี



รูปที่ 2 Genitalia ของผู้ป่วยขณะอายุ 11 ปี

การตรวจเพิ่มเติมขณะอายุ 8 ปี

1. **Electrolytes:** Na 136, K 3.9, Cl 105, CO₂ 24 mmol/L
2. **Karyotype:** 46,XY
3. **Ultrasonography of pelvis and inguinal areas:** undescended left testis located at internal inguinal ring; unidentified right testis, uterus and ovaries
4. **hCG stimulation test (1,500 IU of IM hCG for 3 days)**

Hormones	Pre-hCG	Post-hCG
Testosterone (ng/dL)	<2.4	<2.4
Dihydrotestosterone (ng/dL)	47.7	39.9
FSH (IU/L)	4.5	-
LH (IU/L)	<0.1	-

5. **250-mcg ACTH stimulation test**

Hormones	0 min	40 min
Cortisol (mcg/dL)	7.7	19.3
17-hydroxyprogesterone (ng/dL)	12	57
Progesterone (ng/dL)	12.6	31.4
Dehydroepiandrosterone sulfate (mcg/dL)	33.3	-

6. **Genitogram:** urogenital sinus with vaginal opening at bulbous portion of hypospadias, male-type urethra
7. **Laparoscopic diagnosis:** left testis at left internal inguinal ring, no Mullerian remnants seen
8. **hCG stimulation test (1,500 IU of IM hCG for 3 days) (ขณะอายุ 9 ปี)**

Hormones	Pre-hCG	Post-hCG
Testosterone, T (ng/dL)	48	56
Dihydrotestosterone, DHT (ng/dL)	5	7
Androstenedione, A (ng/dL)	31	64
T : DHT	9.6	8.0
T : A	1.55	0.87

Problem list

46,XY DSD with progressive virilization during pubertal period

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มีอวัยวะเพศกำกวม และ karyotype เป็น 46,XY จึงต้องวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่ม 46,XY disorders of sex development (DSD) โดยจากการตรวจ hCG stimulation test ขณะอายุ 8 ปี พบว่ามี impaired testosterone production แต่การเปลี่ยน testosterone เป็น dihydrotestosterone (DHT) เกิดขึ้นได้ จึงคิดถึงโรคในกลุ่ม disorders of testicular development หรือ disorders of testosterone biosynthesis มากกว่า disorders of androgen action

จากการตรวจร่างกายไม่พบ hypertension ผล electrolytes ไม่พบ hypernatremia หรือ hypokalemia ร่วมกับ 250-mcg ACTH stimulation test พบ normal cortisol response, normal 17-hydroxyprogesterone, progesterone และ dehydroepiandrosterone sulfate levels จึงไม่คิดถึงความผิดปกติของ testosterone biosynthetic enzymes ที่ share pathway เดียวกับ cortisol synthesis เช่น 17-hydroxylase deficiency

ผลตรวจขณะอายุ 8 ปี สามารถ differential diagnosis โรคได้ดังนี้

1. Leydig cells hypoplasia
2. Partial gonadal dysgenesis
3. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) type 3 deficiency

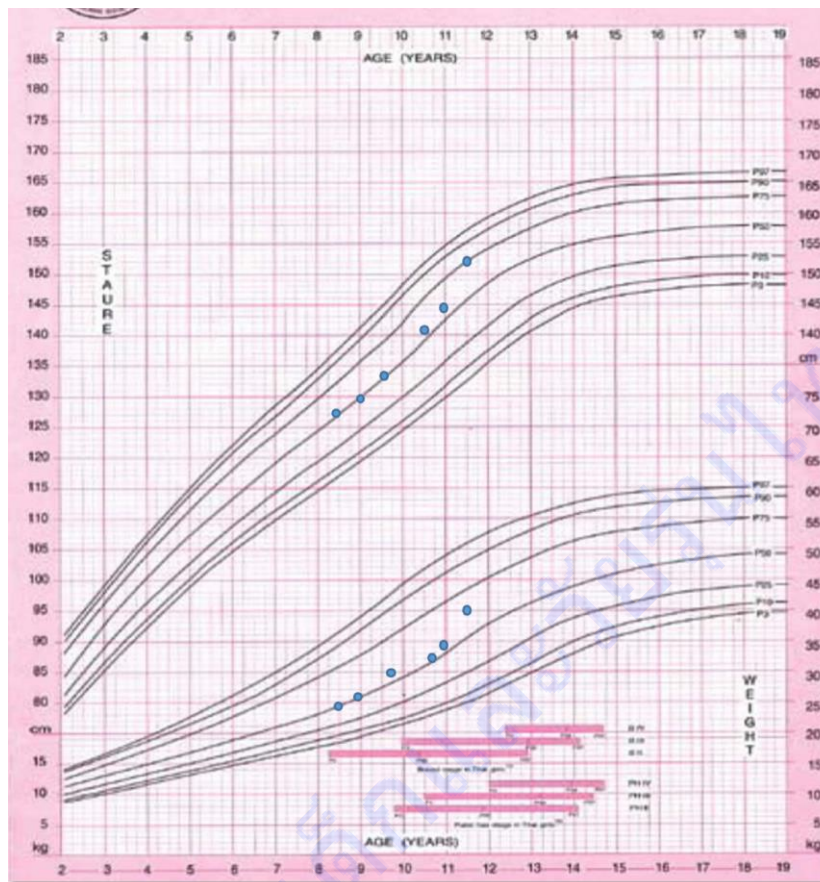
เมื่อผู้ป่วยอายุ 9 ปี ได้รับการตรวจ hCG stimulation test อีกครั้ง (ขณะนั้น testis ขนาด 1 mL ทั้ง 2 ข้าง) พบว่ามี testosterone production ได้ จึงอาจนึกถึง partial gonadal dysgenesis ส่วน T:A ratio มากกว่า 0.8 ทำให้นึกถึง 17 β -HSD type 3 deficiency น้อยลง และนึกถึง Leydig cell hypoplasia น้อย ในช่วงอายุ 10-11 ปี พบว่าผู้ป่วยมี phallus ขยายขนาดใหญ่และยาวขึ้นเรื่อยๆ ลักษณะคล้ายองคชาต โดยวัดขนาด phallus ได้ 3 x 1 cm, right testis 1 mL, left testis 2 mL, pubic hair Tanner stage I, breast Tanner stage I ตรวจพบ LH 7.5, FSH 32.8 IU/L, testosterone 98 ng/dL และอายุ 11 ปี มีเสียงแตก และลักษณะ phallus (รูปที่ 2) ยาวขึ้นเป็น 4 x 1.5 cm, right testis 1 mL, left testis 2 mL, pubic hair Tanner stage III, breast Tanner stage I ตรวจพบระดับ LH 21.7, FSH 62.5 IU/L, T 309 ng/dL, DHT 39.4 ng/dL, androstenedione >1,000 ng/dL โค้งการเติบโตของผู้ป่วยแสดงดังรูปที่ 3

จากการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะๆ พบว่าเมื่อถึงวัย puberty มี progressive virilization ทำให้นึกถึงโรคในกลุ่ม 46,XY DSD ที่มี progressive virilization ดังนี้

Diseases	Pubertal progression
Partial gonadal dysgenesis	Absent or partial virilization
Partial <i>LHCGR</i> defect (Leydig cell hypoplasia)	Partial virilization
P450 oxidoreductase (POR) deficiency	Partial virilization
17 β -HSD type 3 deficiency	Virilization
5 α -reductase type 2 deficiency	Virilization
Partial androgen insensitivity syndrome	Partial virilization

อย่างไรก็ตาม จากการตรวจครั้งล่าสุดขณะอายุ 11 ปี พบว่าผู้ป่วยมีระดับ T:A ratio น้อยกว่า 0.8 ซึ่งแตกต่างกับผลตรวจขณะอายุ 9 ปี ร่วมกับมีระดับ testosterone ปกติ แต่ระดับ LH และ FSH สูงขึ้น บอกลถึงการมี impaired testicular function ทำให้นึกถึงภาวะ partial gonadal dysgenesis มากที่สุด จึงได้ส่งตรวจ whole exome sequencing พบ novel variant ของ *NR5A1 (SF1)* gene (c.102+1G>A)

เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะซิมเซร่าจากการมีอวัยวะเพศเป็นชาย หลังได้รับการประเมินจากทีมจิตแพทย์และทีมสหสาขา ร่วมกับการทำ family counseling ได้ตัดสินใจเรื่อง gender assignment เป็นเพศหญิง ผู้ป่วยจึงได้รับการผ่าตัด bilateral gonadectomy with clitoroplasty with V-Y vaginoplasty ตอนอายุ 12 ปี ผล pathological diagnosis of right and left testis พบ presence of testicular tissue with germ cell aplasia หลังจากนั้นได้รับ pubertal induction ด้วย estrogen replacement และยังคงตรวจติดตามกับกุมารแพทย์ต่อมไร้ท่อและจิตแพทย์เด็กอย่างต่อเนื่อง



รูปที่ 3 โค้งการเติบโตของผู้ป่วย

การวินิจฉัย

NR5A1 variant as a cause of 46,XY disorders of sex development

NR5A1 variant

NR5A1 หรือ *SF1* gene คือยีนที่ถูกถอดรหัสออกมาเป็น transcription factor ชื่อ steroidogenic factor 1 ซึ่งเป็น factor สำคัญสำหรับกระบวนการพัฒนาทางเพศชาย (male sex development) โดยมีผลต่อการแสดงออกของยีน *SRY*, *SOX9*, *AMH* และ *AMHR* รวมถึงช่วยสนับสนุนการแสดงออกของ *LHCGR*, *STAR*, *CYP11A1*, *CYP17A1* ใน Leydig cells และช่วยควบคุมกระบวนการ differentiation ของ Wolffian structures การฝ่อสลายของ Müllerian structures และการแสดงออกของเอนไซม์ต่างๆ ที่จำเป็นในกระบวนการ testosterone biosynthesis การกลายพันธุ์ของยีนนี้จึงนำไปสู่ภาวะ 46,XY DSD ได้หลากหลายรูปแบบ

ความชุกของการมี *NR5A1* variant ในผู้ป่วย 46,XY DSD ที่มี undervirilization พบได้ 8-15% โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้มี phenotypes ที่หลากหลาย และยังไม่พบ genotype-phenotype correlation ผู้ป่วยส่วน

ใหญ่มีลักษณะ ambiguous genitalia, palpable gonads บริเวณ inguinal หรือ labioscrotal regions, clitoromegaly, hypospadias และ testicular dysgenesis ซึ่งเข้าได้กับผู้ป่วยรายนี้ ผู้ป่วยบางรายสามารถเข้าสู่ puberty และเกิด progressive virilization ได้ จากการพัฒนาของ Leydig cell จาก fetal type เป็น adult type ซึ่ง adult Leydig cells อาจไม่ได้พึ่ง *NR5A1* ในกระบวนการ steroidogenesis และอีกส่วนหนึ่งอาจเกิดจากการทำงานของ liver receptor homolog 1 (*NR5A2*) ที่เพิ่มมากขึ้นในช่วง puberty ทำให้มี progressive virilization ได้

สำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ขึ้นกับลักษณะทางคลินิกของแต่ละราย รวมถึงต้องพิจารณาร่วมกัน ระหว่างผู้ป่วย ครอบครัว และทีมผู้เชี่ยวชาญ ได้แก่ กุมารแพทย์ต่อมไร้ท่อ กุมารศัลยแพทย์ แพทย์ด้านพันธุศาสตร์ และจิตแพทย์ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมที่สุด

บรรณานุกรม

1. Cools M, Hoebeke P, Wolffenbuttel KP, et al. Pubertal androgenization and gonadal histology in two 46,XY adolescents with *NR5A1* mutations and predominantly female phenotype at birth. *Eur J Endocrinol* 2012;166:341-9.
2. Köhler B, Lin L, Mazon I, et al. The spectrum of phenotypes associated with mutations in steroidogenic factor 1 (*SF-1*, *NR5A1*, *Ad4BP*) includes severe penoscrotal hypospadias in 46,XY males without adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2009;161:237-42.
3. Fabbri-Scaliet H, de Sousa LM, Maciel-Guerra AT, et al. Mutation update for the *NR5A1* gene involved in DSD and infertility. *Hum Mutat* 2020;41:58-68.
4. Sudhakar DVS, Jaishankar S, Regur P, et al. *NR5A1* pathogenic variants cause phenotypic heterogeneity in 46,XY disorders of sex development. *Sex Dev* 2019;13:178-86.
5. Tantawy S, Lin L, Akkurt I, et al. Testosterone production during puberty in two 46,XY patients with disorders of sex development and novel *NR5A1* (*SF-1*) mutations. *Eur J Endocrinol* 2012;167:125-30.
6. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, et al. Management of 46,XY differences/disorders of sex development (DSD) throughout life. *Endocr Rev* 2019;40:1547-72.
7. Yazawa T, Inanoka Y, Mizutani T, et al. Liver receptor homolog-1 regulates the transcription of steroidogenic enzymes and induces the differentiation of mesenchymal stem cells into steroidogenic cells. *Endocrinology* 2009;150:3885-93.