



A 13-YEAR-OLD GIRL WITH ABNORMAL GENITALIA

นิพนธ์โดย พญ.กัลยาณ์ ประสิว

อ.นพ.สมบูรณ์ วันคนิตย์ และ ศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

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

เด็กหญิงอายุ 13 ปี

อาการสำคัญ: คลิตอริสโตขึ้น 1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 1 ปีก่อน สังเกตว่าขนาดของคลิตอริสโต้อยู่ โตขึ้น ร่วมกับมีสิว หนวด และเสียงแตก ยังไม่มีเต้านม ไม่เคยมีประจำเดือน

ประวัติอดีต: เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 2,300 กรัม ปฏิเสธโรคประจำตัว ไม่ได้ใช้ยาใดเป็นประจำ

ประวัติครอบครัว: ปฏิเสธประวัติการแต่งงานในเครือญาติ ไม่มีคนในครอบครัวมีอวัยวะเพศผิดปกติ

mid-parental height 166 cm

การตรวจร่างกาย

General appearance: deepened voice, oily face, acne, mustache

Measurements: weight 40 kg (-1 SDS), height 150 cm (-1 SDS)

Vital signs: T 36.8°C, BP 100/60 mmHg, PR 80/min, RR 20/min

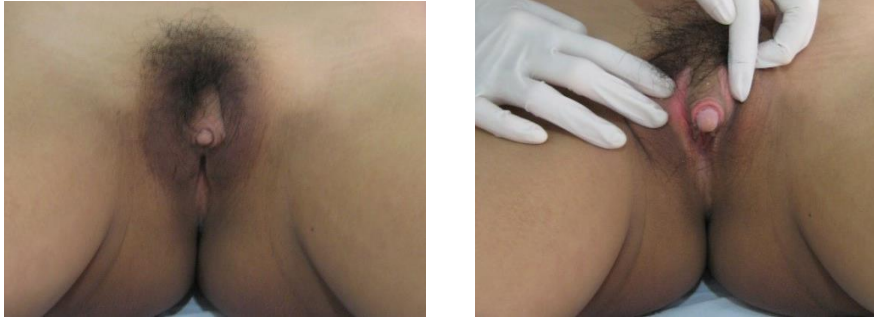
Heart, lungs, abdomen and neurological signs: normal

Breasts: Tanner stage I

Genitalia: clitoral length 4 cm, perineal urethral opening, scrotalization of labia majora, posterior labial fusion, impalpable gonads at both inguinal areas, pubic hair Tanner stage III (รูปที่ 1)

Problem

Ambiguous genitalia with progressive virilization



รูปที่ 1 ลักษณะอวัยวะเพศของผู้ป่วย

การตรวจเพิ่มเติม

1. Chromosome study: 46,XY
2. Gonadotropins and sex hormones: LH 17, FSH 63 IU/L, estradiol 14 pg/mL, testosterone 288 ng/dL, DHEAS 56 mcg/dL
3. hCG stimulation test

Hormones	Pre-hCG	Post-hCG
Testosterone, T (ng/dL)	219	307
Dihydrotestosterone, DHT (ng/dL)	55	47
T:DHT (ng/ng)	3.9	6.5

4. MRI of lower abdomen: an oval-shaped mass with presence of epididymis and spermatic cord at each side of pelvic cavity, normal-sized prostate gland and bilateral seminal vesicles, no uterus found

การวินิจฉัยแยกโรค

1. 46,XY partial gonadal dysgenesis
2. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type III (17 β -HSD III) deficiency
3. 5 α -reductase type II deficiency

วิจารณ์

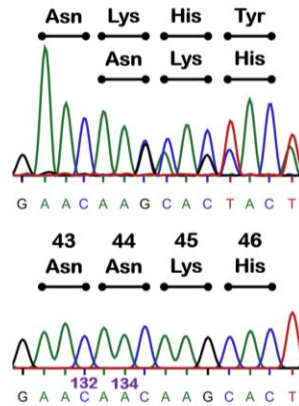
ผู้ป่วยรายนี้เป็นเด็กหญิงที่มีลักษณะอวัยวะเพศเปลี่ยนแปลงเป็นลักษณะชายมากขึ้นในช่วงอายุวัยรุ่น คือ มีคลิตอริสโตขึ้น ร่วมกับมีสีผิว หนวด และเสียงแตก ซึ่งเป็นลักษณะของ androgen effect และจากการตรวจร่างกายพบว่ามี posterior labial fusion บ่งชี้ถึงการมี androgen exposure ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ผลการตรวจโครโมโซมของผู้ป่วยรายนี้พบว่าเป็น 46,XY จึงเข้าได้กับภาวะ 46,XY disorders of sex development (DSD)

จากผลตรวจทางรังสีวิทยาพบ gonads อยู่ในอุ้งเชิงกรานทั้งสองข้าง นอกจากนี้ยังพบ epididymis, spermatic cord และ seminal vesicles ซึ่งแสดงถึงการพัฒนาของ Wolffian duct โดยอิทธิพลของ local testosterone จาก Leydig cells และการที่ไม่มีมดลูก แสดงถึงการมี anti-Müllerian hormone (AMH) จาก Sertoli cells ที่ทำงานได้ในช่วง fetal life นอกจากนี้ การตรวจพบระดับ FSH และ LH สูงมาก แสดงถึงภาวะ gonadal insufficiency แต่ยังสามารถสร้าง testosterone ได้บางส่วน จึงสนับสนุนว่าเป็น partial gonadal insufficiency ฉะนั้น ความผิดปกติที่พบในผู้ป่วยรายนี้น่าจะเกิดจาก 46,XY partial gonadal dysgenesis มากที่สุด

อย่างไรก็ตามสาเหตุอื่นๆ ที่อาจเป็นไปได้ในผู้ป่วยรายนี้ คือ 17 β -HSD III deficiency และ 5 α -reductase type II deficiency ถึงแม้ว่าผลการตรวจ hCG stimulation test จะพบ T:DHT ไม่สูงกว่า 20-30 ng/ng ที่สนับสนุนโรค 5 α -reductase type II deficiency แต่ก็ยังไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคนี้ออกไปได้ แต่สองโรคนี้มักไม่พบ FSH และ LH สูงมากเช่นผู้ป่วยรายนี้

ผู้ป่วยได้รับการส่งตรวจ whole exome sequencing พบ heterozygous *NR5A1* variant ที่มีนิวคลีโอไทด์ตำแหน่งที่ 132-134 หายไป ทำให้กรดอะมิโน asparagine ตำแหน่งที่ 44 หายไป โดยยืนยันผลการตรวจด้วย Sanger sequencing และไม่พบความผิดปกติของยีนนี้ในบิดาและมารดา (รูปที่ 2) จึงสรุปได้ว่าผู้ป่วยมี heterozygous de novo variant ของยีน *NR5A1* ที่ทำให้เกิดโรค ทั้งนี้ *NR5A1* variant ในตำแหน่งนี้ยังไม่เคยมีรายงานมาก่อน

หลังจากที่พบว่าผู้ป่วยมี *NR5A1* variant จึงได้ทำการประเมินการทำงานของต่อมหมวกไตด้วย 250 mcg ACTH stimulation test ซึ่งพบว่าปกติ (peak cortisol 22.9 mcg/dL)



Patient
NR5A1:c.132_134delCAA
(p.Asn44del)
Heterozygous

Parents
NR5A1 wild-type

Genetic testing courtesy of Prof. Kenneth McElreavey and
Dr. Somboon Wakanit,
The Institut Pasteur.

รูปที่ 2 Sanger sequencing ของผู้ป่วย แสดงนิวคลีโอไทด์ตำแหน่งที่ 132-134 หายไป ทำให้ asparagine ตำแหน่งที่ 44 หายไป

Steroidogenic factor 1 หรือ SF1 เป็น transcription factor ที่ encoded ด้วยยีน *NR5A1* โดยมีบทบาทสำคัญในการพัฒนาของ gonads และ adrenal glands ในปัจจุบันพบว่า มีการเปลี่ยนแปลงหลากหลายรูปแบบของยีนนี้ เช่น frameshift, missense, deletion เป็นต้น ที่ทำให้เกิด *NR5A1* variant ส่งผลให้มีอาการแสดงที่แตกต่างกัน

การศึกษาในปี ค.ศ. 2018 โดย Robevska และคณะ เกี่ยวกับอาการแสดงของผู้ป่วย 46,XY DSD ที่มี *NR5A1* variant ซึ่งรวบรวมผู้ป่วย 46,XY DSD จำนวน 279 ราย ที่ได้รับการตรวจ molecular genetic analysis โดย targeted DSD gene panel พบว่ามีผู้ป่วยที่มี *NR5A1* variant จำนวน 15 ราย ประกอบด้วยกลุ่มที่แรกเกิดได้รับการเลี้ยงเป็นชายจำนวน 8 ราย และกลุ่มที่แรกเกิดได้รับการเลี้ยงเป็นหญิงจำนวน 7 ราย โดยลักษณะอวัยวะเพศภายนอกและผลการประเมินอวัยวะในอุ้งเชิงกรานที่ตรวจพบในกลุ่มที่แรกเกิดได้รับการเลี้ยงเป็นชายพบว่าส่วนใหญ่มี proximal hypospadias ตรวจร่างกายพบ gonad แต่ไม่มีมดลูก ในขณะที่กลุ่มที่แรกเกิดได้รับการเลี้ยงเป็นหญิง ส่วนใหญ่มี progressive virilization ในช่วงวัยรุ่น ตรวจร่างกายมักไม่พบ gonad และไม่มีมดลูก ทั้งนี้ในแต่ละรายมี *NR5A1* variants ที่แตกต่างกัน

การศึกษาของ Fabbri-Scallet และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 ที่ได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 4,611 ราย ทั้ง 46,XX และ 46,XY ซึ่งเคยได้รับการตรวจหา *NR5A1* variant พบว่ามีผู้ป่วยที่มี *NR5A1* variant จำนวน 238 ราย



โดยในจำนวนของผู้ที่มี *NR5A1* variant ร้อยละ 71 เป็นกลุ่ม 46,XY DSD ทั้งที่ยังไม่สามารถระบุสาเหตุที่แน่ชัด และที่มีผลทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ complete และ partial gonadal dysgenesis ร้อยละ 19 เป็นกลุ่ม male infertility และอีกร้อยละ 10 พบใน late vanishing testis, 46,XX ovotesticular DSD, primary ovarian failure, polycystic ovarian syndrome และ isolated adrenal insufficiency จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า *NR5A1* variant นั้นมี clinical phenotypes ที่หลากหลาย

ถึงแม้ว่า *NR5A1* จะเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาของ adrenal glands แต่ปัจจุบันพบว่ามียารายงานผู้ป่วย *NR5A1* variant ที่มีการทำงานของต่อมหมวกไตบกพร่องน้อยมาก ซึ่งจากรายงานของผู้ป่วย *NR5A1* variant จำนวน 6 ราย ที่มีการทำงานของต่อมหมวกไตบกพร่องร่วมด้วย พบว่า *NR5A1* variant ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเป็น variant ของกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 35 และ 92 จะเห็นได้ว่า *NR5A1* variant ที่แตกต่างกันส่งผลให้มีอาการแสดงที่แตกต่างกัน โดยมี variant ที่เกิดอย่างจำเพาะบางอย่างที่ส่งผลให้มีการทำงานของต่อมหมวกไตบกพร่องร่วมด้วย

การวินิจฉัย

46,XY partial gonadal dysgenesis from *NR5A1* variant

การดำเนินโรค

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีความประสงค์เป็นผู้ชาย จึงได้รับการประเมินตามขั้นตอนทางจิตวิทยาก่อนที่จะเข้ารับการรักษาด้วยการผ่าตัด urethral reconstruction และ laparoscopic bilateral gonadectomy ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของ gonads พบ seminiferous tubule atrophy, peritubular fibrosis และ absence of spermatogenesis หลังการผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับ testosterone ทดแทน เพื่อให้มีการพัฒนาลักษณะทางเพศชาย คือ องคชาติใหญ่ขึ้น และมีขนหัวหน่าว

บรรณานุกรม

1. Sudhakar DVS, Jaishankar S, Regur P, et al. Novel *NR5A1* pathogenic variants cause phenotypic heterogeneity in 46,XY disorders of sex development. Sex Dev 2019;13:178-86.
2. Schimmer BP, White PC. Minireview: steroidogenic factor 1: its roles in differentiation, development, and disease. Mol Endocrinol 2010;24:1322-37.



3. Ferraz-de-Souza B, Lin L, Achermann JC. Steroidogenic factor 1 (SF1, *NR5A1*) and human disease. *Mol Cell Endocrinol* 2011;336:198-205.
4. Robevska G, van den Bergen JA, Ohnesorg T, et al. Functional characterization of novel *NR5A1* variants reveals multiple complex roles in disorders of sex development. *Hum Mutat* 2018;39:124-39.
5. Fabbri-Scallet 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.
6. Buonocore F, Achermann JC. Primary adrenal insufficiency: new genetic causes and their long-term consequences. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020;92:11-20.
7. Eggers S, Sadedin S, van den Bergen JA, et al. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. *Genome Biol* 2016;17:243.

สมาคมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นไทย 2567