

## A 3-YEAR-OLD GIRL WITH END STAGE RENAL DISEASE

นิพนธ์โดย พญ.วริษฐา สุโพธิ์

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

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

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

### เด็กหญิง อายุ 3 ปี

**อาการสำคัญ:** ตรวจพบโครโมโซม 46,XY

**ประวัติปัจจุบัน:** Known case ของ bilateral renal hypoplasia และ end stage renal disease (ESRD) วินิจฉัยตั้งแต่อายุ 1 ปี 5 เดือน มาด้วยอาการบวม ตรวจพบ BUN 104, Cr 3.8 mg/dL, urine protein/creatinine ratio 24 mg/mg และ renal ultrasonography พบ small-sized both kidneys, bilateral hydronephrosis and chronic parenchymatous change ได้รับการรักษาด้วย continuous ambulatory peritoneal dialysis เมื่ออายุ 2 ปี 10 เดือน ตรวจพบว่าซีด สงสัย Diamond-Blackfan syndrome จึงได้รับการตรวจโครโมโซม พบว่าเป็น 46,XY

**ประวัติครอบครัว:** ปฏิเสธประวัติอวัยวะเพศกำกวม มีบุตรยาก หรือการแต่งงานในเครือญาติ

### การตรวจร่างกาย

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

**Vital signs:** T 37°C, PR 102 /min, RR 24 /min, BP 84/33 mmHg

**Measurements:** weight 10 kg (-2.3 SDS), height 82 cm (-3.1 SDS)

**Breasts:** Tanner stage I

**Genitalia:** normal female genitalia, no clitoromegaly, normal urethral and vaginal openings, no posterior labial fusion, no palpable gonads

### การตรวจเพิ่มเติม

- Gonadotropins and sex hormone:** LH 3, FSH 88 IU/L, estradiol <5 pg/mL
- hCG stimulation test (1,500 IU IM for 3 days):** pre-stimulated and post-stimulated testosterone levels <20 ng/dL
- Anti-Müllerian hormone (AMH):** <0.01 ng/mL
- Pelvic MRI:** rudimentary uterus and bilateral fallopian tubes, left gonad at left adnexal region, non-visualized right gonad

## 5. Genetic analysis: heterozygous pathogenic variant (c.1447+5G>A) in *WT1* gene

### การวินิจฉัย

1. 46,XY complete gonadal dysgenesis, caused by heterozygous variant in *WT1* gene
2. Bilateral renal hypoplasia with ESRD

### วิจารณ์

เนื่องจากผู้ป่วยมีลักษณะอวัยวะเพศภายนอกเป็นหญิง แต่มีโครโมโซมเป็น 46,XY จึงจัดอยู่ในกลุ่ม 46,XY disorders of sex development (DSD) ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ตรวจพบระดับ gonadotropins สูง โดยเฉพาะ FSH ที่สูงมาก บ่งชี้ถึงภาวะ gonadal insufficiency ผลการตรวจระดับ AMH ต่ำร่วมกับผล MRI พบว่ามีมดลูกและท่อำไข่ บ่งชี้ถึงความผิดปกติของ Sertoli cells และตรวจ hCG stimulation test พบ post-stimulated testosterone ต่ำ บ่งชี้ถึงความผิดปกติของ Leydig cells ทำให้คิดถึงว่าผู้ป่วยมีภาวะ gonadal dysgenesis ซึ่งเป็นแบบ complete gonadal dysgenesis (CGD) มากที่สุด เนื่องจากมีลักษณะอวัยวะเพศภายนอกเป็นหญิง โดยรายนี้มีความผิดปกติของไตร่วมด้วย จึงทำให้คิดถึงถึงความผิดปกติของยีน *WT1* ซึ่งผลตรวจ genetic analysis ยืนยันการวินิจฉัย

46,XY CGD (Swyer syndrome) เป็นภาวะที่ gonads มีการพัฒนาผิดปกติ ไม่มีการสร้าง testosterone จาก Leydig cells ทำให้มีลักษณะอวัยวะเพศภายนอกเป็นหญิง และไม่มีการสร้าง AMH จาก Sertoli cells ทำให้ผู้ป่วยมีมดลูกและท่อำไข่ ลักษณะ gonads ซึ่งอยู่ในช่องท้องจะเป็น dysgenetic streak gonads และมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง ภาวะนี้เกิดได้จากความผิดปกติของยีนหลายชนิด เช่น *ARX*, *CBX2*, *NR5A1*, *SRY*, *WT1* เป็นต้น ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้เกิดจากความผิดปกติของยีน *WT1* ซึ่งอยู่บนตำแหน่งโครโมโซมที่ 11p13 มีบทบาทเป็น transcription factor ที่สำคัญในการพัฒนาของไตและ gonads

ในอดีตมีการจำแนกผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน *WT1* เป็นกลุ่มอาการต่างๆ เช่น WAGR syndrome (Wilms' tumor, aniridia, genitourinary anomalies, mental retardation), Denys-Drash syndrome และ Frasier syndrome แต่ในปัจจุบันกลุ่มอาการเหล่านี้เป็นส่วนหนึ่งของ phenotypic continuum ของ *WT1* variant จึงไม่มีความจำเป็นต้องระบุแยกกลุ่มอาการอีกต่อไป

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน *WT1* กว่าร้อยละ 95 มี proteinuria ในระดับเล็กน้อยแตกต่างกัน โดยพบ steroid-resistant nephrotic syndrome ได้ประมาณร้อยละ 80 และพบ congenital nephrotic syndrome ได้ประมาณร้อยละ 15 ผู้ป่วยมีโอกาสเกิด Wilms' tumor สูงถึงร้อยละ 38-43 โดยมักได้รับการวินิจฉัยระหว่างอายุ 1.3-1.6 ปี

ส่วนลักษณะทางเพศที่ผิดปกติในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน *WT1* มีหลายรูปแบบ ผู้ป่วยที่เป็น 46,XX อาจเป็น ovotesticular หรือ testicular DSD ซึ่งมีอวัยวะเพศภายนอกกำกวมหรือเป็นชาย หรือเป็น 46,XX CGD ซึ่งมีอวัยวะเพศภายนอกเป็นหญิง แต่ไม่มีรังไข่หรือรังไข่ฝ่อ ส่วนผู้ป่วยที่เป็น 46,XY ประมาณ

ร้อยละ 63-79 มีอวัยวะเพศภายนอกกำกวม อาจมีหรือไม่มีมดลูกและท่อนำไข่ก็ได้ gonads อาจเป็น testes, ovotestes, dysgenetic testes หรือ streak gonads และประมาณร้อยละ 18-33 เป็น 46,XY CGD ซึ่งมีลักษณะอวัยวะเพศภายนอกเป็นหญิง ร่วมกับมีมดลูกและท่อนำไข่ปกติ และพบ streak gonads เช่นในผู้ป่วยรายนี้

ความผิดปกติของยีน *WT1* แต่ละแบบจะทำให้ผู้ป่วยมี phenotype ที่แตกต่างกัน ความผิดปกติที่เป็น truncating pathogenic variants ผู้ป่วยมักเริ่มมี proteinuria ในช่วงทศวรรษที่ 2 ของชีวิต รายที่เป็น 46,XY จะมีอวัยวะเพศกำกวม และความผิดปกติลักษณะนี้มีความเสี่ยงสูงในการเกิด Wilms' tumor ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติชนิด missense variants มักมี congenital nephrotic syndrome หรือ steroid-resistant nephrotic syndrome และกลายเป็น ESRD ได้ตั้งแต่อายุน้อย โดยครั้งหนึ่งพบภายในอายุ 2.5 ปี รายที่เป็น 46,XY มีอวัยวะเพศกำกวมร้อยละ 80 และเป็น CGD ร้อยละ 20 สำหรับความผิดปกติที่เป็น missense pathogenic variants ใน exons 8 และ 9 มักมีอาการทางไตก่อนอายุ 5 ปี และกลายเป็น ESRD ภายในอายุ 10 ปี ส่วนความผิดปกติที่เป็น donor splice-site pathogenic variants ใน intron 9 จะพบอาการทางไตช้าและค่อยเป็นค่อยไป และมักกลายเป็น ESRD ในช่วงวัยรุ่น ส่วนใหญ่เป็น 46,XY CGD ผู้ป่วยรายนี้มีความผิดปกติของยีน *WT1* ในลักษณะนี้ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีลักษณะทางเพศเป็นแบบ 46,XY CGD แต่ความผิดปกติทางไตในผู้ป่วยรายนี้ มีลักษณะที่ต่างไปโดยเริ่มเกิดในช่วงอายุน้อยและกลายเป็น ESRD อย่างรวดเร็ว

#### การดำเนินโรค

ผู้ป่วยได้รับการเลี้ยงดูเป็นหญิง ได้รับการปลูกถ่ายไตเมื่ออายุ 6 ปี 9 เดือน และรับการผ่าตัด bilateral gonadectomy เมื่ออายุ 9 ปี ระหว่างผ่าตัดพบ patent vaginal canal, small-sized uterus with normal bilateral fallopian tubes และพบ gonads ทั้ง 2 ข้างที่บริเวณ adnexa ผลพยาธิวิทยาของ gonads พบ scant ovarian cortical stroma, no oocytes or follicles เข้าได้กับ streak gonads ปัจจุบันผู้ป่วยอายุ 11 ปี ตรวจร่างกายพบ Tanner stage I breasts วางแผนให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนต่อไปเพื่อให้มีการพัฒนาของเต้านม และโพเรเจสเทอโรนในเวลาต่อมาเพื่อให้มีประจำเดือน

#### บรรณานุกรม

1. Ahn YH, Park EJ, Kang HG, et al. Genotype-phenotype analysis of pediatric patients with *WT1* glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2017;32:81-9.
2. Arroyo-Parejo Drayer P, Seeherunvong W, Katsoufis CP, et al. Spectrum of clinical manifestations in children with *WT1* mutation: case series and literature review. *Front Pediatr* 2022;10:847295.



3. Eozenou C, Gonen N, Touzon MS, et al. Testis formation in XX individuals resulting from novel pathogenic variants in Wilms' tumor 1 (*WT1*) gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:13680-8.
4. Finken MJ, Hendriks YM, van der Voorn JP, et al. *WT1* deletion leading to severe 46,XY gonadal dysgenesis, Wilms tumor and gonadoblastoma: case report. *Horm Res Paediatr* 2015;83:211-6.
5. Köhler B, Biebermann H, Friedsam V, et al. Analysis of the Wilms' tumor suppressor gene (*WT1*) in patients 46,XY disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1131-6.
6. Lipska-Zietkiewicz BS. *WT1* disorder. 2020 Apr 30 [Updated 2021 Apr 29]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
7. Roca N, Muñoz M, Cruz A, et al. Long-term outcome in a case series of Denys-Drash syndrome. *Clin Kidney J* 2019;12:836-9.
8. Tagliarini EB, Assumpção JG, Scolfaro MR, et al. Mutations in *SRY* and *WT1* genes required for gonadal development are not responsible for XY partial gonadal dysgenesis. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:17-25.