

A 4.3-YEAR-OLD-BOY WITH OBESITY

นิพนธ์โดย พญ. สรวิริญณ์ สุรชัยตั้งถวิล และ ผศ.พญ. วรลักษณ์ ภัทรกิจนรินทร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
เรียบเรียงโดย รศ.นพ.ภัทร วิรมย์รัตน์ รศ.พญ.พรทิพา อิงคกุล และ ศ.พญ.อวยพร ปะนะมณฑา

เด็กชายอายุ 4 ปี 4 เดือน

อาการสำคัญ: น้ำหนักเพิ่มขึ้นเร็ว 3 ปี

ประวัติปัจจุบัน: 3 ปีก่อน มารดาสังเกตเห็นว่าผู้ป่วยน้ำหนักตัวขึ้นเร็ว หน้ากลม กินเก่งขึ้น กินข้าวมีโต๊ะ 2 ทักษะวันละ 3 มื้อ ขนมนมถุงใหญ่วันละ 1 ถุง นมช็อกโกแลต 2 กล่องต่อวัน มีผื่นคันตามตัวบริเวณข้อพับแขนขา รักแร้ ขาหนีบ มารดาซื้อยา canazol (clotrimazole ผสมกับ betamethasone dipropionate) จากร้านขายยาให้ทาทุกวัน วันละ 2 หลอด เป็นระยะเวลา 1 ปี 10 เดือน

7 เดือนก่อน ผื่นยังไม่ทุเลา มารดาพาไปคลินิก ได้ยาทา 2 ตลับไม่ทราบชื่อ ทาทุกวันเป็นเวลา 6 เดือน ใช้น้ำ 10 ตลับต่อเดือน

ประวัติอดีต: เป็นบุตรคนที่ 2 เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 3,310 กรัม ไม่มีภาวะแทรกซ้อนหลังเกิด พัฒนาการปกติ เรียนชั้นอนุบาล 2

การตรวจร่างกาย

General appearance: Cushingoid appearance

Measurements: weight 22 kg (+2.0 SD), height 88 cm (-4.2 SD), height velocity 1.5 cm/year

Vital signs: BT 37 °C, BP 123/79 mmHg (> P95th+12), PR 140/min, RR 36/min

Skin: plethoric face, atrophic telangiectatic patches, buffalo hump, no purplish striae, no acne

Neurological signs: grossly intact

Genitalia: testicular volumes 2 mL, Tanner stage I genitalia, Tanner stage I pubic hair, stretch penile length 4 cm

Otherwise: normal

การตรวจเพิ่มเติม

1. 1- μ g ACTH stimulation test

Time (min)	0	30	60
Cortisol (μ g/dL)	0.3	0.99	0.27
ACTH (pg/mL)	<5		

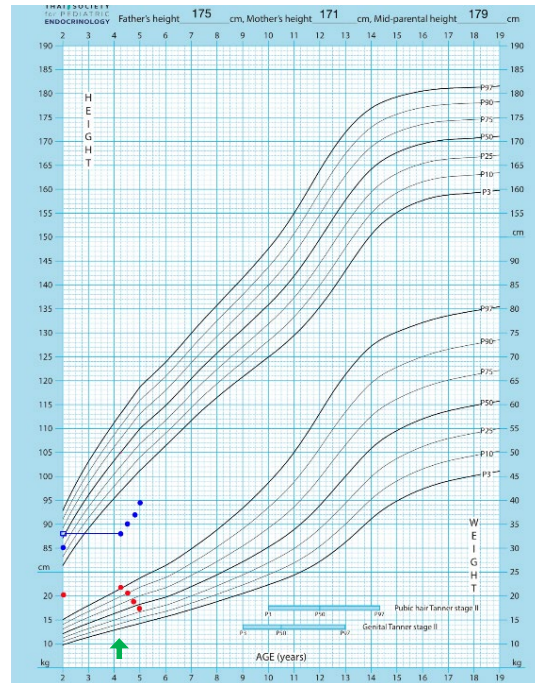
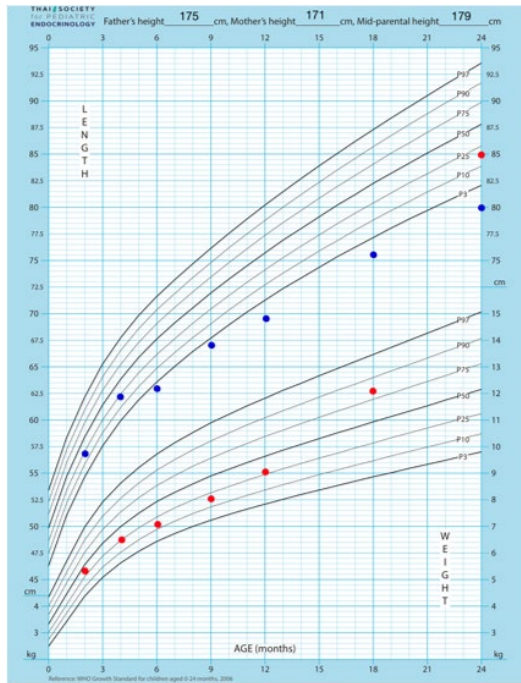
2. CBC: Hb 14.5 g/dL, Hct 43.4%, WBC 11,100/cu mm (PMN 62, L 26, M 12%), platelets 541,000/cu mm
3. Blood chemistries: Na 138, K 3.75, Cl 103.5, CO₂ 20 mmol/L, BUN 10.7, Cr 0.2, FPG 64 mg/dL, HbA1c 5.1%
4. IGF-I 109 ng/mL
5. TFT: TSH 0.65 mU/L, FT₄ 1.36 ng/dL, FT₃ 2.16 pg/mL
6. DHEA-S <15 μ g/dL
7. Bone age: 2 years

การวินิจฉัย

Exogenous Cushing syndrome due to topical corticosteroid use

วิจารณ์

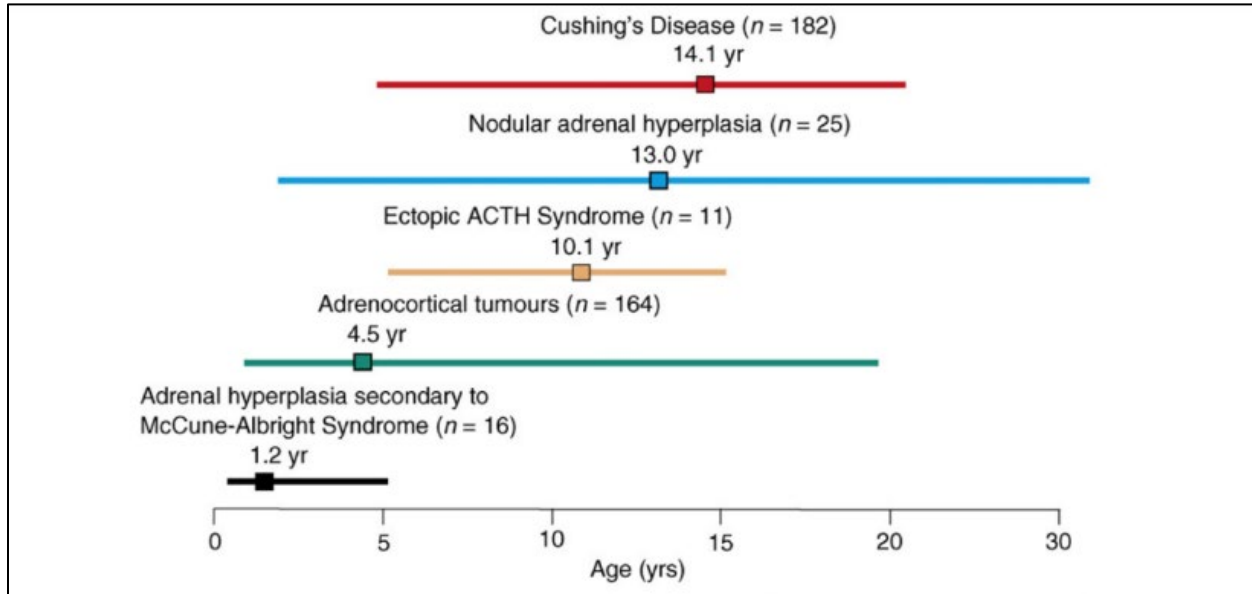
ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากแต่ส่วนสูงเพิ่มขึ้นน้อยตั้งแต่อายุ 1 ปี 6 เดือน (รูปที่ 1) ตรวจร่างกายพบ Cushingoid appearance ทำให้คิดถึง Cushing syndrome มากที่สุด สาเหตุของ Cushing syndrome จำแนกเป็น 2 ประเภท^{1,2} คือ adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-dependent และ ACTH-independent Cushing syndrome (ตารางที่ 1) สาเหตุของ Cushing syndrome ที่พบบ่อยจะแตกต่างกันไปตามช่วงอายุ¹⁻⁴ (รูปที่ 2) ในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 7 ปี สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก adrenocortical tumor และในเด็กที่อายุมากกว่า 7 ปีส่วนใหญ่เกิดจาก ACTH-secreting pituitary adenoma (Cushing disease) และ ectopic ACTH syndrome



รูปที่ 1: กราฟการเติบโตของผู้ป่วยในอดีตและภายหลังได้รับการรักษา (ลูกศรชี้จุดที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลครั้งแรก)

ตารางที่ 1 สาเหตุของ Cushing syndrome (CS)

ACTH-dependent CS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cushing disease (ACTH-secreting pituitary adenoma) 2. Ectopic production of ACTH <ul style="list-style-type: none"> - Small cell carcinoma of lung - Thymic carcinoid tumor (mediastinal mass)
ACTH-independent CS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Exogenous glucocorticoid administration: tablet, nasal drop, nasal spray, skin cream 2. Adrenocortical tumor: adenoma or carcinoma 3. Primary adrenocortical hyperplasia <ul style="list-style-type: none"> - Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) - Macronodular adrenal hyperplasia



รูปที่ 2: สาเหตุของ Cushing syndrome จำแนกตามช่วงอายุ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 3)

ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติไข้ยาทาที่มีส่วนประกอบของคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับไข้ยาตลับที่ไม่ทราบชนิด ภายหลังแพทย์ผู้รักษาได้นำยาตลับนี้ไปตรวจวิเคราะห์พบว่ามีส่วนประกอบของคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นส่วนประกอบ จึงคิดถึงสาเหตุจาก exogenous Cushing syndrome มากที่สุด ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ serum ACTH, 8 AM cortisol และ cortisol จากการทดสอบ 1- μ g ACTH stimulation มีระดับต่ำทั้งหมด บ่งบอกถึง secondary adrenal insufficiency จากยาสเตียรอยด์กด hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis การรักษา ได้แก่ การหยุดยาที่เป็นสาเหตุ ร่วมกับการให้ยา hydrocortisone ทดแทนในขนาด 6-10 mg/m²/day (physiologic dose) เพื่อป้องกันการเกิด adrenal crisis และแนะนำให้ผู้ป่วยเพิ่มขนาดยาหากมีการเจ็บป่วยเฉียบพลัน (stress coverage) แพทย์ผู้รักษาได้ประเมินการทำงานของ HPA axis เป็นระยะที่ 3 และ 6 เดือน โดยให้ผู้ป่วยหยุดยา hydrocortisone เป็นเวลา 48-72 ชั่วโมงก่อนทำการทดสอบ 1- μ g ACTH stimulation test พบว่าระดับ cortisol ยังต่ำกว่า 18 μ g/dL จึงนัดติดตามทำการทดสอบครั้งต่อไปอีก 6 เดือน

จากการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 10 เดือน (ผู้ป่วยมีอายุ 5 ปี 2 เดือน) พบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลง 5 กก. ส่วนสูงเพิ่มขึ้น 6.5 ซม. (รูปที่ 1) และมีอายุกระดูก 2.5 ปี

จากการทบทวนวรรณกรรม พบรายงานผู้ป่วย exogenous Cushing syndrome จากการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์หลายราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปีที่มีการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีความแรงสูง เช่น clobetasol ระยะเวลาเฉลี่ยของ HPA axis recovery^{7,11,12,13} มีรายงานตั้งแต่ 1-12 เดือน

เอกสารอ้างอิง

1. Stewart PM, Krone NP. The adrenal cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams textbook of endocrinology, 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 479-543.
2. Savage MO, Chan LF, Grossman AB, et al. Work-up and management of pediatric Cushing syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:346-51.
3. Storr HI, Chan LF, Grossman AB, et al. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends Endocrinol Metab* 2006;18:167-74.
4. Valassi E, Santos A, Yaneva M, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol* 2011;165:383-92.
5. Allen DB, Julius JR, Breen TJ, et al, National Cooperative Growth Study. Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2824-9.
6. Sperling M. Pediatric endocrinology: adrenal cortex and its disorders. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 425-90
7. Tempark T, Phatarakijirund V, Chatproedprai S, et al. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: case report and review literature. *Endocrine* 2010;38:328-34.
8. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526-40.
9. Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79:125-31.
10. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents: presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med* 1994;331:629-36.
11. Buluş AD, Andıran N, Koçak M. Cushing's syndrome: hidden risk in usage of topical corticosteroids. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:977-81.
12. Taylor O, Mejia-Otero JD, Tannin GM, et al. Topical triamcinolone-induced Cushing syndrome: a case report. *Pediatr Dermatol* 2020;37:582-4.



13. Al-Khenaizan S, Al-Alwan I. Topical steroid-induced Cushing syndrome. Ann Saudi Med 2008;28:300-2.