# A 14-YEAR-OLD GIRL WITH HYPERTENSION

**นิพนธ์โดย** พญ.รัตนาภรณ์ เฮงวัฒนากุล ผศ.ดร.นพ.กานต์ เวชอภิกุล และ รศ.พญ.ประไพ เดชคำรณ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

**เรียบเรียงโดย** รศ.นพ.ภัทร วิรมย์รัตน์ และ รศ.พญ.พรทิพา อิงคกุล

**เด็กหญิงไทย อายุ 14 ปี 2 เดือน** ภูมิลำเนา จังหวัดเชียงราย

**อาการสำคัญ**: รับปรึกษาจากกุมารแพทย์โรคไตด้วยเรื่องความดันโลหิตสูง

**ประวัติปัจจุบัน**:

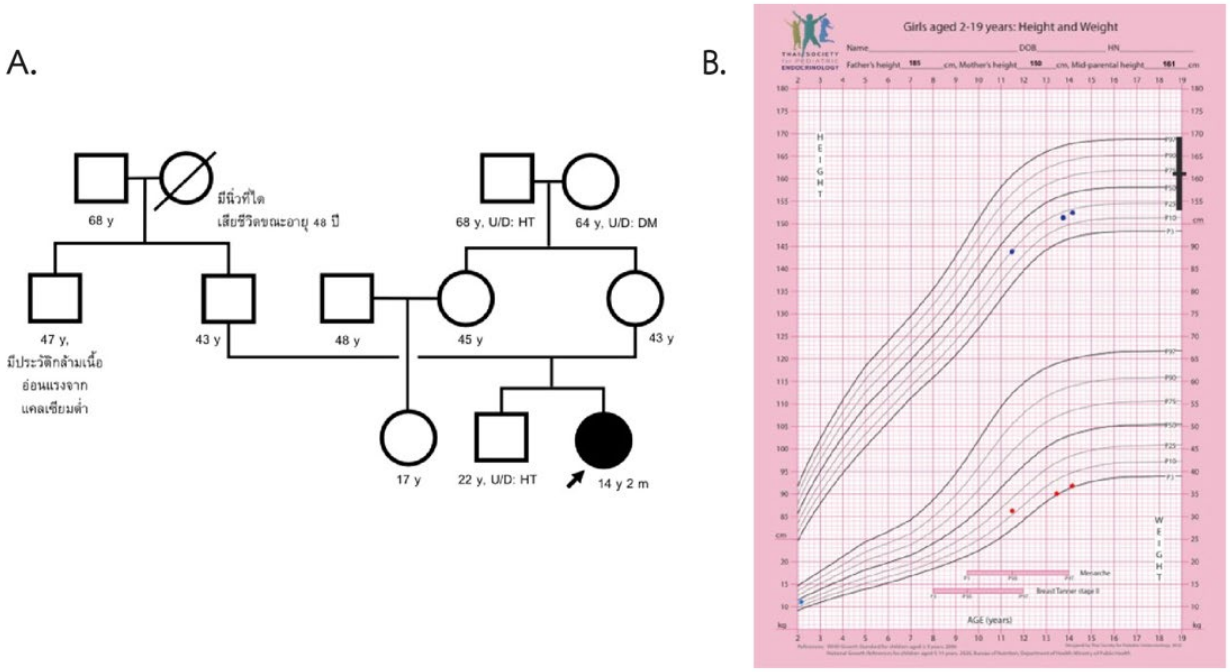
4 ปีก่อน มีอาการปวดศีรษะ วูบ ไม่ชัก ไม่มีตามัว ไม่เห็นภาพซ้อน ไม่มีขี้ร้อนหรือขี้หนาว ไม่มีใจสั่น ตรวจร่างกายพบความดันโลหิตสูงอยู่ในช่วง 122-134/82-92 มม.ปรอท แพทย์ตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุพบ BUN 9, Cr 0.57 mg/dL, Na 147, K 3.2, Cl 108, $CO_2$ 25 mmol/L ผลตรวจ KUB ultrasound และ angiography CT ปกติ ไม่พบ renal artery stenosis ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย amlodipine (5) 1 tab po OD, doxazocin (4) 1 tab po OD, enalapril (5) ½ tab po OD ผู้ป่วยยังไม่มีเต้านม ไม่มีประจำเดือน การได้กลิ่นปกติ ไม่มีน้ำนมไหล

**ประวัติอดีต**:

- เกิดครบกำหนด 39 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิด 2560 กรัม มีประวัติ neonatal jaundice
- เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด hemoglobin H-Constant Spring ไม่ได้รับเลือดประจำ
- เป็นโรคลมชักตั้งแต่อายุ 4 ปี รักษาด้วยยา levetiracetam เคยตรวจพบน้ำตาลต่ำในเลือดขณะมีอาการชัก (POCT-glucose 19 mg/dL) แต่ไม่ได้ตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุ
- เคยป่วยเป็น Kawasaki disease และมี coronary aneurysm
- เคยได้รับการผ่าตัด bilateral herniotomy เพื่อแก้ไข bilateral indirect inguinal hernia ขณะอายุประมาณ 1 ปี ไม่ทราบผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อที่ตัดออกไป

**ประวัติครอบครัว**:

- บิดาสูง 185 ซม. ปฏิเสธประวัติเข้าวัยหนุ่มช้า
- มารดาสูง 150 ซม. เริ่มมีเต้านมอายุ 10 ปี มีประจำเดือนอายุ 13 ปี
- พี่ชายอายุ 22 ปี เริ่มเข้าวัยหนุ่มอายุ 11 ปี มีความดันโลหิตสูง ได้รับยา enalapril และ amlodipine
- ปฏิเสธประวัติการแต่งงานในเครือญาติ




**รูปที่ 1** (A) พงศาวลี และ (B) กราฟการเจริญเติบโตของผู้ป่วย

**การตรวจร่างกาย**

**Vital signs**: BT 36.7°C, PR 102/min, RR 20/min, BP 121/85 mmHg (P90-95)

**Measurements**: BW 37.9 kg (P3), height 152.5 cm (P10-25)

**General appearance**: no dysmorphic features

**HEENT**: pale conjunctivae, no goiter, no mucosal hyperpigmentation, no acne

**Heart, lungs, and abdomen**: normal

**Neurological signs**: intact, normal confrontation test, eye ground: no papilledema

**Puberty:** Tanner stage 1 breast, Tanner stage 1 pubic hair, no axillary hair

**Genitalia:** normal female genitalia, impalpable gonad, surgical scar at inguinal regions

**Skin:** no hyperpigmentation

**Problem list**

1. Hypertension in the young with hypokalemia and metabolic alkalosis
2. Delayed puberty
3. History of hypoglycemia and neonatal jaundice
4. History of bilateral indirect inguinal hernia S/P herniotomy
5. History of hypertension in the 1st degree relative

**การตรวจเพิ่มเติม**

1. **CBC:** Hb 8.4 g/dL, Hct 29.4 %, WBC 5,630 cells/cu mm, platelets 271,000/cu mm
2. **Blood chemistries:** BUN 8, Cr 0.33 mg/dL, Na 143, K 2.0, Cl 105, $CO_2$ 32 mmol/L
3. **Hormonal tests:**
   - FT4 1.33 ng/dL, FT3 3.66 pg/mL, TSH 3.180 mU/L
   - Direct renin 0.59 uIU/mL, plasma renin activity 0.049 ng/mL/hr (N 0.5-3.3), plasma aldosterone 2.33 ng/dL (N 4-48) โดยเก็บตัวอย่างเลือดหลังหยุดยา amlodipine และ enalapril 4 สัปดาห์และควบคุมความดันโลหิตด้วย doxazocin ในขณะที่ serum K 4.0 mmol/L
   - 8:00 A.M. cortisol 0.69 ug/dL, ACTH 233 pg/mL (N 6-48)
   - Basal steroid profile: 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) 56.9 ng/dL (N <83), progesterone 783 ng/dL (N <10-1204 for girls aged 14 years, <10-26 for girls aged 1-10 years), androstenedione (ADD) 0.5 ng/dL (N <10-17), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) 0 ug/dL (N 19-144)
   - Standard dose ACTH stimulation test

| Time (min) | Cortisol (ug/dL) | 17-OHP (ng/dL) | Androstenedione (ng/dL) | Progesterone (ng/dL) |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 0.67 | 60.9 | 1.2 | 770 |
| 30 | 0.73 | 66.0 | 1.3 | 823 |
| 60 | 0.71 | 64.7 | 1.8 | 806 |

   - FSH 54, LH 40.93 IU/L, estradiol <5 pg/mL, testosterone <2.5 ng/dL
4. **Karyotype:** 46,XY
5. **Abdominal ultrasonography:** no uterus and adnexal mass seen

**วิจารณ์**

ผู้ป่วยมาด้วยความดันโลหิตสูงร่วมกับ hypokalemia และ metabolic alkalosis ทำให้นึกถึงสาเหตุจาก endocrine hypertension (รูปที่ 2) ที่มีการเพิ่มขึ้นของ aldosterone action เกิดการขับโพแทสเซียมและกรดออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น สาเหตุอาจเป็นได้ทั้งกลุ่มที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ aldosterone เช่น familial

hyperaldosteronism หรือ aldosterone producing adenoma หรืออาจเกิดจากความผิดปกติอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับ aldosterone เช่น glucocorticoid remediable aldosteronism (GRA), apparent mineralocorticoid excess (AME), Liddle's syndrome (ENaC mutations) หรือ congenital adrenal hyperplasia (CAH) บางชนิด ได้แก่ 11$\beta$-hydroxylase deficiency (รูปที่ 3) และ 17$\alpha$-hydroxylase deficiency (17$\alpha$-OHD) เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีประวัติน้ำตาลต่ำในเลือด เคยผ่าตัด herniotomy ร่วมกับมี delayed puberty ทำให้คิดถึงการขาดฮอร์โมน cortisol และ sex steroid ร่วมด้วย นำไปสู่ข้อสันนิษฐานว่าความดันโลหิตสูงที่พบในผู้ป่วยสัมพันธ์กับภาวะ CAH กลุ่มที่มีความดันโลหิตสูงได้แก่ 17$\alpha$-OHD

17$\alpha$-OHD CAH เป็นภาวะที่ต่อมหมวกไตขาดเอนไซม์ 17$\alpha$-hydroxylase จากการกลายพันธุ์ของยีน *CYP17A1* บนโครโมโซม 10q24.3 ส่งผลให้เกิดการคั่งของ 11-deoxycorticosterone (DOC) ซึ่งออกฤทธิ์ที่ mineralocorticoid receptor โดยตรงทำให้ renin และ aldosterone มีระดับต่ำ ร่วมกับมีความดันโลหิตสูงและเกลือแร่ผิดปกติ ได้แก่ hypokalemia และ metabolic alkalosis นอกจากนี้การคั่งของ corticosterone ซึ่งมีฤทธิ์ของ glucocorticoid ทำให้ผู้ป่วยไม่มีอาการของ adrenal crisis นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติในการสร้าง sex steroid ส่งผลให้เด็กหญิงมีลักษณะอวัยวะเพศภายนอกปกติแต่จะไม่เข้าสู่วัยสาว ส่วนเด็กชายมีอวัยวะเพศภายนอกกำกวมหรือเป็นแบบเพศหญิงแต่ไม่มีมดลูกและท่อนำไข่ ร่วมกับมี hypergonadotropic hypogonadism

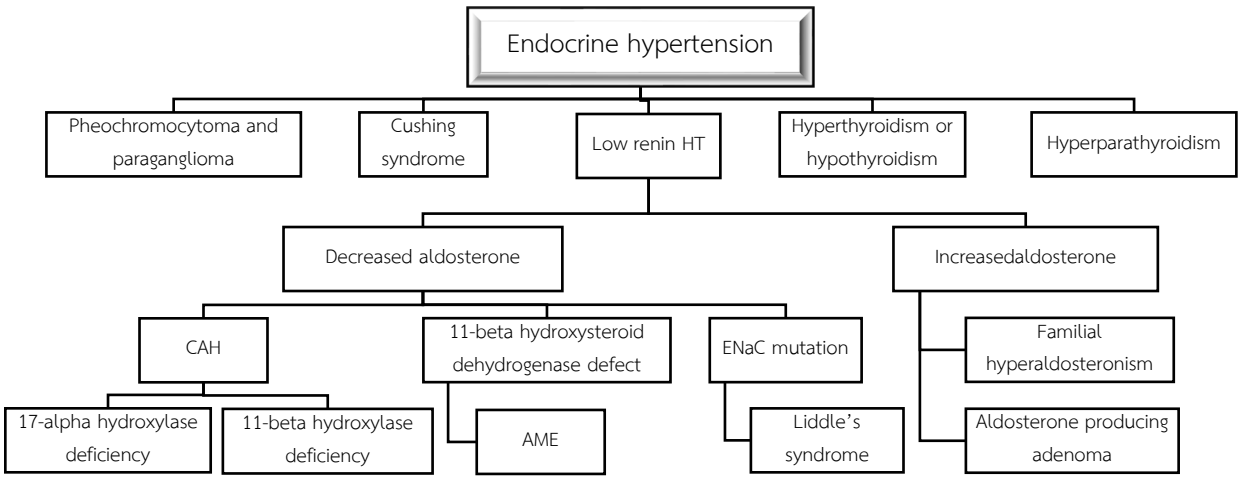
จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยพบระดับ renin และ aldosterone ต่ำ ยืนยันความผิดปกติกลุ่ม low renin, low aldosterone hypertension และพบระดับ cortisol ต่ำร่วมกับระดับ ACTH สูง เข้าได้กับ primary adrenal insufficiency แม้ในผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ส่งตรวจระดับ 11-deoxycorticosterone (DOC) ซึ่งเป็น steroid precursor ที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงและเป็น biochemical hallmark ของ 17$\alpha$-OHD CAH แต่จากการพบระดับ progesterone สูงร่วมกับระดับ steroid precursors อื่น ๆ ได้แก่ 17-OHP, ADD และ DHEAs ต่ำช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย 17$\alpha$-OHD ได้ ผลการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของ delayed puberty พบว่าผู้ป่วยมี hypergonadotropic hypogonadism ที่พบได้ใน 17$\alpha$-OHD เนื่องจากผู้ป่วยเคยได้รับการผ่าตัด herniotomy ซึ่งพบได้น้อยมากในเด็กหญิง ทำให้สงสัยว่าผู้ป่วยอาจเป็นเพศชาย จึงส่งตรวจ pelvic ultrasound ไม่พบ uterus และ karyotype เป็น 46,XY จากข้อมูลทั้งหมดจึงให้การวินิจฉัย 17$\alpha$-OHD CAH

**การวินิจฉัย**

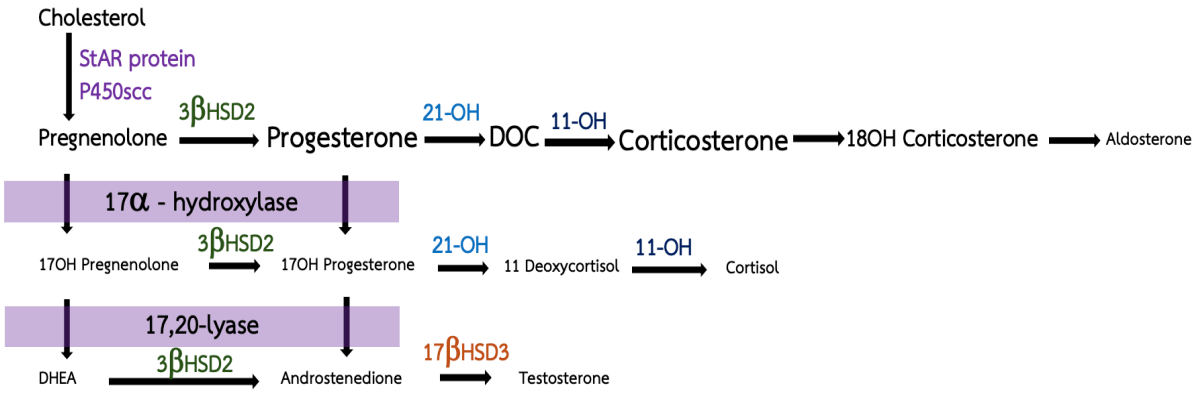
17α-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia

**การรักษาและการดำเนินโรค**

การรักษาหลักใน 17α-OHD CAH คือการให้ glucocorticoid ทดแทนเพื่อแก้ไขภาวะ adrenal insufficiency และลดการคั่งของ DOC ซึ่งจะทำให้ความดันโลหิตลดลงและสมดุลเกลือแร่ดีขึ้นได้ ขนาดที่แนะนำคือ hydrocortisone 10-15 มก./ตรม./วัน ในเด็ก หรือ 15-25 มก./วัน ในผู้ใหญ่ หรืออาจให้ prednisolone 4-6 มก./วัน หรือ dexamethasone 0.125-5 มก./วัน ในผู้ใหญ่ ในผู้ป่วยรายนี้ภายหลังวินิจฉัย 17α-OHD CAH ได้รับการรักษาด้วย prednisolone 5 มก./วัน ซึ่งเทียบเท่ากับ hydrocortisone 15.8 มก./ตรม./วัน นอกจากนี้สามารถให้ยาในกลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonist หรือ epithelial sodium channel (ENaC) inhibitor เพื่อช่วยควบคุมความดันโลหิตได้ ในส่วนของการดูแลเรื่องเพศ ผู้ป่วย 17α-OHD CAH จำเป็นต้องได้ฮอร์โมนเพศทดแทน ในรายที่เป็น 46,XY ควรได้รับการดูแลแบบสหสาขาวิชาชีพ และให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและครอบครัวเพื่อหาข้อสรุปเกี่ยวกับการกำหนดเพศ (sex assignment) จากนั้นผ่าตัดแก้ไขอวัยวะเพศกรณีมีอวัยวะเพศกำกวม กรณีผู้ป่วยและครอบครัวเลือกเป็นเพศหญิงควรผ่าตัดเอาอัณฑะที่อยู่ในช่องท้องออกเนื่องจากเสี่ยงสูงต่อการเกิด gonadoblastoma สำหรับผู้ป่วยรายนี้มีโครโมโซมเป็น 46, XY แต่อวัยวะเพศภายนอกเป็นเพศหญิงและได้รับการเลี้ยงดูเป็นเด็กหญิงมาตลอด หลังปรึกษากับผู้ปกครองและผู้ป่วยจึงตัดสินใจกำหนดเพศเป็นเพศหญิง เริ่มให้ฮอร์โมนเพศหญิงทดแทนเข้าสู่วัยสาว และนัดทำ pelvic MRI เพื่อหาอัณฑะ หากพบจะวางแผนผ่าตัดออกเพื่อป้องกันการเกิด gonadoblastoma ในอนาคต




**รูปที่ 2** แนวทางการวินิจฉัยแยกโรคในภาวะความดันโลหิตสูงจากโรคทางต่อมไร้ท่อ




**รูปที่ 3** กระบวนการสังเคราะห์ฮอร์โมนที่ต่อมหมวกไต

**บรรณานุกรม**


1. Charoensri S, Auchus RJ. Therapeutic management of congenital forms of endocrine hypertension. Eur J Endocrinol. 2023;189(5):R11-R22.
2. Bouca B, Cascao M, Fiuza P, Amaral S, Bogalho P, Silva-Nunes J. Diagnosis of 17-alpha hydroxylase deficiency performed late in life in a patient with a 46,XY karyotype. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2023;2023(2):22-0338.
3. Dreves B, Reznik Y, Tabarin A. Congenital adrenal hyperplasia: New biomarkers and adult treatments. Ann Endocrinol (Paris). 2023;84(4):472-480.
4. Newell-Price JD, Auchus RJ. The adrenal cortex In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, editors. Williams textbook of endocrinology, 14th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020. p. 480-541.
5. Miller WL, Fluck CE, Breault DT, Feldman BJ. The adrenal cortex and its disorders In: Sperling MA, Majzoub JA, Menon RK, Stratakis CA, editors. Sperling M. Pediatric endocrinology, 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 425-90.