

A 14-YEAR-OLD BOY WITH PUBERTAL DELAY

นิพนธ์โดย อ.พญ.รติกร ไชยศิยามงคล

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

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

เด็กชายไทย อายุ 14 ปี 8 เดือน

อาการสำคัญ: เป็นหนุ่มช้ากว่าเพื่อนวัยเดียวกัน

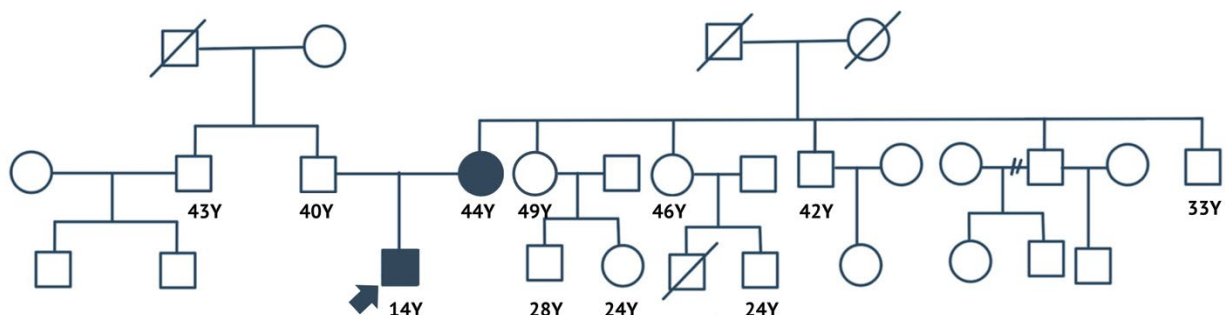
ประวัติปัจจุบัน: 6 เดือนก่อน มารดาพาผู้ป่วยมาพบแพทย์เนื่องจากสังเกตว่าผู้ป่วยเป็นหนุ่มช้ากว่าเพื่อนวัยเดียวกัน ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะเพศ ไม่มีเสียงแตก ไม่มีหนวด ไม่มีขนรักแร้และขนหัวหน่าว ไม่มีอาการปวดศีรษะ การได้กลิ่นปกติ แพทย์ตรวจร่างกายแจ้งว่าส่วนสูงอยู่ในเกณฑ์ปกติ ขนาดอัณฑะเริ่มโตทั้งสองข้างจึงนัดติดตามอาการ

6 เดือนต่อมา อวัยวะเพศและอัณฑะยังมีขนาดเท่าเดิม ยังไม่มีขนหัวหน่าว ผู้ป่วยมีความกังวลมาก เนื่องจากรู้สึกต่างจากเพื่อนและถูกเพื่อนล้อ

ประวัติอดีต: เป็นบุตรคนเดียวจากการทำ in vitro fertilization เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 3,000 กรัม ไม่มีโรคประจำตัว ปัจจุบันเรียนอยู่ชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 3 เกรดเฉลี่ย 3.00

ประวัติครอบครัว:

- มารดาอายุ 43 ปี สูง 165 ซม. ขณะอายุ 20 ปี ยังไม่มีประจำเดือน ไปรักษาที่รพ.ศิริราช ได้รับฮอร์โมนทดแทน เริ่มมีประจำเดือนอายุ 21 ปี มารดาไม่ทราบการวินิจฉัยแน่ชัด
- บิดาอายุ 40 ปี สูง 166 ซม. มีประวัติเข้าวัยหนุ่มปกติ ไม่มีโรคประจำตัว
- พงศาวลีดังแสดงใน ภาพที่ 1



ภาพที่ 1 พงศาวลีของผู้ป่วย

การตรวจร่างกาย

GA: A prepubertal Thai boy without dysmorphic feature

Measurements: body weight 61.5 kg (P75-90), height 158 cm (P10-25), upper to lower segment ratio 1:1

HEENT, heart, lungs, abdomen: within normal limit

Sexual maturation assessment: no gynecomastia, Tanner stage 1 pubic hair, Tanner stage 2 genitalia, penile length 5 cm, testicular volume 5 mL bilaterally

Neurological signs: intact, no visual field defect, no synkinesis

การตรวจเพิ่มเติม

1. **Bone age radiography:** 13 years 6 months
2. **Pituitary hormones:** TSH 1.1 mU/L, FT₄ 1.4 ng/dL, prolactin 3.5 ng/mL, LH 1.65, FSH 2.11 U/L, testosterone <2.5 ng/dL
3. **Brain, pituitary, olfactory MRI:** no abnormality detected

Problem list

Delayed and arrested puberty suspecting congenital hypogonadotropic hypogonadism

วิจารณ์

ผู้ป่วยมาด้วยอาการเข้าสู่วัยหนุ่มช้า ขณะอายุ 14 ปี 2 เดือนแพทย์ตรวจร่างกายพบขนาดอัณฑะ 4-5 มล. ติดตามพัฒนาการทางเพศ 6 เดือนต่อมาพบว่าเท่าเดิม ผู้ป่วยไม่มีปัญหาการรับรู้กลิ่นและการตรวจร่างกายระบบประสาทอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่มีลักษณะที่เข้าได้กับ Klinefelter syndrome ตรวจเพิ่มเติมพบอายุกระดูกล่าช้า และผลการตรวจ hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis hormones พบระดับ LH และ FSH อยู่ในเกณฑ์ปกติแต่พบระดับ inappropriately low testosterone จากอาการแสดงและผลการตรวจทั้งหมดทำให้นึกถึง congenital normosmic hypogonadotropic hypogonadism (HH) ซึ่งประวัติมารดาที่มีประจำเดือนช้า ต้องได้รับฮอร์โมนทดแทนช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะนี้ อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถแยกภาวะนี้จาก self-limited delayed puberty (SLDP) ซึ่งพบได้บ่อยกว่าออกไปได้ แพทย์ผู้รักษาจึงทดลองให้ testosterone enanthate (TE) 100 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดือนละครั้งเป็นระยะเวลา 3 เดือนจากนั้นติดตามการรักษา พบว่าอวัยวะเพศโตขึ้น (Tanner stage 3) ผู้ป่วยเริ่มมีขนหัวหน่าว (Tanner stage 3) และมีขนาดอัณฑะโตขึ้นเป็น 6 มล. แพทย์ผู้รักษาจึงตัดสินใจให้ TE ขนาดเดิมต่ออีก 4 เดือนจากนั้นให้หยุดยา 2 เดือนและนัดติดตามอาการ หลังหยุดยาพบว่าอวัยวะเพศพัฒนาเพิ่มขึ้นเป็น Tanner stage 3 และขนาดอัณฑะทั้งสองข้างโตขึ้นเป็น 10-12 มล. ระดับ

serum LH, FSH เพิ่มขึ้นเป็น 2.9 และ 2.7 U/L ตามลำดับแต่ระดับแต่ละระดับ testosterone ค่อนข้างต่ำ (53 ng/dL) แพทย์ผู้รักษาได้ทดลองหยุดยาต่อเพื่อติดตาม pubertal progression แต่หลังจากนั้นผู้ป่วยไม่มาติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 2 ปี และไม่ได้มาทำ brain, pituitary และ olfactory MRI ตามนัด

เมื่อผู้ป่วยกลับมาติดตามการรักษาขณะอายุ 17 ปี 8 เดือน พบขนาดอัณฑะทั้งสองข้างเล็กลงเหลือ 5 มล. ตรวจระดับ serum LH 1.6, FSH 2.1 U/L, testosterone <2.5 ng/dL จึงให้การวินิจฉัย congenital HH ส่งตรวจ MRI เพิ่มเติมไม่พบความผิดปกติของต่อมใต้สมองและ olfactory pathway เนื่องจากในขณะนั้นมีโครงการ Genomics Thailand จึงได้ส่งตรวจ whole genome sequencing พบเป็น heterozygous pathogenic c.625C>T p.Arg209Cys in *FGFR1*

การวินิจฉัย

Congenital hypogonadotropic hypogonadism due to heterozygous *FGFR1* mutation

การรักษาและการดำเนินโรค

หลังจากผู้ป่วยกลับมาติดตามการรักษา แพทย์ให้การรักษาด้วย TE 250 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 4 สัปดาห์ ปีแรกหลังการรักษาอวัยวะเพศยาวขึ้นเป็น 8 ซม. และพัฒนาเป็น Tanner stage 5 ขนหัวหน่าวเพิ่มขึ้นเป็น Tanner stage 5 ขนาดอัณฑะ 8 มล. ทั้งสองข้าง ในปีที่ 2 ของการรักษาผู้ป่วยมาติดตามการรักษาหลังจากขาดยามา 2 เดือน ตรวจพบส่วนสูง 172 ซม. น้ำหนัก 67 กก. ความยาวแขน 181 ซม. และ upper to lower segment ration 0.83:1 เข้าได้ eunuchoid appearance ขนาดอัณฑะขวา 12 มล. ซ้าย 10 มล. ระดับฮอร์โมน LH 5.5, FSH 3.1 U/L, testosterone 198 ng/dL แสดงว่า HPG axis ของผู้ป่วยสามารถทำงานได้บางส่วน แต่เนื่องจากระดับ testosterone ที่วัดได้มีค่าค่อนข้างต่ำ แพทย์ผู้รักษาจึงตัดสินใจให้ฉีด TE 250 มก. ต่อไป และได้ให้คำปรึกษาว่าหากผู้ป่วยวางแผนมีบุตรในอนาคตจะให้ฮอร์โมน FSH และ HCG ทดแทน

FGFR1 อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 8p11.2 เป็นส่วนหนึ่งของ tyrosine kinase receptor family มีส่วนเกี่ยวข้องกับ cell signaling ช่วยในกระบวนการ olfactory and GnRH neuronal migration, differentiation และ survival ทำให้ความผิดปกติที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *FGFR1* มีอาการแสดงได้หลากหลาย (varied expressivity) เช่น มีอาการเฉพาะ congenital HH เพียงอย่างเดียว ดังเช่นในผู้ป่วยรายนี้ หรืออาจเป็น congenital HH ที่มีความผิดปกติของการรับรู้กลิ่น มีเพดานโหว่ หรือ ฟันผิดปกติ (dental agenesis) ร่วมด้วย มีรายงานผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 ที่เป็น anosmic และ normosmic HH จาก *FGFR1* ที่ HPG axis สามารถกลับมาทำงานได้เอง (reversible HH) โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะพบขนาดอัณฑะโตขึ้นได้เองระหว่างการฉีดฮอร์โมน testosterone อย่างไรก็ตามการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่เป็น reversible HH มีการดำเนินโรคได้หลายแบบ ผู้ป่วย

บางรายไม่จำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนทดแทน บางรายมีผล sperm count ปกติ และมีบางรายที่ระดับฮอร์โมน testosterone กลับมาต่ำอีกครั้ง

บรรณานุกรม

1. Suarez MC, Israeli JM, Kresch E, Telis L, Nassau DE. Testosterone therapy in children and adolescents: To whom, how, when? *Int J Impot Res.* 2022;34(7):652-62.
2. Lee HS, Shim YS, Hwang JS. Treatment of congenital hypogonadotropic hypogonadism in male patients. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;27(3):176-82.
3. Gaudino R, De Filippo G, Bozzola E, Gasparri M, Bozzola M, Villani A, et al. Current clinical management of constitutional delay of growth and puberty. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):45.
4. Laitinen EM, Tommiska J, Sane T, Vaaralahti K, Toppari J, Raivio T. Reversible congenital hypogonadotropic hypogonadism in patients with *CHD7*, *FGFR1* or *GNRHR* mutations. *PLoS One.* 2012;7(6):e39450.