

## A 12.5-YEAR-OLD GIRL WITH SEVERE SHORT STATURE

นิพนธ์โดย พญ.พิชญา วัฒนศักดิ์ภูบาล และ ผศ.นพ.สุพิชชา ปัจมนตรี  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล  
เรียบเรียงโดย รศ.นพ.ภัทร วิรมย์รัตน์ และ รศ.พญ.พรทิพา อิงคกุล

เด็กหญิงอายุ 12 ปี 6 เดือน

อาการสำคัญ: ปรีกษากุมารแพทย์ต่อมไร้ท่อเรื่องตัวเตี้ย

ประวัติ: ผู้ป่วยมีโรคประจำตัว ได้แก่

1. ESRD stage 4 due to infantile nephrotic syndrome (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) with hypertension:
  - อายุ 9 เดือน บวมทั้งตัวและความดันโลหิตสูง ได้รับการวินิจฉัย infantile nephrotic syndrome
  - อายุ 11 เดือน ทำ renal biopsy: minimal mesangial glomerulonephritis รักษาด้วย prednisolone, cyclophosphamide, cyclosporine A, mycophenolate mofetil
  - อายุ 5 ปี 8 เดือน ถูกส่งตัวมารพ.ศิริราชเพื่อทำ hemodialysis ทำ renal biopsy ซ้ำ ผลเป็น focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) ส่งตรวจ targeted gene panel for congenital nephrotic syndrome: no pathogenic variant found in the hereditary FSGS/SRNS gene panel (*ACTN4*, *CD2AP*, *NPHS2*, *TRPC6* and *WT1*)
  - อายุ 8 ปี วินิจฉัย ESRD due to steroid resistant infantile nephrotic syndrome (FSGS) ได้รับการรักษาด้วย living-related kidney transplantation โดยมารดาบริจาคไตให้ผู้ป่วย
2. Chronic pancreatitis: วินิจฉัยเมื่ออายุ 7 ปี 9 เดือน
3. Primary hypothyroidism: เมื่ออายุ 10 เดือน พบ TSH > 100  $\mu$ IU/mL, FT4 0.86 ng/dL, negative thyroid autoantibodies, normal thyroid scan ได้รับการรักษาด้วย levothyroxine
4. Dyslipidemia: อายุ 6 ปี ตรวจพบ total cholesterol 295, TG 569 mg/dL รักษาด้วย simvastatin
5. Severe OSA with allergic rhinitis (AR)
6. Mild posterior subcapsular cataract both eyes

ประวัติอดีต: G2/2, GA 39 weeks, birth weight 3,420 gm, length 53 cm ไม่มีภาวะแทรกซ้อน  
ปัจจุบันเรียนชั้น ป.4 GPA 3.5 ได้รับวัคซีนครบ รับประทานอาหาร 3 มื้อ ปริมาณปกติ ออกกำลังกายโดยการกระโดดเชือกหรือวิ่งครั้งละ 1 ชม. 2 ครั้งต่อสัปดาห์

ประวัติครอบครัว:

- บิดาอายุ 33 ปี สูง 160 ซม.
- มารดาอายุ 33 ปี สูง 150 ซม. มีประจำเดือนตอนอายุ 13 ปี
- พี่ชายอายุ 14 ปี ไม่มีโรคประจำตัว
- ปฏิเสธการแต่งงานในเครือญาติ บิดามารดามีภูมิลำเนา จ. ร้อยเอ็ด บ้านห่างกัน 1 กม.
- ปฏิเสธอวัยวะเพศกำกวมหรือผ่าตัดอวัยวะเพศ

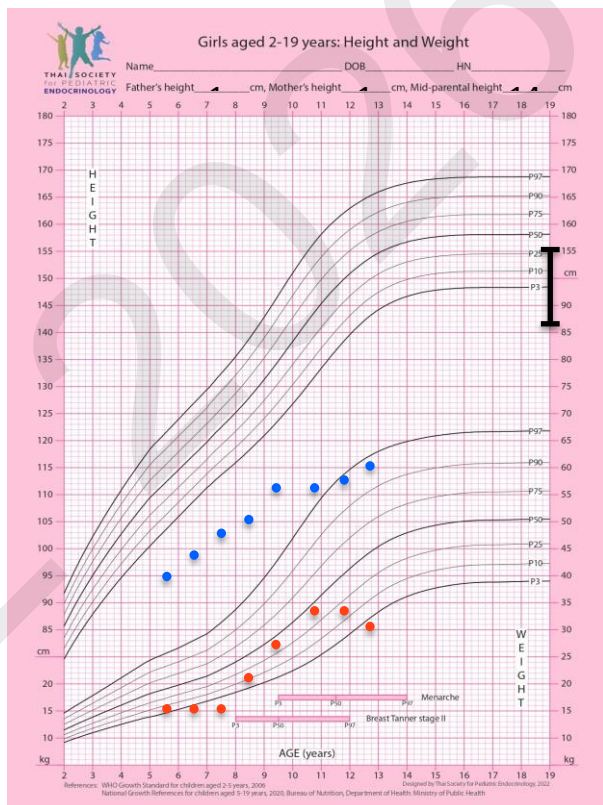
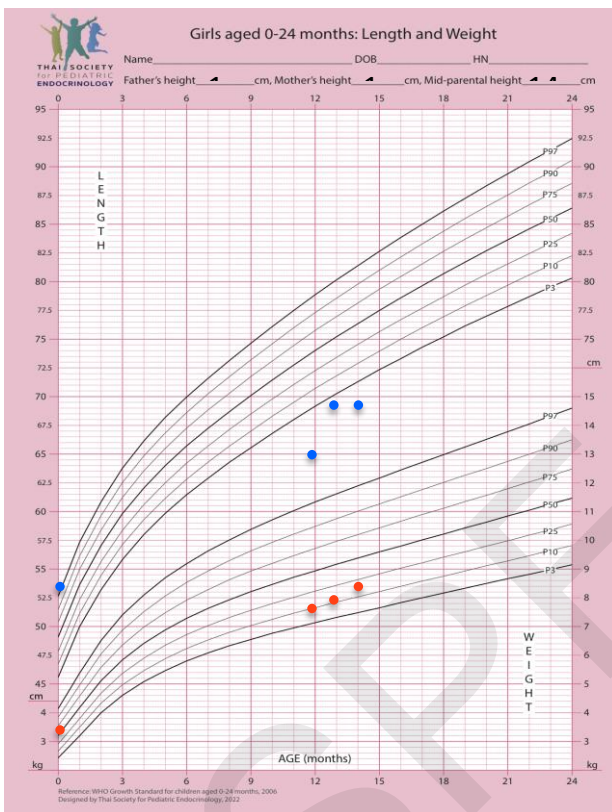
## การตรวจร่างกาย

**Measurements:** BW 31 kg (< P3), height 113 cm (< P3) (**รูปที่ 1**), BMI 24.2 kg/m<sup>2</sup>, U:L segment ratio = 1:1, arm span 112 cm

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

**HEENT, heart, lungs, abdomen:** unremarkable

**Sexual maturation and genitalia:** Tanner I breast, Tanner I pubic hair, normal female external genitalia, no clitoromegaly, normal urethra and vagina



**รูปที่ 1** กราฟแสดงน้ำหนัก (จุดสีแดง) และส่วนสูง (จุดสีฟ้า) ของผู้ป่วย แสดงให้เห็นถึงภาวะ severe short stature ที่ความสูงต่ำกว่า target height (ปีกกาสีดำ) อย่างมาก

## การตรวจเพิ่มเติม

1. **CBC:** Hb 11.7 g/dL, WBC 12,680/cu mm (PMN 64, L 27%), platelets 241,000/cu mm
2. **Blood chemistries:** BUN 13.6, Cr 0.86, Ca 9.3, PO<sub>4</sub> 1.8, Mg 3.5 mg/dL, Na 137, K 3.4, Cl 98, CO<sub>2</sub> 24 mmol/L
3. **Serum hormones:** FT4 1.3 ng/dL, TSH 0.88  $\mu$ IU/mL, IGF-1 177 ng/mL (149-473), LH 18 mIU/mL, FSH 111 mIU/mL, estradiol < 5 pg/mL, testosterone < 2.5 ng/dL
4. **Chromosome study:** 46,XY
5. **Bone age radiography:** 5 ปี 10 เดือน at chronological age 12 ปี 7 เดือน
6. **Abdomen MRI:** hypoplastic uterus, slit-like upper vaginal canal, no detectable gonads (probably streak gonad), small-sized both native kidneys, no renal mass, and transplanted kidney appeared unremarkable
7. **Growth hormone stimulation test (GHST):** peak GH from glucagon test 6.1 ng/mL, and 4.6 ng/mL from clonidine test

## Problem list

- Severe short stature due to GH deficiency and prolonged glucocorticoid (GC) use
- ESRD due to steroid resistant infantile nephrotic syndrome (FSGS) S/P LRKT
- 46,XY DSD
- Primary hypothyroidism
- Obesity with dyslipidemia with severe obstructive sleep apnea (OSA)

## วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มี severe short stature ร่วมกับมีอัตราการเพิ่มความสูงช้า โดยที่ไม่พบพัฒนาการช้า ตรวจร่างกายไม่พบ dysmorphic feature วัดสัดส่วนร่างกายเป็นแบบสมส่วนโดยที่ BMI อยู่ในเกณฑ์อ้วน ทำให้นึกถึง endocrine cause จากการได้รับ supraphysiologic dose GC ในการรักษา infantile nephrotic syndrome ร่วมกับมีภาวะเจ็บป่วยเรื้อรังซึ่งน่าจะส่งผลต่อการเจริญเติบโตของผู้ป่วย ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการส่งตรวจ GHST จำนวน 2 การทดสอบ ซึ่งพบว่า peak GH < 7 ng/mL เข้าได้กับภาวะ GH deficiency อย่างไรก็ตามในขณะที่ทำการทดสอบผู้ป่วยยังได้รับการรักษาด้วย supraphysiologic GC อยู่ ซึ่งอาจทำให้มี blunted GH response ได้ แพทย์ผู้รักษายังพบว่าผู้ป่วยมีปัญหาเพิ่มเติม คือ ยังไม่มี secondary sexual characteristics แม้จะอายุ 12.5 ปีแล้ว ส่งตรวจ karyotype เพิ่มเติมพบ 46,XY karyotype ซึ่งขัดแย้งกับผลการตรวจร่างกายที่พบเป็น normal female phenotype การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ primary gonadal failure คือมีระดับ serum LH, FSH ที่สูงร่วมกับระดับ estradiol และ testosterone ต่ำ ผลการตรวจ abdominal MRI พบ hypoplastic uterus ซึ่งจากลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับ 46,XY complete gonadal dysgenesis ในผู้ป่วยรายนี้มี extra-gonadal features คือ focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) ซึ่งภายหลังทำให้เกิดภาวะ ESRD เมื่อพิจารณาทุกร่วมกันจึงนึกถึง *WT1*-associated 46,XY DSD ซึ่งสามารถจำแนก clinical phenotypes ได้เป็น 3 กลุ่มดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่ง clinical phenotypes ที่แตกต่างกันจะเกิดจาก molecular mechanism ที่ต่างกันในแต่ละกลุ่มโรค

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกและ molecular mechanisms ของ *WT1*-related disorders

	Denys-Drash Syndrome (DDS)	Frasier Syndrome (FS)	WAGR syndrome
Presentation	0-3 years	10-20 years	-
Gonadal development	Broad spectrum of intersex phenotypes	-Sex reversal in 46,XY individuals -Little or no impairment in 46,XX patients	-Male cryptorchidism and hypospadias -Females may have uterine abnormalities
Renal disease	Diffuse mesangial sclerosis	-Focal segmental glomerulosclerosis	-Renal impairment
Tumor	High risk of Wilms tumor	-High risk of gonadoblastoma	-Wilms tumor, -Gonadoblastoma
Molecular Mechanism	Dominant negative mutation in exon 8 or 9 of <i>WT1</i>	-Point mutation on the donor splice site on intron 9 (intervening sequence ; IVS9)	-Contiguous gene deletion of <i>PAX6</i> and <i>WT1</i>

ในกระบวนการพัฒนาทางเพศของทารกที่มีโครโมโซม 46,XY ยีน *WT1* มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในกระบวนการ sex determination และ testicular development และการพัฒนาของ mesonephros ซึ่งเป็น intermediate stage ของ embryonic kidney development ดังนั้นหาก *WT1* มีความผิดปกติจะก่อให้เกิดความผิดปกติของการพัฒนาทางเพศและความผิดปกติของไตได้ในทารกที่มีโครโมโซม 46,XY ในภาวะปกติ *WT1* gene จะมี alternate splice site อยู่ 2 ตำแหน่งทำให้มี 2 isoforms ได้แก่

1) Isoform with alternative splice donor site in exon 9 (+addition 3 amino acids: lysine, threonine, serine เรียกว่า +KTS isoform)

2) Isoform with alternative splicing of exon 5 (+additional 17 amino acids) เรียกว่า -KTS isoform

โดยที่ +KTS และ -KTS isoform มีหน้าที่การทำงานในระดับเซลล์ที่แตกต่างกัน และส่งผลที่แตกต่างกันต่อการพัฒนาของต่อมเพศและไต อัตราส่วนระหว่าง +KTS ต่อ -KTS isoform มีความสำคัญต่อการพัฒนาของอวัยวะ โดยมีบทบาทในการควบคุมการแสดงออกของยีน *SRY* และมีอิทธิพลต่อ Sertoli cell differentiation และ proliferation

Frasier syndrome เกิดจาก intronic splice site mutation ที่ intron 9 ของ *WT1* gene ทำให้ไม่สามารถ สร้าง +KTS isoform ได้ ส่งผลต่อสัดส่วนของ +KTS/-KTS isoform จึงส่งผลต่อการพัฒนาของอวัยวะ จากการรวบรวมข้อมูล case series ของผู้ป่วย Frasier syndrome พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มี 46,XY complete gonadal dysgenesis คือมี normal female external genitalia และ Mullerian duct derivatives นอกจากนี้ extra-gonadal features ที่มักพบในผู้ป่วย Frasier syndrome คือ ความผิดปกติของไตแบบ FSGS ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการ

ตรวจ *WT1* mutation ซึ่งพบ pathogenic donor splicing variant in *WT1*, c.1447+5G>A (IVS9+5G>A) ซึ่งเป็น pathogenic variant ที่พบบ่อยที่สุดใน Frasier syndrome เป็นการยืนยันการวินิจฉัยสุดท้ายในผู้ป่วยรายนี้

## การวินิจฉัย

- Frasier syndrome due to a pathogenic *WT1* splice-donor variant with exogenous Cushing syndrome

## การดำเนินโรคและการรักษา

### Frasier syndrome

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการดูแลจาก DSD multidisciplinary clinic เพื่อวางแผนการรักษา เนื่องจากผู้ป่วย Frasier syndrome มีภาวะ gonadal dysgenesis ซึ่งถือว่ามีความเสี่ยงสูงสุดต่อการเกิด gonadal tumor เมื่อเทียบกับโรค 46,XY DSD ชนิดอื่นๆ ผู้ป่วยจึงได้รับการทำ prophylactic gonadectomy เพื่อป้องกันการเกิด gonadal tumor ในอนาคต

จากการทบทวนวรรณกรรมของการเกิด Wilms tumor ในผู้ป่วย Frasier syndrome ในทางทฤษฎีมีความเสี่ยงต่อการเกิด Wilms tumor ไม่เพิ่มขึ้นเนื่องจาก Frasier syndrome ยังสามารถสร้าง -KTS isoform ได้ แต่ไม่สามารถสร้าง +KTS isoform ได้ ซึ่งทั้ง -KTS, +KTS isoform สามารถยับยั้งการเกิด Wilms tumor ซึ่งจะแตกต่างจากผู้ป่วย Denys-Drash syndrome (DDS) ซึ่งเกิดจาก dominant negative mutation in exon 8 or 9 ของ *WT1* ทำให้ทั้ง mutant allele และ wild-type allele ไม่สามารถทำหน้าที่ยับยั้งการเกิด Wilms tumor ได้ จึงทำให้ DDS มีความเสี่ยงในการเกิด Wilms tumor ที่สูง อย่างไรก็ตามทางทีม DSD multidisciplinary clinic วางแผนติดตามการเกิด Wilms tumor โดยการตรวจ kidney MRI ทุก 2 ปี

เนื่องจากผู้ป่วยเป็น complete gonadal dysgenesis จึงวางแผนการรักษาโดยพิจารณาให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนอีกครั้งหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย somatropin แล้วร่วมกับการให้ calcium carbonate และ vitamin D ให้เพียงพอแก่ความต้องการตามวัย

### Severe short stature

เนื่องจากเป็นผู้ป่วย kidney transplant มีความจำเป็นในการใช้ GC เพื่อกดภูมิคุ้มกัน และจากผล GHST บ่งบอกว่ามี GH ในระดับที่ต่ำ จากการทบทวนวรรณกรรม randomized-controlled trial ศึกษาผลของ somatropin เป็นระยะเวลา 1 ปี ต่อ height SDS, body composition และ muscle strength ในผู้ป่วยเด็กที่ใช้ GC เป็นระยะเวลานาน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ somatropin มีความสูงเพิ่มขึ้น 0.2 SDS และมวลกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นร้อยละ 7.3% โดยที่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับ somatropin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เนื่องจากผู้ป่วยมี severe OSA ซึ่งการให้ somatropin สามารถกระตุ้น adenotonsillar hypertrophy ส่งผลให้ OSA แย่ลงได้ จึงพิจารณารักษา OSA ก่อนจึงพิจารณาให้ somatropin อีกครั้ง

### Primary hypothyroidism

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคขณะอายุ 10 เดือน ซึ่งเกิดขึ้น 1 เดือนหลังวินิจฉัย nephrotic syndrome จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าผู้ป่วย nephrotic syndrome มีการสูญเสีย thyroid hormone และ thyroid binding globulin ไปทางปัสสาวะ เป็นสาเหตุของ primary hypothyroidism ได้ โดยหลังจาก nephrectomy หรือ kidney transplantation แล้วการทำงานของไตจะกลับมาเป็นปกติ สามารถหายจาก hypothyroidism ได้ ในผู้ป่วยรายนี้หลัง kidney transplant สามารถหยุดการรักษาได้

### บรรณานุกรม

1. Mazziotti G, Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nature Rev Endocrinol*. 2013;9(5):265-76.
2. Lipska-Zietkiewicz BS. WT1 disorders. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2021 [cited 15 Jan 2026].
3. Koziell A, Charmandari E, Hindmarsh P, Rees L, Scambler P, Brook C. Frasier syndrome, part of the Denys Drash continuum or simply a *WT1* gene associated disorder of intersex and nephropathy? *Clin Endocrinol*. 2000;52(4):519-24.
4. Klamt B, Koziell A, Poulat F, Wieacker P, Scambler P, Berta P, et al. Frasier syndrome is caused by defective alternative splicing of *WT1* leading to an altered ratio of WT1+/- KTS splice isoforms. *Hum Mol Genet*. 1998;7(4):709-14.
5. Simon D, Alberti C, Alison M, Le Henaff L, Chevenne D, Boizeau P, et al. Effects of recombinant human growth hormone for 1 year on body composition and muscle strength in children on long-term steroid therapy: randomized controlled, delayed-start study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2746-54.
6. Mario F, Pofi R, Gigante A, Rivoli L, Rosato E, Isidori A, et al. Hypothyroidism and nephrotic syndrome: why, when and how to treat. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(5):398-403.