

11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia

แพทย์หญิงวันสรินทร์ พรพชร, อาจารย์แพทย์หญิงนพพร นภาทิวอำนาจ

ภาวะ Congenital adrenal hyperplasia (CAH) เป็นความผิดปกติที่เกิดจากภาวะพร่องเอนไซม์ในขั้นตอนการผลิต Cortisol

สาเหตุหลักของภาวะ CAH ได้แก่การขาดเอนไซม์ 21-hydroxylase พบได้มากกว่า 90% ของเคส CAH และสาเหตุที่พบบรองลงมา ได้แก่การขาดเอนไซม์ 11 β -hydroxylase พบได้ 5-8% ของเคส CAH⁽¹⁾

อุบัติการณ์พบได้ 1 ใน 100,000 live births⁽²⁾ CAH เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรม มีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive trait⁽³⁾

Pathophysiology of 11 β -hydroxylase deficiency^(3,4,5)

ภาวะพร่องเอนไซม์ 11 β -hydroxylase ทำให้มีการลดการเปลี่ยนแปลงของ

1. 11-deoxycorticosterone (DOC) to corticosterone
2. 11-deoxycortisol to cortisol

ตามแผนภาพที่ 1⁽³⁾

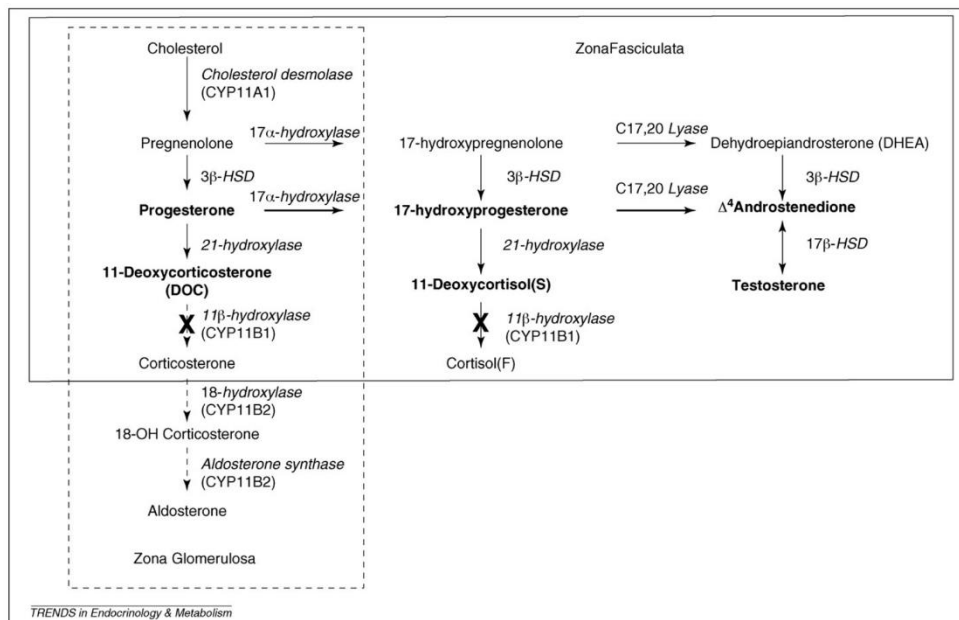


Figure 1. Steroidogenesis. Mutation of *CYP11B1* causes reduced 11 β -hydroxylase activity and results in increased levels of precursors. The precursors are shunted to the androgen-synthesis pathway (thick arrows) and cause hyperandrogenemia, which results in ambiguous external genitalia in affected female newborns. The accumulation of the precursor DOC causes low renin hypertension and hypokalemia [37].

เนื่องจากมีระดับ cortisol ลดต่ำลง ทำให้มี loss of negative cortisol feedback ทำให้มีการเพิ่มการหลั่ง adrenocorticotropin (ACTH) เพิ่มสูงขึ้น

Clinical presentation^(2,3,5)

อาการแสดงหลักของภาวะพร่องเอนไซม์ 11 β -hydroxylase คือการมี Virilization และ Hypertension การพัฒนาอวัยวะเพศภายนอกของเพศหญิง จะได้รับผลกระทบตั้งแต่ออยู่ในครรภ์ เนื่องจากทารกจะมี fetal adrenal androgens มากเกินไป เป็นผลให้อวัยวะเพศภายนอกของเพศหญิงจะแสดงออกเป็น ambiguous genitalia (female pseudohermaphroditism) ในทุกเพศ

หลังคลอด การที่มีการสร้าง adrenal androgen มากเกินไปเป็นผลให้เกิด premature and inappropriate secondary sexual characteristics ทั้งในเด็กผู้ชายและเด็กผู้หญิง ทำให้มีการเติบโตของ penile และ clitoris เพิ่มขึ้น มีขนรักแร้ ขนหัวหน่าว ขนที่หน้าเพิ่มขึ้น มีสิว เสียงแหบใหญ่ และมี skeletal growth อย่างรวดเร็ว ถ้าไม่ได้รับการรักษา epiphyseal plate จะปิดก่อนถึงเวลา (early epiphyseal plate maturation) ทำให้มีรูปร่างเตี้ย (short adult stature)

ภาวะความดันโลหิตสูง (Hypertension) พบได้บ่อย แต่น้อยกว่าภาวะ virilization ซึ่งภาวะความดันโลหิตสูงนี้ เกิดจากการที่ร่างกายมี overproduction ของ Deoxycorticosterone (DOC) ซึ่งจัดเป็น less potent mineralocorticoid ทำให้เกิดภาวะเกลือคั่ง (salt retention) และมีความดันโลหิตสูงตามมา

โดยทั่วไป ความดันโลหิตสูงมักจะตรวจพบในช่วง childhood หรือ adolescence โดยภาวะความดันโลหิตสูงนี้ไม่สัมพันธ์กับระดับของความรุนแรงของการเกิด virilization

นอกจากนี้การที่มี overproduction ของ DOC ทำให้มีการกดการสร้าง Renin และลดการสร้าง Aldosterone ทำให้ตรวจพบ hypokalemia, low plasma renin และ hypoaldosterone

Diagnostic steroid pattern of 11 β -hydroxylase deficiency^(2,3,4,5)

การที่มีระดับ ACTH สูงขึ้นอย่างต่อเนื่องซึ่งเป็นการตอบสนองจากการที่ร่างกายมีระดับ cortisol ที่ต่ำลง เป็นผลให้มีการสร้างและการหลั่ง steroid ที่เป็นสารตั้งต้นของ enzyme 11 β -hydroxylase ได้แก่ 11-Deoxycorticosterone (DOC), 11-Deoxycortisol, 17 α -hydroxyprogesterone (17-OHP) และมีการเปลี่ยนเป็น Δ^4 -androstenedione เพิ่มขึ้น สุดท้ายมีระดับ Testosterone สูงขึ้น

สามารถตรวจพบ tetrahydro-11-deoxycortisol (THS) และ Tetrahydrodeoxycorticosterone (THDOC) ทางปัสสาวะได้ระดับสูง เนื่องจาก THS และ THDOC เป็น metabolites หลักของ 11-Deoxycortisol และ DOC นอกจากนี้สามารถตรวจพบระดับ 17-ketosteroids สูงขึ้นในปัสสาวะ ซึ่งแสดงถึงการที่มีระดับของ adrenal androgens เพิ่มสูงขึ้น

Management of 11 β -hydroxylase deficiency^(2,3)

ให้การรักษาด้วย Glucocorticoid เพื่อลดการหลั่ง DOC และลดระดับ ACTH ให้กลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ และระดับ plasma renin activity กลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ ในเคสส่วนใหญ่ระดับความดันโลหิตสามารถกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติได้

เป้าหมายในการรักษา เพื่อทดแทนการขาด steroids โดยไม่ทำให้เกิด glucocorticoid excess จากการรักษา ป้องกันการเกิด virilization มีการเจริญเติบโตอย่างเหมาะสม และ protecting potential fertility

หลังการรักษา ระดับ serum DOC ถ้าวัดลงในเกณฑ์ปกติ เป็นตัวบ่งชี้ว่าให้การรักษาอย่างเหมาะสม ในผู้ป่วยที่มีระดับความดันโลหิตสูงมานานก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัย การให้ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม spironolactone, Calcium channel blockers หรือ amiloride อาจจะช่วยลดระดับความดันโลหิตได้

การผ่าตัด reconstructive ของอวัยวะเพศภายนอก สามารถทำได้โดยศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์ด้านนี้ โดยเฉพาะ

Molecular genetics of 11 β -hydroxylase deficiency^(1,2,3)

ตรวจพบ mutation ของ CYP11B1 gene อยู่บนโครโมโซม 8 ประมาณ 40 กิโลเบส จาก highly homologous aldosterone synthase gene (CYP11B2)

CYP11B1-inactivating mutations จะมีการกระจายอยู่ใน coding region ของ 9 exon แต่พบเป็นกลุ่ม mutation clusters ที่ตำแหน่ง exons 2,6,7 และ 8 ใด้บ่อย

Prenatal diagnosis and treatment of 11 β -hydroxylase deficiency^(3,6)

การตรวจ genotyping ของ CYP 11B1 gene จาก fetal DNA เป็นวิธีการที่ดีที่สุดในการวินิจฉัย 11 β -hydroxylase deficiency ของทารกในครรภ์

การให้ยา Dexamethasone 20 mcg/kg/day (แบ่งให้ 3 เวลา) ในมารดาขณะตั้งครรภ์ที่ทราบการวินิจฉัยของ fetus ว่าเป็น 11 β -hydroxylase deficiency จะเกิดประโยชน์เมื่อให้ก่อนอายุครรภ์ 8 สัปดาห์ และถ้าตรวจพบว่าเป็น ทารกในครรภ์เพศหญิง ให้รับประทานยา dexamethasone ต่อเนื่องจนคลอด

สรุป

11 β -hydroxylase deficiency CAH เป็นความผิดปกติของการเกิด mutation ที่ CYP11B1 gene ซึ่งการพร่องเอนไซม์ 11 β -hydroxylase เป็นผลให้มีการสร้าง cortisol ลดลง มีระดับ ACTH เพิ่มขึ้น ทำให้มี overproduction ของ steroid precursors มีการเพิ่มขึ้นของ 11-deoxycortisol, 11-Doc, และ androgens เพิ่มขึ้น ทำให้แสดงอาการทางคลินิก เป็น virilization และความดันโลหิตสูง

References

1. Karin J, Stephan G, Elisabeth M, et al. CYP11B1 mutations causing non-classical adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. Human Molecular Genetics 1997; 6: 1829-34.
2. Sholomo M, Kenneth S.P, P.R., et al. WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY. 2016, 13th edition: 534,49.
3. Saroj N, Maria I. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. Trends in Endocrinology and Metabolism 2008; 19: 96-9.
4. Diala E.M., Wiebke A, Deborah P.M. Congenital adrenal hyperplasia. Internet access www.the-lancet.com. published online May 30, 2017.
5. Krupali B, Henrik F. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. Endocrine (2017); 55: 19-36.
6. Malleesh K, Shereene D, Ragupathy P. The Bite Rewrote the Past and Changed the Future: A Case Report on Congenital Adrenal Hyperplasia. British Biomedical Bulletin 2015; 2; 3: 268-73.