

โรค 5 α -reductase type 2 deficiency (5ARD2)

ธิดิ สนับบุญ

อยู่ในกลุ่ม 46,XY disorder of sex development (DSD) เกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์ 5 α -reductase type 2 ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนฮอร์โมน testosterone (T) เป็น dihydrotestosterone (DHT) โดยที่ฮอร์โมน DHT มีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนาของอวัยวะเพศ (external genitalia) และขนตามร่างกาย (body hair growth) ของเพศชาย แรกเกิดผู้ป่วยมักถูกเลี้ยงเป็นเพศหญิงแต่จะเริ่มมีลักษณะเป็นเพศชายมากขึ้นเมื่อเข้าสู่วัยรุ่นหนุ่มสาว ส่งผลให้ผู้ป่วยจะมีปัญหา gender identity ร่วมด้วย

ระบาดวิทยา

รายงานผู้ป่วยรายแรกในปี ค.ศ. 1961 จำนวนผู้ป่วยที่มีรายงานจนถึงปี ค.ศ. 2020 พบประมาณ 450 คน จาก 48 ประเทศ

พยาธิกำเนิด

อณูส่วนของ Leydig cell เริ่มสร้างฮอร์โมน T ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 9 ในครรภ์มารดาจากการกระตุ้นด้วยฮอร์โมน human chorionic gonadotropin (hCG) จากรก ซึ่งฮอร์โมน T จะมีบทบาทสำคัญต่อการเกิด male differentiation ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ Wolffian duct ส่วนของ epididymis, vas deferens และ seminal vesicles ขณะที่การพัฒนาของ prostate, penis และ scrotum ต้องอาศัยฮอร์โมน DHT ซึ่งมาจากการเปลี่ยน double bond ระหว่าง C4 และ C5 ของฮอร์โมน T

เอนไซม์ 5 α -reductase แต่เดิมมีรายงานอยู่ 2 isoenzyme โดยถูกควบคุมจาก ยีน 5 α -reductase type 1 บน chromosome 5p15 และ ยีน 5 α -reductase type 2 บน chromosome 2q23 ทั้งสอง isoenzyme จะมีโครงสร้างคล้ายคลึงกันประมาณ 50% โดยส่วนของ isoenzyme ที่ 1 พบที่ผิวหนังส่วน non-genital area และ isoenzyme ที่ 2 พบที่ genital skin tissue, male accessory sex organs และ prostate การศึกษาล่าสุดพบ 5 α -reductase isoenzyme ที่ 3 ซึ่งมีโครงสร้างเหมือนกับ isoenzyme ที่ 1 และ 2 ประมาณ 20% แต่ยังไม่ทราบหน้าที่ชัดเจน

ลักษณะทางคลินิก

ลักษณะเฉพาะคือ pseudovaginal perineoscrotal hypospadias ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีลักษณะของอวัยวะเพศช่วงแรกเกิดเป็น female phenotype ต่อมาเริ่มมีภาวะ virilization ในช่วง puberty โดยลักษณะอวัยวะเพศจะมี phallus และ unfused labioscrotal folds ร่วมกับส่วนของ seminal vesicles, vasa deferent, epididymis และ ejaculatory ducts ที่เป็นปกติ พบว่าขนาดของต่อมลูกหมากจะเล็กกว่าปกติโดยที่ไม่มี Müllerian structures สามารถพบภาวะ cryptorchidism ร่วมด้วยได้บ่อย ลักษณะของอวัยวะเพศที่มีรายงานได้แก่ hypospadias หรือ micropenis จากลักษณะดังกล่าวประมาณ 2/3 ของผู้ป่วยจะถูกเลี้ยงเป็นเพศหญิงในช่วงแรกต่อมาเมื่อเริ่มมี virilization โดยจะไม่มีภาวะ gynecomastia

ผู้ป่วยจะมีขนตามตัวที่น้อยกว่าปกติ ไม่มีสิวหรือ male pattern baldness แต่ปริมาณ sebum และผลด้านกระดูกจะปกติ ผู้ป่วยจะมีปัญหาเรื่อง gender identity ที่เปลี่ยนจากหญิงเป็นชายในช่วงดังกล่าว เหตุผลที่อธิบายลักษณะทางคลินิกดังกล่าวเกิดจากผลของ T สฮอร์โมนที่เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะ masculinization มากขึ้น

การวินิจฉัย

ความผิดปกติของฮอร์โมนที่พบจะพบคือสัดส่วนของ T/DHT levels จาก baseline หรือ จากการกระตุ้นด้วย hCG มีค่ามากกว่า 18 (10):1 ฮอร์โมน follicle stimulating hormone (FSH) และ LH จะปกติ การทำ hCG stimulation test ประกอบด้วย ทำโดยการฉีด hCG เข้ากล้ามเนื้อ ขนาด 1500 IU รวม 3 วัน โดยเก็บเลือดที่ วันแรกก่อนฉีดและวันที่ 4 แต่ผลความแม่นยำไม่ดีนัก

การตรวจทางรังสีวิทยาด้วยอัลตราซาวด์ เพื่อประเมินอวัยวะภายในและตำแหน่งของ urogenital anatomy ซึ่งอาจต้องทำการตรวจเพิ่มเติมด้วย genitography และ voiding cystourethrography หรือ ตรวจด้วยวิธี magnetic resonance imaging (MRI)

โรคนี้ถ่ายทอดพันธุกรรมแบบ autosomal recessive โดยเกิดการกลายพันธุ์ที่ยีน SRD5A2 ซึ่งประกอบด้วย 5 exon

การวินิจฉัยแยกโรค

โรคที่มีลักษณะทางคลินิกที่ใกล้เคียง คือ partial androgen insensitivity syndrome (PAIS), 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 (17 β -HSD3) enzyme deficiencies และ Leydig cell hypoplasia โดยที่ผู้ป่วย AIS จะมีระดับฮอร์โมน T และ LH สูงกว่าปกติ แต่ T/DHT ratio ปกติ ส่วนของ 17 β -HSD3 จะมีความผิดปกติในการเปลี่ยน androstenedione (AT) ไปเป็น T ซึ่งสามารถกระตุ้นด้วยการทำ hCG stimulation ได้เช่นเดียวกัน โรค Leydig cell hypoplasia เกิดจากการกลายพันธุ์ของ LH receptor gene ทำให้พบว่าจะมีระดับ LH สูงมากกว่า FSH และไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย hCG stimulation

การรักษา

ค่อนข้างซับซ้อนจากหลายปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงได้แก่ ปัญหา gender identity ลักษณะของอวัยวะเพศที่พบ ปัจจัยด้านครอบครัว และช่วงอายุที่พบ

กรณีผู้ป่วยต้องการเป็นผู้หญิง ควรทำการประเมิน psychological evaluation ให้แน่นอน เนื่องจากผลของ androgen imprinting จะทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องการเป็นเพศชาย ดังนั้น ควรทำ gonadectomy และให้ female hormonal replacement เพื่อให้เข้าวัยสาวปกติ ประกอบด้วยฮอร์โมน estrogen ขนาดต่ำในช่วงอายุ puberty ช่วง 11-12 ปี และค่อยปรับเป็นขนาดผู้ใหญ่เมื่อมีการพัฒนาของเต้านมเต็มที่แล้ว ไม่จำเป็นต้องให้ progesterone replacement เนื่องจากไม่มีมดลูก เมื่อมีเพศสัมพันธ์ อาจต้องทำ vaginal dilatation ด้วย acrylic molds หรือ feminizing genitoplasty

กรณีผู้ป่วยต้องการเป็นชายต้องทำการแก้ไขความผิดปกติของ external genitalia ได้แก่ hypospadias รวมถึง chordee correction, orchidopexia และ urethral reconstruction การให้ฮอร์โมนเพศชายสามารถเพิ่มขนาดของ phallic length ได้

ความเสี่ยงของการเกิด gonadal tumors ค่อนข้างต่ำ ไม่มีรายงานการเกิด prostatic disease ได้แก่ prostate cancer หรือ benign prostate hyperplasia

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีบุตรยาก infertile เนื่องจาก การขาดฮอร์โมน DHT มีผลให้ปริมาณของสารหลังลดลงมีความเหนียวมากขึ้น (high viscosity) อาจพบภาวะ azo/oligospermia or oligospermia เนื่องจากภาวะ undescended testes และ อาการข้างเคียงจาก genitourinary surgery ขณะที่ในเพศ

สำหรับผู้ป่วยเพศหญิงพบว่าโดยรวมจะปกติ พบเฉพาะระดับของฮอร์โมน DHT ลดลง มีรายงานพบภาวะ delayed menarche แต่มีการเจริญพันธุ์ปกติ

สรุป

ภาวะ 5ARD2 จัดอยู่ในกลุ่ม 46,XY DSD ซึ่งเกิดจากความผิดปกติในส่วนของ การสร้างฮอร์โมน T ลักษณะทางคลินิกโดยรวมคล้ายคลึงกับภาวะ AIS, 17 β -HSD3 และ Leydig cell hypoplasia การวินิจฉัยด้วยการทำ hCG stimulation พบว่าอาจมีความผิดปกติได้ ซึ่งต้องทำการตรวจทางพันธุกรรมเพื่อยืนยัน ปัญหาที่สำคัญคือเรื่อง gender identity เนื่องจากเกิดการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างจากหญิงเป็นชาย เพื่อเข้าสู่วัยหนุ่มสาว ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาในการดูแลและรักษาผู้ป่วยทั้งในด้านร่างกายและจิตใจ