

Prolactinoma coexisting with Klinefelter syndrome

พญ.นันทอนงค์ รอดเฉย

พญ.ขวัญหทัย ใหม่แดงเงิน

นพ.วิวัฒน์ รอดประเสริฐ

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ความชุกของกลุ่มอาการ Klinefelter มีรายงานประมาณ 1 ต่อประชากรเพศชาย 500 คน^{1,2} ซึ่งกลุ่มอาการนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคต่างๆหลายระบบ แต่อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดเนื้องอกต่อมใต้สมองในกลุ่มอาการ Klinefelter น้อยมาก จนถึงปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยรวมทั้งหมด 6 ราย โดยเป็นเนื้องอกชนิด prolactinoma 2 ราย^{3,4}, adrenocorticotrophic secreting pituitary adenoma ทำให้เกิดโรค Cushing's disease 1 ราย⁵, growth hormone secreting pituitary adenoma ทำให้เกิดภาวะ acromegaly 2 ราย^{6,7} และ gonadotroph adenoma (FSH-secreting adenoma) 1 ราย⁸ ซึ่งวินิจฉัยได้จากการ autopsy

จากรายงานที่ตีพิมพ์ในปี 1995 ซึ่งเปรียบเทียบระดับ hormone เพศและระดับ prolactin ในกลุ่มอาการ Klinefelter กับ healthy men พบว่าผู้ที่มีกลุ่มอาการ Klinefelter มีระดับ prolactin รวมไปถึงระดับ gonadotropin (FSH, LH) เฉลี่ยสูงกว่า แต่ระดับ testosterone ต่ำกว่า healthy men estradiol มีระดับไม่แตกต่างกัน ส่งผลให้ estradiol/testosterone ratio ในกลุ่มอาการ Klinefelter มีค่าเฉลี่ยสูงกว่าคนปกติ⁹

กลไกการเกิด hypogonadism ในภาวะ hyperprolactinemia เกิดจากระดับ prolactin ที่สูงขึ้นไปยับยั้งการหลั่ง gonadotropin releasing hormone (GnRH) จาก hypothalamus ซึ่งส่งผลให้ระดับ FSH, LH และ testosterone ลดลง นอกจากนี้ระดับ prolactin ที่สูงยังไปยับยั้งการสร้าง testosterone และ sperm ที่อัณฑะด้วย¹⁰

กลไกของการเกิด prolactinoma ในกลุ่มอาการ Klinefelter ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากมีจำนวนรายงานเคสน้อย แต่เชื่อว่าเกิดจากระดับ estradiol ที่สูงขึ้น หรือ estradiol/testosterone ratio ที่สูงขึ้นซึ่งไปกระตุ้นการหลั่ง prolactin เป็นเวลานาน ซึ่งอาจส่งผลให้เกิด prolactinoma ตามมาในที่สุด นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า pituitary lactotroph ในกลุ่มอาการ Klinefelter มีการตอบสนองต่อ thyrotropin releasing hormone (TRH) เพิ่มขึ้น ไปกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง prolactin มากขึ้น^{3,9}

ผู้ที่มีระดับ prolactin สูง ร่วมกับ testosterone ต่ำ โดยมีระดับ FSH LH สูง ควรคำนึงว่าอาจมีภาวะ primary hypogonadism เช่น กลุ่มอาการ Klinefelter ร่วมด้วย เนื่องจาก hypogonadism ที่พบในภาวะ hyperprolactinemia มักเป็นจาก secondary hypogonadism ซึ่งมีระดับ testosterone ต่ำ ร่วมกับ FSH LH ต่ำหรือปกติ การตรวจพบระดับ FSH หรือ LH ที่สูงกว่าปกติ ต้องแยก primary hypogonadism จากภาวะ

gonadotroph adenoma โดยในภาวะหลังมักจะพบระดับ FSH หรือ LH เพิ่มขึ้นเพียงตัวใดตัวหนึ่ง ในขณะที่ภาวะ primary hypogonadism ระดับ FSH กับ LH มักจะสูงกว่าปกติทั้งสองตัว นอกจากนี้ยังสามารถใช้ประวัติ การตรวจร่างกาย และการทดสอบเพิ่มเติมเพื่อแยก 2 ภาวะดังกล่าวดังแสดงในตารางที่ 1¹¹

การติดตามผู้ป่วยในกลุ่มอาการ Klinefelter ปัจจุบันอ้างอิงจาก European Academy of Andrology (EAA) guideline on Klinefelter syndrome ปี 2020¹² แนะนำการตรวจติดตามอาการทางคลินิก การตรวจร่างกายประกอบด้วย การตรวจ testis และเต้านม ประเมิน cognitive function เป็นระยะ การตรวจทางห้องปฏิบัติการประกอบด้วย metabolic profile, hormonal profile (FSH, LH), vitamin D, calcium การเก็บ semen sample เพื่อหา sperm ในกรณีที่พบ sperm ใน semen sample ควรทำ sperm cryopreservation เพื่อใช้ในอนาคตเมื่อผู้ป่วยต้องการมีบุตร ในกรณีที่ไม่พบ sperm ใน semen sample ควรพิจารณาทำ testicular biopsy และ cryopreservation ผู้ป่วยควรได้รับการประเมิน Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA) ที่ตำแหน่ง lumbar และ femoral level เพื่อประเมินภาวะกระดูกบางหรือกระดูกพรุน รวมถึงความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก

แนวทางการรักษา giant prolactinoma แนะนำ first line เป็นการรักษาด้วยยาในกลุ่ม dopamine agonist ได้แก่ bromocriptine และ cabergoline โดยจะลดระดับ prolactin ได้ 60-68% การผ่าตัดต่อม pituitary ทำในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา, มี apoplexy, มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยยา หรือมีการกดเบียด optic chiasm อย่างรุนแรง radiotherapy จะทำตามหลังการผ่าตัด debulking นอกจากนี้ยังอาจพิจารณาการรักษาอื่นๆเพิ่มเติมได้แก่ การให้ยา temozolomide และ testosterone replacement therapy¹³

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่ใช้ในการแยก gonadotroph adenoma และ primary hypogonadism

	Gonadotroph Adenoma	Primary Hypogonadism
Puberty	ปกติ	มักไม่สมบูรณ์
Fertility history	ปกติ	ลดลง
Testicular size	ปกติ	เล็ก
Serum testosterone level	ต่ำ ปกติ หรือสูง	ต่ำหรือปกติ
Testosterone response to hCG (when basal value is subnormal)	การตอบสนองปกติ หรือมากกว่าปกติ	การตอบสนองต่ำกว่าปกติ
Serum FSH level	สูง	สูง
Serum LH level	มักปกติหรือสูงเล็กน้อย	สูงถ้าระดับ testosterone ต่ำ
α -Subunit level	สูงจนถึงสูงมาก	สูง
FSH response to TRH	พบได้บ่อย	ไม่พบการตอบสนอง
LH β response to TRH	พบได้บ่อย	ไม่พบการตอบสนอง

เอกสารอ้างอิง

1. Nielsen J, Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. Hum Genet. 1991 May;87(1):81-3
2. Maclean N, Harnden DG, Brown WM, Bond J, Mantle DJ. Sex-chromosome abnormalities in newborn babies. Lancet. 1964 Feb 8;1(7328):286-90.
3. Pinto AC, Czepielewski MA, Gross JL, Mussio W, Lengyel AM. A prolactin-secreting tumor in a patient with Klinefelter's syndrome: a case report. J Endocrinol Invest. 1996 Apr;19(4):248-52.
4. Araujo AN. Male hypogonadism – when two endocrine causes merge in the same patient. Endocrine Abstracts .2018; 56:810.

5. Shimizu Y, Kitamura A, Tsukamoto T, Kim H, Kawai H, Urushitani M. Subacute myopathy in a patient with mild Cushing disease manifested by accompanying Klinefelter syndrome. *Rinsho Shinkeigaku*. 2019 May 28;59(5):253-257.
6. Ságová I, Pávai D, Kantárová D, Vaňuga A, Sadloňová J, Vaňuga P, Dragula M. The combination of acromegaly and Klinefelter syndrome in one patient. *Vnitr Lek*. 2019 Winter;65(1):51-54.
7. Fang H, Xu J, Wu H, Fan H, Zhong L. Combination of Klinefelter Syndrome and Acromegaly: A Rare Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(17):e3444.
8. Scheithauer BW, Moschopulos M, Kovacs K, Jhaveri BS, Percek T, Lloyd RV. The pituitary in klinefelter syndrome. *Endocr Pathol*. 2005 Summer;16(2):133-8.
9. Kumanov P. Increased prolactin secretion and thyrotrophin response to thyrotrophin releasing hormone in Klinefelter's syndrome. *Andrologia*. 1995 Jan-Feb;27(1):41-5.
10. Winters S.J. Male hypogonadism basic, clinical and therapeutic principles. 2017. p. 170.
11. Melmed S, Auchus R, Goldfine A, Koenig R, Rosen C. and Williams R, 2019. *Williams textbook of endocrinology*. 14th ed. elsevier, p.276.
12. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, Kliesch S, D'Hauwers K, Toppari J, Stowikowska-Hilczer J, Tüttelmann F, Ferlin A. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2021 Jan;9(1):145-167.
13. Shimon I. Giant Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):51-56.