

ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตแต่กำเนิดชนิดขาดเอนไซม์ 17-hydroxylase 17,20-lyase

จิตติ สันันบุญ

ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตแต่กำเนิด (congenital adrenal hyperplasia, CAH) เป็นโรคผิดปกติทางพันธุกรรมชนิดพันธุจ้อย (autosomal recessive) ซึ่งลักษณะทางคลินิกเป็นผลจากการขาดฮอร์โมนคอร์ติซอล (adrenal insufficiency) ร่วมกับผลของปริมาณสาร (substrate) ที่สูงขึ้นจากการขาดเอนไซม์ในขั้นตอนการสร้างฮอร์โมน cortisol และระดับของฮอร์โมน ACTH ที่สูงขึ้น ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดในกลุ่ม 21-OH deficiency และ 11-OH deficiency บทความนี้จะกล่าวถึงผลของ 17-OH deficiency หรือ CYP17A1 deficiency ซึ่งจะมีลักษณะทางคลินิกแตกต่างออกไป

ระบาดวิทยา

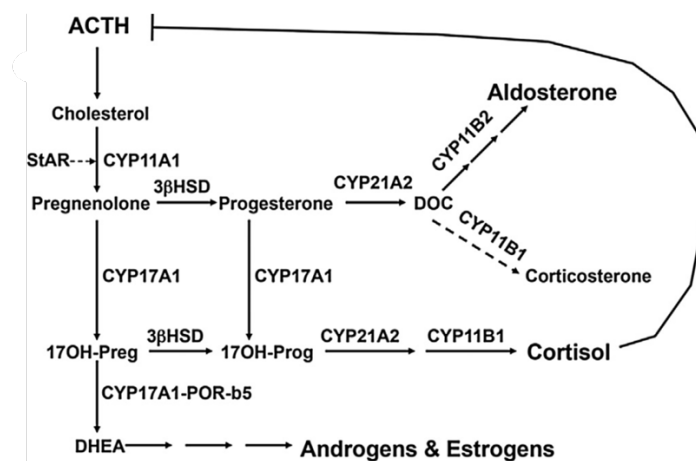
จัดเป็นชนิดที่พบน้อย คือ น้อยกว่า 1% ของกลุ่มผู้ป่วย CAH ความชุกประมาณ 1 ต่อ 1,000,000 คน ส่วนใหญ่รายงานผู้ป่วยมาจากประเทศบราซิลและจีน

กลไกการเกิดโรค

ยีน *CYP17A1* อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 10q24.3 ขนาด 6.6 kb ประกอบด้วย 8 exon ขนาดของ mRNA ประมาณ 2.1 kb พบที่ต่อมหมวกไตและ gonads ส่วน coding region มีขนาด 1.6 kb ได้เป็นเอนไซม์ P450_{17A1} microsomal cytochrome (CYP17A1) ขนาด 57 kDa มีหน้าที่ในขบวนการ 17-hydroxylase และ 17,20-lyase การทำงานของ CYP17A1 ต้องอาศัย flavoprotein cofactor P450-oxidoreductase (POR) ส่วนการทำงานของ 17,20-lyase ต้องอาศัย cytochrome b5 (b5) cofactor ร่วมกับ POR ซึ่งทั้งคู่ถือเป็น “redox partners” เนื่องจากเป็น electron-transfer proteins

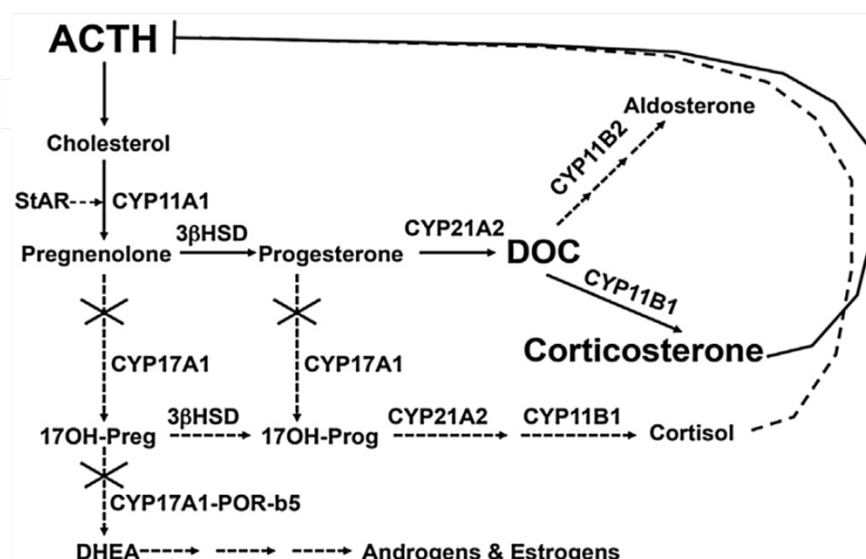
เอนไซม์ 17-hydroxylase และ 17,20-lyase

ประกอบด้วย 2 หน้าที่ คือ 17-hydroxylation และ 17,20-lyase ส่วนของ 17-OH จะเกี่ยวข้องกับขบวนการ glucocorticoid และ mineralocorticoid homeostasis การเติม 17-hydroxylase ของสาร pregnenolone และ progesterone ได้เป็น 17-OH pregnenolone และ 17-OH progesterone ตามลำดับ ในส่วนของ 17,20-lyase จะเกี่ยวข้องกับการสร้างฮอร์โมนเพศ (sex steroids) หรือ 19-carbon androgens และ 18-carbon estrogens (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ขั้นตอนการสร้างฮอร์โมน steroid ที่ต่อมหมวกไต

การขาดเอนไซม์ 17-hydroxylase ที่ต่อมหมวกไต (รูปที่ 2) ทำให้มีการสร้างส่วนของ corticosterone ผ่านทาง pregnenolone และ progesterone ที่มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น โดยที่สาร deoxycorticosterone (DOC) ซึ่งมีฤทธิ์ mineralocorticoid จะมีปริมาณเพิ่มขึ้นมากกว่า 300 ng/dL ค่าปกติซึ่งน้อยกว่า 20 ng/dL และปริมาณของ corticosterone สูงถึง 40,000 ng/dL ค่าปกติที่น้อยกว่า 400 ng/dL ขณะเดียวกับระดับของ sex steroids จะต่ำมาก (ตารางที่ 1 และ 2)



รูปที่ 2 การสร้างฮอร์โมน steroid ที่ต่อมหมวกไตกรณี CYP17A1 mutation

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนกรณี 17-OH/17,20-lyase deficiency

ฮอร์โมน	การเปลี่ยนแปลง
Progesterone	สูงมาก
17-Hydroxyprogesterone	ต่ำ
11-Deoxycorticosterone	สูงมาก
Corticosterone	สูงมาก
11-Deoxycortisol	ต่ำ
Cortisol	ต่ำ
DHEAS	ต่ำมาก
Aldosterone	ต่ำ
Androstenedione	ต่ำมาก
Testosterone	ต่ำมาก
Estradiol	ต่ำมาก

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนกรณี isolated 17,20-lyase deficiency

ฮอร์โมน	การเปลี่ยนแปลง
Progesterone	ปกติ
17-Hydroxyprogesterone	ปกติ/สูง
Cortisol	ปกติ
DHEAS	ต่ำมาก
Androstenedione	ต่ำมาก
Testosterone	ต่ำมาก
Estradiol	ต่ำมาก

การกลายพันธุ์

พบมากกว่า 100 ชนิด ส่วนใหญ่เป็นชนิด missense หรือ nonsense ตำแหน่งที่พบกระจายไปทั่วทั้งยีน มักพบใกล้ตำแหน่ง C-terminus ตำแหน่งที่พบบ่อยได้แก่ ตำแหน่งที่ Y329 เปลี่ยนเป็น D, X หรือ frameshift TAC เป็น AA และ 418X ตำแหน่งที่ R362 เปลี่ยนเป็น C หรือ H และ ตำแหน่งที่ H373 เปลี่ยนเป็น L, N หรือ D บน exon 6 ตำแหน่ง W406 เปลี่ยนเป็น R บน exon 7 และ deletion ของ D487-S488-F489 หรือ CATC duplication ที่ D487-S488 บน exon 8 ผู้ป่วยที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของ *CYP17A1* อาจเกิดจากความผิดปกติส่วนของยีน *POR* หรือ *CYB5A*

ลักษณะทางคลินิก

กลุ่มที่มีการขาดเอนไซม์อย่างรุนแรง จะพบความผิดปกติของการสร้างฮอร์โมนสเตียรอยด์ (steroidogenesis) ทั้งที่ต่อมหมวกไตและ gonads เนื่องจากการสร้างฮอร์โมน androgens และ estrogens ต้องอาศัยเอนไซม์ 17,20-lyase ของ CYP17A1 และ 17-hydroxysteroid substrates ดังนั้นจะพบภาวะ pubertal failure โดยที่ผู้ป่วยจะมีอวัยวะเพศภายนอกเป็นผู้หญิง (female external genitalia) เนื่องจากการขาดฮอร์โมน testosterone (T) และ dihydrotestosterone (DHT) ทั้งในกลุ่ม 46,XX และ 46,XY karyotypes

ถึงแม้จะไม่สามารถสร้างฮอร์โมน cortisol ได้แต่จะไม่พบภาวะ adrenal insufficiency เพราะสาร corticosterone จะทำหน้าที่แทน cortisol ขณะที่สาร DOC ที่เพิ่มขึ้นทำให้เกิดภาวะ mineralocorticoid excess หรือ low-renin hypertension คือความดันโลหิตสูงและเกลือแร่โพแทสเซียมต่ำ ซึ่งมักจะพบช่วงวัยผู้ใหญ่ เนื่องจากไตของเด็กจะตอบสนองต่อสาร mineralocorticoids ได้ไม่ดี การขาดฮอร์โมนเพศทำให้เกิดภาวะ sexual infantilism และ pubertal failure ส่วนการขาด 17,20-lyase activity ที่ต่อมหมวกไต ทำให้เกิดการขาดฮอร์โมน dehydroepiandrosterone (DHEA) และ อนุพันธ์ sulfate หรือ DHEAS ทำให้ไม่มีภาวะ adrenarche คือ ไม่มีขนที่อวัยวะเพศและรักแร้ (pubic/axillary hair)

ผู้ป่วยที่มี 46,XX karyotypes จะพบระดับฮอร์โมน gonadotropins สูงร่วมกับฮอร์โมน estradiol (E2) ที่ต่ำ จะมาพบแพทย์ด้วยปัญหาเรื่องไม่มีประจำเดือนชนิด primary

ผู้ป่วยที่มี 46,XY karyotype จะพบระดับฮอร์โมน gonadotropins สูงร่วมกับฮอร์โมน T ที่ต่ำ แต่เนื่องจากมีอวัยวะเพศภายนอกเป็นผู้หญิง ร่วมกับ blind vaginal pouch และไม่มี body hair จึงต้องแยกจากกลุ่ม 46,XY disorder of sexual development (DSD)

ผู้ป่วยภาวะ 17,20-lyase deficiency ผู้ป่วยชายจะมาด้วย genital ambiguity ตรวจพบระดับ testosterone, androstenedione และ DHEAS ต่ำทั้งหมดหรืออาจพบความผิดปกติเพียงเล็กน้อยได้แก่ ความผิดปกติของการเจริญเติบโตของอวัยวะเพศ เช่น hypospadias, bifid scrotum หรือ micropenis ส่วนผู้ป่วยหญิงจะมาด้วยปัญหาไม่มีประจำเดือน (primary amenorrhea) โดยที่ไม่มี ความดันโลหิตสูง

ภาวะ P450-oxidoreductase deficiency (PORD) การขาดเอนไซม์นี้จะทำให้การทำงานของ 17-hydroxylase และ 17,20-lyase ลดลง ลักษณะทางคลินิกจะคล้ายคลึงกับภาวะ 17-OH deficiency แต่กลุ่ม PORD จะมีระดับ 17-OHP และ 21-deoxycortisol สูงขึ้นเนื่องจากการทำงานของ 21-hydroxylase ผิดปกติและพบผิดปกติของ skeletal ร่วมด้วย เรียกว่า Antley-Bixler syndrome ขณะที่กลุ่ม non-classic จะวินิจฉัยได้ค่อนข้างยาก เช่น กลุ่ม low-renin “essential” hypertension ที่มีระดับ aldosterone ต่ำหรือผู้หญิงอาจพบเพียงเรื่องประจำเดือนผิดปกติหรือมีลูกยาก (subfertility)

ความผิดปกติอื่นที่รายงานได้แก่ ovarian cysts และ cyst rupture จากการที่มีระดับ gonadotropins สูงมานาน ทำให้ไม่มีการตกไข่ (estrogen-triggered ovulatory surge)

การวินิจฉัย

กลุ่มผู้ป่วยที่ควรนึกถึงภาวะนี้ ได้แก่ กลุ่ม 46,XY karyotype ที่มี female/ambiguous genitalia ร่วมกับ inguinal/abdominal testes หรือ กลุ่ม 46,XX ที่มี primary amenorrhea และไม่มี secondary sexual characteristics โดยทั้งสองกลุ่มจะพบความดันโลหิตสูงร่วมกับเกลือแร่โพแทสเซียมต่ำ

กลุ่ม 46 XY ต้องแยกจาก กรณีแรกจะพบ ซึ่งต้องแยกจาก complete androgen insensitivity syndrome, 5α -reductase deficiency และ 17β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency โดยที่ผู้ป่วย 17 -OH deficiency จะไม่มีลักษณะของการเข้าสู่วัยสาว (feminization) รวมถึงสามารถตอบสนองต่อการให้ฮอร์โมน androgens การทำ ACTH stimulation test จะพบ adrenal steroidogenic defect ได้แก่ cortisol/DHEAS/ 17 -OHP ต่ำแต่ DOC และ corticosterone สูง จะมีระดับ corticosterone และ progesterone สูง การพบระดับ 17 -OHP ที่ต่ำจะช่วยแยกความผิดปกติของ PORD ได้ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น การแยกจากกลุ่ม 11β -hydroxylase deficiency (11β -OHD) ได้แก่ ระดับ 11 -deoxycortisol และ androgens จะสูง ขณะที่กลุ่ม 17 -OH deficiency จะต่ำ

ผู้ป่วย 46,XX ต้องแยกจากภาวะ gonadal dysgenesis และ Turner syndrome โดยที่กลุ่ม 17 -OH deficiency จะตัวสูงและไม่มีลักษณะของ Turner เช่น lymphedema, wide carrying angle, cardiac defects เป็นต้น

ส่วนกลุ่ม isolated $17,20$ -lyase deficiency ต้องแยกจากกลุ่ม gonadal dysgenesis ในเพศชาย จะใช้สัดส่วนของ 17 -OHP และ A4 ที่ baseline และ hCG stimulation ซึ่งจะมากกว่า 50 รวมถึงระดับ DHEAS ที่ต่ำ

การรักษา

การให้ฮอร์โมน glucocorticoids

ระดับ corticosterone ปริมาณสูงจะขัดขวางการขาดฮอร์โมน cortisol ทำให้ผู้ป่วยไม่มีภาวะ glucocorticoid insufficiency และไม่เกิด adrenal crises ดังนั้นการให้ยา glucocorticoids ขดเขยอาจไม่จำเป็น การให้ฮอร์โมนขดเขยจะมีประโยชน์เพื่อลดระดับ DOC ทำให้สามารถควบคุมความดันโลหิตรวมถึงเกลือแร่โพแทสเซียมได้ดีขึ้น แต่อาจกด adrenal axis รวมถึงผลเสียต่อกระดูกและระบบเมตาบอลิก

การให้ยา mineralocorticoid receptor antagonists และยาลดความดันโลหิต

ยา spironolactone ถือเป็นการรักษามาตรฐานและได้ผลดี เช่นเดียวกับยา eplerenone ซึ่งเป็นกลุ่ม selective mineralocorticoid receptor antagonist ขณะที่การให้ยากกลุ่ม potassium-sparing diuretics เช่น amiloride จะมีประสิทธิภาพในการคุมภาวะความดันโลหิตและเกลือแร่โพแทสเซียมได้แต่ไม่ดีเท่า นอกจากนี้ยา mineralocorticoid receptor antagonists จะลดผลเสียของ mineralocorticoids ต่ออวัยวะต่างๆ เช่น หัวใจ หรือ ไต ดังนั้นอาจเลือกทำการรักษาด้วยยา hydrocortisone ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับยา spironolactone ขนาด 50 มิลลิกรัม วันละ 1-2 ครั้ง เพื่อควบคุมความดันโลหิต ความผิดปกติของเกลือแร่โพแทสเซียมโดยมีผลต่อการกด adrenal axis น้อย ติดตามผลการรักษาด้วย ระดับความ

ดันโลหิต และ กลีโธแรพโทสเซียม ร่วมกับ plasma renin activity เพื่อช่วยปรับขนาดยา แต่ต้องคำนึงว่า ระดับ renin จะเปลี่ยนแปลงซ้ำเพราะถูกกดมานาน

การให้ฮอร์โมนเพศชายและการผ่าตัด

สำหรับผู้ป่วยที่เป็น phenotypical female จำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนเพศหญิงทดแทน (estrogen replacement) เพื่อเข้าสู่วัยสาว ผู้ป่วยที่มีมดลูก (intact uterus) ต้องให้ฮอร์โมน progestin ร่วมด้วย การที่ไม่มี withdrawal bleeding อาจเกิดจากปริมาณฮอร์โมน estrogen ที่ไม่เพียงพอหรือระดับฮอร์โมน progesterone ที่สูง ซึ่งกรณีหลังอาจต้องเพิ่มขนาดฮอร์โมน glucocorticoid

สำหรับ 46,XY ที่มี partial 17-OHD อาจโตขึ้นเป็นผู้ชาย ซึ่งต้องให้ฮอร์โมนเพศชายเสริมเนื่องจากการสร้างฮอร์โมนเพศชายที่อาจไม่เพียงพอที่จะให้เข้าวัยหนุ่ม

การทำผ่าตัด ได้แก่ orchidectomy กรณีที่โตขึ้นเป็นเพศหญิง ส่วนกรณีของ 46,XX อาจพบภาวะ ruptured หรือ painful ovarian cysts

เอกสารอ้างอิง

1. Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. J Steroid Biochem Mol Biol 2017; 165(Pt A):71-78.
2. Miller WL. Rare defects in adrenal steroidogenesis. Eur J Endocrinol 2018; 179: R125-R141.
3. Gurpinar Tosun B, Guran T. Rare forms of congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 2023 Dec 21. doi: 10.1111/cen.15009.