

Hyperparathyroidism-Jaw Tumor (HPT-JT) Syndrome

พญ.สิริกร โตอุดมพูนสุข

พ.ท.นพ.ปริญญ์ สัมครการไธ

บทนำ (Introduction)

กลุ่มอาการ Hyperparathyroidism-Jaw Tumor (HPT-JT) Syndrome เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้ยาก ซึ่งมีรูปแบบการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant disorder) โดยมี incomplete penetrance อยู่ที่ประมาณร้อยละ 80-90 โรคนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งในเวชปฏิบัติทางต่อมไร้ท่อ เนื่องจากผู้ป่วยมักมาแสดงอาการด้วยภาวะ Primary hyperparathyroidism (PHPT) ตั้งแต่อายุยังน้อย และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งต่อมพาราไทรอยด์ (Parathyroid carcinoma) การวินิจฉัยโรคได้อย่างรวดเร็วและแม่นยำจึงมีความสำคัญต่อการวางแผนการผ่าตัดที่เหมาะสม ตลอดจนการเฝ้าระวังความผิดปกติในอวัยวะอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

พยาธิกำเนิด และอณูพันธุศาสตร์ (Pathogenesis and Molecular Genetics)

กลุ่มอาการ HPT-JT เกิดจากการกลายพันธุ์ชนิด inactivating germline mutation ในยีน *CDC73* (หรือชื่อเดิมคือ *HRPT2*) ซึ่งตั้งอยู่บนโครโมโซมตำแหน่ง 1q31.2 ยีน *CDC73* ประกอบด้วย 17 exons ทำหน้าที่ถอดรหัสสร้างโปรตีน parafibromin ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน 531 ตัว

โปรตีน Parafibromin ทำหน้าที่เป็น tumor suppressor protein ที่พบได้ในนิวเคลียสของเซลล์ในหลากหลายเนื้อเยื่อ โดยจะทำงานร่วมกับ polymerase-associated factor (PAF1) complex เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ (antiproliferative activity) ผ่านกลไกการลดการแสดงออกของ cyclin D1 และทำปฏิกิริยากับ beta-catenin การกลายพันธุ์ส่วนใหญ่ (มากกว่าร้อยละ 80) มักเป็นชนิด frameshift หรือ nonsense mutations ซึ่งทำให้เกิดการสร้างโปรตีนที่สั้นผิดปกติ (premature truncation) หรือถูกทำลายอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้สูญเสียการทำงานของ parafibromin ไปอย่างสมบูรณ์ในเนื้อเยื่อนี้ของของผู้ป่วยกลุ่มอาการ HPT-JT

การเกิดเนื้องอกในผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นไปตามสมมติฐาน Knudson's two-hit hypothesis โดยพบว่ามีการกลายพันธุ์แบบ somatic หรือเกิด loss of heterozygosity ในอัลลีลที่สองของเนื้อเยื่อเนื้องอก การย้อมด้วยวิธีทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (Immunohistochemistry) จะพบการสูญเสียการติดสีของ parafibromin ในนิวเคลียสของเซลล์เนื้องอก ซึ่งสามารถนำมาใช้ประโยชน์เพื่อช่วยในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาได้

ลักษณะทางคลินิก (Clinical Features)

ผู้ป่วย HPT-JT syndrome จะมีความผิดปกติในหลายระบบอวัยวะ โดยมีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญดังนี้:

1. Primary Hyperparathyroidism (PHPT):

- ภาวะ PHPT เป็นลักษณะทางคลินิกที่พบได้บ่อยที่สุด และมักเป็นอาการนำของโรค โดยพบได้สูงถึงร้อยละ 95-100 ของผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน
- Penetrance ของโรคจะเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่า penetrance อยู่ที่ร้อยละ 8, 53 และ 75 เมื่ออายุ 25, 50 และ 70 ปี ตามลำดับ

- ผู้ป่วยมักเริ่มมีอาการในช่วงวัยรุ่นตอนปลายหรือวัยผู้ใหญ่ตอนต้น (late adolescence or early adulthood) โดยอายุเฉลี่ยที่ได้รับการวินิจฉัยมักอยู่ในช่วง 23 ถึง 38 ปี และมีรายงานผู้ป่วยอายุน้อยที่สุดที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงที่อายุ 7 ปี
- รอยโรคที่ต่อมพาราไทรอยด์ส่วนใหญ่มักเป็นเนื้องอกชนิดต่อมเดี่ยว (single parathyroid adenoma) ซึ่งพบได้สูงถึงร้อยละ 80-95 ของผู้ป่วย โดยรอยโรคมักมีลักษณะเป็นถุงน้ำ (cystic) หรือเป็น atypical adenoma การพบความผิดปกติหลายต่อมพร้อมกัน (synchronous multiglandular disease) พบได้ค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับภาวะ PHPT ทางพันธุกรรมชนิดอื่นๆ
- ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่อมพาราไทรอยด์ (Parathyroid carcinoma) สูงถึงร้อยละ 15-23 (โดย lifetime risk อยู่ที่ประมาณร้อยละ 23) ซึ่งอาจมาด้วยระดับแคลเซียมในเลือดที่สูงมากรุนแรง คล้ำได้ก่อนที่ลำคอ เสียงแหบ หรือกระดูกหักผิดปกติ

2. Ossifying Fibromas of the Jaw:

- พบได้ประมาณร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วย (โดยข้อมูล lifetime risk ระบุว่ามีความเสี่ยงร้อยละ 28.4 ภายในอายุ 40 ปี)
- เป็นเนื้องอกชนิด fibro-osseous lesion (ossifying fibromas หรือ cemento-ossifying fibromas) ที่เกิดขึ้นบริเวณกระดูกขากรรไกรล่าง (mandible) หรือขากรรไกรบน (maxilla)
- ลักษณะทางภาพถ่ายรังสีมักเป็นแบบ radiolucent ต่างจากแบบ sporadic ที่มักเป็นแบบผสม (radiolucent/radiopaque)
- แม้เนื้องอกจะเป็นชนิดไม่ร้ายแรง (benign) แต่มีพฤติกรรมลุกลามเฉพาะที่ (locally aggressive) สามารถขยายขนาดได้อย่างต่อเนื่อง ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการเบียดทำลายรากฟัน และทำให้รูปหน้าผิดรูป (facial deformity) ได้

3. Renal Involvement:

- ความผิดปกติที่ไตพบได้ประมาณร้อยละ 15-20 ของผู้ป่วย (lifetime risk ร้อยละ 15.6)
- ลักษณะที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ถุงน้ำที่ไต (renal cysts) ซึ่งความรุนแรงมีตั้งแต่พบน้อยไปจนถึงนำไปสู่ภาวะไตวายระยะสุดท้าย (end-stage kidney disease) ได้ในบางราย
- นอกจากนี้ยังอาจพบรอยโรคชนิด hamartomas, mixed epithelial-stromal tumors (MEST), Papillary renal cell carcinoma และเนื้องอกที่พบได้ยากในผู้ใหญ่ เช่น Adult-onset Wilms tumor

4. Uterine Involvement:

- เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยรองลงมา โดยพบได้ร้อยละ 45-50 ขึ้นไปของผู้ป่วยหญิง (บางการศึกษาพบสูงถึงกว่าร้อยละ 50)
- ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบได้ ได้แก่ multiple leiomyomas, adenomyosis, endometrial hyperplasia, adenofibromas และ adenosarcoma
- ผู้ป่วยมักมีอาการประจำเดือนมาผิดปกติ (menorrhagia) หรือมีภาวะมีบุตรยาก (infertility) นำไปสู่การต้องรับการผ่าตัดมดลูก (hysterectomy) ตั้งแต่อายุน้อย (เฉลี่ย 35 ปี) ซึ่งอาจส่งผลต่อ reproductive fitness

การวินิจฉัย (Diagnosis)

การวินิจฉัยยืนยัน HPT-JT syndrome ทำได้โดยการส่งตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล (molecular genetic testing) และพบความผิดปกติแบบ germline heterozygous *CDC73* pathogenic variant ในผู้ป่วย (proband)

ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจยีน *CDC73* ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะ PHPT ร่วมกับลักษณะดังต่อไปนี้: มีประวัติครอบครัวเป็นโรค HPT-JT หรือ PHPT, อายุที่เริ่มเป็นโรคอายุน้อยกว่า 45 ปี, ผู้ป่วยเด็กหรือวัยรุ่น, ผลพยาธิวิทยาของต่อมพาราไทรอยด์เป็นแบบ cystic, atypical, หรือ carcinoma, หรือมีเนื้องอกขากรรไกร (ossifying fibromas) ร่วมด้วย

แนวทางการรักษา (Management)

1. ภาวะ Primary Hyperparathyroidism:

- การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ (Parathyroidectomy) ถือเป็นการรักษาหลัก (treatment of choice)
- เนื่องจากโรคมักเป็นต่อมเดี่ยว (single adenoma) การผ่าตัดแบบเฉพาะเจาะจง (Focused parathyroidectomy หรือ unilateral approach) จึงได้รับการแนะนำหากภาพรังสีวินิจฉัยก่อนผ่าตัด (เช่น Ultrasound, Sestamibi, 4D CT) สามารถระบุตำแหน่งได้อย่างชัดเจนและสอดคล้องกัน เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์ต่ำถาวร (permanent hypoparathyroidism) แต่หากผลภาพรังสีไม่ชัดเจนหรือขัดแย้งกัน อาจพิจารณาทำ bilateral exploration
- หากมีความสงสัยหรือข้อบ่งชี้ทางคลินิกว่าอาจเป็นมะเร็งต่อมพาราไทรอยด์ (parathyroid carcinoma) เช่น ก่อนมีขนาดใหญ่, ระดับแคลเซียมสูงมากผิดปกติ (>12 mg/dL), หรือลักษณะก้อนแข็งติดเนื้อเยื่อรอบข้าง แนะนำให้ทำการผ่าตัดแบบ En bloc resection โดยตัดเนื้องอกออกพร้อมกับเนื้อเยื่อรอบข้างที่ติดกัน ต่อมไทรอยด์ข้างเดียวกัน (ipsilateral thyroid lobe) เพื่อหลีกเลี่ยงการทำก้อนแตกและการกระจายของเซลล์มะเร็ง
- ห้ามทำการเจาะชิ้นเนื้อ (Fine-needle aspiration) ก่อนผ่าตัดเด็ดขาด เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงที่จะทำให้เซลล์มะเร็งพาราไทรอยด์กระจายไปตามแนวเข็ม (seeding)
- ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือเป็นมะเร็งระยะลุกลาม อาจใช้ยา Cinacalcet hydrochloride ซึ่งเป็น calcimimetic เพื่อช่วยควบคุมระดับแคลเซียมในเลือด ควบคู่กับยาในกลุ่ม bisphosphonate หรือ denosumab

2. Jaw Tumors:

- การรักษาหลัก คือการผ่าตัดเอาอวัยวะโรคออกให้หมด (Complete surgical resection) ตามข้อบ่งชี้จากขนาด ตำแหน่ง และอาการของผู้ป่วย เพื่อป้องกันการทำลายโครงสร้างโดยรวมแบบลุกลามต่อเนื่อง (progressive structural damage)

3. Renal และ Uterine Tumors:

- **รอยโรคที่ไต:** ควรเน้นการผ่าตัดแบบสงวนเนื้อไต (Nephron-sparing surgery) มากกว่าการตัดไตออกทั้งหมด (radical surgery) เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดเนื้องอกแบบหลายตำแหน่งและเกิดที่ไตทั้งสองข้างตลอดช่วงชีวิต
- **รอยโรคที่มดลูก:** การรักษาขึ้นอยู่กับอาการประเมนของสูติรีแพทย์เป็นรายๆ ไป โดยอาจจำเป็นต้องรับการผ่าตัดหากมีอาการรุนแรงหรือมีภาวะแทรกซ้อน

การเฝ้าระวังติดตามอาการ (Surveillance)

การกำหนดแนวทางการติดตามเฝ้าระวังอย่างเป็นระบบ (Surveillance protocols) มีความสำคัญอย่างยิ่งทั้งในผู้ป่วยและเครือญาติที่เป็นพาหะของการกลายพันธุ์ เพื่อให้ตรวจพบโรคได้ตั้งแต่ระยะแรก:

ระบบอวัยวะ/ปัญหาที่ควรเฝ้าระวัง	วิธีการประเมินและการตรวจ	ความถี่ในการตรวจติดตาม
Primary hyperparathyroidism / Parathyroid tumors	ตรวจระดับ Serum calcium และ iPTH	ทุกปี โดยเริ่มตั้งแต่อายุ 10 ปีเป็นต้นไป
	ตรวจระดับ Serum 25-hydroxyvitamin D (เพื่อประเมินภาวะพร่องวิตามินดีรวม ซึ่งอาจทำให้ระดับ iPTH สูงขึ้น หรือกดระดับแคลเซียมให้ดูปกติได้)	ทุกปี โดยเริ่มตั้งแต่อายุ 10 ปี
	พิจารณาทำอัลตราซาวนด์บริเวณลำคอ (Neck US)	เป็นระยะๆ ตามข้อบ่งชี้จากระดับ Serum calcium และ iPTH
	ประเมิน Localization studies เพื่อหารอยโรคใหม่ หรือการกลับเป็นซ้ำ/ลุกลามของโรคมะเร็ง	ทำในผู้ป่วยที่มีประวัติ Parathyroid carcinoma ที่มีระดับแคลเซียมกลับมาสูงขึ้น
Jaw tumors	พบทันตแพทย์เพื่อตรวจสุขภาพช่องปาก (โดยควรแจ้งให้ทันตแพทย์ทราบถึงยีนแฝงและความจำเป็นในการเฝ้าระวัง osseous fibromas)	ทุก 6 เดือน
	ตรวจภาพรังสี Panoramic jaw x-ray ร่วมกับการใช้ที่ป้องกันบริเวณคอ (Neck shielding)	อย่างน้อยทุก 5 ปี โดยเริ่มตั้งแต่อายุ 10 ปี
Renal lesions	อัลตราซาวนด์ไต (Renal US) เพื่อประเมินหารอยโรค, หรือใช้ CT/MRI ประเมินเพิ่มเติมตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก	อย่างน้อยทุก 5 ปี โดยเริ่มตั้งแต่อายุ 10 ปี
	ตรวจระดับ Serum creatinine	ทุกปี (โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ตรวจพบ Kidney cysts แล้ว)
Uterine tumors	ตรวจประเมินทางนรีเวช (รวมถึง Pelvic exam)	ทุกปี ในผู้ป่วยหญิงโดยเริ่มตั้งแต่เข้าสู่วัยเจริญพันธุ์
	อัลตราซาวนด์อุ้งเชิงกราน (Pelvic US)	ทุก 5 ปี แม้จะไม่มีอาการ/อาการแสดงก็ตาม (อาจใช้ CT/MRI เพิ่มเติมตามข้อบ่งชี้)

การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ (Genetic Counseling)

เนื่องจากกลุ่มอาการ HPT-JT มีการถ่ายทอดแบบ Autosomal dominant บุตรของผู้ป่วยที่มีรอยโรคทางพันธุกรรม *CDC73* แต่ละคน จะมีโอกาสร้อยละ 50 ที่จะได้รับการถ่ายทอด Pathogenic variant นี้

ในการประเมินและให้คำปรึกษาแก่เครือญาติที่มีความเสี่ยง (Evaluation of relatives at risk) ควรมีการเสนอให้ตรวจ Molecular genetic testing เพื่อหา Germline *CDC73* ให้กับเครือญาติสายตรง (first-degree relatives) ของผู้ป่วย โดยแนะนำให้ทำการตรวจภายในอายุ 10 ปี เพื่อระบุผู้ที่มียีนแฝง ซึ่งบุคคลเหล่านี้จะได้รับประโยชน์สูงสุดจากการเริ่มกระบวนการเฝ้าระวังติดตามโรค (surveillance) การป้องกันเชิงรุก และการรักษาอย่างทันท่วงที

บทสรุป (Conclusion)

กลุ่มอาการ Hyperparathyroidism-Jaw Tumor (HPT-JT) syndrome เป็นโรคที่มีความท้าทายทางคลินิกอย่างมาก การตระหนักถึงลักษณะทางคลินิกที่สำคัญ เช่น การเกิด PHPT ในอายุน้อย, ความเสี่ยงที่สูงต่อ Parathyroid carcinoma, และการตรวจพบความผิดปกติร่วมที่กระดูกขากรรไกร ไต หรือมดลูก จะช่วยนำไปสู่การส่งตรวจยืนยันทางอณูพันธุศาสตร์ที่แม่นยำ ซึ่งจะส่งผลให้การรักษาโดยเฉพาะการเลือกวิธีผ่าตัดเป็นไปอย่างเหมาะสม ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง และช่วยลดอัตราความทุพพลภาพทั้งต่อผู้ป่วยและสมาชิกในครอบครัวผ่านการเฝ้าระวังอย่างเป็นระบบตลอดชีวิต

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Masi, G., Barzon, L., Iacobone, M., Viel, G., Porzionato, A., Macchi, V., De Caro, R., Favia, G., & Palù, G. (2008). Clinical, genetic, and histopathologic investigation of CDC73-related familial hyperparathyroidism. *Endocrine-Related Cancer*, 15(4), 1115-1126.
2. Cancer Institute NSW. (2024). CDC73 (Hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome) risk management. *eviQ*.
3. Torresan, F., & Iacobone, M. (2019). Clinical Features, Treatment, and Surveillance of Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome: An Up-to-Date and Review of the Literature. *International Journal of Endocrinology*, 2019, 1761030.
4. Skefos, C. M., Waguespack, S. G., Perrier, N. D., & Hu, M. I. (2023). CDC73-Related Disorders. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.