ภาวะต่อมหมวกไตโตแต่กำเนิดเนื่องจากความผิดปกติของการสร้างฮอร์โมนคอร์ติซอลชนิดไม่รุนแรง (Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: NC-CAH)

ธิติ สนับบุญ

บทนำ

จัดอยู่ในกลุ่มโรคที่มีความบกพร่องของการสร้างฮอร์โมนคอร์ติซอล (cortisol) ที่เกิดจากการขาดเอนไซม์ 21-ไฮดรอกซิเลส (21-hydroxylase, 21-OH) ซึ่งเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดภาวะต่อมหมวกไตทำงานบกพร่องชนิดปฐมภูมิ (primary adrenal insufficiency) ร่วมกับภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง (hyperandrogenism) ผู้ป่วยกลุ่ม non-classic ซึ่งมีความบกพร่องของเอนไซม์ที่ไม่รุนแรง มักมีอาการทางคลินิกช่วงวัยผู้ใหญ่หรืออาจไม่มีอาการโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเพศชาย ทำให้ได้รับการวินิจฉัยที่ล่าช้าหรือไม่ได้รับการวินิจฉัย (undiagnosed) ทำให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพและอาจมีผลกระทบต่อภาวะการเจริญพันธุ์

ข้อมูลพื้นฐาน

ภาวะต่อมหมวกไตโตแต่กำเนิดเนื่องจากความผิดปกติของการสร้างฮอร์โมนคอร์ติซอล (congenital adrenal hyperplasia, CAH) จากความบกพร่องของเอนไซม์สเตียรอยด์ 21-ไฮดรอกซิเลส (steroid 21-hydroxylase deficiency: 21OHD) ถือเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ประมาณ 90% ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมน adrenocorticotropic hormone (ACTH) ทำให้มีการกระตุ้นต่อมหมวกไตให้เปลี่ยนสารตั้งต้นของการสร้างฮอร์โมนดังกล่าวไปเป็นฮอร์โมนเพศชาย (adrenal androgen) ซึ่งจะแยกลักษณะทางคลินิก (phenotypes) ตามความรุนแรงของความขาดเอนไซม์ได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่

1. ชนิดรุนแรง หรือ classic form จะแสดงอาการตั้งแต่เกิด ประกอบด้วย ลักษณะเพศชายเกิน (virilization) ในเพศหญิง ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) และ การเสียเกลือ (salt-wasting adrenal crisis)

แบ่งเป็นชนิดย่อย คือ Salt-Wasting (SW) เป็นชนิดที่รุนแรงที่สุด พบประมาณ 75% ของทารกที่มีภาวะ 21OHD จะพบการขาดกลุ่มฮอร์โมน mineralocorticoid ทำให้เกิดการสูญเสียเกลือแร่ และ ชนิด Simple-Virilizing (SV) พบประมาณ 25% ซึ่งกลุ่มนี้ยังสามารถสังเคราะห์กลุ่มฮอร์โมน mineralocorticoid ทำให้ไม่เกิดการเสียเกลือแร่โซเดียมได้

2. ชนิดไม่รุนแรงหรือ non-classic มีความบกพร่องของเอนไซม์ที่ไม่รุนแรงทำให้ระดับ cortisol ลดลงเพียงเล็กน้อยแต่จะกระตุ้นให้ ACTH เพิ่มขึ้น การสร้าง androgen มากผิดปกติ ผู้ป่วยเพศหญิงจะพบภาวะ hyperandrogenism ภาวะเป็นหนุ่มเป็นสาวก่อนวัย (precocious puberty) หรือ ภาวะมีบุตรยาก (fertility issues) ทั้งสองเพศ

ระบาดวิทยา

ความชุกของโรค (prevalence) แตกต่างกันตามเชื้อชาติ ได้แก่ ชาว Ashkenazi Jews พบสูงถึง 3.7% ขณะที่ชาวผิวขาวพบประมาณ 0.1% ความชุกในกลุ่มผู้ป่วย polycystic ovary syndrome (PCOS) พบ

ประมาณ 1-2% อาจสูงถึง 5-10% ในบางการศึกษา ข้อมูลจากการศึกษาแบบ meta-analysis ในกลุ่มผู้หญิงที่มี hyperandrogenism พบประมาณ 4.2% ขณะที่ข้อมูลของผู้ชายมีค่อนข้างน้อย

พยาธิกำเนิด

พบความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงทางคลินิกกับปริมาณความบกพร่องของเอนไซม์ ซึ่งกลุ่ม NC-CAH ยังคงมีปริมาณเอนไซม์อยู่ 20-80% และพบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกและการกลายพันธุ์ (genotype/phenotype correlations)

การถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นชนิดพันธุ์ด้อย (autosomal recessive) ยีนของเอนไซม์ 21-OH อยู่บนแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 6 ภายในบริเวณ HLA complex ตำแหน่งใกล้กับ pseudogene ที่มีลำดับเบสคล้ายคลึงกัน 98% การกลายพันธุ์ส่วนใหญ่เกิดจากการ crossing over หรือ gene conversion ระหว่างสองยีนดังกล่าว ซึ่งกรณี NC-CAH จะเป็น homozygous หรือ compound heterozygous จากการกลายพันธุ์ที่ไม่รุนแรงอย่างน้อยหนึ่งตำแหน่ง โดยการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดคือ V281L และพบว่าผู้ป่วย NCCAH ถึงสองในสาม (two-thirds) จะมีตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่รุนแรงหนึ่งตำแหน่ง

ลักษณะทางคลินิก

วัยเด็ก

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ เนื่องจากมีปริมาณฮอร์โมน cortisol และ mineralocorticoids ที่เพียงพอ ความผิดปกติจะเกิดขึ้นหลังอายุ 5 ปีขึ้นไป ได้แก่ สิว (acne) อายุกระดูกที่โตเร็ว (advanced bone age) และ ภาวะมีขนหัวหน่าวก่อนวัย (premature pubarche) ผลของอายุกระดูกที่โตเร็วจะทำให้ความสูงของช่วงผู้ใหญ่ลดลงได้ แต่โดยรวมจะไม่มีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติ ผู้ป่วยเพศหญิงอาจพบภาวะสิวรุนแรง (severe acne) ขนดก (hirsutism) และ ผมร่วง (alopecia) อาจพบภาวะ clitoromegaly ความผิดปกติของประจำเดือน (menstrual irregularities) หรือ ภาวะ primary amenorrhea

วัยผู้ใหญ่

เพศหญิง พบภาวะ hyperandrogenism ได้แก่ hirsutism, acne, androgenic alopecia, menstrual irregularities และ clitoromegaly ซึ่งอาจได้รับการวินิจฉัยผิดเป็นภาวะ PCOS

เพศชาย ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ อาจได้รับการวินิจฉัยจากการคัดกรองทางพันธุกรรมในครอบครัว หรือจากการประเมินภาวะเจริญพันธุ์ ความผิดปกติที่พบ ได้แก่ premature pubarche ตัวสูงเร็ว (tall stature) ช่วงวัยเด็ก ภาวะเต้านมโตในผู้ชาย (gynecomastia) และ เนื้องอกของอัณฑะที่เกิดจากส่วนของต่อมหมวกไต (testicular adrenal rest tumors, TARTs)

ภาวะแทรกซ้อน

ภาวะเจริญพันธุ์

ได้แก่ ภาวะมีบุตรยาก (infertility) เนื่องจากภาวะ hyperandrogenism และระดับฮอร์โมน progesterone ที่สูง มีผลให้การตกไข่และการฝังตัวที่เยื่อบุโพรงมดลูกผิดปกติ นอกจากนี้ ภาวะ

hyperandrogenism มีผลต่อ ovum โดยตรงขณะที่ฮอร์โมน progesterone ทำให้มูกที่ปากมดลูกผิดปกติ และเยื่อบุโพรงมดลูกกลายเป็น decidualized, hypo-atrophic หรือ atrophic เพิ่มความเสี่ยงต่อการแท้งบุตร (spontaneous miscarriages) สำหรับในผู้ชายเกิดจาก TARTs เป็นหลัก

ภาวะพร่องการทำงานของต่อมหมวกไตชนิดปฐมภูมิ

พบการตอบสนองของ cortisol ต่อ ACTH ที่ผิดปกติประมาณ 30% ซึ่งจะเสี่ยงต่อภาวะ stress-induced adrenal insufficiency

ภาวะต่อมหมวกไตโตและเนื้องอก

การกระตุ้นจาก ACTH เป็นเวลานานทำให้ต่อมหมวกไตโต (hyperplasia) บางการศึกษารายงานความชุกของเนื้องอกที่ต่อมหมวกไต (adrenal tumors) สูงถึง 23.6% และ ชนิด myelolipoma 8.6% ขณะที่มะเร็งของต่อมหมวกไตชั้นนอก (adrenocortical carcinoma) พบน้อยมาก

เนื้องอก TARTs

เกิดจากเนื้อเยื่อของต่อมหมวกไตที่พบในอัณฑะ จากการกระตุ้นโดย ACTH ซึ่งมีผลทำให้การทำงานของอัณฑะผิดปกติและต้องแยกจาก Leydig cell tumor

ความเสี่ยงระบบทางเมตะบอลิซึมและโรคหลอดเลือดหัวใจ

ภาวะ NC-CAH อาจเกี่ยวข้องกับ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) โรคอ้วน (obesity) ความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้น แต่น้อยกว่าผู้ป่วยเพศหญิงที่เป็น PCOS อธิบายจากผลของฮอร์โมนเพศชายที่สูงในผู้หญิงอาจทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ร่วมกับการได้รับยา glucocorticoids จึงควรนำแนวทางปฏิบัติสำหรับประเมินความผิดปกติของหัวใจและเมตะบอลิซึมในผู้ป่วย NC-CAH เช่นเดียวกับ PCOS

กระดูก

ความหนาแน่นของมวลกระดูกปกติหรือเพิ่มขึ้น เป็นผลของฮอร์โมนเพศชาย แต่ความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกหักไม่ชัดเจน

การวินิจฉัย

การคัดกรองเบื้องต้น แนะนำให้ใช้ระดับ basal 17 hydroxyprogesterone (17-OHP) มากกว่า 2 ng/mL (6 nmol/L) โดยจะต้องทำการเก็บตัวอย่างในช่วงเช้าและระยะ follicular phase สำหรับผู้หญิงที่มีประจำเดือน แต่พบว่า 2-11% ที่ไม่สามารถตรวจพบ NC-CAH จากการคัดกรองดังกล่าว ขั้นตอนต่อไป คือ ACTH stimulation test (250 μg ของ cosyntropin เข้าทางหลอดเลือดดำ) พร้อมวัด 17-OHP ที่ 60 นาที ถือเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ระดับที่ต่ำกว่า 10 ng/mL น่าจะตัดภาวะ NCCAH ออกได้ และควรทำการวัดระดับคอร์ติซอลระหว่างการทำ ACTH stimulation test ด้วย เพื่อประเมินภาวะ partial cortisol deficiency

การทดสอบทางพันธุกรรม (Genetic Testing) ควรทำการตรวจยีน CYP21A2 เพื่อยืนยันการวินิจฉัย และเพื่อระบุ severe alleles ของภาวะ compound heterozygosity ซึ่งจะบ่งชี้ถึงความเสี่ยงของความรุนแรงของ CAH ที่อาจเกิดขึ้นในบุตร

การวินิจฉัยแยกโรคกับ PCOS

ทั้งสองมีลักษณะของฮอร์โมนที่คล้ายคลึงกัน ได้แก่ อัตราส่วน LH ต่อ FSH ที่สูง ระดับ testosterone สูงขึ้นรวมถึงระดับ DHEAS นอกจากนี้ ประมาณ 20% ของผู้ป่วย PCOS จะมีระดับ 17-OHP สูง การทดสอบ ACTH stimulation test จึงสามารถช่วยแยกทั้งสองภาวะได้ ค่า 17-OHP ที่ 200 ng/dL อาจบ่งชี้ถึง NC-CAH และควรทำ ACTH stimulation test กรณีที่ค่า 17-OHP ต่ำกว่า 1,000 ng/dL หากผลที่ 1 ชั่วโมงอยู่ระหว่าง 1,000 ถึง 1,500 ng/dL (30-43 nmol/L) แนะนำให้ตรวจทางพันธุกรรมยืนยัน นอกจากนี้พบภาวะ NC-CAH ในผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น PCOS สูงถึง 12.5% จึงควรทำการคัดกรอง NC-CAH ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ PCOS

การรักษา

1. ยา glucocorticoids จะทำการรักษาผู้ป่วย NC-CAH เฉพาะกลุ่มที่มีอาการ (symptomatic individuals) เนื่องจากมีคำถามว่าภาวะต่อมหมวกไตทำงานบกพร่องชนิดปฐมภูมิที่มีระดับ ACTH ต่ำกว่า 500 nmol/L มีความจำเป็นต้องได้รับฮอร์โมน cortisol ชดเชยหรือไม่ ต้องคำนึงถึงผลเสียที่ต่อการกดระบบ hypothalamic pituitary axis (HPA) ทำให้เสี่ยงต่อ iatrogenic adrenal insufficiency รวมถึงผลเสียทางเมตะบอลิก ดังนั้นการรักษาควรเป็นเฉพาะบุคคล (individualized) ควรใช้ขนาดยาน้อยที่สุดที่สามารถลดภาวะฮอร์โมนเพศชายได้ พิจารณาการให้ยาเฉพาะช่วงที่จำเป็น ได้แก่ stress-dose glucocorticoid coverage การเข้าสู่วัยหนุ่มสาวเร็ว (rapid progression of pubarche) อายุกระดูก (bone age) มากกว่าอายุจริง หรือ การที่มีลักษณะเพศชาย (virilization) และหยุดการรักษาเมื่อความสูงเข้าสู่วัยผู้ใหญ่

การตรวจติดตาม

กำหนดให้มีการประเมินอย่างน้อยปีละครั้งพร้อมการตรวจร่างกายและการประเมินระดับฮอร์โมน ควรการรักษาระดับ 17-OHP ที่ 2-3 เท่าของค่าปกติ

รูปแบบยา

1. ยา hydrocortisone เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเด็กเพื่อเลี่ยงผลกระทบต่อการเจริญเติบโต ขนาดวันละ 10-15 mg/m^2 และเมื่อเข้าสู่วัยหนุ่มสาวอาจเลือกใช้ยาที่ออกฤทธิ์นานขึ้น เช่น prednisolone
2. ยา cortisone acetate ไม่แนะนำเนื่องจากการเปลี่ยนเป็นฮอร์โมน cortisol มีความแปรปรวน

2. ยากลุ่ม Mineralocorticoids มักไม่มีความจำเป็น โดยเป้าหมายของการรักษาคือ ระดับ renin หรือ plasma renin activity ให้อยู่ระดับค่อนข้างสูงหรือมากกว่าปกติเล็กน้อย

การรักษาอื่น

1. ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ premature adrenarche หรือ accelerated growth หรือ advanced bone age โดยไม่มีลักษณะของฮอร์โมนเพศชายเกิน อาจพิจารณาเลือกยาที่ไม่มีผลต่อระบบ HPA เช่น ยา anastrozole เพื่อชะลอการเจริญเติบโตของกระดูกและปรับปรุงผลลัพธ์ด้านความสูงโดยการกำหนดระดับของฮอร์โมน estrogen และผลกระทบต่อกระดูก

2. ผู้หญิงวัยผู้ใหญ่ที่มีปัญหาภาวะ hyperandrogenism อาจยับยั้งด้วย estrogen-progestin combinations, GnRH agonists หรือ antiandrogenic drugs เช่น cyproterone acetate, spironolactone, flutamide และ finasteride เป็นต้น และอาจใช้ยา eflornithine hydrochloride เฉพาะที่

การรักษาที่รูปแบบใหม่

แนวทางการรักษารูปแบบใหม่คือ การลดปริมาณของยา glucocorticoids โดยการเพิ่มประสิทธิภาพทางเภสัชจลนศาสตร์ หรือ การลดภาวะฮอร์โมนเพศชาย ผ่านกลไกที่ไม่ขึ้นกับการยับยั้ง ACTH ประกอบด้วย

1. ลดการหลั่งหรือยับยั้งการทำงานของ ACTH ได้แก่ ยาต้านตัวรับ CRF1 ชื่อ Crinecerfont และ Tildacerfont เป็นยากลุ่ม non-steroid สามารถรับประทานได้ ลดการหลั่ง ACTH ทำให้ระดับ 17-OHP และ androstenedione ลดลง ยาอื่นได้แก่ ACTH antibodies และ small-molecule antagonists ของตัวรับ melanocortin 2 (MC2R)

2. ยับยั้งการสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศชายของต่อมหมวกไตโดยตรง ได้แก่ ยา abiraterone acetate และ nevanimibe สามารถยับยั้งเอนไซม์ในหลายขั้นตอนของการสร้าง อาจมีประโยชน์สำหรับเด็กก่อนวัยหนุ่มสาวเพื่อช่วยให้เติบโตเป็นปกติ อย่างไรก็ตามผลกระทบต่อการสังเคราะห์ steroids ของอวัยวะสืบพันธุ์และผลต่อทารกในครรภ์ (teratogenicity) จึงไม่เหมาะกับระยะยาวในผู้ชายวัยผู้ใหญ่หรือผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์

การรักษาภาวะเจริญพันธุ์ (Management of Fertility)

กรณีที่วางแผนตั้งครรภ์ แนะนำให้การรักษาด้วย hydrocortisone กรณีภาวะมีบุตรยาก เพื่อลดการหลั่งฮอร์โมน androgen และ progesterone ผ่านทาง HPA axis ซึ่งจะทำให้การตกไข่ปกติและระดับ progesterone ปกติช่วงระยะ early follicular phase หากการรักษาไม่ได้ผล พิจารณาการกระตุ้นการตกไข่โดยใช้ clomiphene citrate หรือ synthetic gonadotropins หรือ เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (assisted reproductive technologies)

การดูแลผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ (Management of Pregnancy in NCCAH)

แนะนำให้คงการรักษาด้วย glucocorticoids ตลอดการตั้งครรภ์ การเลือกชนิดยาต้องคำนึงถึงความสามารถของยาที่ผ่านรกโดยเฉพาะอย่างยิ่ง dexamethasone ซึ่งผ่านรกได้และอาจส่งผลเสียต่อการพัฒนาสติปัญญาของทารกในครรภ์ในระยะยาว ควรเลือกใช้ hydrocortisone และ prednisone เนื่องจาก

ถูกทำลายด้วยเอนไซม์ 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 ที่รก ลดความเสี่ยงต่อการพัฒนาของทารกในครรภ์

สรุป ภาวะ NC-CAH ยังมีปัญหาเรื่องการวินิจฉัยเนื่องจากมีลักษณะทางคลินิกที่ไม่ชัดเจนโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเพศชาย จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐาน ประเมินความเสี่ยงทางเมตะบอลิสมในระยะยาว และ ประสิทธิภาพการรักษา

ดัดแปลงจาก

1. Adriaansen BPH, Schröder MAM, Span PN, Sweep FCGJ, van Herwaarden AE, Claahsen-van der Grinten HL. Challenges in treatment of patients with non-classic congenital adrenal hyperplasia. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 1064024.
2. Nordenström A, Falhammar H. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol. 2019; 180: R127-R145.
3. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, Witchel SF, Azziz R. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. Hum Reprod Update. 2017; 23: 580-599.
4. Loli P, Menotti S, di Filippo L, Giustina A. Non-classical congenital adrenal hyperplasia: current insights into clinical implications, diagnosis and treatment. Endocrine. 2025; 90: 1-16.