

โรค Androgen Insensitivity Syndrome (AIS)

ฉัตร สันบุญญ

บทนำ

เป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดของกลุ่ม disorders of sexual differentiation (DSD) ชนิด 46,XY เกิดจากความผิดปกติของยีนตัวรับของฮอร์โมนเพศชาย (androgen receptor, AR gene) ทำให้เกิดความบกพร่องของการตอบสนองต่อฮอร์โมนเพศชายของร่างกายตั้งแต่ระยะในครรภ์มารดาถึงหลังคลอด โดยที่ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยจะขึ้นกับระดับการทำงานของตัวรับที่หลงเหลืออยู่ (residual AR activity) ทำให้พบลักษณะของผู้ป่วยตั้งแต่เป็นเพศหญิง (complete feminization) จนถึงลักษณะเพศชายที่พัฒนาเต็มที่ (full virilization) โดยอาจมีความผิดปกติร่วม เช่น ภาวะมีบุตรยาก (infertility) หรือเต้านมโต (gynecomastia) เป็นต้น

ระบาดวิทยา

ข้อมูลจากประเทศเดนมาร์ก รายงานความชุกประมาณ 4.1 คนต่อประชากรหญิงที่คลอดมีชีวิต 100,000 คน และ ในผู้ที่มิโครโมโซม 46,XY อยู่ระหว่าง 1 ต่อ 40,800-99,000 คน

พยาธิกำเนิด

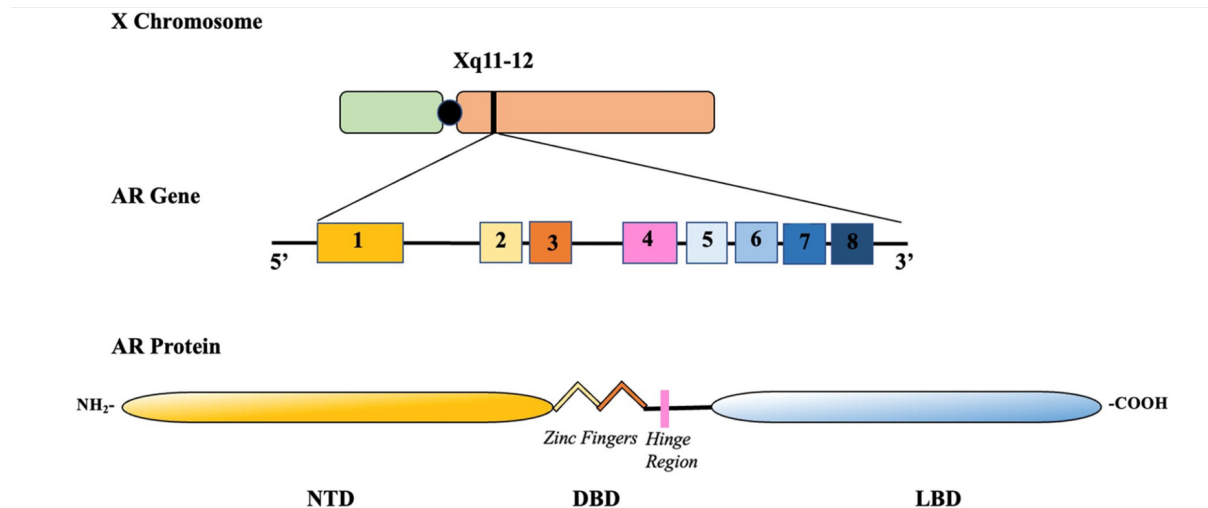
เป็นโรคพันธุกรรมที่ถ่ายทอดชนิด X-linked recessive ประมาณ 70% ของผู้ป่วยถ่ายทอดมาจากมารดา (mother-to-child transmission) และที่เหลือจะเกิดขึ้นใหม่ (ex-novo mutation) บน maternal germ line หรือ ระยะแรกของการแบ่งตัวของตัวอ่อน (zygote) การที่ AR ไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมนเพศชาย (androgens) ส่งผลให้พบลักษณะความเป็นเพศชาย (virilization) ลดลงตามแต่ละอวัยวะ ทั้งที่มีอัมพาตและการสร้างฮอร์โมน testosterone ปกติ

AR เป็นชนิด nuclear receptor ประกอบด้วย hormone-binding domain และ N-terminal โดยมี ส่วน DNA-binding domain (DBD) ตรงกลาง และ ligand-binding domain (LBD) ที่ด้าน C-terminal (รูปที่ 1)

1. ส่วน N-terminal domain (NTD) มาจาก exon 1 ประกอบด้วยสายของกรดอะมิโนชนิด glycine และ glutamine repeats (GGN และ CAG) เป็นหลัก ทำหน้าที่ควบคุมการถอดรหัสยีน (transcription regulation) พบว่าความยาวของส่วนนี้จะสัมพันธ์กับระดับ AR transcriptional activity มีผลต่อความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์ (genital anomalies) และ ความเสี่ยงต่อมะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่มี polyglutamine repeat ที่ยาวมาก (larger repeats) จะสัมพันธ์กับโรค Kennedy disease และ Sertoli cell-only syndrome

2. ส่วน DNA-binding domain (DBD) มาจาก exon 2 และ 3 ประกอบด้วย zinc protein จำนวน 2 ส่วน ส่วนแรกทำหน้าที่จับกับ DNA และส่วนที่สองเกี่ยวข้องกับขบวนการ DNA dimerization

- Hinge region มาจาก exon 3 และ 4 ทำหน้าที่เชื่อมส่วนของ DNA-binding domain และ ligand-binding domain เป็นตำแหน่งที่สำคัญสำหรับขบวนการ phosphorylation
- ส่วน C-terminal ligand-binding domain (LBD) ประกอบด้วยตำแหน่งที่ใช้จับกับ androgens และโปรตีนร่วมหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการถอดรหัสและการทำงานของ activation function-2 (AF2)



รูปที่ 1 โครงสร้างของยีน AR และ โปรตีน AR

พบการกลายพันธุ์อย่างน้อย 600 ตำแหน่งตามข้อมูลของ Androgen Receptor Mutations Database (<http://androgendb.mcgill.ca/>) ส่วนใหญ่อยู่บริเวณ HBD ทั้งนี้อาจไม่พบตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน AR ซึ่งเรียกว่า type II AIS โดยเชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของส่วน cofactor นอกจากนี้จากข้อมูลของผู้ป่วย AIS ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง genotype และ phenotype ซึ่งอาจอธิบายได้จากปัจจัยหลายประการ ได้แก่ ระดับเอนไซม์ type 2 5 α -reductase ที่แตกต่างกันส่งผลต่อปริมาณ dihydrotestosterone (DHT) ลักษณะ germline AR ที่มี allelic variants ภาวะ somatic mosaicism และ ผลของ AR coregulators

ลักษณะทางคลินิก

แบ่งตามลักษณะทางคลินิกได้ 3 กลุ่มคือ complete androgen insensitivity syndrome (CAIS), partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) และ mild androgen insensitivity syndrome (MAIS) (ตารางที่ 1)

กลุ่ม CAIS ลักษณะ external genitalia เป็นเพศหญิง แต่ลักษณะช่องคลอดเป็น blind-ending ไม่มีส่วนของ internal genitalia ของเพศหญิง ผู้ป่วยจะมีการพัฒนาของเต้านมและการกระจายไขมันตามแบบสตรีแต่ไม่มีขนหัวหน่าวและขนรักแร้ ความสูงมักมากกว่าหญิงทั่วไปแต่ไม่ถึงค่าเฉลี่ยของเพศชาย ตำแหน่งของ

อวัยวะพบอยู่ในช่องท้อง ขาหนีบ หรือ labia majora ทำให้ได้รับการวินิจฉัยผิดเป็น inguinal hernia ในวัยรุ่นมักมาพบแพทย์ด้วยภาวะไม่มีประจำเดือนแรกเริ่ม (primary amenorrhea)

กลุ่ม PAIS ลักษณะทางคลินิกค่อนข้างหลากหลาย สัมพันธ์กับภาวะ resistance ที่แตกต่างกัน ลักษณะของอวัยวะเพศภายนอกจะมีความผิดปกติหรือพัฒนาที่ไม่สมบูรณ์ เช่น fused labio-scrotal folds หรือ bifid scrotum, hypertrophied clitoris, micropenis, perineo-scrotal hypospadias, urogenital sinus ที่มี blind vaginal pouch เป็นต้น อาจพบภาวะ cryptorchidism

กลุ่ม MAIS ถือว่ามีความรุนแรงน้อยที่สุด ผู้ป่วยจะมีลักษณะเหมือนผู้ชายปกติแต่อาจพบ azoospermia, gynecomastia หรือ micropenis มีรายงานพบ MAIS ร่วมกับกลุ่มโรค Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA หรือ Kennedy syndrome) ซึ่งเป็นโรคกล้ามเนื้อชนิด X-linked มีลักษณะเด่นคือ กล้ามเนื้อบริเวณ bulbar และแขนขา อ่อนแรงและลีบลง พร้อมอาการกระตุก (fasciculations) โรคนี้เกิดจากความผิดปกติของ polyglutamine (CAG) repeats ของยีน AR ที่มากกว่า 38 repeats (ปกติ 5-36 repeats)

กลุ่ม (ความชุก, สัดส่วน)	ลักษณะทางคลินิก	LH (U/L)	FSH (U/L)	Testosterone (ng/dL)
CAIS (1:20,000-1:64,000; 85%)	อวัยวะเพศภายนอกเป็น เพศหญิง ไม่มีส่วนที่พัฒนาจาก Wolffian duct ตำแหน่งของอวัยวะที่ขาหนีบหรือ labia short และ blind-ending vagina ไม่มีขนหัวหน่าวและรักแร้	14-43	3.5-16	186-1,033
PAIS (1:130,000/< 30%)	Ambiguous clitoromegaly หรือ microphallus, bifid scrotum หรือ labial fusion, perineoscrotal hypospadias, short และ blind ending vagina	9-32	1.1-34	157-1,592
MAIS (NA/18%)	อวัยวะเพศภายนอกเป็น เพศชาย อาจพบเฉพาะ ความผิดปกติของ spermatogenesis หรือ การ เข้าสู่วัยหนุ่ม	2.7-25	0.6-50	141-2,047

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของ AIS ยากตามความรุนแรงทางคลินิก

การวินิจฉัย

ระดับฮอร์โมน total testosterone มักอยู่ในช่วงปกติหรือสูง ร่วมกับระดับ LH ที่สูง ขณะที่ FSH และ inhibin B อยู่ในช่วงปกติ ระดับ estrogen สูงกว่าค่ามาตรฐานของเพศชาย แต่ยังต่ำกว่าค่าของเพศหญิง

ต้องแยกจาก สาเหตุที่ภาวะ amenorrhea ได้แก่ กลุ่มที่มีความผิดปกติของการสร้างฮอร์โมน testosterone หรือ LH receptor และ กลุ่ม Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome
กลุ่ม PAIS ต้องแยกจากหลายโรค โดยเฉพาะกลุ่มที่มีความผิดปกติของการสร้างฮอร์โมนเพศชาย หรือ gonadal dysgenesis เช่น mixed gonadal dysgenesis (45,X/46,XY), partial gonadal dysgenesis ที่มี 46 XY karyotype
การแยกกลุ่ม 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency และ 5 α -reductase deficiency type 2 จากการทำ hCG stimulating test เพื่อดูค่า testosterone/DHT/Androstenedione

การรักษา

ควรได้รับการดูแลโดย ทีมสหสาขา ประกอบด้วย ศัลยแพทย์ อายุรแพทย์ต่อมไร้ท่อ สูตินรีแพทย์ (gynecologist) และนักจิตวิทยา (psychologist) โดยมีเป้าหมายคือ การให้คำปรึกษาครอบครัว การกำหนดเพศที่เหมาะสม การปรับปรุงสถานการณ์ทำงานทางร่างกายตามเวลา การวางแผน gonadectomy เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็ง และการให้ทางฮอร์โมนและการผ่าตัด

สำหรับผู้ป่วยทารกหรือเด็ก CAIS พิจารณา gonadectomy เพื่อป้องกันการเกิดเนื้องอก โดยแนะนำให้ทำ หลังเข้าสู่วัยรุ่นถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้น เพื่อให้เกิดพัฒนาการของเต้านมตามปกติและเกิด growth spurt อย่างเหมาะสมการรักษาทางศัลยกรรมเพิ่มเติมได้แก่ การขยายช่องคลอด (vaginal dilatation) และ vaginoplasty เพื่อให้การทำงานทางเพศและคุณภาพชีวิตเป็นปกติ

ควรเริ่ม hormone replacement therapy (HRT) ทันทีหลังทำ gonadectomy เพื่อกระตุ้นการพัฒนาของ secondary sexual characteristics การสร้าง peak bone mass และรักษาลักษณะสรีระเพศหญิง HRT ควรให้ต่อเนื่องจนถึงอายุที่เทียบเท่าช่วงหมดประจำเดือนของสตรีทั่วไป เพื่อคงสุขภาพกระดูก หัวใจ และสมอง รูปแบบ HRT ที่ใช้กันมากคือ 17 β -estradiol ชนิดรับประทาน micronized หรือ แบบทางผิวหนัง (gel/patch) สำหรับกลุ่ม CAIS สามารถเลือกใช้ testosterone transdermal (50 mg/day) แทนฮอร์โมนเอสโตรเจนได้ โดยไม่เกิดภาวะ virilization ไม่จำเป็นต้องให้ฮอร์โมนโปรเจสตินเนื่องจากไม่มีมดลูก

PAIS หากกำหนดเป็นเพศชาย ควรเริ่มฮอร์โมน androgen เมื่อเข้าสู่วัยรุ่น และทำการผ่าตัดแก้ไขภาวะ hypospadias และ cryptorchidism ในอายุ 2-3 ปี หากเกิด gynecomastia แนะนำ reduction mammoplasty เพื่อลดความเสี่ยงมะเร็ง หากกำหนดเป็นเพศหญิงให้ทำ genitoplasty และ gonadectomy เริ่ม HRT ด้วย estrogen เพื่อกระตุ้นวัยรุ่น

ผลต่อสุขภาพระยะยาว (ตารางที่ 2)

การคัดกรองมะเร็ง (Screening for malignancy)

ความเสี่ยงของ germ cell tumor และ gonadoblastoma ประมาณ 30% หากไม่ได้ทำ gonadectomy โดยเฉพาะกรณี cryptorchidism ความชุกของเนื้องอกอยู่ที่ 1.5–2% และพบมากในกลุ่ม PAIS

ผลต่อการเจริญเติบโตและกระดูก (Effects on growth and bone)

ผู้ป่วยที่ยังมี gonad ช่วงเข้าวัยหนุ่มสาวจะมีการพัฒนาใกล้เคียงกับปกติ แสดงให้เห็นถึงผลของฮอร์โมน estrogen ที่สามารถกระตุ้นการเติบโตได้แม้ไม่มีฮอร์โมนเพศชายแต่จะมี peak bone mass ต่ำกว่าเพศหญิงปกติ ฮอร์โมนอื่นจากอวัยวะ เช่น INSL3 จะช่วยกระตุ้น osteoblast และการสร้างกระดูก

ผลทางจิตวิทยา (Psychological effects)

เด็กชาย PAIS มักเผชิญผลกระทบทางจิตใจมากกว่ากลุ่ม XY DSD อื่น เนื่องจากความเครียดด้านภาพลักษณ์ตนเองและความไม่แน่นอนของเพศตั้งแต่วัยรุ่นจนถึงผู้ใหญ่ สำหรับผู้ป่วย CAIS การทำ gonadectomy แม้ช่วยลดความเสี่ยงมะเร็ง แต่ในผู้ใหญ่บางรายอาจทำให้การทำงานทางเพศลดลงและเพิ่มความเครียดทางจิตใจได้

Long-term outcomes	CAIS	PAIS	MAIS
ความชุกของการเกิดมะเร็ง	1-2%	> 15%	NA
การเจริญเติบโตและกระดูก	ความสูงของ CAIS และ PAIS จะสูงกว่าเพศหญิงแต่ต่ำกว่าเพศชาย ความชุกของการหัก (fracture rates) พบ 2-27% กรณีกลุ่ม CAIS ที่ทำ gonadectomy		NA
fertility	Infertility		ลดลง
Mental disorder	lower quality of sexual life psychiatric disorders 5 เท่า mood disorders 3 เท่า anxiety disorders 4 เท่า obsessive-compulsive disorder 20 เท่า เนื่องจาก poor virilization		NA

ตารางที่ 2 ผลต่อสุขภาพระยะยาวของผู้ป่วยโรค AIS

บทสรุป

โรค AIS พบว่ามีลักษณะทางคลินิกที่หลากหลายถือเป็นความท้าทายสำหรับแพทย์ทั้งในการวินิจฉัยและการดูแลรักษาซึ่งมีต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นจำเป็นต้องมีทีมสหสาขาวิชาชีพที่ทำงานร่วมกันอย่างใกล้ชิด เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยและครอบครัวได้รับคำปรึกษาและตัดสินใจการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในแต่ละราย

ตัดแปลงจาก

1. Wang C, Tian Q. Molecular pathogenesis, diagnosis, and management challenges in complete androgen insensitivity syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16: 1600343.
2. Delli Paoli E, Di Chiano S, Paoli D, Lenzi A, Lombardo F, Pallotti F. Androgen insensitivity syndrome: a review. *J Endocrinol Invest* 2023; 46: 2237-2245.

3. Hornig NC, Holterhus PM. Molecular basis of androgen insensitivity syndromes. *Mol Cell Endocrinol.* 2021; 523: 111146.