

รายงานผู้ป่วย

การเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง Gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุและมีความสูงเป็นปกติเมื่อเป็นผู้ใหญ่โดยไม่ได้รับการรักษา

วรลักษณ์ ภัทรกิจนิรันดร์ นวพร นำเบญจพล และ ศุภศาสตร์ โพธิ์วัง

แผนกโรคต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

การเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin เป็นภาวะที่พบได้น้อยในเด็กผู้ชาย เกิดจากมีการทำงานของ hypothalamic-pituitary-gonadal axis ก่อนวัยอันควร ผู้ป่วยจะมีลักษณะทางเพศทุติยภูมิก่อนอายุ 9 ปี สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากมีพยาธิสภาพในสมองและหากไม่ได้รับการรักษาจะทำให้มีภาวะเตี้ยเมื่อเป็นผู้ใหญ่ ปัจจุบันมีการรักษาด้วยยา gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีความสูงตามศักยภาพของพันธุกรรมได้ รายงานฉบับนี้นำเสนอผู้ป่วยเด็กชาย อายุ 9 ปี 10 เดือน มาด้วยมีลิ่ว กลืนตัว สูงขึ้นเร็ว มีขนหัวหน่าว ตรวจพบขนาดอัณฑะและองคชาติใหญ่ขึ้น ตรวจเลือดพบมีระดับฮอร์โมน gonadotropins และฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนสูงในระดับของเด็กชายที่เข้าสู่วัยหนุ่มแล้ว การตรวจภาพเอ็มอาร์ (magnetic resonance imaging, MRI) ของสมองไม่พบความผิดปกติ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุ การตรวจอายุกระดูกเพิ่มเติมพบอายุกระดูกมากกว่าอายุจริง แต่ทำนายความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่ที่ได้จากการคำนวณจากอายุกระดูกของผู้ป่วยมีความสูงตามศักยภาพของพันธุกรรม จึงไม่ได้รับการรักษาด้วยยา GnRHa หลังจากตรวจติดตามเป็นระยะ เวลา 5 ปี ผู้ป่วยมีความสูงเมื่อเป็นผู้ใหญ่ 175 เซนติเมตร ซึ่งมากกว่าความสูงตามศักยภาพของพันธุกรรม โดยสรุป การเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุเป็นภาวะที่พบได้มากขึ้นและผู้ป่วยบางรายมีความสูงปกติ ดังนั้น ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยยา GnRHa เฉพาะในรายที่ผู้ป่วยมีความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่น้อยกว่าความสูงตามพันธุกรรม

คำสำคัญ: ● การเป็นหนุ่มเร็ว ● การเติบโตเร็วในช่วงวัยหนุ่ม ● ลักษณะความเป็นชาย

เวชสารแพทย์ทหารบก 2563;73(1):51-8.

ได้รับต้นฉบับ 22 พฤศจิกายน 2562 แก้ไขบทความ 15 มกราคม 2563 รับลงตีพิมพ์ 12 กุมภาพันธ์ 2563

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.ต.หญิง วรลักษณ์ ภัทรกิจนิรันดร์ แผนกโรคต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 E-mail: phatara.voraluck@gmail.com, female_ying@hotmail.com

Case Report

Idiopathic Gonadotropin-dependent Precocious Puberty in Boy who Attain Normal Final Adult Height without GnRH agonist Treatment

Voraluck Phatarakijirund, Nawaporn Numbenjapon and Karusart Phowang

Division of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatric, Phramongkutklao Hospital

Abstract:

Gonadotropin-dependent precocious puberty in boy is characterized by the onset of secondary sexual characteristics before the age of 9. This condition is resulting from early of activation hypothalamic-pituitary-gonadal axis and most cases are caused by central nervous system lesions. Boys with gonadotropin-dependent precocious puberty may have impaired adult height due to premature epiphyseal growth plate closure unless treated with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa). This report demonstrates a case of 9-year-10-month old boy with accelerated growth, facial acne, body odor, and penile enlargement since the age of 9.5 years. Physical examination revealed testicular size enlargement, Tanner III genital and pubic hair, and normal neurological examination. Serum gonadotropins were in pubertal level and correlated with his pubertal status. MRI of brain and pituitary gland were unremarkable. He was diagnosed of idiopathic gonadotropin-dependent precocious puberty. However, his predicted adult height at the time of diagnosis was not impaired when compared with his target adult height, despite of the evidence of advance bone age. The patient's examination was followed up without GnRHa treatment. After 5 years, he reached the final adult height of 175 cm, which was higher than his target adult height at the age of 14.5 years. Idiopathic gonadotropin-dependent precocious puberty in boy has been increasingly reported in recent years with normal adult height. GnRHa treatment should be considered necessary only for those who have compromised adult height.

Keywords: ● Sexual precocity ● Idiopathic cause ● Advance bone age

RTA Med J 2020;73(1):51-8.

Received 22 November 2019 Corrected 15 January 2020 Accepted 12 February 2020

Corresponding author Maj. Voraluck Phatarakijirund, M.D., Division of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatric, Phramongkutklao Hospital, Bangkok 10400 E-mail: phatara.voraluck@gmail.com, female_ying@hotmail.com

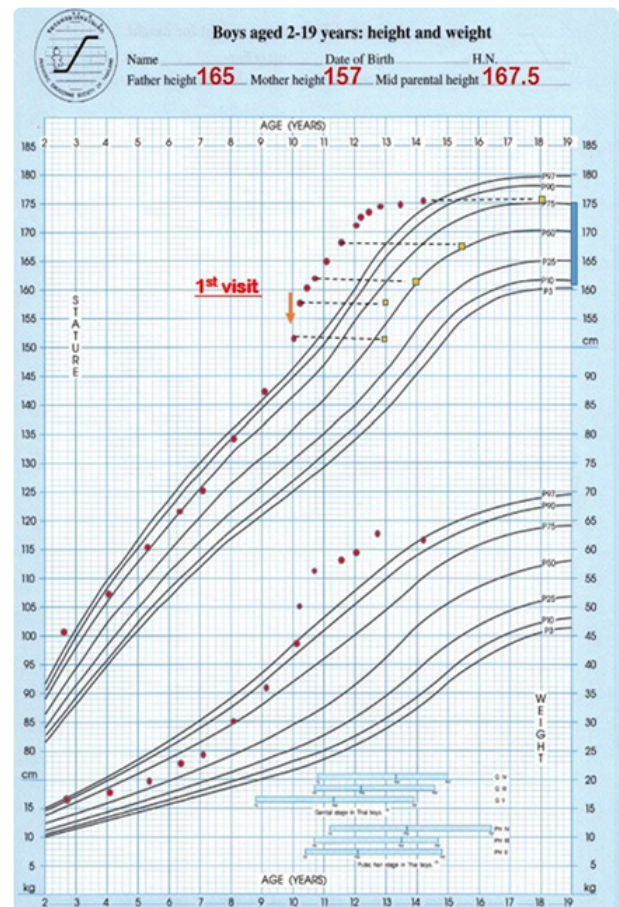
บทนำ

การเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin (gonadotropin-dependent precocious puberty หรือ central precocious puberty หรือ true precocious puberty) เป็นภาวะที่พบได้น้อยในเด็กผู้ชาย¹ สาเหตุเกิดจากการทำงานของ hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis ก่อนวัยอันควร ผู้ป่วยเด็กชายที่มีภาวะนี้ จะมีลักษณะทางเพศทุติยภูมิก่อนอายุ 9 ปี² โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากมีพยาธิสภาพในสมอง มีส่วนน้อยที่ไม่พบสาเหตุ และหากไม่ได้รับการรักษาจะทำให้มีภาวะเตี้ยเมื่อเป็นผู้ใหญ่ เนื่องจากการเชื่อมปิดของกระดูกเอพิไฟซิส (epiphyseal closure) ก่อนเวลาอันควร จึงทำให้หยุดสูงเร็ว ปัจจุบันมีการรักษาด้วยยา gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยสามารถมีความสูงเป็นปกติตามพันธุกรรมได้^{3,4} อย่างไรก็ตาม การเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุเป็นภาวะที่พบได้มากขึ้นและผู้ป่วยบางรายมีความสูงปกติเมื่อเป็นผู้ใหญ่ รายงานฉบับนี้ นำเสนอผู้ป่วยเด็กชายที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะการเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุและมีความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่อยู่ในเกณฑ์ตามพันธุกรรมโดยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา GnRHa

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 9 ปี 10 เดือน มาพบแพทย์ด้วยเรื่องสูงเร็วและตัวโตกว่าเพื่อนวัยเดียวกัน โดยในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมาเริ่มมีลิ้นบริเวณใบหน้า มีกลิ่นตัว อกขยายมีขนาดใหญ่ขึ้นและมีขนบริเวณหัวหน่าว ไม่มีอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียนหรือเห็นภาพซ้อน ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มีประวัติชักหรือได้รับอุบัติเหตุทางสมอง ไม่มีไข้ใดเป็นประจำ ผู้ป่วยเป็นบุตรคนเดียว คลอดก่อนกำหนด 34 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิด 2,750 กรัม พัฒนาการปกติ มารดาสูง 157 เซนติเมตรและมีประจำเดือนครั้งแรกอายุ 14 ปี บิดาสูง 165 เซนติเมตร ค่าความสูงตามศักยภาพของพันธุกรรม (target height, mid-parental height) 167.5 เซนติเมตร ปฏิเสธประวัติการเป็นหนุ่มสาวเร็วในครอบครัว ตรวจร่างกาย น้ำหนัก 45 กิโลกรัม (+ 2SDS) สูง 153 เซนติเมตร (+3.4 SDS) ถือว่ามีภาวะสูงและน้ำหนักมากกว่าเกณฑ์มาตรฐาน มีอัตราการเพิ่มความสูง (height velocity) 12 เซนติเมตรในช่วงหนึ่งปีที่ผ่านมา (รูปที่ 1) ตรวจร่างกายพบอวัยวะมีขนาด 12 มล. ประเมินระยะการพัฒนาของลักษณะทางเพศทุติยภูมิตามวิธีของ Marshall และ

Tanner (Tanner staging)⁵ มีลักษณะอวัยวะเพศและขนหัวหน่าวระยะที่ 3 ซึ่งเข้าได้กับระยะการเป็นหนุ่มตอนกลาง ตรวจร่างกายระบบอื่นๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ อายุกระดูก 13 ปีซึ่งมากกว่าอายุตามปฏิทิน (chronological age) มีการตรวจระดับฮอร์โมน ได้แก่ basal LH 2.1, FSH 2.2 IU/L, testosterone 290 ng/dL, AFP 1.2 ng/mL, β -hCG 0.1 IU/L, FT3 4.4 pg/mL, FT₄ 1.2 ng/dL และ TSH 2.4 mIU/L ตรวจภาพเอ็มอาร์ (magnetic resonance imaging, MRI) ของสมองพบเนื้อสมองและต่อมใต้สมอง (pituitary gland) มีลักษณะปกติไม่พบเนื้องอกในสมอง จึงวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุ (idiopathic gonadotropin-dependent precocious puberty) เนื่องจากมีลักษณะทางเพศทุติยภูมิ ได้แก่ มีขนาดองคชาติใหญ่ขึ้น มีขนบริเวณหัวหน่าวอวัยวะมีขนาด 12 มล. ร่วมกับมีการเจริญเติบโตเร็วในช่วงวัยหนุ่ม (growth spurt) ในช่วงปีที่ผ่านมา คือ อัตราการเพิ่มความสูง 12 เซนติเมตรต่อปี ซึ่งแสดงว่าอยู่ในช่วงวัยหนุ่มตอนกลาง (mid



รูปที่ 1 กราฟการเจริญเติบโตของผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยจนกระทั่งติดตามครั้งสุดท้าย

puberty) จึงประมาณได้ว่าผู้ป่วยเข้าสู่วัยหนุ่มมาแล้วอย่างน้อย 2 ปีหรือมีการเริ่มต้นเข้าสู่วัยหนุ่ม (pubertal onset) ตั้งแต่อายุประมาณ 7-8 ปี ดังนั้น จึงถือว่าเป็นหนุ่มก่อนวัย (precocious puberty) ในผู้ป่วยรายนี้มีการพัฒนาของลักษณะทางเพศทุติยภูมิเป็นไปตามขั้นตอนปกติ (normal tempo) และเป็นแบบไปด้วยกัน คือ อัณฑะขยายขนาดได้สัดส่วนกับขนาดของคชาตที่ใหญ่ขึ้น ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีระดับฮอร์โมน luteinizing (luteinizing hormone, LH) ฮอร์โมน follicle stimulating (follicle stimulating hormone, FSH) และฮอร์โมนเทสโทสเทรอน (testosterone) อยู่ในระดับการเป็นหนุ่มตอนกลาง จึงทำให้ถึงภาวะ gonadotropin -dependent precocious puberty การตรวจภาพเอ็มอาร์ของสมองไม่พบความผิดปกติ จึงให้การวินิจฉัยเป็น idiopathic gonadotropin-dependent precocious puberty ในแง่การรักษา ถึงแม้ผู้ป่วยจะมีอายุกระดูกมากกว่าอายุตามปฏิทิน แต่คำนวณความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่ที่ได้จากการคำนวณจากอายุกระดูก (predicted adult height, PAH) ได้ 175 เซนติเมตร ซึ่งถือว่าปกติและอยู่ในความสูงตามศักยภาพของพันธุกรรม (target height, mid-parental height) คือ 167 เซนติเมตร รวมทั้งไม่มีปัญหาด้านจิตใจและการเข้าสังคม จึงไม่ได้ให้การรักษาด้วยยา GnRHa แต่ได้นัดติดตามอาการเป็นระยะ พบว่าผู้ป่วยมีการเจริญเติบโตและพัฒนาการทางเพศปกติ ผู้ป่วยได้มาตรวจติดตามจนกระทั่งมีความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่ (final adult height) 175 เซนติเมตรขณะอายุ 14 ปี 3 เดือน ตรวจร่างกายอัณฑะมีขนาด 25 มล. มีลักษณะอวัยวะเพศและขนหัวหน่าวระยะที่ 5 โดยวิธีของ Tanner และอายุกระดูก 18 ปี ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมีความสูงความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่ตามที่คาดการณ์ไว้ตั้งแต่แรกวินิจฉัยและดีกว่าความสูงตามศักยภาพของพันธุกรรม (รูปที่ 1)

วิจารณ์

การเป็นหนุ่มก่อนวัย (precocious puberty, sexual precocity) ในเด็กผู้ชาย มีสาเหตุจากกลุ่มโรค 3 ชนิด ได้แก่ ชนิดพึ่ง gonadotropin (gonadotropin-dependent precocious puberty หรือ central precocious puberty หรือ true precocious puberty), ชนิดไม่พึ่ง gonadotropin (gonadotropin-independent precocious puberty หรือ peripheral precocious puberty หรือ pseudo-precocious precocious puberty) และ benign

variants of precocious pubertal development¹ โดยการเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin จะมีลักษณะสำคัญ คือ มีการพัฒนาของลักษณะทางเพศทุติยภูมิเป็นไปตามขั้นตอนปกติ โดยในเด็กผู้ชายเริ่มจากอัณฑะมีขนาดใหญ่ขึ้นเกิน 4 มล. จากการตรวจด้วย orchidometer ทำให้มีการหลั่งฮอร์โมนเทสโทสเทรอนเพิ่มขึ้น ส่งผลให้องคชาตมีขนาดใหญ่ขึ้นร่วมกับมีขนหัวหน่าว มีเสียงแหบ² เมื่อตรวจระดับฮอร์โมน LH, FSH และเทสโทสเทรอนจะมีค่าสูงขึ้น โดยสาเหตุของการเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ เกิดจากการมีพยาธิสภาพในสมอง (organic cause หรือ CNS lesion) และไม่มีพยาธิสภาพในสมอง (ตารางที่ 1)⁶⁻⁹ โดยสาเหตุร้อยละ 90-95 ของเด็กผู้หญิงที่มีการเป็นสาวก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin คือ ไม่มีพยาธิสภาพในสมองที่ไม่พบสาเหตุ (idiopathic cause)⁶ ต่างจากในเด็กผู้ชายที่ประมาณร้อยละ 40-70 มีสาเหตุจากการมีพยาธิสภาพในสมอง (organic cause หรือ CNS lesion)^{7,10,11} อย่างไรก็ตาม การศึกษาในช่วงหลังพบการเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุ (idiopathic cause) ในเด็กผู้ชายมากขึ้นเรื่อยๆ จากรายงานของ Alikasifoglu และคณะ¹² ในปี ค.ศ. 2015 ได้ทำการรวบรวมข้อมูลในเด็กผู้ชาย 100 คนที่ได้รับการรักษาด้วย GnRHa ระหว่างปี ค.ศ. 2003 ถึง 2014 พบว่าในเด็กผู้ชายที่มีการเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin ตรวจไม่พบสาเหตุถึงร้อยละ 74 โดยพบว่าหากได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 7 ปี จะไม่พบสาเหตุร้อยละ 40 แต่หากได้รับการวินิจฉัยว่ามีการเป็นหนุ่มก่อนวัยหลังอายุ 7 ปี จะตรวจไม่พบสาเหตุถึงร้อยละ 92 ดังนั้น อายุขณะได้รับการวินิจฉัยการเป็นหนุ่มก่อนวัยถือเป็นปัจจัยสำคัญในการช่วยแยกสาเหตุว่าเกิดจากการมีพยาธิสภาพในสมองหรือไม่ ถ้ามีการเป็นหนุ่มก่อนวัยหลังอายุ 7 ปีส่วนใหญ่จะตรวจไม่พบสาเหตุเหมือนในผู้ป่วยที่รายงาน นอกจากนี้ เด็กผู้ชายที่มีการเป็นหนุ่มก่อนวัยจากการมีพยาธิสภาพในสมอง จะมีอายุที่เริ่มเข้าสู่วัยหนุ่ม อายุขณะได้รับการวินิจฉัย อายุความสูง (height age) อายุกระดูก ดัชนีมวลกายและความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่ที่ได้จากการคำนวณจากอายุกระดูกน้อยกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบสาเหตุ แต่มีระดับฮอร์โมนเทสโทสเทรอนตอนเช้าและระดับสูงสุดของฮอร์โมน LH จากการทดสอบด้วยฮอร์โมน gonadotropin releasing (GnRH stimulation) สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่พบสาเหตุ (ตารางที่ 2)¹² ปัจจุบันมีการค้นพบยีนที่ควบคุมการหลั่งฮอร์โมน gonadotropin releasing (GnRH) และมีผลต่อการเข้าสู่วัยหนุ่มสาว ได้แก่ KISS1R¹³, KISS1¹⁴ และ MKRN3¹⁵ โดยเชื่อว่าความ

ตารางที่ 1 สาเหตุของ central precocious puberty⁶⁻⁹

CNS abnormalities
- Hypothalamic hamartoma
- Tumours: astrocytoma, ependymoma, pinealoma, hypothalamic or optic glioma, craniopharyngioma, dysgerminoma (non-hCG secreting), meningioma and neurofibroma
- Congenital malformations: suprasellar arachnoid cysts, hydrocephalus, tuberous sclerosis, septo-optic dysplasia, Chiari II malformations and myelomeningocele
- Acquired diseases: inflammatory processes (abscess, meningitis, encephalitis, sarcoidosis, tuberculosis), radiation, perinatal asphyxia, trauma
No CNS abnormalities
- Idiopathic
- Genetic causes:
- Activating mutations in the KISS1R and KISS1 genes
- Inactivating mutations in the MKRN3 gene (familial CPP)
- Chromosomal abnormalities
- Secondary to chronic exposure to sex steroid hormones: (late treatment of virilizing forms of congenital adrenal hyperplasia, after resection of sex steroid-secreting tumors, testotoxicosis, McCune-Albright syndrome)
- Endocrine disruptors
- International adoption

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกและระดับฮอร์โมนในเด็กผู้ชายที่มีการเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพั่ง gonadotropin¹²

Parameters	Etiology of gonadotropin-dependent precocious puberty		p-value
	Organic	Idiopathic	
Clinical parameters			
Age at diagnosis, years	5.2 ± 1.4	8.6 ± 1.1	< 0.001
Age at onset of symptoms, years	4.6 ± 1.4	7.6 ± 0.9	< 0.001
Height age, years	5.6 ± 1.7	9.1 ± 1.6	< 0.001
Bone age, years	7.2 ± 1.3	9.8 ± 1.2	< 0.001
Height-SDS	0.6 ± 0.4	0.6 ± 0.3	0.79
Height-SDS for bone age	-1.9 ± 0.9	-0.5 ± 0.4	< 0.001
BMI-SDS	0.4 ± 0.3	1.5 ± 0.6	< 0.001
Target height, cm	171.7 ± 3.9	171.0 ± 3.4	0.44
Target height-SDS	-0.7 ± 0.6	-0.8 ± 0.5	0.44
Predicted adult height, cm	157.9 ± 3.8	161.4 ± 2.9	< 0.001
Predicted adult height-SDS	-2.7 ± 0.6	-2.2 ± 0.5	< 0.001
Laboratory finding			
Basal FSH, IU/L	3.1 ± 1.4	2.9 ± 1.6	0.55
Basal LH, IU/L	1.6 ± 0.5	1.5 ± 1.1	0.70
Basal testosterone, ng/mL	2.0 ± 1.1	1.1 ± 0.6	< 0.001
Peak LH at GnRH stimulation, IU/L	25.5 ± 4.8	11.6 ± 4.9	< 0.001

Values are expressed as means ± standard deviation

ผิดปกติของยีนเหล่านี้ อาจจะเป็นสาเหตุของการเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยชนิดที่ gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุ¹⁶ สำหรับในเด็กผู้ชาย พบความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน MKRN3 ได้มากกว่าในเด็กผู้หญิง โดยเฉพาะในรายที่มีประวัติครอบครัวเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย ดังเช่นรายงานของ Bessa DS และคณะ¹⁷ ซึ่งได้ทำการตรวจยีน MKRN3, KISS1 และ KISS1R ในเด็กผู้ชายที่มีการเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดที่ gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุ จำนวน 20 ราย พบผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน MKRN3 และ KISS1 จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 40) และ 1 ราย ตามลำดับ ในขณะที่พบการกลายพันธุ์ของยีน MKRN3 ในเด็กผู้หญิงที่มีการเป็นสาวก่อนวัยชนิดที่ gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุเพียงร้อยละ 6.4 และพบว่าเด็กผู้ชายที่มีการกลายพันธุ์ของยีน MKRN3 จะเริ่มเข้าสู่วัยหนุ่มช้ากว่าเด็กผู้ชายที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนนี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (อายุ 8.2 และ 7 ปี ตามลำดับ) จึงมีความเป็นไปได้ว่าสาเหตุของการเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดที่ gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุ ในเด็กผู้ชายรวมถึงผู้ป่วยที่รายงานอาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน MKRN3

การรักษากภาวะการเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยชนิดชนิดที่ gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุ คือ การให้ยา GnRHa โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยา คือ กระตุ้นเซลล์ gonadotrope ของต่อมใต้สมองอย่างต่อเนื่องจนเกิด desensitization ของเซลล์และมี down regulation ของ GnRH receptor ที่ต่อมใต้สมอง ทำให้มีการหลั่งฮอร์โมน gonadotropins ลดลง ส่งผลให้ต่อมเพศผลิตฮอร์โมนเพศลดลง ทำให้ลักษณะทางเพศทุติยภูมิลดลงและหายไป ป้องกันปัญหาทางกายและจิตใจจากการเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย ชะลอการเชื่อมปิดของกระดูกเอพิไฟซิส ส่งผลมีความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่อยู่ในเกณฑ์ตามพันธุกรรม ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยยา GnRHa คือ มีการเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยที่มีการพัฒนาอย่างรวดเร็ว ทำให้มีความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่น้อยกว่าความสูงตามศักยภาพทางพันธุกรรม^{4,18} ในเด็กผู้ชายที่มีการเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดที่ gonadotropin หากไม่ได้รับการรักษาจะมีความสูงเมื่อเป็นผู้ใหญ่ประมาณ 155-159 เซนติเมตร (เฉลี่ย 155.6 + 7.7 เซนติเมตร)¹⁹⁻²¹ ในรายที่ได้รับการรักษาด้วยยา GnRHa พบว่า ความสูงที่เพิ่มขึ้นหลังการรักษา โดยเปรียบเทียบความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่ (FAH) กับความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่ที่ได้จากการคำนวณจากอายุกระดูก (PAH) ก่อนเริ่มการรักษา มีค่าแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ตั้งแต่มีความสูงเมื่อเป็นผู้ใหญ่น้อยกว่าที่ทำนาย 10.3 เซนติเมตรจนถึงมากกว่าค่าที่ทำนายไว้ 15 เซนติเมตร (ตารางที่ 3)²²⁻³² โดยปัจจัยที่ส่ง

ตารางที่ 3 ผลการรักษาในด้านความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่ของยา GnRHa ในเด็กผู้ชายที่มีประวัติการเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดที่ gonadotropin

ผู้รายงาน	ปี ค.ศ.	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	สาเหตุของการเป็นหนุ่มเร็ว (Organic/ Idiopathic)	อายุที่เริ่มการ รักษา (ปี)	ระยะเวลาการ รักษา (ปี)	Target height (TH) (เซนติเมตร)	Predicted adult height (PAH) (เซนติเมตร)	Final adult height (FAH) (เซนติเมตร)	FAH เปรียบเทียบกับ TH (เซนติเมตร)	FAH เปรียบเทียบกับ PAH (เซนติเมตร)
Oostdijk ²²	1996	5	4/1	7.9	4.2	178.0	177.4	171.5	-6.5	-5.9
Galluzzi ²³	1998	11	0/11	7.6	4.2	174.9	168.3	175.5	+0.6	+7.2
Carel ²⁴	1999	8	2/6	9.1	4.7	171.8	174.2	172.8	+1.0	-1.4
Mul ²⁵	2000	9	3/5	8.3	3.8	179.0	180	170.8	-8.2	-9.2
Rizzo ²⁶	2000	12	3/9	8.0	4.1	174.2	169.9	176.1	+1.9	+6.2
Bertelloni ²⁷	2000	9	5/4	6.0	5.6	174.0	161.8	172.2	-1.8	+10.4
Lazar ²⁸	2001	11	0/11	-	-	170.6	174.0	172.3	+1.7	-1.7
Klein ²⁹	2001	18	15/3	4.5	8.0	178.3	156.1	171.1	-7.2	+15.0
Mul ³⁰	2002	26	12/14	7.6	4.7	175.1	172.6	172.9	-2.2	+0.3
Tanaka ³¹	2005	13	-	9.8	4.1	167.6	167.5	163.2	-4.4	-4.3
Brito ³²	2008	9	8/1	3.9	6.8	171.4	180.9	170.6	-0.8	-10.3

*ไม่ระบุสาเหตุของการเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดที่ gonadotropin 1 ราย

ผลให้มีการเพิ่มความสูงหลังการรักษาได้มาก คือ อายุที่เริ่มเข้าสู่วัยหนุ่มน้อยกว่า 6 ปี²¹ อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา GnRHa จะมีความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่ตามศักยภาพของพันธุกรรม²²⁻³² มีเพียงบางการศึกษาที่พบมีความสูงสุดท้ายน้อยกว่าความสูงตามพันธุกรรมโดยเฉลี่ย 6.5 ถึง 8.2 เซนติเมตร^{22,24,29} ซึ่งสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยมีภาวะการเป็นหนุ่มก่อนวัยที่มีพยากรณ์ในสมอง อายุขณะเริ่มรักษามากกว่า 6 ปี²⁴ และได้รับการรักษาด้วยยา GnRHa หลังจากเริ่มเข้าสู่วัยหนุ่มมาแล้วเกิน 1 ปี²⁹

สำหรับผู้ป่วยที่รายงาน พบว่ามีความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่มากกว่าความสูงตามศักยภาพของพันธุกรรม 8 เซนติเมตร ซึ่งที่ผ่านมายังไม่เคยมีรายงานในผู้ป่วยเด็กผู้ชายที่มีการเข้าสู่วัยหนุ่มเร็วและมีความสูงปกติเมื่อเป็นผู้ใหญ่ทั้งที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา GnRHa มาก่อน ดังนั้น การรายงานผู้ป่วยรายนี้จึงแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยยา GnRHa ในเด็กผู้ชายที่มีการเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุอาจไม่มีความจำเป็นในกรณีที่มีความสูงเป็นไปตามศักยภาพทางพันธุกรรมและไม่มีปัญหาทางด้านจิตใจจากการเป็นหนุ่มก่อนวัย

สรุป

การเป็นหนุ่มก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin ที่ไม่พบสาเหตุเป็นภาวะที่พบได้มากขึ้นเรื่อยๆ โดยอาจเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ในเด็กผู้ชายที่เริ่มเข้าสู่วัยหนุ่มหลังอายุ 7 ปีและตรวจไม่พบความผิดปกติใดๆ ผู้ป่วยบางรายมีความสูงปกติเมื่อเป็นผู้ใหญ่แม้ว่าจะไม่ได้รับการรักษาด้วยยา GnRHa

เอกสารอ้างอิง

- Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2366-77.
- Palmert MR, Dunkley L, Witchel SF. Puberty and its disorders in the male. In: Sperling MA ed. *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014. p. 697-733.
- Eugster EA. Treatment of Central Precocious Puberty. *J Endocr Soc*. 2019;3(5):965-72.
- Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):357-72.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.

- Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2198-207.
- Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):265-74.
- Brito VN, Latronico AC, Arnhold JJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(1):18-31.
- Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):163-72.
- Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty. A report of 96 cases. *Am J Dis Child*. 1968;115(3):309-21.
- De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, Bertelloni S, Urso L, Galluzzi F, et al. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(suppl 1):687-93.
- Alikasifoglu A, Vurali D, Gonc EN, Ozon A, Kandemir N. Changing etiological trends in male precocious puberty: Evaluation of 100 cases with central precocious puberty over the last decade. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(5):340-4.
- Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Tarabach EB, Kuohung W, Xu S, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(7):709-15.
- Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2276-80.
- Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2467-75.
- Shin YL. An update on the genetic causes of central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(2):66-9.
- Bessa DS, Macedo DB, Brito VN, Franca MM, Montenegro LR, Silva MC, et al. High frequency of MKRN3 mutations in male central precocious puberty previously classified as idiopathic. *Neuroendocrinology*. 2017;105(1):17-25.
- Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123(4):e752-62.
- Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(2):546-51.

20. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):135-47.
21. Bertelloni S, Mul D. Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men. *Asian J Androl*. 2008;10(4):525-34.
22. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child*. 1996;75(4):292-7.
23. Galluzzi F, Salti R, Bindi G, Pasquini E, La Cauza C. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr*. 1998;87(5):521-7.
24. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final height after long-term treatment with Triptorelin slow release for central precocious puberty: Importance of statural growth after interruption of treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(6):1973-8.
25. Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwe C, Jansen M, Delemarre van de Waal HA, et al. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(Suppl 1):765-72.
26. Rizzo V, De Sanctis V, Corrias A, Fortini M, Galluzzi F, Bertelloni S, et al. Factors influencing final/near-final height in 12 boys with central precocious puberty treated with gonadotrophin-releasing hormone agonists. Italian Study Group of Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(Suppl 1):781-6.
27. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Eur J Pediatr*. 2000;159(5):369-74.
28. Lazar L, Pertzalan A, Weintrob N, Philipp M, Kauli R. Sexual precocity in boys: Accelerated versus slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4127-32.
29. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: The National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4711-6.
30. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, Saggese G, Chaussain JL, Oostdijk W. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty. *Horm Res*. 2002;58(1):1-7.
31. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohshima K, et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuporelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1371-6.
32. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold JJ, Mendonca BB. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2662-9.