

การเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย
(Precocious Puberty)

ศ.พญ.เปรมฤดี ภูมิถาวร
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ รพ.รามาธิบดี

Precocious puberty คือ การที่เด็กหญิงมีเต้านมขึ้นก่อนอายุ 8 ปี หรือมีประจำเดือนครั้งแรกก่อนอายุ 9-9.5 ปี และเด็กชายมีอวัยวะเพศขยายใหญ่ หรืออัณฑะขนาดโตขึ้น หรือมีขนหัวหน่าวก่อนอายุ 9 ปี¹ จำแนกเป็น 3 กลุ่ม คือ

1. Gonadotropin-dependent (central) precocious puberty (CPP)¹ คือ การเป็นหนุ่มสาวจาก hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis เริ่มทำงานเร็วผิดปกติ คือ มีการสร้าง gonadotropin-releasing hormone (GnRH) จากไฮโปทาลามัสกระตุ้นต่อมใต้สมองให้สร้าง gonadotropins มากกระตุ้นอัณฑะหรือรังไข่ให้สร้างฮอร์โมนเพศชายและหญิง ตามลำดับ
 2. Gonadotropin-independent (peripheral) precocious puberty² คือ การที่มีฮอร์โมนเพศเพิ่มขึ้นจากความผิดปกติที่ไม่เป็นไปตามการควบคุมของ HPG axis เช่น ได้รับฮอร์โมนเพศจากภายนอก มีเนื้องอกที่สร้างฮอร์โมน เป็นต้น
 3. Benign variants of precocious pubertal development เช่น premature thelarche, precocious pubarche เป็นต้น
- สาเหตุของ CPP และ gonadotropin-independent precocious puberty¹⁻³ แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุของ precocious puberty

ชนิดของ precocious puberty	สาเหตุ
Gonadotropin-dependent	<p>Hypothalamic hamartoma</p> <p>Suprasellar arachnoid cyst</p> <p>Hydrocephalus</p> <p>Neurofibromatosis type 1</p> <p>Chiari II malformation and myelomeningocele</p> <p>Hypothalamic-pituitary tumor</p> <p>Post-insults: perinatal, infection trauma, radiotherapy</p> <p>Cerebral palsy</p> <p><i>KISS1</i>, <i>KISS1R</i>, <i>MKRN3</i> mutations</p> <p>Chromosomal abnormalities</p> <p>Early exposure to sex steroids</p>
Gonadotropin-independent	<p>McCune-Albright syndrome</p> <p>Autonomous ovarian cyst</p> <p>Familial male-limited precocious puberty</p> <p>Tumors: ovarian granulosa cell tumor, androgen-producing ovarian tumor, hCG-producing tumor, adrenal tumor</p> <p>Congenital adrenal hyperplasia</p> <p>Exogenous sex steroid exposure</p>

hCG, human chorionic gonadotropin; *KISS1*, kisspeptin; *KISS1R*, kisspeptin receptor; *MKRN3*, makorin ring finger 3

แนวทางการวินิจฉัย ประกอบด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการส่งตรวจเพิ่มเติม (แผนภูมิที่ 1 และ 2)

ประวัติและการตรวจร่างกาย

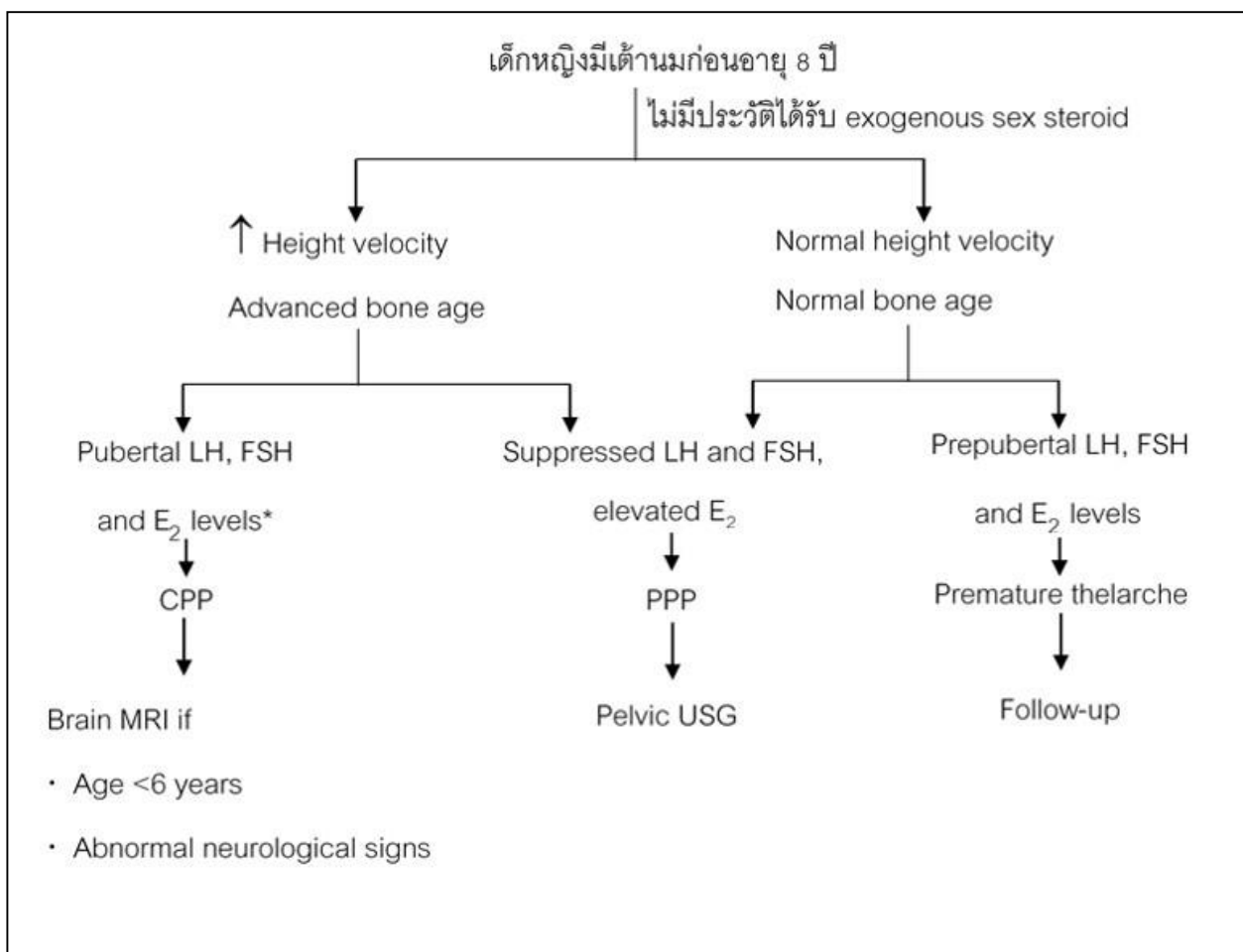
1. เด็กหญิงมีเต้านมขึ้นก่อนอายุ 8 ปี หรือมีประจำเดือนครั้งแรกก่อนอายุ 9-9.5 ปี หรือเด็กชายมีอวัยวะเพศขยายใหญ่ มีขนหัวหน่าว โดยอันตะอาจมีการขยายขนาดหรือไม่กี่ได้ก่อนอายุ 9 ปี
2. ส่วนใหญ่เด็กจะมีความสูงเพิ่มขึ้นเร็ว
3. ในรายที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของระบบประสาท อาจมีการตรวจร่างกายทางระบบประสาทผิดปกติ
4. ตรวจพบ café-au-lait mark ในรายที่มีสาเหตุจาก McCune-Albright syndrome หรือ neurofibromatosis 1
5. บางรายมีประวัติครอบครัวการเป็นหนุ่มสาวเร็ว

การตรวจเพิ่มเติม³

1. X-ray bone age เด็กที่มีภาวะ precocious puberty มักมี advanced bone age ซึ่งอาจตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป แต่การที่ไม่มี advanced bone age ไม่สามารถวินิจฉัยแยกภาวะ precocious puberty ออกไปได้ เนื่องจากบางรายมาพบแพทย์เมื่อเริ่มมีอาการมาไม่นาน
2. Hormonal profile^{3,4}
 - GnRH analog test ดูการตอบสนองของระดับ luteinizing hormone (LH) ในเลือด หลังได้รับ GnRH analog ในเด็กหญิงถ้าระดับ LH สูงสุดมีค่าตั้งแต่ 5 IU/L ขึ้นไป บ่งชี้ว่ามีการทำงานของ HPG axis คือเป็น CPP
 - Random serum LH และ follicle-stimulating hormone (FSH) ในเด็กหญิง ถ้าตรวจพบระดับ random LH ตั้งแต่ 0.2-0.3 IU/L ขึ้นไป บ่งชี้ว่าน่าจะมีการทำงานของ HPG axis คือเป็น CPP แต่ random serum LH, FSH และ E₂ ในเด็กหญิงที่เริ่มเป็นสาวอาจมีระดับต่ำเช่นเดียวกับเด็กที่ยังไม่เป็นสาว ซึ่งต้องตรวจเพิ่มเติมด้วย GnRH analog test ถ้าตรวจพบ random LH และ FSH ต่ำมาก หรือวัดไม่ได้ บ่งชี้ว่าเป็น gonadotropin-independent precocious puberty
 - Serum estradiol (E₂) ในเด็กหญิง มีความไวต่ำในการวินิจฉัย precocious puberty คือ ในเด็กที่เป็นสาวก็อาจมีระดับ E₂ ต่ำแบบเด็กไม่เป็นสาวได้
 - Serum testosterone ในเด็กชาย มีความไวสูงในการวินิจฉัย precocious puberty ถ้ามีค่าตั้งแต่ 50 ng/dL ขึ้นไปแสดงว่าเริ่มเป็นหนุ่ม
3. Pelvic ultrasonography พิจารณาตรวจในเด็กหญิงที่เป็น gonadotropin-independent precocious puberty เพื่อตรวจหา ovarian cyst หรือ tumor

4. Brain magnetic resonance imaging (MRI) ต้องตรวจในเด็กชายทุกรายที่เป็น CPP และเด็กหญิงที่เป็น CPP อายุน้อยกว่า 6 ปี หรือทุกรายที่มี neurological sign ผิดปกติ

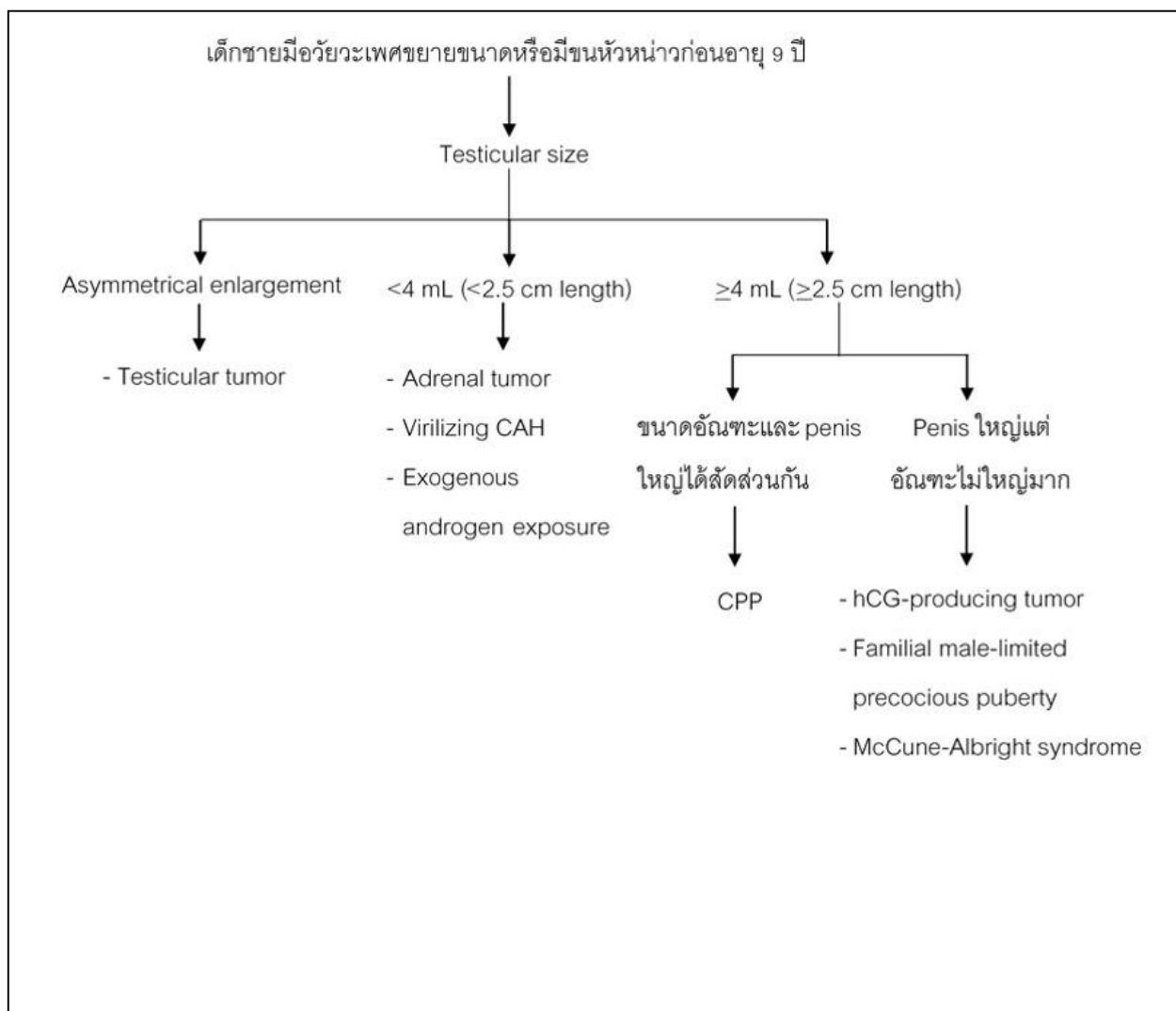
แผนภูมิที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยแยกโรค precocious puberty ในเด็กหญิง



*Random levels หรือ gonadotropin-releasing hormone analog test

CPP, central precocious puberty; E₂, estradiol; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; MRI, magnetic resonance imaging; PPP, peripheral precocious puberty; USG, ultrasonography; ↑, increased

แผนภูมิที่ 2 แนวทางการวินิจฉัยแยกโรค precocious puberty ในเด็กชาย



CAH, congenital adrenal hyperplasia; CPP, central precocious puberty; hCG, human chorionic gonadotropin

การรักษา

1. ส่งผู้ป่วยพบกุมารแพทย์ต่อมไร้ท่อเพื่อหาสาเหตุและให้การรักษาตามสาเหตุ
2. ในกรณีเป็น CPP ที่ตรวจไม่พบสาเหตุ กุมารแพทย์ต่อมไร้ท่ออาจพิจารณาให้การรักษาด้วย GnRH analog⁵ ซึ่งมีประโยชน์ในการชะลอการพัฒนาลักษณะทางเพศและอาจช่วยให้ความสูงสุดท้ายดีขึ้นในบางรายที่มี predicted adult height น้อยกว่าศักยภาพทางพันธุกรรม

เอกสารอ้างอิง

1. เปรมฤดี ภูมิถาวร. การเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยชนิดพึ่ง gonadotropin. ใน: เปรมฤดี ภูมิถาวร, บรรณานิการ. การเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย. กรุงเทพฯ: บริษัท ไฮลิสติก แพ็บลิชชิง จำกัด; 2558. หน้า 42-56.
2. เปรมฤดี ภูมิถาวร. การเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยชนิดไม่พึ่ง gonadotropin. ใน: เปรมฤดี ภูมิถาวร, บรรณานิการ. การเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย. กรุงเทพฯ: บริษัท ไฮลิสติก แพ็บลิชชิง จำกัด; 2558. หน้า 57-79.
3. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:265-74.
4. เปรมฤดี ภูมิถาวร. การตรวจทดสอบด้วยฮอร์โมน gonadotropin releasing. ใน: เปรมฤดี ภูมิถาวร, บรรณานิการ. การเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย. กรุงเทพฯ: บริษัท ไฮลิสติก แพ็บลิชชิง จำกัด; 2558. หน้า 192-211.
5. 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. doi: 10.1159/000501336.