

Turner syndrome: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

สายทิพย์ ตัน, พ.บ.*

บทคัดย่อ

Turner syndrome เป็นกลุ่มอาการทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมเพศโดยมีการขาดหายไปบางส่วนหรือทั้งหมดของโครโมโซม X ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับการวินิจฉัยในช่วงเริ่มเข้าสู่วัยรุ่นหรือเข้าวัยรุ่นแล้ว โอกาสตรวจพบในช่วงแรกเกิดมีจำนวนน้อย ผู้รายงานนำเสนอผู้ป่วยทารกแรกเกิด 1 ราย ที่มีน้ำหนักตัวน้อยและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Turner syndrome ที่โรงพยาบาลพิมาย โดยได้รับการตรวจยืนยันด้วยผลการศึกษาโครโมโซม

Abstract: Turner Syndrome: A Case Report

Saitip Ton, M.D.*

* Phimai Hospital, Nakhon Ratchasima

Nakhon Ratch Med Bull 2015; 37: 169-74.

Abstract

Turner syndrome is a genetic abnormality due to the partial or complete missing of an X chromosome. Almost all cases are always detected at prepubertal to pubertal stages. An early diagnosis in neonatal period is not common. The author reports a newborn with small for gestational age who has been diagnosed as having Turner syndrome at Phimai Hospital and has been confirmed by chromosome study.

* โรงพยาบาลพิมาย อ.พิมาย จ.นครราชสีมา 30110

บทนำ

Turner syndrome เป็นกลุ่มอาการทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมเพศที่พบบ่อยที่สุดในเพศหญิง⁽¹⁾ โดยมีการขาดหายไปบางส่วนหรือทั้งหมดของโครโมโซม X 1 ตัว (Monosomy) ผู้ป่วยมีลักษณะสำคัญ คือ มีการเจริญเติบโตและการพัฒนาเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ที่ผิดปกติ คอสั้น ผิวหนังบริเวณคอเกินทำให้มีลักษณะคอเป็นปึก ไหล่ผมนด้านหลังต่ำ ระยะระหว่างหัวนมห่าง เล็บโค้งมาก และผังลัก หลังเท้าบวมช่วงแรกเกิด และอาจมีความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด เช่น Coarctation of aorta ระดับสติปัญญาอยู่ในเกณฑ์ปกติ⁽²⁾ พบอุบัติการณ์ประมาณ 1:2,000⁽³⁾ - 1:5,000⁽⁴⁾ ของทารกเกิดมีชีวิตเพศหญิง

รายงานผู้ป่วย

ทารกแรกเกิดเพศหญิง ภูมิลำเนา อำเภอฟินมาย จังหวัดนครราชสีมา

ประวัติและการดำเนินโรค

มารดา: หญิงไทยอายุ 16 ปี อาชีพแม่บ้าน ครรภ์ที่ 1 อายุครรภ์ 38 สัปดาห์ ขณะตั้งครรภ์มีปัญหา น้ำหนักขึ้นน้อย น้ำหนักขึ้นตลอดการตั้งครรภ์ 7 กก. ผลเลือดปกติ ปฏิเสธการรับประทานยาอื่นใดขณะ

ตั้งครรภ์ สุขภาพมารดาแข็งแรงดี ส่วนสูง 160 ซม.

ทารก: ทารกแรกเกิดเพศหญิง คลอดปกติที่โรงพยาบาลพินมาย น้ำหนักแรกคลอด 2,230 กรัม คะแนน Apgar score 9-10-10 ที่ 1, 5 และ 10 นาที ตามลำดับ หลังคลอดทารกร้องดี ตัวแดงหายใจปกติอยู่กับมารดา

การตรวจร่างกาย: BW 2,230 grams Length 44.5 cm. HC 31 cm.

Vital sign: BT 37 °C BP 65/32 mmHg (MAP 44 mmHg) HR 140 bpm RR 52/min O₂ sat 98%

HEENT: AF 2 x 2 cm, no bulging, no cleft lip or cleft palate, low set ears, short with webbed neck, low posterior hairline (ภาพที่ 1)

General appearance: active, pink, not pale, no jaundice, no cyanosis

Heart: normal S1 S2, no murmur

Lungs: clear, no adventitious sound, no dyspnea, no tachypnea

Abdomen: soft, not tender, no hepatosplenomegaly

Ext: puffy feet, Ortolani and Barlow-normal (ภาพที่ 2)

Genitalia: normal female type

Skin: no lesion



ภาพที่ 1 แสดง low set ears, low posterior hairline และ webbed neck

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

CBC: Hb 14.2 g/dl, Hct 44.6%, WBC 15,700 cell/mm³, PMN 69%, L27%, Band 1%, Platelet 334,000/mm³

TORCH titer-negative all

Problem: 1) Term newborn with SGA

2) Multiple dysmorphic features

การดูแลรักษา: เจาะตรวจติดตามระดับน้ำตาล หลังคลอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ สามารถดื่มนมมารดาได้ดี จึงได้ให้ทารกกลับบ้านพร้อมมารดาโดยส่งตรวจโครโมโซมไว้และนัดฟังผล

บทวิจารณ์

Turner syndrome สามารถวินิจฉัยได้โดยการส่งตรวจโครโมโซม ตั้งแต่ระยะก่อนคลอดเนื่องจากผู้ป่วยอาจมีลักษณะความผิดปกติของการเจริญเติบโตในครรภ์ความยาว และลักษณะจำเพาะแสดงให้เห็นได้ตั้งแต่แรกเกิดอย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยเพียงประมาณร้อยละ 15-25 เท่านั้นที่ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ช่วงก่อนคลอด และแรกเกิดผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับการวินิจฉัยในช่วงอายุ 10-17 ปี จากปัญหาภาวะตัวเตี้ยและพัฒนาการเข้าสู่วัยสาวล่าช้า^(3,5)

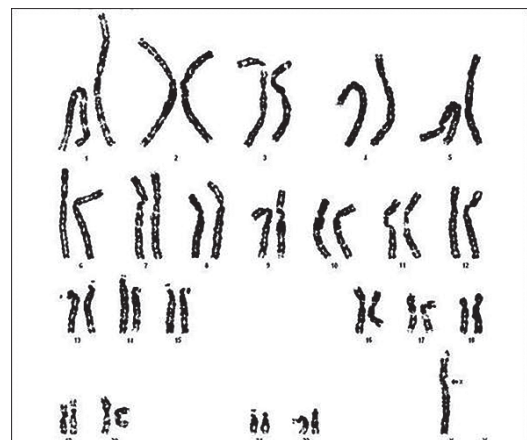


ภาพที่ 2 แสดง peripheral lymphoedema

จากลักษณะของผู้ป่วยรายนี้เป็นทารกแรกเกิดครบกำหนด มีปัญหาตัวเล็กตั้งแต่อยู่ในครรภ์มีน้ำหนักความยาวและเส้นรอบศีรษะน้อยกว่าเปอร์เซนไทล์ที่ 10 โดยเฉพาะร่วมกับมี Dysmorphic features ได้แก่ low set ears, short with webbed neck, low posterior hairline, puffy feet ซึ่งเป็นลักษณะที่เข้าได้กับ Turner syndrome จึงได้ทำการส่งตรวจโครโมโซมผลเป็น 45, X (ภาพที่ 3) ซึ่งทำให้ยืนยันการวินิจฉัยโรค Turner syndrome ได้ในที่สุด

Turner syndrome รายงานครั้งแรกในปี 1938 โดยนายแพทย์ Henry Turner ได้บรรยายลักษณะของผู้ป่วยหญิงจำนวน 7 ราย ที่มีภาวะเตี้ย อวัยวะสืบพันธุ์ไม่พัฒนา คอเป็นปึกและแขนกางออก (cubitus valgus) เรียกว่า Turner syndrome^(6,7) ต่อมาในปี 1959 จึงมีการตรวจพบว่าโรคนี้เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซม X มีการขาดหายไป⁽⁸⁾

การขาดหายไปของโครโมโซมเพศในช่วงแรกของการพัฒนาตัวอ่อน (early embryogenesis) ทำให้มีผลต่อการพัฒนาที่ผิดปกติของตัวอ่อนสำหรับในกรณีที่เกิดการขาดหายไปของโครโมโซม X (monosomy Y) ตัวอ่อนจะไม่สามารถพัฒนาจนมีชีวิตต่อได้เลย



ภาพที่ 3 แสดงผลโครโมโซมของผู้ป่วย

Turner syndrome สามารถเกิดจากความผิดปกติของโครโมโซม X ได้หลายแบบดังแสดงในตารางที่ 1

การวินิจฉัย Turner syndrome อาศัยการส่งตรวจโครโมโซมในผู้ป่วยที่สงสัยมีอาการแสดงที่เข้าได้ โดยมีรายงานโอกาสพบความผิดปกติ (Pathognomonic feature) ต่าง ๆ ได้ดังตารางที่ 2

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับการวินิจฉัยในช่วงอายุ 10-17 ปีจากปัญหาภาวะตัวเตี้ยและพัฒนาการเข้าสู่วัยสาวล่าช้าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 ได้รับการวินิจฉัยเมื่อสู่วัยผู้ใหญ่เนื่องจากภาวะไม่มีประจำเดือนทุติยภูมิ (secondary amenorrhea) โอกาสการตรวจพบในช่วงอายุเด็กเล็กมักมีจำนวนน้อยการวินิจฉัยได้ตั้งแต่ในครรภ์พบน้อยกว่าร้อยละ 10 ส่วนการวินิจฉัยในช่วงแรกเกิดจนกระทั่งช่วงวัยเด็กเล็กพบประมาณ ร้อยละ 20 ส่วนใหญ่ เนื่องจากมีอาการแสดงของ Turner syndrome เช่น ตัวเล็กกว่าอายุครรภ์ (small for gestational age), peripheral lymphoedema, webbed neck และโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด^(3,5)

สำหรับภาวะตัวเล็กกว่าอายุครรภ์ (small for gestational age) พบว่าน้ำหนักแรกเกิดในทารกกลุ่มผู้ป่วย Turner syndrome เกือบร้อยละ 90 น้อยกว่าค่าเฉลี่ยของทารกปกติทั่วไปและประมาณร้อยละ 20 จะมีน้ำหนักน้อยกว่า -2SD (small for gestational age)^(11,12) เมื่อติดตามการเจริญเติบโต จะพบว่าผู้ป่วยจะมีส่วนสูง

น้อยกว่าเกณฑ์อายุส่วนใหญ่มีต่ำกว่าเปอร์เซนไทล์ที่ 5 อันเนื่องมาจากความผิดปกติในการเจริญเติบโตของกระดูกพบว่ามีความเกี่ยวข้องกับการขาดหายไปของ SHOX gene (short stature homeobox gene) บนโครโมโซม X (haploinsufficiency for a specific sex chromosome gene) โดยพบว่า SHOX gene นี้จะอยู่ที่ pseudoautosomal region (PAR1) ของโครโมโซม X^(13,14)

webbed neck และ peripheral lymphoedema พบได้ไม่บ่อยในทารกกลุ่มผู้ป่วย Turner syndrome แต่หากพบก็จะทำให้นึกถึงโรคนี้มากยิ่งขึ้น โดยพบ critical region ของ TS lymphoedema ที่ตำแหน่ง Xp11.4⁽¹⁵⁾ ผู้ป่วยที่มี webbed neck และ fetal lymphoedema จะพบมีความสัมพันธ์กับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่เพิ่มขึ้น^(16,17)

โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดพบได้ประมาณ ร้อยละ 23-45⁽¹⁸⁾ โดยมักเป็นความผิดปกติของหัวใจฝั่งซ้าย (left side heart) จาก haploinsufficiency ของ X chromosome โดยตรงหรือเป็นผลสืบเนื่องจากการมี massive fetal lymphoedema ไปรบกวนการพัฒนาของหัวใจและเส้นเลือดใหญ่โดยความผิดปกติที่พบบ่อยใน Turner syndrome ได้แก่ bicuspid aortic valve, coarctation of aorta และ partial anomalous pulmonary venous connection^(7,18-21)

ตารางที่ 2 อาการแสดงที่พบใน Turner syndrome⁽¹⁰⁾

ตารางที่ 1 ความผิดปกติของโครโมโซมที่พบได้ในผู้ป่วย Turner syndrome⁽⁹⁾

ความผิดปกติของโครโมโซม	ร้อยละ
45,X	53
45,X/46XX mosaics	15
46,X,i(Xq)	10
45,X/46,X,i(Xq) mosaics	8
46,XXq- หรือ 46,XXp-	6
อื่นๆ	8

Pathognomonic feature	ร้อยละ
Proportionate short stature	99
High arched palate	70
Widely spaced nipples with shield chest	40
Low posterior hairline	40
Cubitus valgus	40
Short fourth metacarpal	35
Low set or malrotated ears	30
Webbed neck	25
Peripheral lymphoedema	15
Madelung deformity	5

ความผิดปกติของไตพบได้ประมาณร้อยละ 29-38 โดยความผิดปกติที่มักพบได้แก่ horse shoe kidney, hydronephrosis และ duplicated collecting system^(7,22,23)

นอกจากนี้ความผิดปกติอื่น ๆ ที่สามารถพบร่วมอีกได้แก่⁽²⁴⁾

- Gonadal dysgenesis
- Thyroid disorder-hypothyroidism, autoimmune thyroiditis
- Hearing loss, recurrent otitis media
- Hypertension, glucose intolerance, hyperlipidemia
- Liver disease-abnormal LFT, fatty liver
- Scoliosis, kyphosis, lordosis, osteoporosis

ทารกแรกเกิดทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Turner syndrome จึงจำเป็นต้องมีการตรวจร่างกายโดยละเอียด ตรวจคัดกรองการได้ยินอัลตราซาวด์ระบบทางเดินปัสสาวะ ส่งต่อผู้เชี่ยวชาญเพื่อรับการตรวจ Echocardiogram และติดตามดูแลรักษาต่อไป

ในปัจจุบันโรคนี้ยังไม่มีวิธีการรักษาให้หายเป็นปกติ การรักษาเป็นการแก้ไขในด้านที่มีความผิดปกติ ได้แก่ การให้ Growth hormone เมื่อผู้ป่วยมีความสูงต่ำกว่าเปอร์เซนไทล์ที่ 5 โดยการใช้ Biosynthetic human GH พบว่ามีความปลอดภัยแม้ในเด็กเล็กตั้งแต่ 2 ปี ขึ้นไปสามารถเพิ่มอัตราการเจริญเติบโต โดยไม่มีผลต่อการเพิ่มของอายุกระดูก⁽²⁴⁾ มีการนำ Oxandrolone มาใช้ร่วมกับ Growth hormone ในช่วง early pubertal เพื่อช่วยเพิ่มความสูงของผู้ป่วย⁽²⁵⁾ การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์^(7,26) และการติดตามแก้ไขรักษาโรคทางระบบอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

สรุป

การวินิจฉัย Turner syndrome ตั้งแต่ทารกแรกเกิด พบได้ไม่บ่อยควรเพิ่มความระมัดระวังในกลุ่มทารกเพศหญิงที่มีน้ำหนักน้อย สำหรับกุมารแพทย์

ทั่วไปการซักประวัติตรวจร่างกายผู้ป่วยโดยละเอียด จะช่วยให้สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยได้ตั้งแต่วัยน้อยสามารถส่งต่อไปยังผู้เชี่ยวชาญเพื่อตรวจติดตาม และค้นหาโรคร่วมได้อย่างรวดเร็วซึ่งส่งผลให้การดูแลรักษาเกิดประสิทธิภาพสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Doswell BH, Visootsak J, Brady AN, Graham JM JR. Turner Syndrome: An Update and Review for the Primary Pediatrician. ClinPediatr 2006; 45: 301-13.
2. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. Lancet 2001; 358: 309-14.
3. Stockholm, K, Juul, S, Juel, K, Naeraa, RW, Gravholt, CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. J ClinEndocrinolMetab 2006; 91: 3897-902.
4. Marino BS. (2013). Blueprints Pediatrics, 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins. p. 319.
5. McCarthy K, Bondy CA. Turner syndrome in childhood and adolescence. Expert Rev Endocrinol-Metab 2008; 3: 771-5.
6. Turner HHA. Syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. Endocrinol 1938; 23: 556-74.
7. Kansra AR, Donohoue PA. Hypofunction of the Ovaries. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Canada: Elsevier, 2015: 2743-9.
8. Barbara RM, Carolyn AB, Karen RR. 3 perspectives on Turner's syndrome. Endocrine News. 2007; 8: 12-9.
9. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. Hum Genet 1983; 64: 24-7.
10. Bondy CA; Turner syndrome consensus study group.

- Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J ClinEndocrinolMetab* 2007; 92: 10-25.
11. Wisniewski A, Milde K, Stupnicki R. Fetal dystrophy-one of the feature of Turner syndrome. *EndokrynolDiabetolChorPrzemianyMateriiWiekuRozw* 2005; 11: 177-80.
 12. Wisniewski A, Milde K, Stupnicki R, Szufladowicz-Wozniak J. Weight deficit at birth and Turner's syndrome. *J PediatrEndocrinolMetab* 2007; 20: 607-13.
 13. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 54-63.
 14. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, GehronRobey P, Laig-Webster M, Chiong W. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1341-7.
 15. Boucher CA, Sargent CA, Ogata T, Affara NA. Breakpoint analysis of Turner patients with partial Xp deletions: implications for the lymphoedema. *J Med Genet* 2001; 38: 591-8.
 16. Clark EB. Neck web and congenital heart defects: a pathogenic association in 45 X-O Turner syndrome. *Teratol* 1984; 29: 355-61.
 17. Loscalzo ML, Van PL, Ho VB, Bakalov VK, Rosing DR, Malone CA, et al. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome. *Pediatr* 2005; 115: 732-5.
 18. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, et al. Major Vascular Anomalies in Turner syndrome-Prevalence and Magnetic Resonance Angiographic Features. *Circulation* 2004; 110: 1694-700.
 19. Gotzsche CO, Krag-Olsen B, Neilsen J, Sorensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotype of Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71: 433-6.
 20. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998; 133: 688-92.
 21. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 101: E11.
 22. Carvalho AB, Guerra Júnior G, Baptista MT, de Faria AP, Marini SH, Guerra AT. Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56: 655-9.
 23. Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tukul T, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1111-4.
 24. Frías JL, Davenport ML. Committee on Genetics, Section on Endocrinology. Health Supervision for Children with Turner Syndrome. *Pediatrics* 2003; 111: 692-702.
 25. Sas TC, Gault EJ, Bardsley MZ, Menke LA, Freriks K, Perry RJ, et al. Safety and efficacy of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome: evidence from recent studies and recommendations for use. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 289-97.
 26. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J ClinEndocrinolMetab* 1997; 82: 1810-3.