

15

ภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย (Precocious Puberty)

คมศักดิ์ ศรีสัตยคุณ

บทนำ

ภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยเป็นภาวะที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติในปัจจุบัน เป็นสาเหตุที่ผู้ปกครองพาบุตรหลานมาพบแพทย์บ่อยครั้ง ภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยจะส่งผลทั้งทางร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยและครอบครัว¹ โดยเฉพาะในเรื่องของการสูญเสียส่วนสูงสุดท้ายในอนาคต การเพิ่มของโรคแทรกซ้อนในอนาคตไม่ว่าจะเป็นโรคอ้วน เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันสูง โรคหัวใจและมะเร็งเต้านม รวมถึงความเครียดของเด็กผู้หญิงเมื่อเริ่มมีประจำเดือนก่อนคนอื่น² การแพทย์ทั่วไปจึงต้องควรมีความรู้ในการดูแลเบื้องต้นได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม โดยสาเหตุสำคัญที่พบได้บ่อย คือ ภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยแบบ central precocious puberty ส่วนภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยแบบ peripheral precocious puberty พบได้น้อยกว่า โดยทั้งสองเป็นปัญหาทางต่อมไร้ท่อที่จะต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการดูแลรักษา

สรีรวิทยาของการควบคุมการเข้าสู่วัยรุ่น

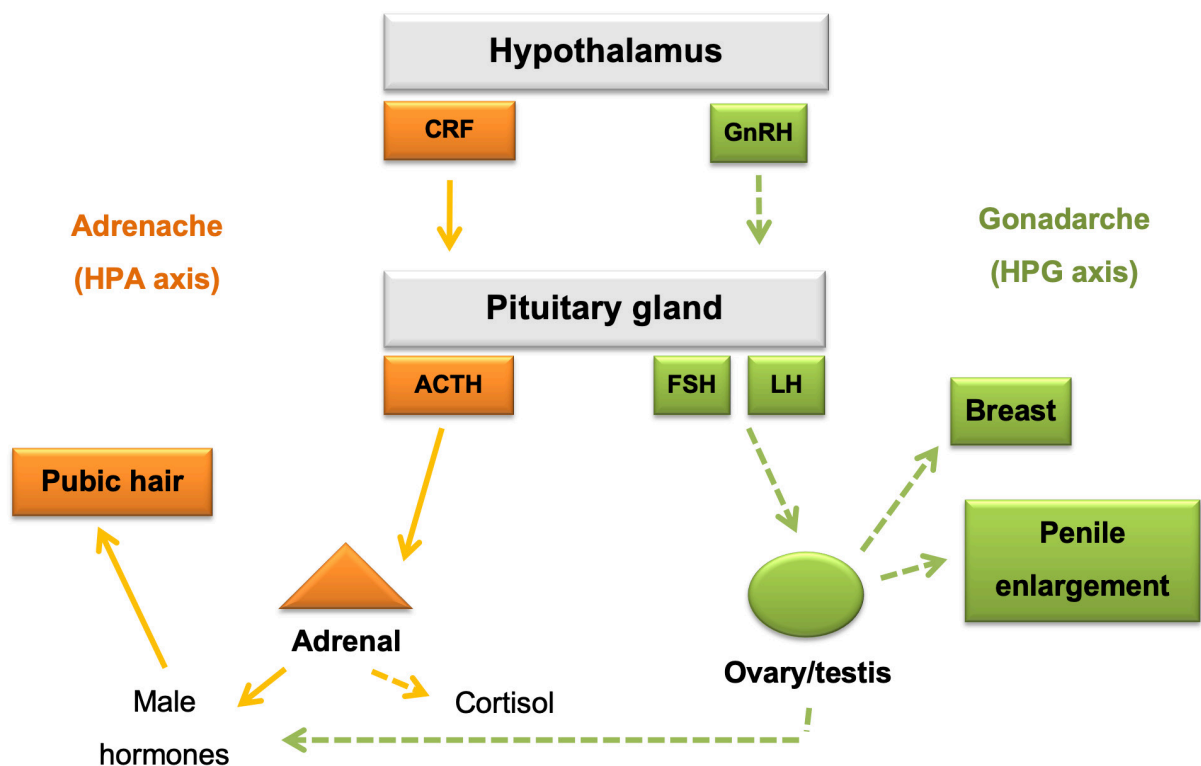
ภาวะการเข้าสู่วัยรุ่นของเด็กปกติจะมีการควบคุมของ hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPG axis) และ hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) คู่กัน โดยภาวะปกติจะมีการกระตุ้นของ HPA axis มาก่อน HPG axis³ ดังแสดงในรูปที่ 1

1. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) คือ การกระตุ้นต่อมหมวกไตให้สร้างฮอร์โมนเพศชาย (adrenal androgen) โดยกระตุ้นบริเวณชั้น zona reticularis เริ่มต้นจากบริเวณ hypothalamus มีการหลั่ง corticotrophin releasing hormone (CRH) มากระตุ้นต่อมใต้สมอง (pituitary gland) บริเวณ corticotrope ให้มีการหลั่ง adrenocorticotrophic hormone (ACTH) เพื่อมากระตุ้นต่อมหมวกไตให้มีการหลั่งฮอร์โมน โดยฮอร์โมนที่หลั่งจากต่อมหมวกไตนี้จะทำให้มีการพัฒนาของขนบริเวณรักแร้ อวัยวะเพศและกลิ่นตัวทั้งในเด็กผู้หญิงและเด็กผู้ชาย

2. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPG axis) คือ การกระตุ้นรังไข่ในเพศหญิงให้สร้างฮอร์โมนเพศหญิง (estrogen) และการกระตุ้นอัณฑะในเพศชายให้สร้างฮอร์โมนเพศชาย (testosterone) โดยเริ่มต้นที่บริเวณ hypothalamus ซึ่งมีการควบคุมการเข้าสู่วัยรุ่นโดยมีสารที่เป็นตัวกระตุ้น⁴ อาทิเช่น kisspeptin,⁵ glutamate⁶ และ neurokinin B⁷ และมีสารที่เป็นตัวยับยั้งการเข้าสู่วัยรุ่น อาทิเช่น MKRN^{3,8} GABA และ DLK1⁹ (ตารางที่ 1) เมื่อ hypothalamus ถูกกระตุ้นมากกว่ายับยั้ง จะมีการหลั่ง gonadotrophin releasing hormone (GnRH) มากระตุ้นบริเวณ gonadotroph ที่บริเวณต่อมใต้สมอง ให้มีการหลั่ง luteinizing hormone (LH) และ follicular stimulating hormone (FSH) ไปกระตุ้นบริเวณ theca cell และ granulosa cell ของรังไข่ให้หลั่งฮอร์โมนเพศหญิง และกระตุ้น Leydig cell ของอัณฑะให้หลั่งฮอร์โมนเพศชาย

ตารางที่ 1 ตัวกระตุ้นและตัวยับยั้งการเข้าสู่วัยรุ่นบริเวณเหนือ hypothalamus

Pubertal stimulator	Pubertal inhibitor
- Kisspeptin	- MKRN3
- Neurokinin B	- GABA
- Glutamate	- DLK1



รูปที่ 1 แสดง HPA axis และ HPG axis ในการพัฒนาเข้าสู่วัยหนุ่มสาว

เมื่อมีการพัฒนาเข้าสู่หนุ่มสาวจะมีการเปลี่ยนแปลงของสรีระร่างกายของทั้งเด็กผู้หญิงและเด็กผู้ชายแตกต่างกันซึ่งการพัฒนาทางเพศนั้นสามารถแบ่งได้ตาม Tanner stage classification โดยในเด็กผู้หญิงจะมีการแบ่งของ breast (ตารางที่ 2) และ pubic hair (ตารางที่ 3) ตาม Tanner classification ส่วนในเด็กชายจะมีการแบ่งของ genital (ตารางที่ 4) และ pubic hair (ตารางที่ 5) ตาม Tanner classification แต่มีความจำเพาะเพิ่มเติมในเด็กชายเพราะสามารถวัดขนาดของลูกอัณฑะได้จึงมีการใช้เครื่องมือที่มีชื่อว่า Prader orchidometer มาวัดขนาดของอัณฑะร่วมด้วย โดยเมื่อขนาดของอัณฑะมากกว่า 4 ซีซี หรือเส้นผ่านศูนย์กลางยาวเกิน 2.5 เซนติเมตรก็ถือว่าเด็กผู้ชายคนนั้นเริ่มเข้าสู่วัยรุ่น

ตารางที่ 2 แสดงระยะของ Tanner classification ของหน้าอก (breast) ในเด็กผู้หญิง¹⁰

Tanner	ลักษณะ
1	Prepubertal: elevation of papilla only
2	Breast bud stage: elevation of breast and papilla as small mound. Enlargement of areola diameter
3	Further enlargement and elevation of breast and areola, with no separation of their contours
4	Projection of areola and papilla to form a secondary mound above the level of the breast
5	Mature stage: projection of papilla only, due to recession of the general contour of the breast

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10

ตารางที่ 3 แสดงระยะของ Tanner classification ของขนหัวเหน่า (pubic hair) ในเด็กผู้หญิง

Tanner	ลักษณะ
1	Prepubertal
2	Sparse growth of long, slightly pigmented downy hair, straight or slightly curled, chiefly along labia
3	Considerably darker, coarser, and more curled. The hair spreads sparsely over the junction of the pubes
4	Hair now adult in type, but area covered is still considerably smaller than in the adult. No spread to the medial surface of the thighs
5	Adult in quality and type with distribution of the horizontal (or classically “feminine”) pattern. Spread to medial surface of thighs but not up linea alba or elsewhere above the base of the inverse triangle (spread up linea alba occurs late and is rated stage VI)

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10

ตารางที่ 4 แสดงระยะของ Tanner classification ของอวัยวะเพศ (penis) ในเด็กผู้ชาย¹¹

Tanner	ลักษณะ
1	Prepubertal
2	Enlargement of scrotum and testes. Skin of scrotum reddens and changes in texture
3	Enlargement of penis, which occurs at first mainly in length. Further growth of testes and scrotum
4	Increased size of penis with growth in breadth and development of glans. Testes and scrotum larger; scrotal skin darkened
5	Genitalia adult in size and shape

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 11

ตารางที่ 5 แสดงระยะของ Tanner classification ของขนหัวหน่าว (pubic hair) ในเด็กผู้ชาย

Tanner	ลักษณะ
1	Prepubertal
2	Sparse growth of long, slightly pigmented downy hair, straight or slightly curled, chiefly at the base of penis
3	Considerably darker, coarser, and more curled. The hair spreads sparsely over the junction of the pubes
4	Hair now adult in type, but area covered is still considerably smaller than in the adult. No spread to the medial surface of the thighs
5	Adult in quality and type with distribution of the horizontal (or classically “feminine”) pattern. Spread to medial surface of thighs but not up linea alba or elsewhere above the base of the inverse triangle (spread up linea alba occurs late and is rated stage VI)

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 11

ลำดับขั้นตอนในการเจริญเติบโตเข้าสู่วัยรุ่นในเด็กหญิงและเด็กชายปกติ

ในเด็กผู้หญิงเมื่อเริ่มเข้าสู่วัยรุ่น จะเริ่มต้นจากการมีหน้าอกขึ้นตาม Tanner 2 หลังจากนั้นจะมีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วทันทีหรือที่เรียกว่า growth spurt โดยมีส่วนสูงเพิ่มมากขึ้นในอัตรา 8-10 เซนติเมตรต่อปี หลังจากที่เริ่มมีหน้าอก 2-3 ปี เด็กผู้หญิงจะเริ่มมีประจำเดือน¹²

ในเด็กผู้ชายเมื่อเริ่มต้นเข้าสู่วัยรุ่น จะเริ่มต้นโดยมีขนาดอวัยวะใหญ่ขึ้นเท่ากับ 4 ซีซี หลังจากนั้น 1-2 ปี เด็กผู้ชายถึงจะเริ่มมีการเจริญเติบโตที่รวดเร็ว (growth spurt) โดยมีส่วนสูงเพิ่มมากขึ้นในอัตรา 10-12 เซนติเมตร ต่อปี ร่วมกับการมีสิวและเสียงแตก¹³

จะเห็นได้ว่าการเข้าสู่วัยรุ่นในเด็กชายจะช้ากว่าเด็กหญิงทำให้ส่วนสูงในเด็กหญิงในช่วงที่เข้าสู่วัยรุ่นจะมาก่อนเด็กชาย แต่ในเด็กชายจะสามารถเจริญเติบโตด้วยช่วงตามอัตราก่อนเป็นวัยรุ่นมากกว่าเด็กหญิง 2 ปี หรือ ประมาณ 13 เซนติเมตร

การวินิจฉัยภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย

นิยามของภาวะเป็นสาวก่อนวัยดังต่อไปนี้¹⁴

1. มีการพัฒนาของหน้าอก (Tanner 2) ก่อนอายุ 8 ปี
2. มีประจำเดือนก่อนอายุ 9.5 ปี

นิยามของภาวะเป็นหนุ่มก่อนวัยดังต่อไปนี้

1. มีการพัฒนาของขนาดอวัยวะเกิน 4 ซีซี หรือ เส้นผ่านศูนย์กลางยาวเกิน 2.5 เซนติเมตร ก่อนอายุ 9 ปี
2. มีการพัฒนาขององคชาติขนาดยาวหรือกว้างขึ้นก่อนอายุ 9 ปี

โดยความสูงในปัจจุบันเมื่อเข้าสู่วัยรุ่นหนุ่มสาวเร็วมักจะสูงกว่าที่คำนวณจากความสูงเฉลี่ยของครอบครัว (Mid parental height, MPH) ซึ่งมักเกิดจากการมีอายุกระดูกเกิน¹⁵ แต่มักจะทำให้ความสูงสุดท้ายสูญเสียไป

Mid parental height ในเด็กชาย = $[(\text{ความสูงของบิดา} + \text{ความสูงของมารดา} + 13) / 2] + 8.5$

Mid parental height ในเด็กหญิง = $[(\text{ความสูงของบิดา} + \text{ความสูงของมารดา} - 13) / 2] + 8.5$

สิ่งสำคัญในการวินิจฉัยภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย

1. การซักประวัติ
2. ตรวจร่างกายที่สำคัญ
3. การเอกซเรย์อายุกระดูก
4. การอัลตราซาวด์ลักษณะรังไข่และมดลูกในเพศหญิงและอัณฑะในเพศชาย
5. การส่งทดสอบทางห้องปฏิบัติการและฮอร์โมน
6. การส่งตรวจ MRI บริเวณต่อมใต้สมอง
7. การวินิจฉัยแยกโรค

1. การชักประวัติ¹⁶

การชักประวัติมีความจำเป็นที่จะช่วยในการค้นหาสาเหตุของภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย (ตารางที่ 6)

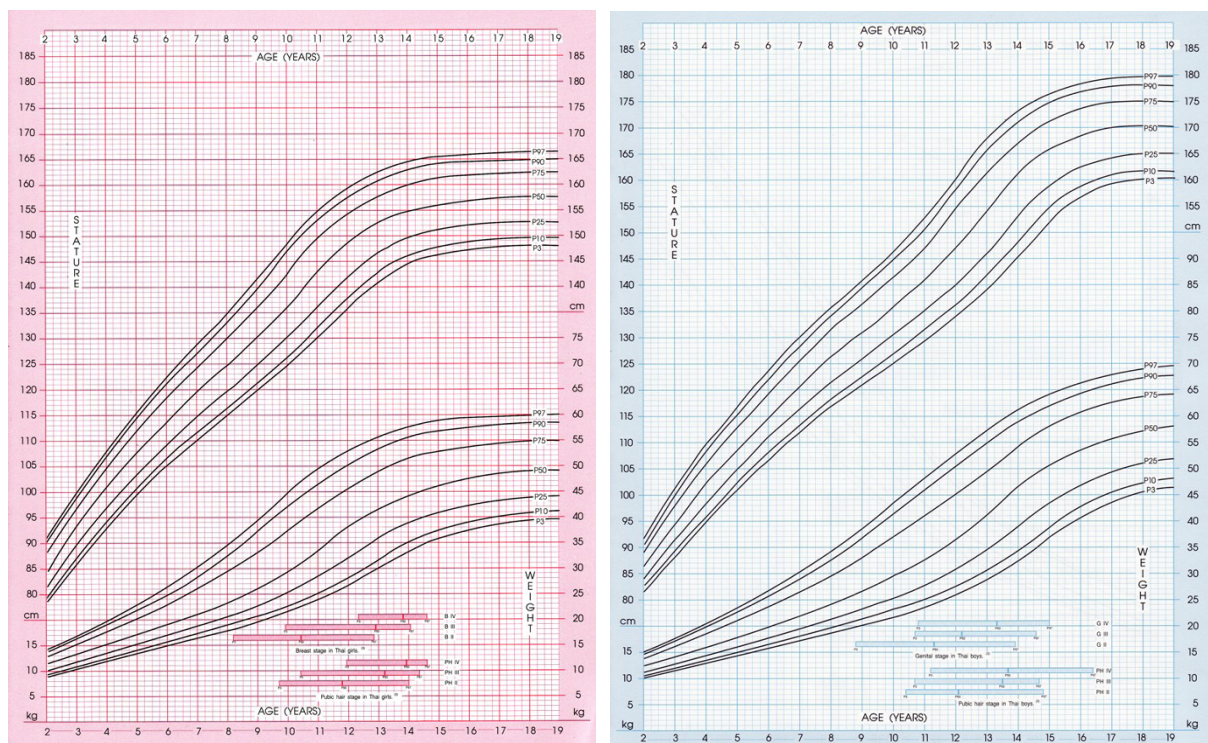
ตารางที่ 6 แนวทางในการชักประวัติผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย

ประวัติ	รายละเอียด	เหตุผล
ประวัติปัจจุบัน	การเจริญเติบโตในช่วงที่ผ่านมา	จุดเริ่มต้นของการเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย
ปัญหาในช่วงระหว่างการตั้งครรภ์	ประวัติแรกคลอด: ครบกําหนด ก่อนกำหนด น้ำหนักตัวแรกคลอด	ภาวะกระทบกระเทือนของสมองทำให้เกิดการกระตุ้นเข้าสู่วัยหนุ่มสาวเร็ว
ประวัติการรับประทาน	ชักอาหารที่รับประทานในช่วง 24 ชั่วโมง	ภาวะโภชนาการเกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตได้
ประวัติพัฒนาการ	ชักประวัติพัฒนาการทั้ง 4 ด้าน	โรคหรือภาวะบางกลุ่มอาจจะทำให้มีพัฒนาการล่าช้าร่วมได้ เช่น ภาวะ hypothyroid
ประวัติครอบครัว	ชักประวัติความสูงของบิดามารดาเพื่อคำนวณ MPH	เพื่อคำนวณส่วนสูงสุดท้ายของครอบครัว
	ชักประวัติการเข้าสู่วัยรุ่นของบิดามารดา	เพื่อบ่งชี้ถึงสาเหตุของการเข้าวัยหนุ่มสาวเร็วที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม
ประวัติการใช้ยา	ชักประวัติการใช้ยาประจำ	ยาบางชนิดส่งผลต่อการเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยได้
ประวัติการเข้าสู่วัยรุ่น	ชักประวัติการเริ่มมีหน้าอกและประจำเดือน, การโตของอวัยวะ, การเพิ่มขนาดขององชาติ, ประวัติการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว, ประวัติการขึ้นของขนรักแร้และหัวเหน่า, ประวัติการขึ้นของสิวและเสียงแตก	เพื่อดูระยะของการพัฒนาทางเพศของคนไข้
ประวัติการชัก	ชักประวัติการชักแบบหัวเราะ (gelastic seizure)	เพื่อดูลักษณะที่จำเพาะของ hypothalamic hamartoma

2. การตรวจร่างกายที่สำคัญ¹⁷

2.1 การวัดส่วนสูงและกราฟการเจริญเติบโต

จะใช้วิธีวัดโดยใช้ Harpenden stadiometer โดยให้ยืนตรงโดยถอดรองเท้าและถุงเท้า บริเวณศีรษะ, หลัง, ก้นและส้นเท้าชิดกับผนัง ใบหน้ามองตรงให้ Frankfort plane คือ เส้นที่ลากจากบริเวณ external auditory canal ไปยังจุดอ้างอิงใต้ขอบตาล่าง ขนานกับพื้นระนาบโดยทำการวัดทั้งหมด 2 ครั้งโดยค่าที่วัดได้แต่ละครั้งไม่ควรต่างกันเกิน 4 มิลลิเมตร หากค่าที่วัดได้ต่างกันเกิน 4 มิลลิเมตร ให้ทำการวัดครั้งที่ 3 แล้วใช้ค่าเพียงสองค่าที่ต่างกันไม่เกิน 4 มิลลิเมตรแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย



รูปที่ 2 ภาพแสดงกราฟการเจริญเติบโตปกติของเด็กชายและเด็กหญิงไทย

กราฟการเจริญเติบโตซึ่งมีส่วนสำคัญในการวินิจฉัยภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย ซึ่งกราฟการเจริญเติบโตที่ดีนั้นต้องมีความจำเพาะต่อแต่ละเพศและเชื้อชาติ ซึ่งรายละเอียดในกราฟการเจริญเติบโตนั้นประกอบด้วย ส่วนสูง, น้ำหนัก, รอบศีรษะ (รูปที่ 2) และอัตราการเจริญเติบโตที่ปกติในแต่ละช่วงวัย (height velocity)

2.2 การตรวจร่างกาย (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 แนวทางในการตรวจร่างกายที่มามีภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย

ตรวจร่างกาย	รายละเอียด	เหตุผล
Breast	ตาม Tanner staging	ดูลักษณะการเป็นสาวก่อนวัย
Testes	ประเมินขนาดตาม Prader orchidometer	ดูลักษณะการเป็นหนุ่มก่อนวัยและช่วยแยกสาเหตุ
Penis	ตาม Tanner staging	ดูลักษณะการเป็นหนุ่มก่อนวัย
Clitoris	วัดความยาวเป็นเซนติเมตร	ดูลักษณะการเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยที่เป็น heterosexual precocity
Pubic hair	ตาม Tanner staging	ดูลักษณะการเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย
Vulvar mucosa	ดูสีของ mucosa	ดูลักษณะภาวะเป็นสาวก่อนวัย
Rash	ดู café-au-lait spot (irregular border)	ดูเพื่อคิดถึง McCune Albright syndrome
Visual field	ประเมินการมองเห็น	ดูลักษณะก้อนเนื้อในต่อมใต้สมอง
Abdominal mass	คลำก้อนบริเวณท้อง	ดูลักษณะเนื้องอกที่สามารถสร้างฮอร์โมนในท้อง
Dysmorphic features	ดู polydactyly, syndactyly และ bifid epiglottis	ดูเพื่อคิดถึง Pallister-Hall syndrome

3. การเอกซเรย์อายุกระดูก (Bone age)¹⁸

จัดเป็นเครื่องมือที่มีความสำคัญในการช่วยหาสาเหตุของภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยโดยจะทำการเอกซเรย์บริเวณมือและข้อมือซ้ายของผู้ป่วย และทำการประเมินอายุของกระดูกโดยวิธีการประเมินทำได้ 2 วิธี คือ Greulich and Pyle และ Tanner Whitehouse โดยการแปลผล ถ้าอายุกระดูกต่ำกว่าอายุจริงมากกว่า 2 ค่าเปียงเบนมาตรฐาน หรือมากกว่า 2 ปี ถือว่าอายุกระดูกต่ำกว่าอายุจริง

โดยการแปลผลจะช่วยในการวินิจฉัยภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยได้ โดยในภาวะนี้อายุกระดูกมักจะมากกว่าอายุจริง แต่ถ้าอายุกระดูกอ่อนกว่าอายุจริงร่วมกับมีการเป็นสาวก่อนวัย อาจจะต้องคิดถึงภาวะอื่น อาทิเช่น ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ อีกความสำคัญหนึ่งของการเอกซเรย์อายุกระดูก จะสามารถช่วยในการพยากรณ์ส่วนสูงสุดท้ายได้ (target height)

4. อัลตราซาวด์ (Ultrasound)¹⁹

ในเพศหญิง การทำอัลตราซาวด์เพื่อประเมินลักษณะมดลูกและรังไข่ สามารถช่วยบอกภาวะการเป็นสาวก่อนวัย โดยเฉพาะมดลูกเมื่อเข้าสู่วัยสาวก่อนวัยไม่ว่าจะเป็นสาเหตุจาก central หรือ peripheral precocity

จะทำให้ขนาดมดลูกใหญ่ขึ้นเกิน 3.5 เซนติเมตรและมีลักษณะเป็นลูกแพร์ (pear shape) การประเมินลักษณะรังไข่จะสามารถช่วยแยกภาวะ central หรือ peripheral precocity ได้ ถ้ารังไข่มีขนาดเกิน 1.5 เซนติเมตรและมีถุงน้ำขนาดเล็ก (follicular cyst) จะทำให้นึกถึง central precocious puberty แต่ถ้าพบลักษณะของถุงน้ำขนาดใหญ่หรือก้อนเนื้อบริเวณรังไข่จะทำให้นึกถึงสาเหตุจาก peripheral precocious puberty

ในเพศชายไม่ได้แนะนำให้ทำอัลตราซาวด์ในทุกราย จะแนะนำในกรณีตรวจร่างกายแล้วพบลักษณะของก้อนบริเวณอัณฑะ หรือขนาดอัณฑะไม่เท่ากันทั้งสองข้าง เพื่อจะดูเนื้องอกบริเวณอัณฑะ แต่ในบางกรณี Leydig cell tumor ก็ไม่สามารถเห็นได้จากการอัลตราซาวด์

5. การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและฮอร์โมน

สาเหตุของเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยมีหลากหลายสาเหตุ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการมีความสำคัญในการช่วยหาสาเหตุของภาวะการเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย โดยการส่งตรวจมีสองลักษณะ คือ การส่ง basal gonadotrophin และฮอร์โมนเพศ และการทำการทดสอบทางฮอร์โมน GnRH stimulation test²⁰

5.1 การส่งตรวจ basal gonadotrophin และฮอร์โมนเพศ

ปัจจุบันมีการนำ basal gonadotropins มาใช้ในการวินิจฉัยภาวะเข้าวัยหนุ่มสาวก่อนวัย เนื่องจากวิธีการวิเคราะห์ (assay) ฮอร์โมนมีความไวและถูกต้องมากขึ้นในปัจจุบัน เกณฑ์ที่ใช้ คือ ถ้าระดับ LH มากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 IU/L ในเพศหญิง มักสัมพันธ์กับระดับสูงสุดของค่า LH (peak LH) จากการทำ GnRH stimulation test ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 5 IU/L ส่วนระดับ FSH ไม่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย ในเพศชายค่า basal LH ยังไม่มีค่า cut-off ที่แน่นอนในการวินิจฉัย central precocious puberty

ในปัจจุบันยังไม่มีการใช้ระดับ basal sex hormones มาช่วยในการวินิจฉัยภาวะ central precocious puberty เนื่องจากฮอร์โมนเพศมีการหลั่งขึ้นลงค่อนข้างถี่ โดยเฉพาะ estradiol ในเพศหญิง แต่ถ้าสามารถวัดระดับ estradiol สูงมาก (>100 pg/mL) สาเหตุของภาวะเข้าวัยสาวก่อนวัยน่าจะเกิดจาก ovarian cyst หรือ tumor เป็นต้น แต่ในเพศชาย testosterone ช่วงเช้า (morning testosterone) สามารถใช้เป็นค่าที่ดีที่ใช้ในการนำมาวินิจฉัยภาวะ central precocious puberty เนื่องจาก testosterone จะมี diurnal variation โดยมีค่าสูงสุดในช่วงเช้า

5.2 การทดสอบ GnRH stimulation test

การทดสอบ GnRH stimulation test คือ การให้ยาสังเคราะห์ GnRH agonist เพื่อกระตุ้นการทำงานของ HPG axis โดยในประเทศไทย ใช้น้ำยา triptorelin ขนาด 100 ไมโครกรัม²¹ ฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง และทำการวัด LH, FSH และ estradiol ที่จุดเริ่มต้น และวัด LH และ FSH ทุก 30 นาที นาน 120 นาที ถ้าผลการทดสอบมี peak LH เกิน 5 IU/L และอัตราส่วนระหว่าง LH ต่อ FSH เกิน 2 ใน 3 ถือว่าเป็น central precocious puberty แต่ถ้ามีการ suppress LH และ FSH หลังการทดสอบจะถือว่าเป็น peripheral precocious puberty แต่ถ้าทดสอบแล้วมีการเพิ่มขึ้นของ LH ได้แต่ไม่ถึง 5 IU/L แต่มีการเพิ่มขึ้นของ FSH เติ่นกว่า จะวินิจฉัยเป็น premature thelarche

5.3 การส่งตรวจระดับ beta-HCG และ AFP

เป็นการส่งตรวจเพื่อประเมินภาวะเนื้องอกที่ทำให้เกิด peripheral precocious puberty ว่าสามารถเป็นกลุ่มที่หลัง beta-HCG และ AFP ได้หรือไม่

6. การส่งตรวจ MRI บริเวณต่อมใต้สมอง

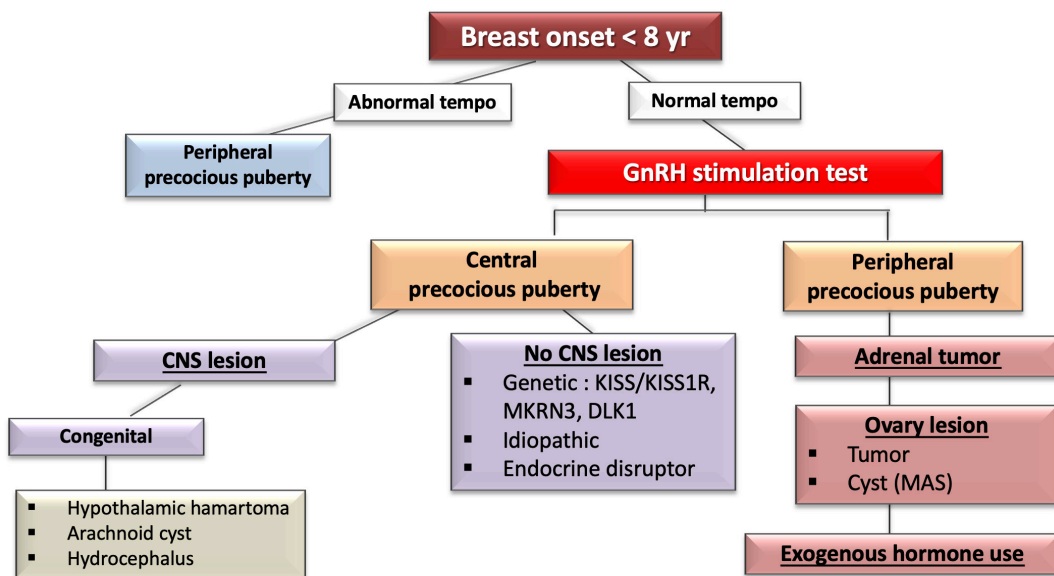
โดยคำแนะนำในปัจจุบัน จะมีการส่งตรวจ MRI ต่อมใต้สมองในกรณีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น central precocious puberty ในเด็กผู้หญิงหรือผู้ชายทุกรายที่ตรวจพบความผิดปกติของระบบประสาท หรือในเด็กผู้ชายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น central precocious puberty ทุกๆราย รวมทั้งในเด็กผู้หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นสาวก่อนวัยก่อนอายุ 6 ปี เนื่องจากการศึกษาในระยะยาวพบว่าในเด็กผู้ชายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น central precocious puberty และในเด็กผู้หญิงอายุน้อยมักมีความผิดปกติที่พบได้จากตรวจโดย MRI²²

7. การวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยแยกโรคภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยอาศัยจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การเอกซเรย์อายุกระดูก และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญดังกล่าวข้างต้น โดยต้องพยายามแยกกลุ่มโรคที่เป็น benign variant ออกไปเป็นอันดับแรก อาทิเช่น premature thelarche และ premature adrenarche

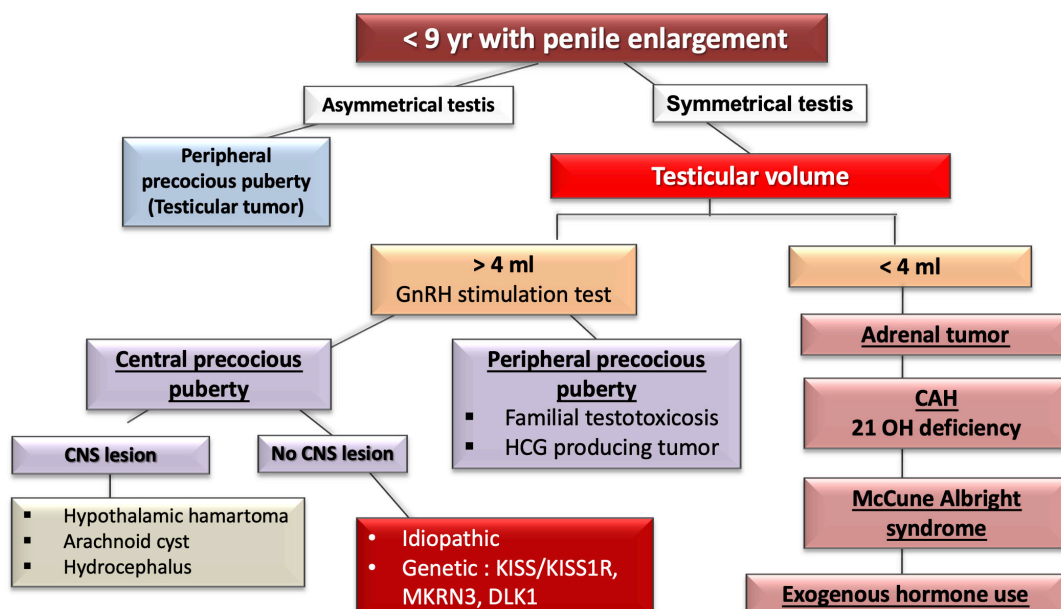
การวินิจฉัยแยกโรคอันดับแรก ต้องประเมินก่อนว่าภาวะเข้าสู่วัยหนุ่มสาวก่อนวัยนั้นเป็น isosexual หรือ heterosexual precocity โดยหมายถึง เพศหญิงมีการพัฒนาที่ตรงกับเพศหญิง เช่น มีเต้านม หรือเพศชายมีการพัฒนาขยายขนาดของอัณฑะ ซึ่งเรียกว่า isosexual precocity แต่ถ้ามีการพัฒนาที่ไม่ตรงกับเพศ อาทิเช่น เพศหญิงมีการขยายขนาดของ clitoris จะเรียกว่า heterosexual precocity ซึ่งสามารถบอกได้เลยว่าเกิดจาก peripheral precocious puberty แต่ถ้าเป็น isosexual precocity ต้องทำการหาสาเหตุต่อว่าเป็น central หรือ peripheral precocious puberty (ตารางที่ 8 และ 9)

1. การวินิจฉัยแยกโรคในเด็กผู้หญิง ต้องดูลักษณะ tempo of puberty ซึ่งหมายถึง การพัฒนาทางวัยรุ่นที่เป็นลำดับขั้นตอนปกติ ถ้าการพัฒนาวัยรุ่นนั้นเป็น tempo ที่ผิดปกติ อาทิเช่น มีการพัฒนาของเต้านมเพียงเล็กน้อยแต่มีประจำเดือน จะสามารถวินิจฉัยแยกโรคได้เป็นกลุ่ม peripheral precocious puberty แต่ถ้าการพัฒนาทางเพศนั้นมี tempo ที่ปกติ จะต้องดูผล GnRH stimulation test ถ้าเป็น peripheral precocious puberty ให้นึกถึงว่าฮอร์โมนเพศที่เกิดขึ้นอาจจะมาจากเนื้องอกหรือถุงน้ำบริเวณรังไข่ เนื้องอกบริเวณต่อมหมวกไต หรือการใช้ยา exogenous hormone ก็ได้ แต่ถ้าผลการทดสอบออกมาเป็น central precocious puberty ก็ต้องประเมินต่อว่าคนไข้มีความผิดปกติของระบบประสาทหรือไม่ ถ้ามี สาเหตุจากเนื้องอกที่สามารถหลั่ง LH และ FSH มีความเป็นไปได้ แต่ถ้าไม่มี อาจจะเป็นสาเหตุทางพันธุกรรมหรือ idiopathic ก็ได้ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 ภาพแสดงแนวทางการวินิจฉัยภาวะเป็นสาวก่อนวัย (MAS, McCune Albright syndrome)

2. การวินิจฉัยแยกโรคในเด็กผู้ชาย ต้องดูลักษณะ testes ถ้ามีลักษณะของ asymmetrical testes จะสงสัย peripheral precocious puberty ที่เกิดจากการมีเนื้องอกที่สามารถสร้างฮอร์โมนเพศได้บริเวณอัณฑะ แต่ถ้าการพัฒนาทางเพศที่เป็น symmetrical testes ต้องดูขนาดของอัณฑะ ถ้าขนาดของอัณฑะเล็กกว่า 4 ซีซี ต้องสงสัยโรคกลุ่ม peripheral precocious puberty อาทิเช่น เนื้องอกบริเวณต่อมหมวกไต, 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia หรือการใช้ยา exogenous hormone แต่ถ้าขนาดอัณฑะเกิน 4 ซีซี จะต้องดูผล GnRH stimulation test ถ้าเป็น peripheral precocious puberty ให้คิดถึงว่าฮอร์โมนเพศที่เกิดขึ้นอาจจะมาจากเนื้องอกที่สร้าง beta-HCG หรือ กลุ่มโรค familial testotoxicosis ซึ่งเกิดจากการมี activation mutation ของ LH receptor แต่ถ้าผลการทดสอบออกมาเป็น central precocious puberty ก็ต้องมาคิดว่าคนไข้มีความผิดปกติของระบบประสาทหรือไม่ ถ้ามีก็คิดถึงเนื้องอกที่สามารถหลั่ง LH และ FSH ได้ แต่ถ้าไม่มีอาจจะเป็นสาเหตุทางพันธุกรรมหรือ idiopathic ก็ได้ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 ภาพแสดงแนวทางการวินิจฉัยภาวะเป็นหนุ่มก่อนวัย

ตารางที่ 8 สาเหตุของ central precocious puberty²³

กลุ่มโรค	โรค
CNS lesions	Congenital - Hypothalamic hamartoma - Suprasellar arachnoid cysts - Hydrocephalus - Glioma or neurofibromatosis type 1 - Tuberous sclerosis - Septo-optic dysplasia - Chiari malformations and myelomeningocele Acquired - Tumors: astrocytoma, ependymoma, pinealoma, hypothalamic or optic glioma - Post-insults (perinatal, infection, trauma, radiotherapy) - Granulomatous disease - Cerebral palsy
No CNS lesions	- Idiopathic - Endocrine disruptors²⁴ - Genetic changes: gain-of-function mutations in the genes encoding kisspeptin (KISS1) and kisspeptin receptor (KISS1R: formerly called GPR54: G-protein coupled receptor), loss-of-function mutation in makorin ring finger 3 (MKRN3) and DLK1 - Early exposure to sex steroids (secondary central precocious puberty)

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 23 และ 24

ตารางที่ 9 สาเหตุของ peripheral precocious puberty²⁵

เพศ	โรค
เด็กผู้ชาย	- Beta-HCG secreting tumor (CNS/outside CNS) - Androgen secretion by adrenal glands and testes - CAH - Virilizing adrenal neoplasm - Leydig cell tumor - Familial testotoxicosis
เด็กผู้หญิง	- Ovarian cyst - Estrogen secreting ovarian or adrenal glands
ทั้งสองเพศ	- McCune Albright syndrome (peripheral precocious puberty, irregular border café au lait spots & fibrous dysplasia) - Hypothyroidism - Exogenous sex steroid

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 25

การรักษาภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย

การรักษาภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยขึ้นกับการวินิจฉัยโรคว่าสาเหตุเป็นจาก central precocious puberty หรือ peripheral precocious puberty ในกลุ่ม peripheral precocious puberty อาทิเช่น ก้อนเนื้องอกหรือถุงน้ำที่สร้างฮอร์โมนก็ทำการรักษาโดยการตัดก้อนเนื้องอกออก, ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ก็ทำการรักษาโดยการให้ฮอร์โมน, ภาวะการได้รับ exogenous sex steroid ก็ทำการหยุดการใช้ยา แต่การรักษาที่โรคที่มีความซับซ้อนคือ กลุ่มโรค McCune Albright syndrome ที่อาจจะต้องใช้ยาหลากหลายชนิดในการรักษาซึ่งไม่ได้กล่าวในรายละเอียดในที่นี้

ส่วนการรักษาภาวะ central precocious puberty ในปัจจุบันมีการใช้ยากลุ่ม GnRH agonist²⁶ เพื่อลดการหลั่งของ pulsatile LH และ FSH โดยจะมีการพิจารณาในการใช้ยาอยู่สองประเด็น คือ ภาวะการเข้าหนุ่มสาวก่อนวัยนั้นทำให้สูญเสียส่วนสูงในอนาคต รวมถึงส่งผลต่อความเครียดสำหรับการดูแลตัวเอง อาทิเช่น เด็กผู้หญิงอายุ 7 ขวบมีประจำเดือนซึ่งไม่สามารถดูแลตัวเองได้ในช่วงอายุนั้น

โดยในประเทศไทยมี GnRH agonist อยู่สองชนิด คือ triptoreline และ leuprolide โดยรูปแบบการใช้ในประเทศมีทั้งแบบทุก 1 เดือนและทุก 3 เดือน (ตารางที่ 10) โดยยาแบบ 1 เดือนเป็นยาที่ใช้มานาน ประสิทธิภาพได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง ส่วนยาแบบ 3 เดือนเป็นยาที่มีการศึกษาว่าสามารถใช้รักษาภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยได้อย่างมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 10 GnRH agonist ที่ใช้ในประเทศไทย

Molecule	Triptorelin	Leuprolide
Formulation	Microspheres	Microspheres
Potency (of natural GnRH)	100	50
Storage	< 25°C	< 25°C
Dosage form	IM and SC	IM and SC
Dose	1-month: 3.75 mg 3-month: 11.25 mg	1-month: 3.75 mg 3-month: 11.25 mg

หลังทำการรักษาเมื่อได้รับยาฉีด GnRH agonist จะทำให้การพัฒนาทางเพศนั้นหยุดลงและการเจริญเติบโตจะช้าลงไปยังเกณฑ์ก่อนเข้าวัยรุ่น และสามารถหยุดอายุกระดูกที่เกินให้กลับมาใกล้เคียงกับอายุจริงมากขึ้น และสามารถทดสอบค่า LH หลังฉีดยา 1-2 ชั่วโมง ถ้ามีระดับ LH < 4 IU/L แสดงว่าการรักษานั้นได้ผลดี แต่ระหว่างการรักษาสารจะมี pubic hair ขึ้นได้ตามปกติเนื่องจากการรักษาไม่ได้ทำการกด HPA axis²⁷

โดยระยะเวลาในการรักษาคนไข้เป็นหนุ่มสาวก่อนวัยมีการศึกษาว่าในเด็กผู้หญิงจะรักษาถึงอายุกระดูกประมาณ 12 ปี และเด็กผู้ชายรักษาจนอายุกระดูก 14 ปี²⁸ เนื่องจากรักษาไปนานกว่านี้ จะไม่ส่งผลต่อส่วนสูงสุดท้ายในอนาคต แต่ในกรณีที่คนไข้สามารถพร้อมที่จะดูแลตนเองได้ สามารถหยุดการรักษาก่อนได้โดยการคุยกับผู้ป่วยและผู้ปกครอง โดยหลังหยุดการรักษา ประจำเดือนในเด็กผู้หญิงจะกลับมาประมาณภายใน 2 ปีหลังหยุดยา

ผลข้างเคียงจากการใช้ยาในการรักษามีอยู่ไม่มาก อาทิเช่น ในเข็มแรกอาจจะทำให้เกิดภาวะเลือดออกทางช่องคลอดได้ อาจจะมีร้อนวูบวาบ (hot flush) และอาจจะทำให้เกิด sterile abscess หลังจากการฉีดยาได้

โดยในการศึกษาระยะยาวการใช้ยา GnRH agonist ในการรักษามีประโยชน์ในการเพิ่มส่วนสูงสุดท้าย ช่วยลดความเครียดของเด็กที่กำลังเข้าสู่วัยรุ่น และไม่ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของ BMI, การลดลงความแข็งแรงของกระดูก และภาวะการมีถุงน้ำในรังไข่ (polycystic ovarian syndrome)

สรุป

ภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยเป็นภาวะที่ต้องอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างละเอียด โดยแพทย์ทั่วไปหรือกุมารแพทย์ต้องนึกถึงภาวะนี้ในเด็กที่มีอาการของการเป็นหนุ่มสาวก่อนวัยเพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้องและรักษาได้อย่างทันที่ ทำให้สามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากโรค รวมทั้งช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของเด็กได้

เอกสารอ้างอิง

1. Kim SH, Huh K, Won S, Lee KW, Park MJ. A Significant Increase in the Incidence of Central Precocious Puberty among Korean Girls from 2004 to 2010. *PloS One*. 2015; 10: e0141844.
2. Golub MS, Collman GW, Foster PM, et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics*. 2008; 121 Suppl 3: S2 18-30.
3. Maione L, Bouvattier C, Kaiser UB. Central precocious puberty: Recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach. *Clin Endocrinol*. 2021.
4. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 254-64.
5. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349: 1614-27.
6. Zuure WA, Roberts AL, Quennell JH, Anderson GM. Leptin signaling in GABA neurons, but not glutamate neurons, is required for reproductive function. *J Neurosci* 2013; 33: 17874-83.
7. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet* 2009; 41: 354-8.
8. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013; 368: 2467-75.
9. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, et al. Paternally Inherited DLK1 Deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1557-67.
10. Marshall WA. Evaluation of growth rate in height over periods of less than one year. *Arch Dis Child* 1971; 46: 414-20.
11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
12. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 137-45.
13. Sharpe RM, Fraser HM, Brougham MF, et al. Role of the neonatal period of pituitary-testicular activity in germ cell proliferation and differentiation in the primate testis. *Hum Reprod* 2003; 18: 2110-7.

14. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 265-74.
15. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child* 1970; 45: 755-62.
16. Eugster EA. Update on Precocious Puberty in Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019; 32: 455-9.
17. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ* 2020; 368: l6597.
18. Prokop-Piotrkowska M, Marszałek-Dziuba K, Moszczyńska E, Szalecki M, Jurkiewicz E. Traditional and New Methods of Bone Age Assessment - An Overview. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020.
19. Binay C, Simsek E, Bal C. The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27(11-12): 1193-9.
20. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-77.
21. Poomthavorn P, Khlairit P, Mahachoklertwattana P. Subcutaneous gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) test for diagnosing precocious puberty. *Horm Res* 2009; 72: 114-9.
22. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One*. 2012; 7: e29829.
23. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 343-54.
24. Srilanchakon K, Thadsri T, Jantararat C, Thengyai S, Nosoognoen W, Supornsilchai V. Higher phthalate concentrations are associated with precocious puberty in normal weight Thai girls. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30: 1293-8.
25. Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of Peripheral Precocious Puberty. *Endocr Dev* 2016; 29: 230-9.
26. Eugster EA. Treatment of Central Precocious Puberty. *J Endocr Soc* 2019; 3: 965-72.

27. Demirbilek H, Alikasifoglu A, Gonc NE, Ozon A, Kandemir N. Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 126-30.
28. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: R79-87.