



ภาวะอวัยวะเพศกำกวม

(Ambiguous Genitalia)

คมศักร์ ศรีสัญจร

ภาวะอวัยวะเพศกำกวมเป็นภาวะที่พบได้ในเด็ก โดยส่วนใหญ่ภาวะนี้พบได้ตั้งแต่แรกเกิดและมีส่วนน้อยที่พบภายหลังเจริญเติบโตเข้าสู่วัยรุ่น โดยภาวะอวัยวะเพศกำกวมเกิดได้จากหลากหลายสาเหตุซึ่งต้องอาศัยการวินิจฉัยเพื่อนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้อง ป้องกันการสับสนในการพัฒนาอวัยวะทางเพศที่สามารถเกิดขึ้นกับตัวผู้ป่วยและครอบครัว โดยก่อนที่จะสามารถเข้าใจการวินิจฉัยแยกโรคและการรักษาภาวะอวัยวะเพศกำกวม จำเป็นต้องมีความเข้าใจเกี่ยวกับภาวะปกติของการพัฒนาทางเพศในเด็กก่อน

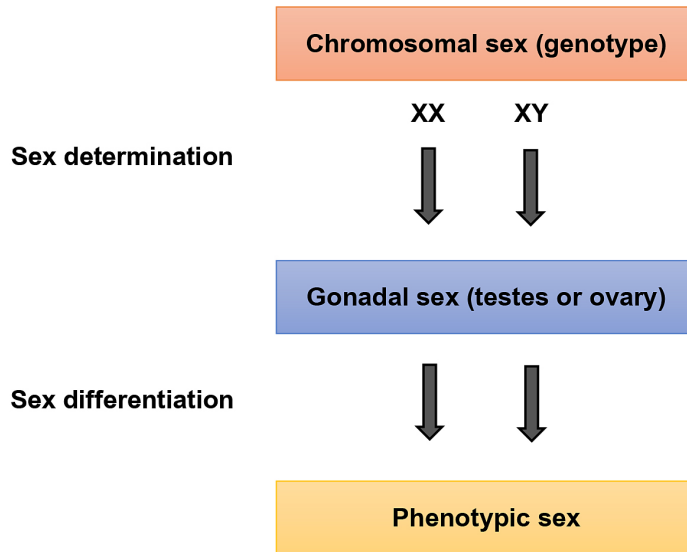
ภาวะปกติของการพัฒนาทางเพศในเด็ก

ทารกในครรภ์ที่มีการเจริญเติบโตจะมีการพัฒนาทางเพศโดยมีกระบวนการสำคัญอยู่ 2 ขั้นตอน คือ กระบวนการ sex determination¹ และกระบวนการ sex differentiation²

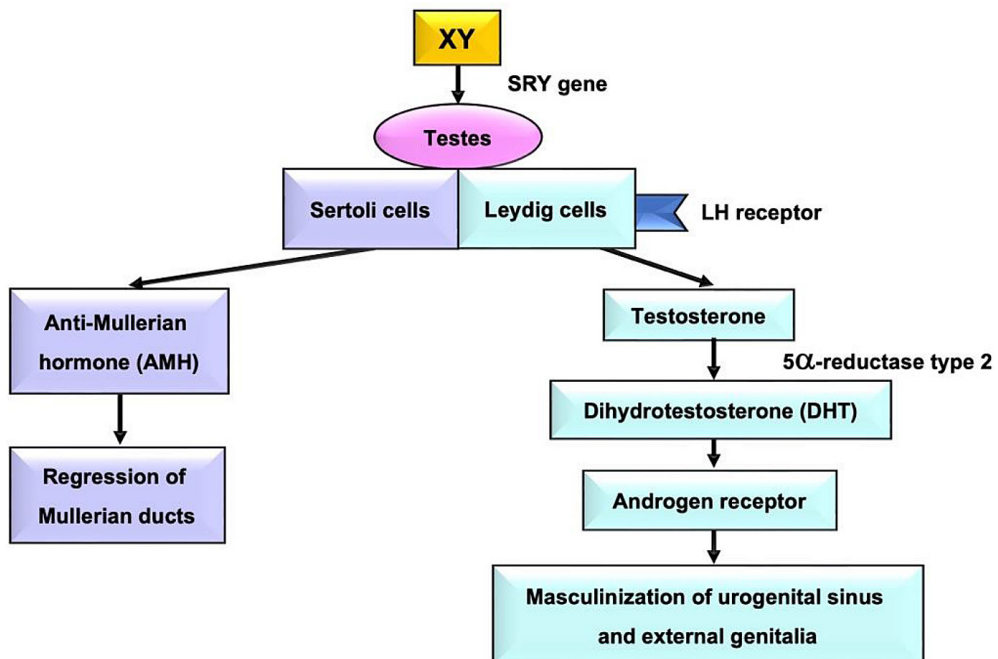
1. Sex determination กระบวนการนี้เริ่มต้นตั้งแต่ทารกในครรภ์ โดยระยะแรกทารกในครรภ์จะมีการพัฒนาของอวัยวะเพศตั้งต้น (bipotential gonads) ตามโครโมโซมของทารกในครรภ์ โดยทารกที่มีโครโมโซมเพศชาย (46, XY) จะมียีน sex-determining region of the Y-chromosome (SRY) ที่อยู่บนโครโมโซม Y ซึ่งเป็นตัวกำหนดให้อวัยวะเพศตั้งต้นกลายเป็นอัณฑะ (testes) และทารกที่มีโครโมโซมเพศหญิง (46, XX) จะไม่มียีน SRY ซึ่งเป็นตัวกำหนดให้อวัยวะเพศตั้งต้นกลายเป็นรังไข่ (ovary) (รูปที่ 1)

2. Sex differentiation กระบวนการนี้เริ่มต้นเมื่อทารกในครรภ์การพัฒนาของอวัยวะเพศตั้งต้นเป็นอัณฑะหรือรังไข่แล้ว ซึ่งอวัยวะเหล่านี้จะมีการสร้างฮอร์โมนให้มีการพัฒนาของอวัยวะเพศภายใน (internal sex organ) และอวัยวะเพศภายนอก (external sex organ) เป็นเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ โดยในทารกเพศชายเมื่อมีการพัฒนา

ของอวัยวะแล้ว ส่วนประกอบของอวัยวะที่มี Leydig cell และ Sertoli cell จะมีการหลั่งฮอร์โมน โดย Leydig cell จะทำหน้าที่ในการหลั่งฮอร์โมนเพศชาย (testosterone) และถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ 5-alpha reductase type 2 ให้กลายเป็น dihydrotestosterone (DHT) และจับกับตัวรับ (androgen receptor) ของฮอร์โมนเพศชายให้มีการพัฒนาของอวัยวะเพศภายนอกเป็นผู้ชาย ส่วน Sertoli cell จะมีการหลั่ง anti-Mullerian hormone (AMH) ออกมาเพื่อทำให้ Mullerian duct เกิดการสลายตัวไป ทำให้ Wolffian duct³ มีการเจริญเติบโตเป็นอวัยวะเพศภายในเป็นของ



รูปที่ 1 กระบวนการ sex determination และ sex differentiation



รูปที่ 2 กระบวนการ sex differentiation ในเพศชาย

ผู้ชาย (รูปที่ 2) แตกต่างจากในเพศหญิงซึ่งส่วนประกอบของรังไข่ไม่มีการสร้าง anti-Mullerian hormone ทำให้มีการเจริญเติบโตของ Mullerian duct แทน Wolffian duct กลายเป็นอวัยวะเพศภายในของผู้หญิง และรังไข่ไม่สามารถสร้างฮอร์โมนเพศชายจึงทำให้มีการพัฒนาของอวัยวะเพศภายนอกเป็นผู้หญิง กระบวนการเปลี่ยนแปลงอวัยวะเพศภายในและภายนอกของเพศชายและเพศหญิง ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 กระบวนการเปลี่ยนแปลงอวัยวะเพศภายในของเพศชายและเพศหญิง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4)

เพศ	อวัยวะตั้งต้น	อวัยวะหลังการเปลี่ยนแปลง
ชาย	Wolffian duct	Epididymis Vas deferens Seminal vesicles
หญิง	Mullerian duct	Fallopian tubes Uterus Upper 1/3 of vagina

ตารางที่ 2 กระบวนการเปลี่ยนแปลงอวัยวะเพศภายนอกของเพศชายและเพศหญิง

อวัยวะเพศตั้งต้น	ชาย	หญิง
Urogenital sinus	Prostatic urethra	Lower 2/3 of vagina
Genital tubercle	Corpora cavernosa of penis	Clitoris
Labioscrotal swellings	Scrotum	Labia majora
Urogenital folds	Penile urethra, glans, corpus spongiosum	Labia minora

คำนิยามของภาวะผิดปกติทางเพศ (disorder of sex development, DSD)⁵

ภาวะที่เกิดขึ้นตั้งแต่กำเนิดโดยมีความไม่ตรงกันกับการพัฒนาของโครโมโซม, อวัยวะเพศ หรือลักษณะทางเพศ ที่แสดงออกมามาก่อน โดยในปัจจุบันมีการแบ่งประเภทออกเป็น 3 ประเภท ดังนี้

- 1. Sex chromosomal DSD** เป็นภาวะที่มีความผิดปกติของโครโมโซมแต่กำเนิด เช่น Turner syndrome (45, X), Klinefelter syndrome (47, XXY) และ ovotesticular DSD (46, XX/46, XY)
- 2. 46, XY DSD** เป็นภาวะที่มีโครโมโซมเป็น 46, XY แต่มีลักษณะทางเพศเป็นผู้ชายไม่สมบูรณ์
- 3. 46, XX DSD** เป็นภาวะที่มีโครโมโซมเป็น 46, XX แต่มีลักษณะทางเพศที่เป็นผู้หญิงที่มีอวัยวะเพศคล้ายผู้ชาย

ลักษณะที่ต้องหาสาเหตุของภาวะผิดปกติทางเพศ

1. มีลักษณะของอวัยวะเพศกำกวมเห็นได้ชัดเจน (ambiguous genitalia)
2. มีคนในครอบครัวมีประวัติโรคของภาวะผิดปกติทางเพศ เช่น complete androgen insensitivity syndrome (CAIS)
3. มีความไม่สอดคล้องกันระหว่างโครโมโซมขณะอยู่ในครรภ์และลักษณะทางเพศหลังคลอด
4. ลักษณะอวัยวะเพศภายนอกเป็นเพศหญิง แต่มีลักษณะบางอย่าง เช่น คลิตอริสม์ขนาดโต หรือคล้ำได้ก้อน บริเวณขาหนีบหรือแคมใหญ่ (labia majora)
5. ลักษณะอวัยวะเพศภายนอกเป็นเพศชาย แต่มีลักษณะบางอย่าง เช่น รูเปิดท่อปัสสาวะต่ำกว่าปกติ (hypospadias), อัณฑะไม่ลงถุงทั้งสองข้าง (undescended testes) หรือองคชาติมีขนาดเล็ก (micropenis)

ขั้นตอนในการวินิจฉัยแยกโรคภาวะผิดปกติทางเพศ

1. การซักประวัติและการตรวจร่างกายที่สำคัญในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะผิดปกติทางเพศ

โดยปกติการซักประวัติและการตรวจร่างกายในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะผิดปกติทางเพศ อันดับแรกควรมุ่งเน้นหาภาวะฉุกเฉินที่ต้องได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว อาทิ กลุ่มโรคต่อมหมวกไตโต (congenital adrenal hyperplasia) ที่อาจพบภาวะอวัยวะเพศกำกวมร่วมกับภาวะต่อมหมวกไตไม่ทำงาน (adrenal insufficiency) โดยในโรคกลุ่มนี้จะมีลักษณะของผิวหนังสีเข้มมากขึ้น (hyperpigmentation) ภาวะสูญเสียและเกลือแร่เกินบางชนิด (hyponatremia, hyperkalemia, metabolic acidosis) และอาจมีอวัยวะเพศกำกวม (ambiguous genitalia)

แนวทางในการซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยที่สงสัยภาวะผิดปกติทางเพศ ดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4

ตารางที่ 3 แนวทางในการซักประวัติผู้ป่วยที่สงสัยภาวะผิดปกติทางเพศ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 7)

ประวัติ	รายละเอียด	เหตุผล
ประวัติปัจจุบัน	น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในช่วงที่ผ่านมา อาการที่จำเพาะของโรคเรื้อรังและลักษณะผิดปกติแต่กำเนิดที่พบรวมได้ (syndromic features)	ดูภาวะสูญเสียและเกลือแร่เกินบางชนิด (hyponatremia, hyperkalemia, metabolic acidosis) ที่พบในโรคต่อมหมวกไตโต บ่งบอกถึงกลุ่มโรคทางพันธุกรรมบางชนิด
ปัญหาในช่วงระหว่างการตั้งครรภ์	ประวัติมารดาใช้ยาในระหว่างการตั้งครรภ์ ประวัติแรกเกิด : เกิดครบหรือก่อนกำหนด และน้ำหนักตัวแรกเกิด ประวัติหลังเกิด : ประวัติอาเจียนและซีมีลง	ยาบางชนิดส่งผลต่อลักษณะอวัยวะเพศของทารก น้ำหนักแรกเกิดบ่งบอกถึงกลุ่มโรคทางพันธุกรรมบางชนิด ภาวะขาดฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตอาจทำให้เกิดอาการดังกล่าวได้

ตารางที่ 3 แนวทางในการซักประวัติผู้ป่วยที่สงสัยภาวะผิดปกติทางเพศ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 7) (ต่อ)

ประวัติ	รายละเอียด	เหตุผล
ประวัติครอบครัว	ประวัติการแต่งงานในเครือญาติ ประวัติการเสียชีวิตของคนในครอบครัว ประวัติครอบครัวของที่มีคนมีภาวะผิดปกติทางเพศ	เพื่อป้องกันโอกาสในการเกิดโรคทางพันธุกรรมที่ทำให้มีภาวะผิดปกติทางเพศ เพื่อป้องกันสาเหตุของภาวะผิดปกติทางเพศที่เป็นจากโรคต่อมหมวกไตโต เพื่อป้องกันโอกาสของโรคทางพันธุกรรม

ตารางที่ 4 แนวทางในการตรวจร่างกายผู้ป่วยที่สงสัยภาวะผิดปกติทางเพศ

การตรวจร่างกาย	รายละเอียด	เหตุผล
สัญญาณชีพ	อุณหภูมิ, อัตราการหายใจ, ชีพจร และ ความดันเลือด	ดูภาวะเร่งด่วนที่อาจพบได้ในภาวะผิดปกติทางเพศที่เป็นจากโรคต่อมหมวกไตโต
การเจริญเติบโต	น้ำหนักตัว	โรคต่อมหมวกไตโตอาจทำให้ผู้ป่วยน้ำหนักตัวไม่เพิ่มขึ้น
รูปร่างลักษณะทั่วไป	ลักษณะผิดปกติแต่กำเนิดที่พบร่วมได้ (syndromic features)	ลักษณะบางชนิดอาจพบร่วมกับภาวะผิดปกติทางเพศ
ผิวหนัง	สีผิวเข้ม (hyperpigmentation)	สงสัยภาวะผิดปกติทางเพศที่เป็นจากโรคต่อมหมวกไตโต
อวัยวะเพศ	ขนาดของอวัยวะเพศ (phallus)	เพื่อป้องกันความผิดปกติของภาวะอวัยวะเพศกำกวม
	ตำแหน่งและขนาดของอัณฑะทั้งสองข้าง (gonads)	เพื่อป้องกันสาเหตุของภาวะผิดปกติทางเพศที่เป็น 46, XY ในกรณีที่สามารถคลำอวัยวะสืบพันธุ์ได้
	รูเปิดของท่อปัสสาวะ (urethral opening)	เพื่อป้องกันความผิดปกติของภาวะอวัยวะเพศกำกวม
	ความสมมาตรของอวัยวะเพศภายนอก	เพื่อป้องกันความผิดปกติของภาวะอวัยวะเพศกำกวมที่สงสัย sex chromosomal DSD
	ลักษณะของอวัยวะเพศภายนอก (labioscrotal folds)	เพื่อป้องกันความผิดปกติของภาวะอวัยวะเพศกำกวมที่เกิดมาแต่กำเนิด
	รูเปิดของช่องคลอด (vaginal opening)	เพื่อป้องกันความผิดปกติของภาวะอวัยวะเพศกำกวม

2. การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของช่องท้องส่วนล่าง (lower abdominal ultrasound)⁹

เป็นเครื่องมือที่มีความสำคัญในการช่วยหาสาเหตุของภาวะผิดปกติทางเพศได้อย่างรวดเร็ว เพื่อดูลักษณะของอวัยวะเพศภายในว่าเป็นอย่างไร โดยอาจต้องอาศัยรังสีแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญในการดูเพื่อประเมินลักษณะของมดลูก, รังไข่, Mullerian structure หรืออณฑะ โดยการแปลผลนี้มีประโยชน์ก่อนที่จะได้ผลโครโมโซม เมื่อสงสัยเพศหญิงมีความเร่งด่วนที่ต้องหาโรคต่อมหมวกไตโตเป็นอันดับแรก แต่ถ้าสงสัยเพศชายจะมีระยะเวลาในการรอเพื่อวินิจฉัยแยกโรคเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากโรคต่อมหมวกไตโตที่พบร่วมกับอวัยวะเพศกำกวมในเพศชายพบได้น้อย

3. การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและฮอริโมน

สาเหตุของภาวะผิดปกติทางเพศมีหลากหลาย การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการมีความสำคัญในการช่วยหาสาเหตุของภาวะผิดปกติทางเพศ ในเบื้องต้นจำเป็นต้องส่งโครโมโซมในผู้ป่วยทุกคนที่สงสัยภาวะผิดปกติทางเพศเพื่อแยกสาเหตุ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเมื่อพบผู้ป่วยที่สงสัยภาวะผิดปกติทางเพศแสดงในตารางที่ 5 ส่วนชนิดของฮอริโมนนั้นขึ้นกับสงสัยว่าภาวะผิดปกติทางเพศนั้นเป็นชนิดใด ไม่ว่าจะเป็น sex chromosomal DSD, 46, XY DSD หรือ 46, XX DSD การทดสอบฮอริโมนแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 5 การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเมื่อพบผู้ป่วยที่สงสัยภาวะผิดปกติทางเพศ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 9,10)

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ	แปลผล
Chromosome study	เพื่อแยกภาวะ sex chromosomal DSD, 46, XY DSD หรือ 46, XX DSD
BUN, creatinine, electrolyte, blood sugar	เพื่อดูภาวะผิดปกติทางเพศที่มีสาเหตุจากโรคต่อมหมวกไตโต
17-hydroxyprogesterone (17-OHP)	เพื่อดูภาวะผิดปกติทางเพศใน 46, XX DSD ที่มีสาเหตุจากโรคต่อมหมวกไตโตชนิด 21-hydroxylase deficiency
Standard dose ACTH stimulation test with 17-OHP	เพื่อดูภาวะผิดปกติทางเพศใน 46, XX DSD ที่มีสาเหตุจากโรคต่อมหมวกไตโตชนิด 21-hydroxylase deficiency
LH, FSH, testosterone และ DHT (อายุ 2 อาทิตย์ถึง 6 เดือนแรก)	เพื่อดูการทำงานของอณฑะและหาสาเหตุภาวะผิดปกติทางเพศที่เป็น 46, XY DSD
HCG stimulation test (หลังอายุ 6 เดือนเป็นต้นไป)	เพื่อดูการทำงานของอณฑะและหาสาเหตุภาวะผิดปกติทางเพศที่เป็น 46, XY DSD
Anti-Mullerian hormone (AMH)	เพื่อดูภาวะภาวะผิดปกติทางเพศที่เป็น 46, XY DSD ว่ามี Sertoli function หรือไม่
Genetic study	เพื่อหาสาเหตุที่มาจากกรการกลายพันธุ์

DSD, disorder of sex development; BUN, blood urea nitrogen; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; LH, luteinizing hormone; FSH, follicular stimulating hormone; DHT, dihydrotestosterone; HCG, human chorionic gonadotropin

ตารางที่ 6 การทดสอบฮอร์โมน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 11)

การทดสอบ	ขนาดยา	การแปลผล
HCG simulation test	1,500 ใยู ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน	เจาะ testosterone และ DHT ก่อนฉีดและหลังฉีด ถ้า testosterone เพิ่มขึ้นได้มากกว่า 10 เท่า แสดงว่ามีการทำงานของ Leydig cell และถ้า T:DHT หลังให้ยามีค่าน้อยกว่า 20:1 แสดงว่ามีการทำงานของ เอนไซม์ 5-reductase type 2 ที่เป็นปกติ
Standard dose ACTH stimulation test with 17-OHP	อายุ < 2 ปี: ACTH 15 ไมโครกรัม ต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ อายุ > 2 ปี: ACTH 250 ไมโครกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	เจาะ cortisol และ 17-OHP ก่อนฉีดและหลังฉีด ถ้า cortisol > 18 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ถือว่า ไม่มีภาวะ adrenal insufficiency และ 17-OHP หลังกระตุ้นควรมีค่าไม่เกิน 1,000 นาโนกรัมต่อ เดซิลิตร

4. การวินิจฉัยแยกโรค

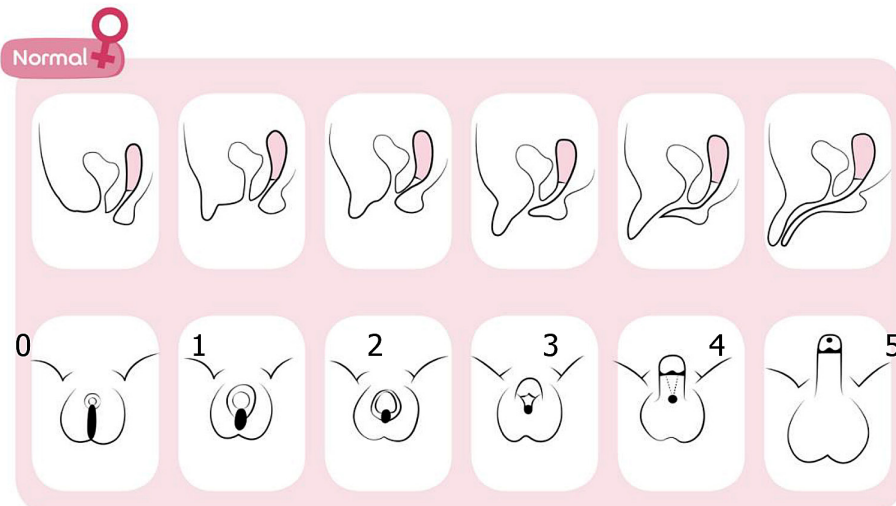
การวินิจฉัยแยกโรคภาวะที่มีความผิดปกติทางเพศ

4.1 ทำการคลำอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกและดูความสมมาตรของอวัยวะเพศภายนอกเป็นอันดับแรก

- ในกรณีที่คลำอวัยวะสืบพันธุ์ได้ ให้คิดถึงภาวะ 46, XY DSD หรือ sex chromosomal DSD
- ในกรณีที่คลำอวัยวะสืบพันธุ์ไม่ได้ ให้คิดถึงภาวะ 46, XX DSD หรือ sex chromosomal DSD
- ในกรณีที่อวัยวะเพศไม่สมมาตร ให้คิดถึง sex chromosomal DSD

4.2 ในกรณีที่สงสัย 46, XX DSD ให้พิจารณาดู Prader classification (รูปที่ 3, ตารางที่ 7) และพยายาม

หาโรคที่เร่งด่วน คือ โรคต่อมหมวกไต และพิจารณาแยกโรคต่อมหมวกไตออกไปก่อน แล้วจึงพิจารณาหาสาเหตุต่อ
โดยการถามประวัติการมีลักษณะของความเป็นผู้ชายในมารดาขณะที่ตั้งครรภ์



รูปที่ 3 Prader classification (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 12)

ตารางที่ 7 ลักษณะของ Prader classification

อันดับ	ลักษณะ
0	เพศหญิงปกติ
1	เพศหญิงที่มีคลิตอริสขนาดโต
2	เพศหญิงที่มีคลิตอริสขนาดโต และมีการเชื่อมกันของแคมใหญ่ทางด้านหลัง (posterior labial fusion)
3	เพศหญิงที่มีคลิตอริสขนาดโต มีการเชื่อมกันของแคมใหญ่ทางด้านหลังอย่างสมบูรณ์ ร่วมกับมีรูเปิดท่อปัสสาวะและช่องคลอดเปิดร่วมกัน
4	เพศหญิงที่มีคลิตอริสขนาดโตเหมือนองคชาติ มีการเชื่อมกันของแคมใหญ่ทางด้านหลังอย่างสมบูรณ์ ร่วมกับมีรูเปิดท่อปัสสาวะและช่องคลอดเปิดร่วมกันได้ฐานของอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอก
5	เพศชายปกติ

4.3 ในกรณีที่สงสัย 46, XY DSD ให้พิจารณา external masculinization score (EMS) (ตารางที่ 8) เพื่อพิจารณาต่อว่ามีความจำเป็นต้องหาสาเหตุต่อหรือไม่ ในกรณีที่ EMS < 11 ให้พิจารณาหาสาเหตุต่อโดยการทำ HCG stimulation และดูปริมาณฮอร์โมนเพศชาย (testosterone และ DHT)

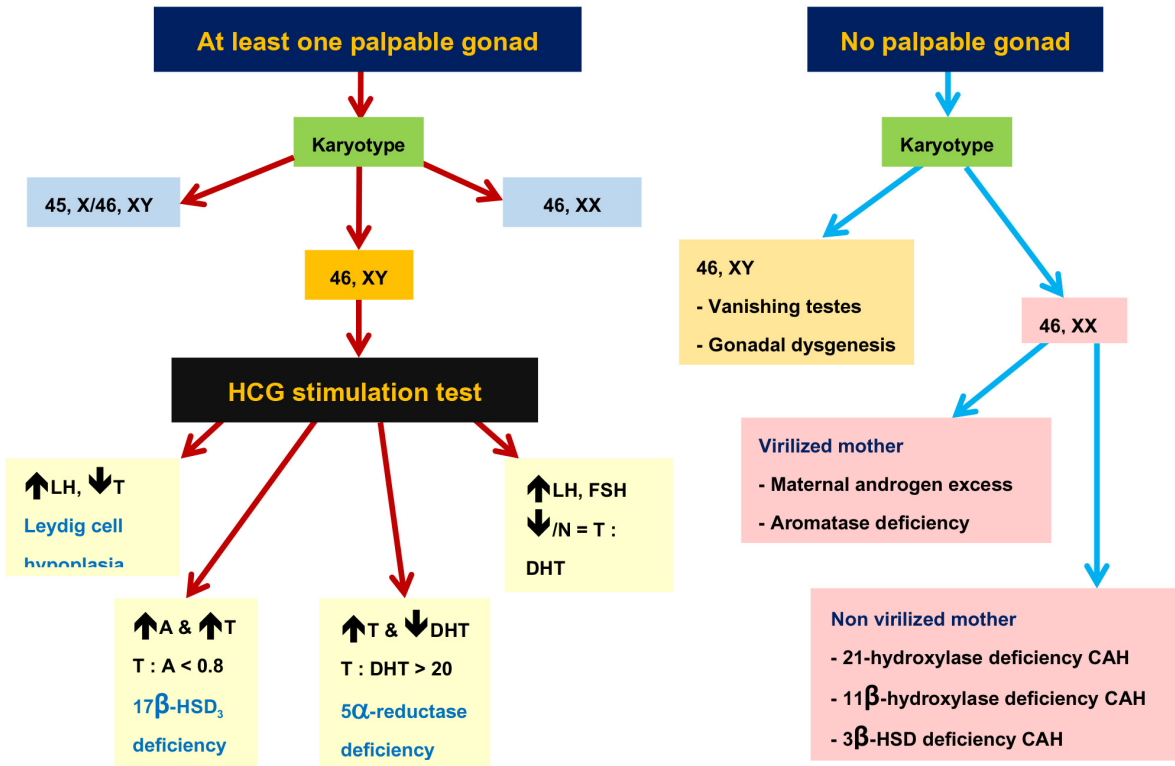
ตารางที่ 8 ลักษณะของ external masculinization score (EMS) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 13,14)

ลักษณะ	คะแนน
Labioscrotal fusion (มี/ไม่มี)	3 / 0
Microphallus (มี/ไม่มี)	0 / 3
Urethral meatus	
- Normal	3
- Glandular	2
- Mid-shaft	1
- Penoscrotal	0
Right and left gonad (2 ข้าง)	
- Scrotal	1.5
- Inguinal	1
- Abdominal	0.5
- Absent	0

คะแนนเต็มทั้งหมด 12 คะแนน

4.4 ในกรณีที่ไม่สามารถคลำอวัยวะสืบพันธุ์ได้ แต่ผลโครโมโซมออกมาผิดปกติ จัดเป็นกลุ่ม sex chromosomal DSD ซึ่งมักมีลักษณะอวัยวะเพศไม่สมมาตรร่วมด้วย

แนวทางในการวินิจฉัยภาวะอวัยวะเพศกำกวม แสดงในรูปที่ 4



LH, luteinizing hormone; FSH, follicular stimulating hormone; T, testosterone; DHT, dihydrotestosterone; A, androstenedione; AIS, androgen insensitivity syndrome; 17β-HSD₃, 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 3; CAH, congenital adrenal hyperplasia

รูปที่ 4 แนวทางในการวินิจฉัยภาวะอวัยวะเพศกำกวม

ตัวอย่างภาวะ: 46, XY DSD ที่สำคัญ

1. 5-alpha reductase deficiency เป็นภาวะที่เกิดขึ้นเนื่องจากการมี testosterone แต่ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น DHT ได้ เนื่องจากการขาดการทำงานของเอนไซม์ 5-alpha reductase type 2 ทำให้ไม่สามารถมี DHT จับกับ androgen receptor ได้ ส่งผลทำให้เกิดภาวะอวัยวะเพศกำกวมในผู้ชาย ซึ่งการวินิจฉัยในภาวะนี้สามารถดูสัดส่วนของระดับ testosterone กับ DHT หลังจากการทำ HCG stimulation test จะมีค่ามากกว่า 20:1¹⁵

2. Partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) เป็นภาวะที่มีการดื้อของตัวรับ androgen receptor โดยที่ในร่างกายระดับ DHT ที่ปกติ แต่เมื่อจับกับ receptor จะไม่สามารถออกฤทธิ์ได้เต็มที่ ซึ่งการวินิจฉัยในภาวะนี้สามารถดูสัดส่วนของ testosterone กับ DHT หลังจากการทำ HCG stimulation test จะมีค่าน้อยกว่า 20:1¹⁶

3. Leydig cell hypoplasia เป็นภาวะที่มีการดื้อของตัวรับ LH ทำให้ LH ในร่างกายจับกับตัวรับแล้วไม่สามารถออกฤทธิ์ ทำให้มีการสร้าง testosterone ออกมาไม่ได้ ซึ่งการวินิจฉัยภาวะนี้ testosterone หลังจากการทำ HCG stimulation test จะไม่สามารถสร้างออกมาได้ และมีระดับของ LH ในร่างกายสูงกว่าปกติ

ตัวอย่างภาวะ: 46, XX DSD ที่สำคัญ¹⁷

ภาวะ 46, XX ที่ต้องพยายาคิดถึงเป็นอันดับแรก คือ โรคต่อมหมวกไตโต ที่มีความผิดปกติของเอนไซม์ในต่อมหมวกไต ทำให้ไม่สามารถสร้างฮอร์โมนคอร์ติซอล (cortisol) ได้เพียงพอ และมีการคั่งของสารบางชนิดที่ทำให้ระดับของฮอร์โมนเพศชายเกิน โดยชนิดของโรคต่อมหมวกไตโตที่มีการคั่งของฮอร์โมนเพศชายมีหลายโรค โดยโรคในกลุ่มนี้มักมีภาวะตัวคล้ำ (hyperpigmentation) และเกลือแร่ผิดปกติร่วมด้วยได้ (hyponatremia, hyperkalemia, metabolic acidosis) โรคในกลุ่มนี้ได้แก่ 21-hydroxylase deficiency, 11 β -hydroxylase deficiency และ 3 β -HSD deficiency congenital adrenal hyperplasia

การรักษาภาวะผิดปกติทางเพศ¹⁸

การรักษาภาวะนี้ต้องอาศัยความร่วมมือของแพทย์หลากหลายสาขาในการดูแลผู้ป่วย อาทิ กุมารแพทย์ ต่อมไร้ท่อเด็ก, กุมารศัลยแพทย์, จิตแพทย์เด็กและวัยรุ่น, นักสังคมสงเคราะห์ และพยาบาล เนื่องจากโรคในกลุ่มนี้มีความซับซ้อนทั้งลักษณะของกายภาพ และลักษณะของจิตใจที่อาจพบว่ามี ความทุกข์ใจในเพศสภาพ (gender dysphoria) เพิ่มมากขึ้น ซึ่งส่งผลต่อการรักษาผู้ป่วยในอนาคต

1. การรักษาโดยใช้ยา

1.1 สเตียรอยด์ ใช้รักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคต่อมหมวกไตโตที่ทำให้เกิดภาวะผิดปกติทางเพศ

1.2 ฮอร์โมนเพศ ใช้ในการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยก่อนวัยรุ่นที่ต้องการเพิ่มขนาดอวัยวะเพศเพื่อช่วยในการผ่าตัดให้ง่ายขึ้น โดยเฉพาะใน 46, XY DSD และรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าสู่วัยรุ่นได้ด้วยตัวเอง

1.2.1 เพศชาย ในกรณีก่อนวัยรุ่นที่ต้องการรักษาเพื่อเพิ่มขนาดของอวัยวะเพศ มักให้ testosterone depot ขนาด 25-50 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ติดต่อกัน 3-6 เดือน แต่เมื่อผู้ป่วยอายุเพิ่มมากขึ้น มักเริ่มให้ testosterone ช่วงอายุ 12.5-14 ปี โดยอาจเป็นชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ, รูปแบบ patch หรือ gel ขนาดของ testosterone depot เริ่มที่ 50 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ และค่อย ๆ เพิ่มขึ้นจนขนาดเต็มที่ คือ 200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ภายในระยะเวลา 3 ปี

1.2.2 เพศหญิง มักเริ่มให้ในช่วงอายุ 10.5-12 ปี โดยเริ่มเป็น low dose estrogen เช่น conjugated estrogen ขนาด 0.3 มิลลิกรัม วันเว้นวัน หรือ ethinyl estradiol ขนาด 5 ไมโครกรัมต่อวัน และติดตามการเปลี่ยนแปลงของเต้านม และค้อย ๆ ปรับขนาดยาขึ้นทุก 6 ถึง 12 เดือนจนกระทั่งเต้านมมีขนาดเต็มที่ภายใน 3 ปี ให้ progesterone หลังจากให้ estrogen ไปแล้วประมาณ 12 เดือน หรือหลังมีเลือดออกทางช่องคลอด (withdrawal bleeding) จากนั้นเปลี่ยนเป็น cyclic estrogen-progesterone therapy

2. การรักษาโดยการผ่าตัด

เพื่อช่วยทำให้ใช้ชีวิตได้ใกล้เคียงกับภาวะปกติ อาทิ แก้ไขภาวะท่อปัสสาวะเปิดต่ำใน 46, XY DSD เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถยื่นปัสสาวะได้ และพิจารณาผ่าตัดในผู้ป่วยบางกลุ่มที่อาจมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งบริเวณต่อมสืบพันธุ์ (gonadoblastoma) ได้ (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 9 ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของต่อมสืบพันธุ์ในกลุ่มโรคที่มีภาวะผิดปกติทางเพศ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 19)

ระดับความเสี่ยง	โรค	คำแนะนำ
สูง	Gonadal dysgenesis (intraabdominal) with Y chromosome	Gonadectomy
	PAIS (non-scrotal gonad)	Gonadectomy
	Frasier syndrome	Gonadectomy
	Denys-Drash syndrome	Gonadectomy
กลาง	Turner syndrome with Y chromosome	Gonadectomy
	17 β -HSD type 3 deficiency	Monitor
	Gonadal dysgenesis (scrotal) with Y chromosome	Biopsy
	PAIS (scrotal gonad)	Biopsy
ต่ำ	CAIS	Biopsy
	Ovotesticular DSD	Testicular tissue removes
	Turner syndrome with no Y chromosome	None
ไม่มีข้อมูล	5-alpha reductase deficiency	ยังไม่ทราบ
	Leydig cell hypoplasia	ยังไม่ทราบ

PAIS, partial androgen insensitivity syndrome; CAIS, complete androgen insensitivity syndrome;

17 β -HSD3, 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 3

3. การรักษาโดยการประเมินอวัยวะทางเพศ

โดยจิตแพทย์เด็กและวัยรุ่น เพื่อที่จะดูอวัยวะของผู้ป่วยว่าเป็นอย่างไร และรักษาผู้ป่วยไปในทิศทางที่ตรงกับอวัยวะ

สรุป

ภาวะอวัยวะเพศกำกวมเป็นภาวะที่มีความจำเป็นต้องหาสาเหตุและรักษาให้ถูกวิธี เนื่องจากมีหลายโรคที่ส่งผลต่อชีวิตของผู้ป่วย การรักษาภาวะนี้ต้องอาศัยแพทย์หลากหลายสาขา โดยการรักษาภาวะนี้ได้เหมาะสมช่วยให้ผู้ป่วยมีการเจริญเติบโตทั้งทางร่างกายและจิตใจใกล้เคียงกับคนปกติมากที่สุด และยังช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคได้

เอกสารอ้างอิง

1. Lin YT, Capel B. Cell fate commitment during mammalian sex determination. *Curr Opin Genet Dev* 2015; 32: 144-52.
2. Mäkelä JA, Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Toppari J. Testis development. *Endocr Rev* 2019; 40: 857-905.
3. Shaw G, Renfree MB. Wolffian duct development. *Sex Dev* 2014; 8: 273-80.
4. Cunha GR, Vezina CM, Isaacson D, et al. Development of the human prostate. *Differentiation* 2018; 103: 24-45.
5. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2006; 2: 148-62.
6. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International consensus conference on intersex. *Pediatrics* 2006; 118: e488-500.
7. Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Impact of the consensus statement and the new DSD classification system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 187-95.
8. Chavhan GB, Parra DA, Oudjhane K, Miller SF, Babyn PS, Pippi Salle FL. Imaging of ambiguous genitalia: Classification and diagnostic approach. *Radiographics* 2008; 28: 1891-904.
9. Kuri-Hänninen T, Dunkel L, Sankilampi U. Sexual dimorphism in postnatal gonadotrophin levels in infancy reflects diverse maturation of the ovarian and testicular hormone synthesis. *Clin Endocrinol* 2018; 89: 85-92.
10. Lucas-Herald AK, Kyriakou A, Alimussina M, et al. Serum anti-müllerian hormone in the prediction of response to hCG stimulation in children with DSD. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 1608-16.
11. Ahmed SF, Cheng A, Hughes IA. Assessment of the gonadotrophin-gonadal axis in androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 80: 324-9.
12. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-91.
13. Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int* 2000; 85: 120-4.

14. van der Straaten S, Springer A, Zecic A, et al. The external genitalia score (EGS): A European multicenter validation study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e222-230.
15. Mendonca BB, Batista RL, Domenice S, et al. Steroid 5 α -reductase 2 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 163: 206-11.
16. Liu Q, Yin X, Li P. Clinical, hormonal and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in 39 Chinese patients. *Reprod Biol Endocrinol* 2020; 18: 34.
17. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4043-88.
18. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, et al. Society for endocrinology UK guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol* 2021; 95: 818-40.
19. Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, Lee PA. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. International intersex consensus conference. *Pediatrics* 2006; 118: 753-7.