

Case Report: Pituitary Macroadenoma

นักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 6 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ภาควิชาศัลยกรรมประสาทและสมอง โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

1. นางสาววีรยา อัมภมมงคล 6011670152
2. นายณัฐกิตติ ฮง 6011670400
3. นางสาวอรรรรณ รัตน์ประสาทพร 6011670608
4. นางสาวณัฐพร แสงมัลย์ แพทย์ฝึกหัด

Patient profile: ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 47 ปี ภูมิลำเนา จ.สระบุรี อาชีพ ค้าขาย

รับไว้ในโรงพยาบาล วันที่ 14/8/65

สิทธิการรักษา ประกันสังคม(รับส่งต่อ)

ประวัติได้จากผู้ป่วยและเวชระเบียน ความน่าเชื่อถือ 80%

Chief complaint: ตาสองข้างมัวลง 1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล

Present illness:

2 ปีก่อนมาโรงพยาบาล น้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้น 20-30 กิโลกรัม/ปี กินจุขึ้น หิวน้ำบ่อยขึ้น ปัสสาวะถี่ขึ้น (กลางวันมากกว่า 10 ครั้ง กลางคืน 4 ครั้ง) คมน้ำตาลได้ไม่ดี จากที่เคยควบคุมอาหารต้องเริ่มกินยารักษาโรคเบาหวาน

1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล มีปวดศีรษะตอนกลางคืนเป็นประจำ ปวดทั่วทั้งศีรษะลักษณะปวดจี๊ด ๆ อาการดีขึ้นเมื่อลุกขึ้นนั่ง อาการปวดพอทนได้ pain score 5/10 มีตามัวลง เห็นภาพซ้อน และมองภาพไม่ชัดบริเวณปลายหางตาทั้ง 2 ข้าง และมีปวดหลังตาทั้ง 2 ข้าง ไม่มีตาแดง ไม่มีไข้ ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน ไม่มีแขนขาอ่อนแรง มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ผู้ป่วยสังเกตว่าใบหน้าและแขนขาบวมขึ้น ไม่มีน้ำนมไหลผิดปกติ ไม่มีอาการใจสั่น มือสั่น หรือเหงื่อออกมากผิดปกติ ประจำเดือนมาสม่ำเสมอทุกเดือน มาครั้งละ 3 วันหมดประจำเดือนมาแล้ว 2 ปี

4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการรบกวนหมดสติขณะนั่งอยู่ ไม่มีวิงเวียนหรือปวดศีรษะนำมาก่อน ไม่มีชักเกร็งกระตุก เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรี

Past history:

- Underlying disease: DM ได้รับการวินิจฉัยมา 2 ปี, HT, DLP, OSA รักษาที่โรงพยาบาลสระบุรี
- Current medication:
 - Mixtard (70/30) 40-0-26
 - Metformin 500 mg 1 tab po bid
 - Pioglitazone 15 mg 0.5 tab po od
 - Manidipine 20 mg 1 tab po od
 - Prednisolone 5 mg 1.5 tab po od
 - Vitamin D2 (20000 iu) 1 tab po od พุธ
 - Calcium 1250 mg 1 tab po od
 - L-thyroxine 0.1mg 0.5 tab po od
- No history of food or drug allergy

Family history:

- ปฏิเสธประวัติคนในครอบครัวเคยมีอาการลักษณะเดียวกัน
- ปฏิเสธประวัติการมีเนื้องอกหรือโรคมะเร็งในครอบครัว

Personal and social history :

- No history of smoking or alcohol drinking
- No history of trauma
- ปฏิเสธประวัติการใช้ยาสมุนไพร ยาหม้อ ยาต้ม ยาลูกกลอน อาหารเสริม การฉีดยาเข้าข้อ การใช้ยาทาที่ผิวหนัง การได้รับยาผ่านทางปาก หรือยาอื่น ๆ นอกเหนือจากที่แพทย์สั่ง

OBGYN history

- PARA 2-0-0-2 (both C/S)

- Menstruation : Interval : 28-30 days , Duration : 3 days , Regular menstrual cycle , Menopause last 2 years , No postmenopausal bleeding
- Contraceptive : มีประวัติกินยาคุมกำเนิด 3 ปี (อายุ 24-26ปี)

Physical examination

Vital sign: BT 37.1 C , PR 102 bpm, BP 136/62 mmHg, RR 20 /min, SpO2 90%

Measurement: BW 125 kg, Height 155 cm, BMI 52.02 kg/m

General appearance: Middle age female, hypersthenic built, good consciousness

HEENT

Head: normal head contour, normal scalp and hair, no traumatic lesion, Moon face

Ears: normal ear pinnas, no discharge from ear canals

Eyes: no proptosis, no conjunctivitis, no chemosis, no sunken eyeballs, no swollen eyelids, no conjunctivitis, no pale conjunctiva, anicteric sclera, non injected both eyes

Corneal: clear both eyes

Anterior chamber: deep, no cell both eyes

VA: Left eye SC 20/200

Right eye SC 20/400

VF: Left eye temporal hemianopia

Right eye temporal hemianopia

RAPD: Left eye negative

Right eye negative

Consensual light reflex: equal both eyes

Pupil: Left eye 2 mm react to light

Right eye 2 mm react to light

C : D ratio Left eye not test

Right eye not test

Nose: no discharge from nose, no epistaxis, no sinus tenderness

Mouth & throat: no dry lips, no oral ulcer, mallampati grade IV, no cervical/supraclavicular lymphadenopathy, buffalo hump with extra fat around neck

CVS: no carotid/supraclavicular/abdominal bruit, full and regular pulse all extremities, capillary refill < 2 seconds, no active precordium, PMI at 6th intercostal space left mid clavicular line, no heave, no thrill, normal S1S2, no extra heart sounds, no murmur

RS: normal chest contour, symmetrical chest movement, trachea in midline, equal tactile fremitus, resonance on percussion both lungs, equal breath sound, normal breath sound, stridor at neck to sternal angle, equal vocal resonance, no egophony

Abdomen: obese abdomen with pendulous abdomen, surgical scar at low midline, ecchymosis at insulin injection site, no striae, normoactive bowel sound, soft, not tender, no rebound tenderness, no guarding, no shifting dullness

Skin & Extremities: no deformities, no bruise/ecchymosis, hyperpigmented skin at armpits and buttocks with multiple acne, no pitting edema

Neurological:

Mental status: Oriented to time/place/person

Sensory: pain, temperature, touch, proprioception intact

Motor: normal muscle tone, motor power grade V/V all extremities

Cranial nerve:

- CN I - normal smelling

- CN II - abnormal visual acuity, visual field defect, pupil Right 2 mm, Left 2 mm

VA : Left eye SC 20/200

Right eye SC 20/400

VF : Left eye temporal hemianopia

Right eye temporal hemianopia

- CN III, IV, VI - full EOM
- CN V - intact sensation V1/V2/V3, strength masseter muscle normal
- CN VII - no facial palsy
- CN VIII - no hearing loss
- CN IX, X - no uvular deviation
- CN XI - normal strength of trapezius and sternocleidomastoid muscle power
- CN XII - no tongue deviation

Cerebellar sign: tandem gait negative, finger to nose negative

Neck stiffness: negative

Pertinent findings

1. Weight gain
2. Polydipsia
3. Increase urinary frequency
4. Nocturia
5. Edema
6. Chronic headache
7. Blurred vision
8. Truncal obesity
9. Underlying disease: DM, HT, DLP, OSA

10. Morbid obesity
11. Abnormal visual acuity
12. Visual field defect: Bitemporal hemianopia

Problem lists

1. **Bitemporal hemianopia with chronic headache**
2. **Cushing appearance**

Differential diagnosis

จากประวัติและตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยมีอาการลานสายตาแคบลงในด้านข้างทั้งสองข้าง (Bitemporal hemianopia) และมีตาฝ้าทั้งสองข้าง (reduced visual acuity) ทำให้นึกถึงว่ามีความผิดปกติที่ Optic chiasm ร่วมกับผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะทั่ว ปวดมากบริเวณหลังตา และปวดมากในตอนกลางคืน ซึ่งอาจเกิดจากแรงดันหรือการกดเบียดที่ขยายออกเกินกว่าบริเวณ optic chiasm จนทำให้เกิดภาวะ ขั้วประสาทตาบวม (papiledema) และความดันในกะโหลกศีรษะสูง (increased intracranial pressure) ร่วมด้วย ดังนั้นจึงนึกถึงว่าผู้ป่วยมีพยาธิสภาพ อยู่ที่บริเวณ sellar and suprasellar region ซึ่งเป็นตำแหน่ง ของ optic chiasm และ third ventricle

นอกจากนี้ประวัติและตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยลักษณะของ cushing appearance ซึ่งอาจเกิดจากได้ 3 สาเหตุ คือ มีความผิดปกติที่ต่อมใต้สมอง (pituitary gland), ต่อมหมวกไต (adrenal gland), และการได้รับยาหรือสารที่มีส่วนผสมของsteroids (exogenous steroid)

เมื่อนำทั้งสองประเด็นมาพิจารณาทำให้นึกถึงได้ว่าผู้ป่วยอาจมีพยาธิสภาพได้ 2 แบบ คือ มีเนื้องอกหรือก้อนที่บริเวณต่อมใต้สมองที่ผลิตฮอร์โมนผิดปกติที่ทำให้เกิดภาวะ cushing syndrome หรือ มีเนื้องอกต่อมใต้สมองที่บริเวณต่อมใต้สมองที่ไม่ผลิตฮอร์โมนที่ทำให้เกิด ภาวะcushing syndrome ร่วมกับสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด ภาวะcushing yndrome

โดยเนื้องอกหรือก้อนที่บริเวณ sellar and suprasellar region สามารถนึกถึงสาเหตุได้ดังนี้

1. **Pituitary adenoma**

คิดถึงเนื่องจาก พบได้ 10% ของเนื้องอกในสมอง มักพบในผู้ใหญ่โดยมีช่วงอายุที่พบมากที่สุดระหว่าง 30-50 ปี พบได้บ่อยสุดในกลุ่มของ sella mass การขยายขอบเขตของรอยโรคในสมองมักจะกด nerve fiber ใน optic chiasm ซึ่งจะให้เกิดความผิดปกติของ visual field ที่พบบ่อยคือ ความผิดปกติของการมองเห็นด้านข้าง (temporal) ที่เรียกว่า bitemporal hemianopia ความผิดปกติของการมองเห็นแบบอื่นก็อาจพบได้เนื่องจากการเจริญเติบโตที่ไม่เท่ากัน (asymmetric growth) ของเนื้องอก เช่นเดียวกับเนื้องอกในสมองทั่วไปที่มีการขยายขนาด pituitary adenoma อาจทำให้เกิดอาการและการแสดงของการเพิ่มความดันในสมอง ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ และอาเจียน และอาจขยายเข้าไปใน cavernous sinus และ sphenoid sinus โดย 30% ของ adenoma ไม่มี capsule หุ้ม และรุกรานเข้าไปใน กระดูก dura และ สมอง (พบน้อยมาก) ในส่วนข้างเคียงซึ่งจะเรียกเนื้องอกที่มีการลุกลามนี้ว่า invasive adenoma ในเนื้องอกขนาดใหญ่อาจพบเนื้อตายและเลือดออกได้ การที่มีเลือดออกอย่างเฉียบพลันใน adenoma ทำให้มีอาการที่ตรวจพบทางคลินิกคือก้อนโตเร็วซึ่งเรียกภาวะนี้ว่า pituitary apoplexy ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้มีอาการมองเห็นภาพครึ่งซีกทั้งสองข้าง จึงคิดว่า mass น่าจะไปกด optic chiasm นอกจากอาการอาการทาง mass effect แล้ว ผู้ป่วยยังมีอาการของ hypercortisolism คือ มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ หน้าแดง moon face buffalo hump แต่อาการทาง hormonal อื่นๆไม่มีอาการผิดปกติ ประจำเดือนมาปกติ ครั้งละ 3 วัน menopause ไปเมื่อ 2 ปีที่แล้ว no post menopausal bleeding ไม่มีรอยแตกตามร่างกาย ไม่มีขนขึ้นดกผิดปกติ

2. Rathke's cleft cyst

Rathke's cleft cyst คือ การที่ rethke's pouch ที่ทำหน้าที่แบ่งต่อมใต้สมองส่วนหน้ากับส่วนหลังไม่ปิด ทำให้มีน้ำเข้าไปอยู่ในนั้นเกิดเป็นถุงน้ำ Rathke's cleft cyst เกิดได้ในทุกช่วงอายุ แต่พบมากในผู้ใหญ่ และมักเกิดร่วมกับ pituitary adenoma ส่วนใหญ่มักไม่มีอาการและตรวจพบโดยบังเอิญโดยการทำ MRI ถ้าขนาด cyst ใหญ่อาจก่อให้เกิดอาการดังนี้ vision loss, loss of visual acuity (blurry vision) โดยจะมี bitemporal hemianopia ได้ตามตำแหน่งของ rethke's pouch ที่สามารถไปกด optic chiasm ได้ ซึ่งเข้าได้กับอาการของผู้ป่วยรายนี้ จึงอาจทำการส่ง MRI Brain หรือ hormones testing เพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัย

3. Craniopharyngioma

เนื่องจากเป็นเนื้องอกในสมองที่อยู่บริเวณ suprasellar region ซึ่งเป็นบริเวณที่สามารถไปกดทับ optic chiasm ทำให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติของ visual field แบบ bilateral hemianopia ได้ รวมถึงทำให้มีอาการอื่น ๆ เช่น บัสสาวะบ่อย ปวดศีรษะ ซึ่งพบในผู้ป่วยรายนี้ แต่อาจนึกถึงได้น้อยลงเนื่องจากเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย และพบมากในกลุ่มอายุ 5-9 ปี และมากกว่า 50 ปี

4. Meningioma

เนื่องจากเป็นเนื้องอกในสมองที่พบได้บ่อยในช่วงวัยผู้ใหญ่และพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย โดยจะเกิดขึ้นอย่างไม่ทราบสาเหตุได้ และสามารถทำให้มีอาการผิดปกติทางการมองเห็นได้ตามตำแหน่งของก้อนเนื้องอกที่อาจเกิดขึ้นที่บริเวณเยื่อหุ้มสมองส่วนใดก็ได้ รวมถึงมีการดำเนินโรคที่เป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป มีปัจจัยเสี่ยงคือค่าดัชนีมวลกายสูง อายุเข้าได้ (30-70 ปี) แต่จะหนักถึงได้น้อยเนื่องจากเป็นตำแหน่งที่พบได้ไม่บ่อย รวมถึงผู้ป่วยไม่มีอาการ neurological deficit

Laboratory investigation

8/8/65

Prolactin	49.3
FSH	0.823
LH	0.339
Estradiol	<5
TSH	1.23
FreeT3	1.78
FreeT4	0.609
Serum Cortisol	6.25
IGF-1	57.2

14/8/65

- ACTH stimulation test

ก่อนฉีด ACTH

- Serum cortisol นาฬิกาที่ 0 : 2.92 (morning cortisol)
- ACTH : 23.5

หลังฉีด ACTH

- Serum cortisol นาฬิกาที่ 20 : 9.26
- Serum cortisol นาฬิกาที่ 30 : 13.2
- Serum cortisol นาฬิกาที่ 40 : 10.8

15/8/65

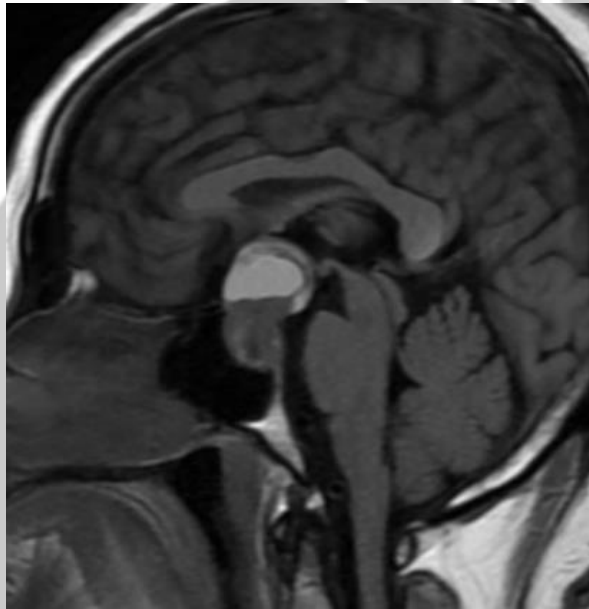
Prolactin	54.7
TSH	1.17
FreeT3	1.89
FreeT4	0.574

- Hypocortisolemia
- Hyperprolactinemia
- Hypogonadotropic hypogonadism
- Secondary hypothyroidism
- Secondary adrenal insufficiency

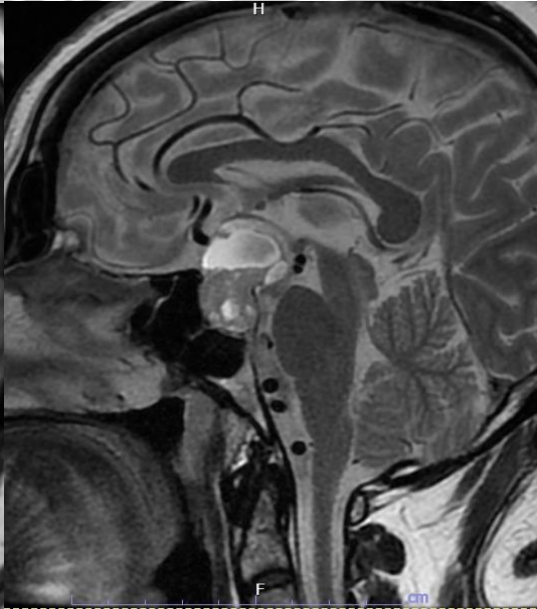
จากผลแลพบว่าผู้ป่วยภาวะ pituitary insufficiency ทำให้นึกถึง HPA axis failure หรือ pituitary apoplexy ได้มากกว่า ส่วนสาเหตุของ cushing appearance อาจจะมาจก คนไข้กินเยอะอยู่เดิม ร่วมกับได้รับ exogenous steroid (Prednisolone 7.5mg/day) มา 4 เดือน จึงทำให้นึกถึง non functioning pituitary tumor มากกว่า

Imaging

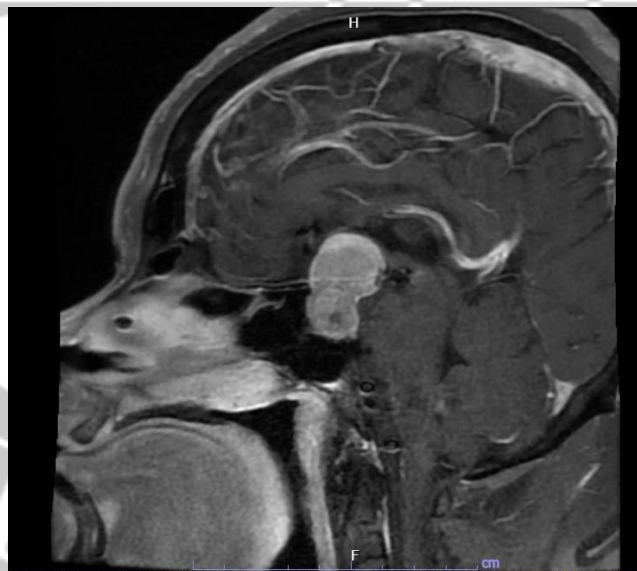
MRI Brain + pituitary with gadolinium



T1 sagittal



T2 sagittal



T1 sagittal with gadolinium

จากภาพ MRI พบลักษณะเข้าได้กับ pituitary macroadenoma ร่วมกับมีลักษณะของ internal subacute hemorrhage within sellar and suprasellar region ซึ่งอาจทำให้นึกว่าผู้ป่วยมี pituitary apoplexy แล้ว

Provisional diagnosis:

- Non functioning pituitary macroadenoma with optic chiasm compression and subacute pituitary apoplexy

Treatment

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น Non functioning pituitary macroadenoma with optic chiasm compression and subacute pituitary apoplexy การรักษา มี 2 วิธีคือการผ่าตัด ด้วยวิธี endoscopic transsphenoidal approach with tumor removal หรือ supportive treatment เนื่องจากผู้ป่วย มีประวัติ apoplexy มานานแล้ว การผ่าตัดอาจจะแค่ช่วยลดอาการปวดศีรษะ และลดความเสี่ยงจากการมีเลือดออกเพิ่มเติม

Pituitary mass

เนื้องอกต่อมใต้สมอง คือ

การเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติของเซลล์ต่อมใต้สมองทำให้เกิดเป็นเนื้องอกมีขนาดใหญ่ขึ้นมาได้ ในทางการแพทย์ โดยทั่วไปแล้วจะพบเนื้องอกชนิดนี้ประมาณ 10% ของเนื้องอกสมองทั้งหมด

ซึ่งถ้าขนาดของเนื้องอกต่อมใต้สมองมีขนาดมากกว่า 1 ซม. เราจะเรียกมันว่า แมคโครพิทูอิทารีอะดรีโนมา(Macropituitary adenoma) เนื้องอกที่ตำแหน่งนี้ ถ้าเกิน 1 ซม ถือว่า มีขนาดใหญ่มาก แต่ในทางกลับกันถ้าน้อยกว่า 1 ซม จะถูกเรียกว่า ไมโครพิทูอิทารีอะดรีโนมา (Micropituitary adenoma) เนื้องอกชนิดนี้ ส่วนใหญ่ไม่ใช่เนื้อร้าย แต่เป็นเนื้อดี ที่โตช้าครับ โดยเนื้องอกต่อมใต้สมองนั้นสามารถทำให้มีอาการได้ 2 แบบหลัก คือ 1)แบบที่เกี่ยวกับความผิดปกติของฮอร์โมน (functioning) 2) แบบที่ไม่เกี่ยวกับความผิดปกติของฮอร์โมน (non-functioning)

เมื่อเกิดเนื้องอกบริเวณต่อมใต้สมองผู้ป่วยจะมีอาการใน 2 ลักษณะ

1. อาการตามัว เป็นอาการซึ่งพบที่สุดของเนื้องอก ต่อมใต้สมอง โดยอาการตามัวจะมีลักษณะลาน สายตาแคบลง จากเส้นประสาทตาถูกเนื้องอก กดทับโดยสามารถเกิดขึ้นกับตาทั้งสองข้าง หรือ ตาข้างใดข้างหนึ่งก็ได้ โดยพบว่าลานสายตาด้านนอก จะแคบลงส่งผลให้เกิดอุบัติเหตุเดินชน ประตุ หรือขับรถเฉี่ยวชน

2. อาการทางด้านฮอร์โมน เนื่องจากต่อมใต้สมองสร้างฮอร์โมนที่ จำเป็นสำหรับการดำเนินชีวิต โดยเนื้องอกต่อมใต้สมองขึ้นจะส่งผล ต่อการสร้างฮอร์โมนได้ 2 ลักษณะ

2.1 เนื้องอกต่อมใต้สมองทำให้สร้างฮอร์โมน ลดลง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยอ่อนเพลีย เฉื่อยชา น้ำหนักขึ้น ท้องผูก ในเพศหญิง จะพบว่ารอบประจำเดือนที่ห่างผิดปกติหรือ หายไป ส่วนผู้ชายอาจมีอาการรู้สึกทางเพศ ลดลง ร่วมกับหย่อนสมรรถภาพทางเพศ ส่วนกรณีในเด็กจะพบการเจริญเติบโต ช้าตัวเตี้ย และมีพัฒนาทางเพศล่าช้า

2.2 เนื้องอกต่อมใต้สมองสร้างฮอร์โมนมากผิดปกติทำให้พบ อาการตามชนิดของฮอร์โมนที่สร้างมากผิดปกติได้ ดังนี้

2.2.1 เนื้องอกต่อมใต้สมองชนิดสร้างฮอร์โมนโปรแลคติน ทำให้ไม่มีประจำเดือน มีบุตรยาก น้ำนมไหลผิดปกติ

2.2.2 เนื้องอกต่อมใต้สมองชนิดสร้างฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต ทำให้มีใบหน้า มือ เท้าใหญ่ขึ้น หรือกรณีในเด็กจะพบ การเจริญเติบโตมากผิดปกติร่างกายสูงกว่าคนปกติ นอกจากอาการการมองเห็นและฮอร์โมนแล้ว เมื่อเมื่อเนื้องอกมีขนาดใหญ่ขึ้น ผู้ป่วยอาจมีอาการปวดศีรษะ มึนงง ความคิดอ่านช้าลง สับสน ร่วมได้

การรักษา

1. เพื่อยืนยันการวินิจฉัยแพทย์จะทำการส่งตรวจ ทางรังสี CT scan หรือ MRI สมอง ร่วมกับตรวจ ฮอร์โมนเพื่อประเมินชนิดเนื้องอกต่อมใต้สมอง

2. กรณีที่เป็นเนื้องอกต่อมใต้สมองชนิด สร้างโปรแลคติน ผู้ป่วยสามารถรับการรักษาด้วยการรับประทานยาได้ ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองได้ดี และไม่จำเป็นต้องผ่าตัด

3. กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการตามัว หรือพบความผิดปกติของฮอร์โมน ผู้ป่วยจะได้รับการ แนะนำให้รักษาด้วยการผ่าตัด ร่วมกับการรักษาด้วยยาเพื่อควบคุมระดับฮอร์โมน

การผ่าตัด

เนื้องอกต่อมใต้สมองอยู่ในตำแหน่งฐานสมอง หลังต่อโพรงจุก
ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับคำแนะนำให้รักษาด้วยการผ่าตัดผ่านทางช่องจุกด้วยการส่องกล้อง (endoscope) หรือการใช้กล้องจุลทรรศน์ช่วยผ่าตัด (microscope) อย่างไรก็ตาม บางกรณีที่เนื้องอกมีขนาดใหญ่หรือลักษณะกายภาพไม่เหมาะต่อการผ่าตัดทางช่องจุกจะถูกพิจารณา โดยวิธีผ่าตัดแบบเปิดกะโหลกศีรษะ

Cushing's syndrome

กลุ่มอาการคุชชิง (Cushing's syndrome) หมายถึงภาวะฮอร์โมนคอร์ติซอล (cortisol) สูงผิดปกติ เกิดได้จากหลายสาเหตุและนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนหลายประการ

สาเหตุ

Cushing's syndrome ส่วนใหญ่เกิดจากการได้ยาสเตียรอยด์ (steroid) ส่วนน้อยเกิดจากการสร้าง cortisol เกินเอง (endogenous Cushing's syndrome) โดยมีความชุก 40 คนต่อประชากรล้านคน มีอุบัติการณ์ 2-3 คนต่อประชากรล้านคนต่อปี พบว่าโรคนี้เกิดในผู้หญิงมากกว่าชายประมาณ 3-4 เท่า พบบ่อยในช่วงอายุ 25-50 ปี

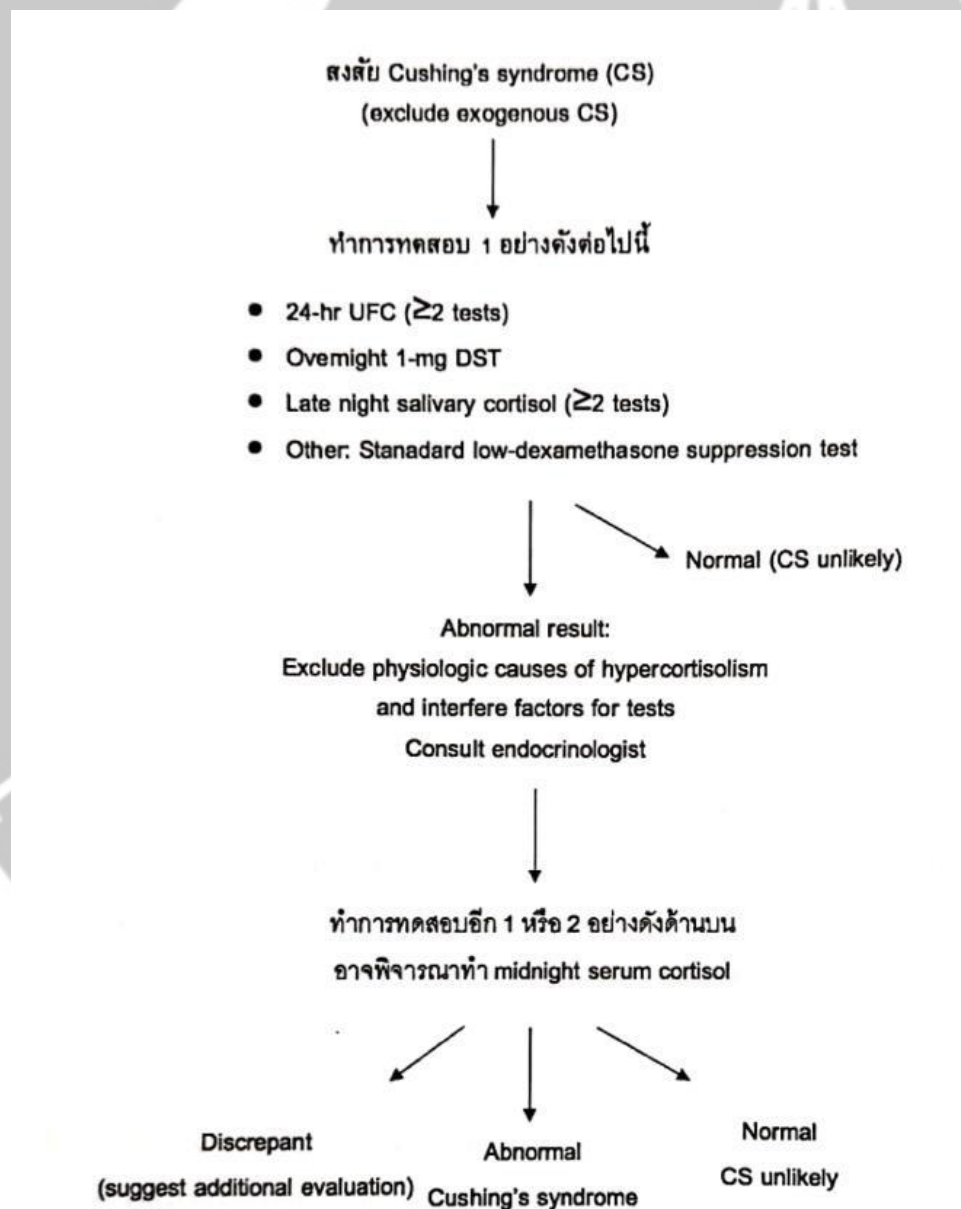
อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงที่เกิดจาก cortisol เกิน ได้แก่ น้ำหนักเพิ่ม อ้วนลงพุง หน้ากลม buffalo hump การเปลี่ยนแปลงของผิวหนัง เช่น หน้าแดง ผิบบาง เป็นจ้ำงาย รอยแตก (striae) ซึ่งมีสีม่วงและความกว้างมากกว่า 1 cm มีสิ่ว ขนดก ถ้ามีผิวสีเข้มบริเวณข้อนิ้วมือ รอยแผลเป็นและผิวหนังที่มีการเสียดสี จะบ่งบอกถึงภาวะ ACTH สูง มักพบใน ectopic ACTH syndrome ความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ความดันโลหิตสูง (โดยเฉพาะ ectopic ACTH syndrome) มักมี hypokalemic metabolic alkalosis ร่วมด้วย) บวม โรคหลอดเลือดแดงแข็ง ความผิดปกติ (glucose intolerance) ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์ เช่น ความต้องการทางเพศลดลง ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ หรือประจำเดือนขาด อาจตรวจพบลักษณะ virilization ซึ่งบ่งบอกว่า มี androgen เกิน ความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น หงุดหงิด อารมณ์แปรปรวน ซึมเศร้า มีความผิดปกติของ cognition ความผิดปกติทางระบบโลหิตและภูมิคุ้มกัน เช่น มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาว และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือด เช่น deep vein thrombosis และ pulmonary embolism

นอกจากนี้ยังมีอาการที่เกิดจากก้อนเนื้อออกกตเบียดอวัยวะข้างเคียง เช่น ถ้าเป็นก้อนที่ต่อมใต้สมอง อาจมีอาการตามัว ลานสายตาผิดปกติ เห็นภาพซ้อน ปวดศีรษะ น้ำไขสันหลังรั่วทางจมูก เป็นต้น ถ้าเป็นก้อนที่ต่อมหมวกไตขนาดใหญ่ อาจมีอาการปวดท้อง หรือคลำก้อนได้

การวินิจฉัย

กลุ่มผู้ป่วยที่ควรคำนึงถึง Cushing's syndrome ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับกลุ่มอาการนี้ ผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง ภาวะกระดูกพรุน และเบาหวานตั้งแต่อายุน้อย และผู้ป่วยที่มี adrenal incidentaloma โดยขั้นตอนการวินิจฉัยมีดังต่อไปนี้



การตรวจแยก exogenous กับ endogenous Cushing's syndrome

เนื่องจากผู้ป่วย Cushing's syndrome ที่เกิดจากการได้ยาสเตียรอยด์พบได้บ่อย จึงควรตรวจเพื่อแยกว่าผู้ป่วยเป็น exogenous หรือ endogenous Cushing's syndrome โดยตรวจ morning cortisol หลังจากหยุดยากลุ่มสเตียรอยด์ 3-5 วัน(ขึ้นกับระยะครึ่งชีวิตของสเตียรอยด์ชนิดนั้น) ถ้าค่า morning cortisol ต่ำ บ่งว่าเป็น exogenous Cushing's syndrome

การตรวจยืนยัน Cushing's syndrome

เมื่อตัดภาวะ exogenous Cushing's syndrome ได้ จะมีการทดสอบหลายวิธีเพื่อยืนยันภาวะ endogenous Cushing's syndrome ถ้าการทดสอบผิดปกติตั้งแต่ 2 วิธีขึ้นไป จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น Cushing's syndrome อย่างไรก็ตามต้องดูว่ามีข้อจำกัดในการแปลผลการตรวจที่อาจก่อให้เกิดผลบวกหรือลบลงได้หรือไม่ด้วย วิธีการยืนยันมีดังต่อไปนี้

1. 24-hour urine free cortisol (UFC)

เนื่องจาก Cushing's syndrome มีการสร้าง cortisol เกินกว่าปกติ จึงสามารถตรวจพบ free cortisol ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นได้ โดยเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ร่วมกับตรวจ urine creatinine เพื่อยืนยันว่าเก็บปัสสาวะครบ แนะนำให้ทำการเก็บอย่างน้อย 2 ครั้ง หากมีค่าสูงเกินระดับปกติถือว่าผิดปกติ การตรวจนี้อาจให้ผลบวกลงเมื่อมีปัสสาวะมากกว่าวันละ 5 ลิตร ได้รับยา carbamazepine, fenofibrate, synthetic glucocorticoid บางตัว และยาที่ยับยั้ง 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 รวมถึงภาวะ pseudo-Cushing's syndrome และภาวะอื่นที่มีผลให้เกิด hypercortisolism ได้แก่ ภาวะทุพโภชนาการ การออกกำลังกายอย่างหนัก และ hypothalamic amenorrhea เป็นต้น ดังนั้นถ้าผล UFC เป็นปกติ จะมีความน่าเชื่อถือมากกว่าผลที่ผิดปกติ ในทางตรงกันข้ามการตรวจ UFC อาจเกิดผลลบลงได้ในผู้ที่มี creatinine clearance < 60 ml/min

2. 1-mg dexamethasone suppression test (DST)

ในกลุ่มอาการ Cushing's syndrome จะไม่สามารถกดการสร้าง cortisol ได้ด้วยการให้ Dexamethasone ทำการทดสอบโดยการกินยา dexamethasone 1 mg เวลา 23.00-24.00 น. แล้วตรวจระดับ serum cortisol ในเวลา 8.00-9.00 น. ของเช้าวันถัดไป หากตรวจพบระดับ serum cortisol < 1.8 ug/dl ถือว่าตอบสนองปกติ การทดสอบนี้มีข้อจำกัดในผู้ที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์เพิ่ม metabolism ของ dexamethasone ได้แก่ phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, rifampin และ pioglitazone เป็นต้น ยาที่ลด metabolism ของ dexamethasone ได้แก่ itraconazole, ritonavir, fluoxetine และ diltiazem เป็นต้น และยาที่มีฤทธิ์เพิ่ม cortisol-binding globulin (CBG) ทำให้ cortisol สูงกว่าความเป็นจริง เช่น estrogen และ mitotane เป็นต้น นอกจากนี้ ภาวะ pseudo-Cushing's syndrome ก็อาจจะทำให้เกิดผลลบลงได้

3. Standard low-dose dexamethasone suppression test (LDDST)

การทดสอบนี้มีหลักการเดียวกับ 1-mg DST ทดสอบโดยกินยา dexamethasone 0.5 mg ทุก 6 ชั่วโมงเป็นเวลา 2 วัน (รวม 8 ครั้ง) แล้วตรวจระดับ serum cortisol ห่างจากยามื้อสุดท้ายนาน 6 ชั่วโมง บางสถาบันอาจจะตรวจที่ 2

ชั่วโมงจากยามื้อสุดท้าย หากตรวจพบระดับ serum cortisol < 1.8 ug/dl ถือว่าตอบสนองปกติ

การทดสอบนี้มีข้อจำกัดเช่นเดียวกับ 1mg DST แต่การทดสอบนี้ความจำเพาะมากกว่า 1mg DST ดังนั้นในกลุ่ม pseudo-Cushing's syndrome ที่มี UFC ที่สูงกว่าปกติควรใช้การทดสอบนี้เพื่อวินิจฉัย Cushing's syndrome สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะติดสุราเรื้อรังควรให้หยุดดื่มเหล้าอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนทำการตรวจ

4. Midnight cortisol

เนื่องจาก Cushing's syndrome มีความผิดปกติทาง circadian rhythms ของระดับ cortisol ดังนั้นระดับ serum cortisol และ free cortisol ในน้ำลายในเวลากลางคืนจะไม่ลดต่ำลงทำการทดสอบโดยเก็บ serum cortisol หรือ salivary cortisol ที่เวลา 23.00-24.00 น. หากระดับ serum cortisol ขณะหลับสูงกว่า 1.8 ug/dl ถือว่าผิดปกติ

ในการทดสอบนี้ควรให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลอย่างน้อย 48

ชั่วโมงเพื่อลดโอกาสเกิดผลบวกลวงจากภาวะเครียดที่เกิดจากการนอนโรงพยาบาล

การตรวจ salivary cortisol เป็นการตรวจที่ทำได้ง่ายเนื่องจากสามารถทำการเก็บน้ำลายที่บ้านตอน 23.00-24.00 น. แล้วนำมาส่งตรวจ จากหลายการศึกษาพบว่ามีความแม่นยำในการวินิจฉัย

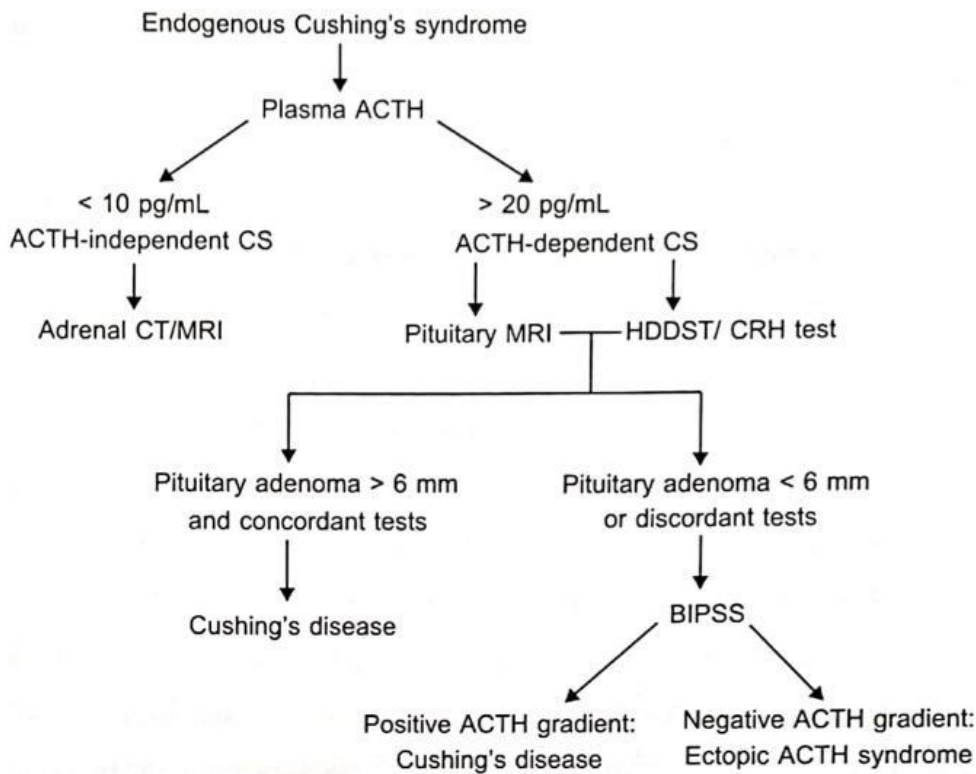
โดยค่าที่ใช้วินิจฉัยแตกต่างกันตามแต่ละวิธีที่ใช้ในการตรวจ (ในคนปกติควรต่ำกว่า 145-200 ng/dl)

ในปัจจุบันยังมีใช้ในประเทศไทยบางสถาบัน

การตรวจเพื่อหาสาเหตุของ Cushing's syndrome

มีวัตถุประสงค์เพื่อแยกว่าเป็น ACTH-dependent หรือ ACTH-independent Cushing's syndrome

มีวิธีการตรวจดังต่อไปนี้



1. การตรวจระดับ ACTH

ตรวจระดับ plasma ACTH อย่างน้อย 2 ครั้ง

โดยควรรักษาความเย็นของตัวอย่างเลือดตลอดเวลาจนถึงการปั่นแยกเลือดเพื่อให้สามารถแปลผลได้แม่นยำ หากตรวจพบระดับ plasma ACTH ต่ำกว่า 10 pg/ml จะบ่งถึงภาวะ ACTH-independent (adrenal Cushing's syndrome) แต่หากตรวจพบระดับ ACTH สูงกว่า 20 pg/ml จะบ่งถึงภาวะ ACTH-dependent แต่ไม่สามารถแยกภาวะ pituitary adenoma ออกจาก ectopic ACTH syndrome ได้ สำหรับผลตรวจที่อยู่ระหว่าง 10-20 pg/ml ถือว่าไม่สามารถสรุปได้และควรทำการตรวจซ้ำหรือตรวจด้วยวิธีอื่นแทน

2. High-dose dexamethasone suppression test (HDDST)

ผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น ACTH-producing pituitary adenoma (Cushing's disease) จะมี hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis ที่ยังสามารถตอบสนองแบบ negative feedback เมื่อได้รับยา dexamethasone ขนาดสูง ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น ectopic ACTH จะไม่ตอบสนอง การทดสอบนี้ให้ผู้ป่วยกินยา dexamethasone 2 mg ทุก 6 ชั่วโมง เป้าหมายเวลา 2 วัน(รวม 8 ครั้ง) แล้วตรวจระดับ serum cortisol ห่างจากยามื้อสุดท้ายนาน 6 ชั่วโมง หากพบระดับ cortisol ในเลือดหรือปัสสาวะลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จะถือว่าสามารถกด HPA axis ได้

3. Corticotropin-releasing hormone (CRH) test

เป็นการให้ CRH กระตุ้นการสร้าง ACTH และ cortisol พบว่าใน Cushing's disease จะมีการเพิ่มขึ้นของ ACTH มากกว่าร้อยละ 50 และ cortisol มากกว่าร้อยละ 20 และถ้า ชักการเพิ่มขึ้นของ ACTH มากกว่าร้อยละ 100 และ cortisol มากกว่าร้อยละ 50 จะสามารถแยก Cushing's disease ออกจาก ectopic ACTH syndrome ได้ อย่างไรก็ตาม CRH ยังไม่มีใช้ในประเทศไทย

4. Bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS)

เป็น goal standard ในการแยก Cushing's disease ออกจาก ectopic ACTH syndrome มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 95 แต่เนื่องจากการตรวจที่คุกคามร่างกายจึงเลือกทำเฉพาะในรายที่ pituitary magnetic resonance imagine (MRI) พบก้อนขนาดเล็กกว่า 6mm แต่บางสถาบันแนะนำให้ทำ BIPSS เมื่อก่อนเนื้องอกขนาดเล็กหรือผลการตรวจ HDDST และ CRH test มีความขัดแย้งกัน ทำโดยเก็บเลือดจากบริเวณ inferior petrosal sinus และที่ตำแหน่ง periphery ทั้ง 2 ข้าง จากนั้นทำการกระตุ้นโดยฉีด CRH (ในประเทศไทยใช้ desmopressin แทน) แล้วพิจารณาสัดส่วนของระดับ ACTH ที่ central ต่อ periphery หากสูงกว่า 2 เท่าก่อนฉีดและสูงกว่า 3 เท่าหลังฉีด จะบ่งถึง Cushing's disease

การหาตำแหน่งรอยโรคจากการตรวจทางรังสีวิทยา

1. Adrenal imaging

ควาทำการตรวจ computed tomography (CT) หรือ MRI บริเวณต่อมหมวกไต เมื่อพบว่าเป็ ACTH-independent Cushing's syndrome โดยที่ MRI อาจจะให้รายละเอียดมากกว่า CT ในกรณีที่เป็น adrenal carcinom

2. Pituitary MRI

เมื่อพบว่าเป็น ACTH-dependent Cushing's syndrome ควรตรวจ pituitary MRI ทุกราย โดย MRI มีความไวร้อยละ 60 และความจำเพาะร้อยละ 87 โดยผู้ป่วยร้อยละ 90 ที่เป็น Cushing's disease มักเป็น pituitary microadenoma (ขนาด <10 mm) โดยร้อยละ 60 ของผู้ป่วย Cushing's syndrome จะเห็นรอยโรคชัดเจนจาก MRI อย่างไรก็ตาม ในคนปกติร้อยละ 10 สามารถตรวจพบ adenoma ได้โดยที่ขนาดมักจะไม่เกิน 6 mm จากข้อมูลดังกล่าว แนะนำให้ทำ BIPSS เพื่อวินิจฉัยสาเหตุของ ACTH-dependent Cushing's syndrome ในผู้ป่วย Cushing's syndrome ที่มีก้อนขนาด <6 mm

3. การตรวจอื่นๆ

พิจารณาทำ high-definition CT หรือ MRI บริเวณช่องอก ช่องท้อง และ ช่องเชิงกราน ในกรณีที่เป็น ectopic ACTH syndrome

แนวทางการรักษา

ประกอบด้วย การรักษาภาวะ hypercortisolism การแก้ไขสาเหตุของ Cushing's syndrome และการให้ฮอร์โมนทดแทน

การรักษาภาวะ hypercortisolism

ได้แก่ การรักษาภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำใน ectopic ACTH syndrome โรคเบาหวาน และโรคกระดูกพรุน เป็นต้น

1.การแก้ไขสาเหตุของ Cushing's syndrome

1.1 สาเหตุที่ต่อมหมวกไต การทำ adrenalectomy ข้างที่ผิดปกติ มีโอกาสหายขาดสูงถึงร้อยละ 100 หากระดับ serum cortisol เวลา 9.00น. หลังผ่าตัดต่ำกว่า 1.8 ug/dl ผู้ป่วยจะเกิดภาวะ adrenal insufficiency เนื่องจากการทำงานของต่อมหมวกไตอีกข้างยังไม่ฟื้นจากการถูกต่อมหมวกไตผิดปกติกด โดยส่วนใหญ่ต้องใช้เวลาหลายเดือนกว่าจะฟื้นตัวจนปกติ สำหรับ adrenal carcinoma นั้นมีพยากรณ์โรคไม่ดี มีโอกาสแพร่กระจายสูง การรักษาอาจต้องใช้การผ่าตัดร่วมกับการให้ adrenolytic agent (mitotane) เพื่อลดระดับ cortisol นอกจากนี้ยังอาจพิจารณาการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย

1.2 สาเหตุที่ต่อมใต้สมอง การทำ transsphenoidal surgery โอกาสหายร้อยละ 70-90 สำหรับ micro adenoma และร้อยละ 50 สำหรับ macroadenoma โดยมีอัตราการเกิดซ้ำร้อยละ 25 เมื่อติดตามเป็นเวลา 10 ปี ปัจจุบันยังไม่มีข้อตกลงชัดเจนว่าจะใช้ดัชนีใดในการตัดสินใจว่าโรคสงบ สำหรับ ACTH-producing Cushing's syndrome โดยทั่วไปจะถือว่าโรคสงบเมื่อระดับ morning cortisol < 5 ug/dl หรือ UFC < 10-20 ug/day ภายใน 7วันหลังผ่าตัด ถ้าผู้ป่วยไม่หายขาดจากการผ่าตัดหรือมีการกลับเป็นซ้ำ อาจพิจารณาผ่าตัดซ้ำ หรือการให้ยา เช่น steroidogenesis inhibitors (ketoconazole, metyrapone, mitotane, etomidate), pituitary-directed medical treatment (cabergoline, pasireotide) ส่วนการฉายรังสีและการทำ bilateral adrenalectomy อาจพิจารณาเมื่อไม่สามารถควบคุมโรคแม้จะได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือการรักษาด้วยยาแล้ว

1.3 Ectopic ACTH syndrome ให้การรักษาที่ primary tumor แต่ถ้าไม่สามารถระบุ primary tumor ได้ จะพิจารณาให้ steroidogenesis inhibitors หรือทำ bilateral adrenalectomy

การให้ฮอร์โมนทดแทน

หลังผ่าตัดผู้ป่วยจะมีการขาดฮอร์โมน glucocorticoid จนเกิดภาวะ adrenal insufficiency จึงต้องให้ฮอร์โมนทดแทนในขนาด physiologic dose ได้แก่ prednisolone 5-7.5 mg ต่อวัน หรือ hydrocortisone 15-25

mg แบ่งให้ 2-3 ครั้งต่อวัน จนกว่า HPA จะฟื้นตัว ในรายที่ทำ bilateral adrenalectomy ต้องให้ฮอร์โมน mineralcorticoid ทดแทนร่วมด้วย โดยให้ fludrocortison 50-200 ug ต่อวัน วันละหนึ่งครั้งในเวลาเช้า

บรรณานุกรม

1. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet 2015;386(9996):913-27.
2. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. Lancet 1982;2(8299)646-9.
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(5):1526-40.
4. Stewart PM, Newell-Price JDC. Glucocorticoid excess. In: Solomon Melmed, Kenneth Polonsky, P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg, editors. Williams Textbook of Endocrinology. The Adrenal Cortex. 13th Ed. Elsevier; 2016. p. 507-24.

คณะผู้จัดทำ



6011670400

ณัฐกิตติ์ ฮง



6011670152

วีรยา อัญมมงคล



6011670608

อรวรรณ รัตน์ประสาทพร



FEX1050

ณัฐพร แสงมาลัย

