

ภาวะไม่มีระดู

สุพัตย์ สินะวัฒน์

หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Primary Amenorrhea

Supat Sinawat

Reproductive Biology Unit Department of Obstetrics and Gynecology, Khon Kaen University

บทนำ

พัฒนาการทางเพศ (sexual development) เป็นกระบวนการที่อาศัยการทำงานอย่างซับซ้อนร่วมกันของอวัยวะหลายอย่าง ตั้งแต่ระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) ต่อมเพศ (gonad) และอวัยวะสืบพันธุ์ (reproductive organ) สำหรับในสตรีนั้นกระบวนการเข้าสู่วัยสาว (pubertal process) เกิดขึ้นจากการที่ฮัยโปธาลามัสมีความสมบูรณ์ในการทำงานจนสามารถหลั่ง gonadotropin releasing hormone (GnRH) ออกมาได้อย่างเป็นจังหวะที่เหมาะสม ซึ่งจะไปเหนี่ยวนำให้ต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary gland) มีการหลั่ง follicle stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) ออกมาเพื่อไปออกฤทธิ์กระตุ้นให้มีการเจริญของฟองไข่ และมีการสร้างฮอร์โมนเพศ ซึ่งได้แก่ เอสโตรเจน โปรเจสเตอโรน และแอนโดรเจนจากรังไข่โดยปกติแล้วอายุเฉลี่ยที่เด็กหญิงจะเริ่มมีความสามารถในการหลั่ง เอสโตรเจนปริมาณมากจากรังไข่ได้คือประมาณ 8.5 ปี¹ การเพิ่มสูงขึ้นของระดับเอสโตรเจนในกระแสเลือดจะเหนี่ยวนำให้เกิดพัฒนาการของลักษณะทางเพศขั้นที่สอง (secondary sexual characteristics) ซึ่งได้แก่การเจริญของเต้านม (breast development) การเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วของส่วนสูง (growth spurt) และในท้ายที่สุดจะสามารถมีระดูได้เป็นครั้งแรก (menarche) อายุเฉลี่ยที่สตรีส่วนใหญ่มีระดูได้เป็นครั้งแรกคือ 12-13 ปี ซึ่งถูกควบคุมโดยปัจจัยหลายประการเช่น พันธุกรรม สิ่งแวดล้อม และน้ำหนักตัว ตลอดจนสัดส่วนของไขมันที่มีในร่างกายเป็นต้น หลังจากมีระดูมาไม่นานก็จะมีคุณสมบัติในการทำงานของรังไข่สูงสุด จนมีการตกไข่ (ovulation) เกิดขึ้นได้ ทำให้อายุขัยนั้นมีความพร้อมที่จะสืบพันธุ์ได้ จะเห็นได้

ว่าการมีระดู (menstruation) นี้เป็นเพียงขั้นตอนหนึ่งของพัฒนาการทางเพศ ดังนั้นเมื่อไม่สามารถมีระดูได้เมื่อผ่านพ้นวัยที่สมควรไปแล้ว ก็จำเป็นที่จะต้องได้รับการตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุ และให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมเพื่อช่วยให้สตรีผู้นั้นมีศักยภาพในการเจริญพันธุ์ (reproductive potentials) กลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติต่อไป

คำนิยาม (Definition) และอุบัติการณ์ (Incidence)

ภาวะไม่มีระดู (primary amenorrhea) มีนิยามที่แตกต่างกันหลายอย่างแต่โดยทั่วไปจะถือว่าสตรีผู้หนึ่งมีภาวะไม่มีระดูเมื่ออายุ 14 ปีแล้วยังไม่มีระดูและไม่มีพัฒนาการของลักษณะทางเพศขั้นที่สอง หรืออายุ 16 ปีแล้วยังไม่มีระดูโดยไม่คำนึงว่าจะมีพัฒนาการของลักษณะทางเพศขั้นที่สองหรือไม่^{2,4}

จากการศึกษาของ Marshall พบว่าในสหราชอาณาจักรนั้นร้อยละ 95 ของสตรีจะเริ่มมีระดูครั้งแรกเมื่ออายุไม่เกิน 13 ปี⁵ ในการศึกษาหลายรายงานพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะไม่มีระดูเมื่อยึดตามคำนิยามที่กล่าวไว้ข้างต้นมีค่าน้อยกว่า 1 ต่อ 1000³ โดยในรายงานของ Kaeser ที่รวบรวมผู้ป่วยนรีเวช 15,000 คน พบว่ามีภาวะไม่มีระดูร้อยละ 0.65⁶

สาเหตุของภาวะไม่มีระดู

สาเหตุที่พบได้บ่อยของภาวะไม่มีระดูได้แก่ gonadal dysgenesis, mullerian agenesis และ testicular feminization (TF) เป็นต้น อย่างไรก็ตามสามารถแบ่งสาเหตุของภาวะไม่มีระดูออกเป็น 5 ประเภทใหญ่ๆ ตามกลุ่มของอวัยวะที่เป็นต้นเหตุของภาวะดังกล่าวดังนี้

1. ความผิดปกติของฮัยโปธาลามัส ได้แก่ Kallmann's syndrome และภาวะ anorexia nervosa เป็นต้น
2. ความผิดปกติของต่อมใต้สมอง ได้แก่ ภาวะพร่องฮอรโมนจากต่อมใต้สมอง (panhypopituitarism) เนื้องอกของต่อมใต้สมอง craniopharyngioma และกลุ่มอาการ Lawrence-moon-Biedel Bardet syndrome เป็นต้น
3. ความผิดปกติของต่อมเพศ (รังไข่/อัณฑะ) ได้แก่ gonadal dysgenesis (อาจเป็น 46,XX หรือ 46,XY) กลุ่มอาการ Turner syndrome (45,X) กลุ่มอาการ Swyer's syndrome และภาวะ testicular feminization เป็นต้น
4. ความผิดปกติของต่อมหมวกไต ได้แก่ กลุ่มอาการ adrenogenital syndrome และภาวะพร่องเอนไซม์ 17 α hydroxylase เป็นต้น

5. ความผิดปกติของอวัยวะสืบพันธุ์ส่วนล่าง ได้แก่ ภาวะตีบตันของปากมดลูก (cervical stenosis), transverse vaginal septum และ imperforate hymen เป็นต้น

ในทางปฏิบัติหน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น มักแบ่งผู้ป่วยที่ประสบภาวะไม่มีระดูเป็น 4 กลุ่ม ตามข้อมูลที่ได้จากการตรวจร่างกาย เพื่อความสะดวกในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาสาเหตุที่แท้จริงต่อไป โดยมีหลักเกณฑ์ในการแบ่งผู้ป่วยตามพัฒนาการของเต้านม ซึ่งบ่งชี้ถึงระดับเอสโตรเจนที่สร้างได้จากต่อมเพศ และการตรวจพบมดลูก (presence of uterus) โดยมีการจำแนกผู้ป่วยได้เป็น 4 กลุ่มดังนี้คือ

กลุ่มที่ 1 มีการพัฒนาการของเต้านมตามปกติ แต่ไม่มีมดลูก

กลุ่มที่ 2 มีการพัฒนาการของเต้านมตามปกติ และมีมดลูก

กลุ่มที่ 3 ไม่มีการพัฒนาของเต้านม แต่มีมดลูก

กลุ่มที่ 4 ไม่มีการพัฒนาของเต้านม และไม่มดลูก

จะได้กล่าวถึงรายละเอียดของการวินิจฉัยสาเหตุ และการรักษาภาวะไม่มีระดูในแต่ละกลุ่มต่อไป

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยไม่มีระดูที่มีการพัฒนาของเต้านมตามปกติ แต่ไม่มีมดลูก

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีพัฒนาการของเต้านมที่ปกติแสดงว่ามีการทำงานประสานกันอย่างดีระหว่างฮัยโปธาลามัส ต่อมใต้สมองส่วนหน้า และต่อมเพศ จึงมีการสร้างเอสโตรเจนและเหนี่ยวนำให้มีพัฒนาการของเต้านมได้เหมือนสตรีที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์โดยทั่วไป แต่เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้ไม่มีมดลูก จึงไม่สามารถมีระดูได้ตามปกติ สาเหตุที่สำคัญของภาวะไม่มีระดูในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีสองประการ คือ ภาวะ mullerian agenesis และภาวะ testicular feminization

1. ภาวะ Mullerian agenesis

ภาวะ mullerian agenesis หรืออาจเรียกอีกชื่อหนึ่งว่ากลุ่มอาการ Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome คือภาวะที่ไม่มีการพัฒนา (agenesis) ของ mullerian duct ทำให้ไม่มีมดลูกแต่กำเนิด เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยของภาวะไม่มีระดู โดยพบเป็นอันดับสองรองจากภาวะ gonadal dysgenesis และมีอุบัติการณ์โดยทั่วไปประมาณ 1 ใน 4000 ของเด็กทารกแรกเกิดเพศหญิง ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่มดลูก ไม่มีท่อนำไข่ และไม่มีการเจริญของช่องคลอดหรืออาจมีลักษณะเป็นเพียงแฉ่งตื้นๆ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจพบว่าการเจริญของมดลูกได้โดยมักมีการเจริญไม่สมบูรณ์กล่าวคือมีลักษณะเป็นเพียง rudimentary uterus หรือ bicornuate cord ในกรณีที่มีมดลูกแม้เพียงบางส่วนเยื่อโพรงมดลูกจะมีการเจริญตอบสนองต่อเอสโตรเจนที่สร้างจากรังไข่ ทำให้มีการคั่งของเลือดระดูในโพรงมดลูก จึงอาจมีอาการปวดท้องเป็นรอบๆ ได้ ในผู้ป่วยที่มีมดลูกนี้เมื่อทำการตรวจร่างกายโดยละเอียดอาจพบว่ามีภาวะ hematometra หรือ hematocolpos ได้ ผู้ป่วยที่มีภาวะ mullerian agenesis นี้จะมีการทำงานของรังไข่ที่ปกติ ซึ่งสามารถตรวจยืนยันการทำงานของรังไข่ได้จากการวัดอุณหภูมิพื้นฐานของร่างกาย (basal body temperature) หรือการตรวจวัดระดับโปรเจสเตอโรนในกระแสเลือด ความสูงของร่างกายและลักษณะทางเพศขั้นที่สองในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะอยู่ในเกณฑ์ปกติและผลการตรวจโครโมโซมเป็น 46,XX ซึ่งช่วยในการแยกจากผู้ป่วยที่เป็น testicular feminization (ซึ่งจะมีโครโมโซมเป็น 46,XY)

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของภาวะ mullerian agenesis แต่เชื่อว่าเกิดจาก mutation ของยีนที่ควบคุมการสร้าง antimullerian hormone หรือ antimullerian hormone receptor เป็นผลให้ antimullerian hormone มีการออกฤทธิ์เพื่อยับยั้งการเจริญของ mullerian duct จึงไม่มีการพัฒนาของมดลูกในที่สุด โดยปกติแล้ว mutation ที่เป็นสาเหตุของ mullerian agenesis นี้มักเกิดขึ้นแบบ sporadic แต่ในบางกรณีอาจมี mutation ที่มีการถ่ายทอดไปสู่ลูกหลานทำให้พบภาวะนี้ในสมาชิกของครอบครัวหลายคนได้ เช่น mutation ของ galactose-1-phosphate uridyl transferase¹¹ ซึ่งมีความแตกต่างจากผู้ป่วยที่เป็น classic galactosemia อย่างไรก็ตามเชื่อว่า mullerian agenesis ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มี mutation ของ galactose-1-phosphate uridyl transferase นี้ มีสาเหตุเนื่องมาจากมีการสะสมของ galactose ในร่างกายของทารกในครรภ์ที่เป็นเพศหญิง การศึกษาในสัตว์ทดลองพบเมื่อให้ galactose ปริมาณสูงๆ แก่หนูที่กำลังตั้งครรภ์ จะมีผลให้เกิดความล่าช้าในการเปิดของช่องคลอดในลูกหนูเพศเมีย ซึ่งช่วยสนับสนุนสมมุติฐานข้างต้นที่ว่า galactose ปริมาณสูงๆ อาจก่อให้เกิดผลเสียต่อ

พัฒนาการของ mullerian duct ของทารกในครรภ์ได้² ในผู้ป่วย mullerian agenesis ที่มีความผิดปกติของ galactose metabolism นี้อาจพบว่ามีกรดลดลงของปริมาณไข่ (oocyte depletion) และอาจมีภาวะ premature ovarian failure เกิดขึ้นได้⁷

เนื่องจากในผู้ป่วย mullerian agenesis อาจตรวจพบความผิดปกติของอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วยได้บ่อย จึงควรทำการสืบค้นหาภาวะผิดปกติอื่นๆ ที่มักเกิดร่วมได้ เช่น

1. ความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะ พบได้ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วย mullerian agenesis โดยความผิดปกติที่มักพบคือ renal agenesis, pelvic kidney และ horse-shoe kidney เป็นต้น¹²

2. ความผิดปกติของกระดูก พบได้ประมาณร้อยละ 12 ของผู้ป่วย mullerian agenesis โดยส่วนใหญ่มักเป็นความผิดปกติของกระดูกสันหลัง (spine) เช่น ภาวะ spina bifida ภาวะ scoliosis และภาวะ congenital fusion ของ cervical spine (Klippel-Feil anomaly) เป็นต้น ความผิดปกติอื่นๆ ของกระดูกที่นอกเหนือไปจากกระดูกสันหลังก็อาจพบได้บ้าง เช่น ความผิดปกติของกระดูกซี่โครง หรือภาวะผิดปกติของนิ้ว เช่น syndactyly เป็นต้น⁹

3. ความผิดปกติของระบบอื่นๆ เช่น โรคหัวใจแต่กำเนิด หรือภาวะ inguinal hernia เป็นต้น

ในกรณีที่สงสัยว่าจะมีมดลูกอยู่ในอุ้งเชิงกราน ควรทำการตรวจยืนยันด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งสามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับขนาด และความสมมาตร (symmetry) ของโครงสร้างของมดลูกได้ ในกรณีที่ข้อมูลที่ได้จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงไม่แน่ชัดควรทำการตรวจยืนยันด้วย MRI ซึ่งมีความแม่นยำมากกว่า และมีความคุ้มค่า กับการตรวจด้วยวิธีส่องกล้องทางหน้าท้อง (laparoscopy) การตรวจพบมดลูกในผู้ป่วย mullerian agenesis นี้ไม่ใช่ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดเอาซากของ mullerian duct ออก ยกเว้นว่าส่วนของมดลูกที่มีอยู่ในอุ้งเชิงกรานนั้นก่อให้เกิดปัญหาตามมา เช่น มีเนื้องอกของกล้ามเนื้อมดลูก (uterine fibroid) มีภาวะ hematometra มีการไหลย้อนกลับของเลือดระยะจนเกิดภาวะ endometriosis หรือมีการเคลื่อน (herniation) ของมดลูกลงไปสู่ inguinal canal ในกรณีดังกล่าวการผ่าตัดเอาซากของ mullerian duct ที่หลงเหลืออยู่ก็เป็นสิ่งจำเป็น

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ mullerian agenesis

1. ให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยและคู่สมรสถึงโรคที่เป็นแนวทางการรักษา ตลอดจนภาวะเจริญพันธุ์ในอนาคต

2. ในผู้ป่วยที่มีช่องคลอดขนาดเล็ก ควรเริ่มต้นให้การรักษาด้วยการถ่างขยายช่องคลอดตามวิธีของ Frank¹⁰ และ Wabrek¹¹ โดยใช้แท่งแก้วขนาดเล็กๆ สอดเข้าไปในช่องคลอด

โดยในช่วงแรกให้มีทิศทางพุ่งลงและไปข้างหลังประมาณ 2 สัปดาห์ แล้วจึงเปลี่ยนแท่งแก้วเป็นขนาดใหญ่ขึ้นและสอดเข้าไปในช่องคลอดให้มีทิศทางพุ่งไปด้านบนตามแนวปกติของช่องคลอด การใส่แท่งแก้วเข้าไปในช่องคลอดนี้ควรทำทุกวัน และคว่ำเป็นเวลาอย่างน้อยครั้งละ 20 นาที และดันเข้าไปจนกระทั่งรู้สึกเจ็บ ภายในเวลา 3-4 เดือน ก็จะขยายช่องคลอดให้มีขนาดที่สามารถใช้งานได้

3. ในผู้ป่วยที่ไม่ประสงค์ที่จะทำการถ่างขยายช่องคลอด หรือไม่สามารถทนต่อความเจ็บปวดจากการรักษาด้วยวิธีถ่างขยายช่องคลอดได้ อาจให้การรักษาด้วยการผ่าตัดตามวิธีของ Vecchietti ซึ่งเป็นการใส่เครื่องดึง (traction device) โดยการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง หรือผ่านทาง laparoscopy การผ่าตัดโดยวิธีนี้ จะช่วยให้ช่องคลอดมีความยาวมากขึ้นจนสามารถร่วมเพศได้ในเวลาประมาณ 7-9 วัน¹²

4. ในผู้ป่วยที่ไม่ประสบความสำเร็จจากการรักษาด้วยวิธีการของ Frank หรือตรวจพบว่ามีมดลูกอยู่ในอุ้งเชิงกราน ควรจะได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดโดยควรจะได้รับการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง (laparotomy) เพื่อประเมิน cervical canal ถ้าพบว่าปากมดลูกไม่เจริญ (atretic cervix) ควรตัดเอามดลูกออกเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นตามมาเช่นภาวะ endometriosis¹³ แต่ถ้าปากมดลูก และ cervical canal มีลักษณะปกติ มีแต่การอุดกั้นของช่องคลอดที่เกิดจาก imperforate hymen หรือ transverse vaginal septum ก็ควรผ่าตัดทำช่องคลอดเทียม (vaginoplasty) เพื่อให้มีทางติดต่อระหว่างช่องคลอดส่วนบนและส่วนล่าง อย่างไรก็ตามถ้าพบว่าช่องคลอดส่วนใหญ่หรือทั้งหมดไม่มีการเจริญ (complete vaginal agenesis) ไม่ควรจะเก็บมดลูกเอาไว้เพราะการผ่าตัดทำช่องคลอดใหม่ (neovagina) มักไม่ประสบความสำเร็จ และอาจมีภาวะแทรกซ้อนอีกหลายประการตามมาได้²

5. ให้กำลังใจผู้ป่วยว่าเป็นผู้หญิงโดยสมบูรณ์ สามารถแต่งงาน และมีเพศสัมพันธ์ได้แม้ว่าจะไม่สามารถมีบุตรได้ตามธรรมชาติ

6. ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องการมีบุตร ก็สามารถช่วยให้สมความปรารถนาได้โดยใช้วิทยาการช่วยการเจริญพันธุ์ กล่าวคือทำการดูดเก็บไข่ (oocyte) ออกมาจากผู้ป่วยแล้วนำไปปฏิสนธิกับตัวอสุจิของสามีในห้องปฏิบัติการ จากนั้นจึงย้ายฝากตัวอ่อนที่เกิดขึ้นเข้าไปสู่โพรงมดลูกของสตรีอีกผู้หนึ่งซึ่งทำหน้าที่เป็นแม่ผู้บุญ (surrogate mother)¹⁴ จากการติดตามทารก 34 ราย ที่เกิดจากระบวนการผู้บุญ เนื่องจากมารดามีภาวะ mullerian agenesis ไม่พบว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่แตกต่างจากประชากรโดยทั่วไปแต่อย่างใด จึงค่อนข้างเป็นที่ยอมรับกันในปัจจุบันว่าการผู้บุญ (surrogacy) เป็นวิธีการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วย mullerian agenesis ที่

ต้องการมีบุตร^{2,15}

2. ภาวะดื้อต่อแอนโดรเจน (Androgen insensitivity)

ภาวะดื้อต่อแอนโดรเจน (androgen insensitivity) คือภาวะที่ผู้ป่วยมีโครโมโซมเป็น 46,XY และมีต่อมเพศเป็นอัณฑะ (testis) ซึ่งสามารถสร้างแอนโดรเจนได้ตามปกติ แต่พบว่าเนื้อเยื่อเป้าหมายของแอนโดรเจน เช่น wolffian duct และต่อมขน (hair follicle) ไม่ตอบสนองต่อแอนโดรเจน เมื่อตรวจฮอร์โมนในผู้ป่วยเหล่านี้จะพบว่ามีความเข้มข้นของ testosterone อยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือสูงกว่าระดับปกติของผู้ชาย มี metabolism และการกำจัด testosterone ออกจากร่างกายตลอดจนมีปริมาณของ 17-keto steroids ในปัสสาวะอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยเหล่านี้จะไม่ตอบสนองต่อแอนโดรเจนทั้งที่สร้างจากอัณฑะหรือให้เข้าไปเพิ่มเติมจากภายนอก จึงทำให้การพัฒนาของ wolffian duct ไปเป็นอวัยวะสืบพันธุ์เพศชายเกิดขึ้นไม่ได้ตามปกติ ในขณะที่เดียวกัน müllerian duct ก็ไม่สามารถมีการพัฒนาไปเป็นอวัยวะสืบพันธุ์เพศหญิง เนื่องจากมีการสร้าง antimüllerian hormone จากอัณฑะได้ตามปกติ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่มีมดลูก ท่อนำไข่และช่องคลอดส่วนบน ลักษณะสำคัญ 3 ประการที่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะดื้อต่อแอนโดรเจนคือ

1. ผู้ป่วยจะมีอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกเป็นแบบผู้หญิง
2. มีโครโมโซมเป็น 46,XY
3. ระดับ testosterone ในเลือดสูงขึ้นกว่าระดับปกติของผู้ชายเล็กน้อยและมีระดับ LH สูงขึ้น

ภาวะดื้อต่อแอนโดรเจนนี้เกิดจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้าง androgen receptor ซึ่งยีนชนิดนี้อยู่บนโครโมโซม X นอกจากนั้นยังพบว่าความผิดปกติของ androgen binding domain ของ androgen receptor หรือความผิดปกติในการทำงานของ androgen receptor (postreceptor defect) ก็อาจทำให้เกิดภาวะ testicular feminization ได้ การศึกษาในระยะหลังทำให้ได้ข้อมูลเพิ่มเติมว่าการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนบนแขนยาวตำแหน่งที่ 11-12 ของโครโมโซม X (Xq11-12) ซึ่งควบคุมการสร้าง androgen receptor เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถสร้าง androgen receptor ได้ จึงทำให้แอนโดรเจนไม่สามารถออกฤทธิ์ยังอวัยวะเป้าหมายต่างๆ ที่ร่างกายสร้างแอนโดรเจนได้ตามปกติ ความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้าง androgen receptor นี้ มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ ในลักษณะ x-linked recessive⁶ โดยทั่วไปจะพบอุบัติการณ์ของภาวะดื้อต่อแอนโดรเจนได้ประมาณ 1 ต่อ 20,000 ถึง 1 ต่อ 64,000 ของทารกแรกเกิดที่เป็นเพศชาย¹⁶

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่อแอนโดรเจน

1. ให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วย สามี และครอบครัวให้เข้าใจถึงโรคที่เป็นอยู่ในสมัยก่อนแพทย์มักไม่บอกผู้ป่วยว่ามีโครโมโซมเป็น 46,XY เนื่องจากผู้ป่วยมีลักษณะของร่างกายเป็นหญิง และถูกเลี้ยงดูแบบเด็กหญิงมาตลอดจึงไม่ต้องการให้เกิดผลกระทบต่อจิตใจเมื่อรู้ว่าแท้จริงแล้วมีพันธุกรรมเป็นชาย แต่ในระยะหลังนี้พบว่าผู้ป่วยต้องการทราบถึงสาเหตุที่แท้จริงของโรคเพื่อจะได้เข้าใจถึงสภาพของตนเองอย่างถ่องแท้ ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวการให้ข้อมูลที่ถูกต้องร่วมกับการให้กำลังใจน่าจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากกว่าการปิดบัง genetic sex ที่แท้จริง ในปัจจุบันมีกลุ่มผู้เชี่ยวชาญที่สามารถช่วยให้นำคำแนะนำแก่ผู้ป่วย testicular feminization ได้ โดยจัดตั้งเป็นศูนย์ให้ความช่วยเหลือนานาชาติ (international support group) หรือ ALIAS ซึ่งมีสำนักงานใหญ่อยู่ในสหราชอาณาจักร และผู้ป่วยสามารถติดต่อขอคำแนะนำได้ทาง internet โดยเข้าไปที่ <http://www.medhelp.org/www/ais/>.

2. แนะนำผู้ป่วยว่าสามารถดำรงชีวิตเป็นผู้หญิงได้ตามปกติ เพราะมีลักษณะทางเพศและอวัยวะสืบพันธุ์เป็นหญิง แม้ว่าจะมีช่องคลอดที่ตื้นและตื้นก็สามารถขยายให้ช่องคลอดมีความลึกมากพอที่จะใช้งานได้ด้วยวิธีของ Frank หรืออาจรักษาด้วยวิธีผ่าตัด เช่น ทำ skin graft vaginoplasty (McIndoe's operation) หรือทำ William's operation เป็นต้น

3. ให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและสามีตลอดจนครอบครัวว่าไม่สามารถมีประจำเดือน และไม่สามารถตั้งครรภ์ได้เนื่องจากไม่มีรังไข่และมดลูก

4. ทำการผ่าตัดเอาอัณฑะออก โดยในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นภาวะดื้อต่อแอนโดรเจนบางส่วน (incomplete androgen insensitivity) ควรทำการผ่าตัดเอาอัณฑะออกทันทีที่ได้รับการวินิจฉัย เนื่องจากถ้าปล่อยทิ้งไว้ อัณฑะอาจสร้างฮอร์โมนเพศชายออกมากระตุ้นเนื้อเยื่อเป้าหมายส่วนที่ยังพอตอบสนองได้จนทำให้เกิดภาวะบุรุษเพศ (virilization) ได้ ส่วนในกรณีของผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่อแอนโดรเจนอย่างสมบูรณ์ (complete androgen insensitivity) นั้น ควรรอให้มีอายุพ้นวัยหนุ่มสาวไปก่อน เพื่อให้มีพัฒนาการของลักษณะทางเพศขั้นที่สองเกิดขึ้นโดยสมบูรณ์ก่อนจึงค่อยตัดอัณฑะออก

5. ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเอาอัณฑะออกแล้วควรให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทน เพื่อปรับระดับฮอร์โมนให้ลักษณะทางเพศยังคงแสดงออกได้เป็นปกติต่อไป โดยทั่วไปหน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น แนะนำให้ใช้ conjugated equine estrogen ในขนาด 0.625 มิลลิกรัมต่อวัน

เพื่อประคับประคองลักษณะทางเพศชั้นที่สองของผู้ป่วย และเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้จากการขาดเอสโตรเจนเช่นโรคหลอดเลือดหัวใจ และภาวะกระดูกพรุน ในผู้ป่วย androgen insensitivity ทุกรายที่ได้รับการตัดอัณฑะออก และไม่มีข้อห้ามในการใช้เอสโตรเจน

จะเห็นได้ว่าการตรวจร่างกายเป็นขั้นตอนที่สำคัญในการได้มาซึ่งข้อมูลที่มีประโยชน์อย่างยิ่งในการวินิจฉัยแยกโรคถึงสาเหตุที่แท้จริงของภาวะไม่มีระดู ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีพัฒนาการของเต้านมที่ปกติ แต่ไม่มีมดลูกนี้ หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จะทำการส่งตรวจ karyotype ทุกราย เพื่อแยกผู้ป่วยที่มีภาวะ androgen insensitivity ออกจากผู้ป่วย mullerian agenesis เนื่องจากสาเหตุ แนวทางการรักษา และโอกาสมีบุตรของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้มีความแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยไม่มีระดูที่มีการพัฒนาของเต้านมตามปกติ และมีมดลูก

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีการพัฒนาของเต้านม และลักษณะทางเพศชั้นที่สองเป็นปกติ แสดงว่ามีการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางและรังไข่อยู่ในเกณฑ์ปกติ จึงมีการสร้างฮอร์โมนเพศทั้งเอสโตรเจนและแอนโดรเจนออกมาและไปออกฤทธิ์กระตุ้นให้มีการเจริญของเต้านม มีการเจริญเติบโตของร่างกายตลอดจนมีการเจริญของขนเพศ (sexual hair) ได้เหมือนสตรีที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ทั่วไป ความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยในกลุ่มนี้กับผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 (คือกลุ่มที่เป็น mullerian agenesis หรือ androgen insensitivity) ก็คือผู้ป่วยในกลุ่มนี้เมื่อได้รับการตรวจร่างกาย หรือการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมจะพบว่าไม่มีมดลูก อยู่ในอุ้งเชิงกราน แต่อาจมีความผิดปกติในการทำงานของเยื่อโพรงมดลูก หรือมีพยาธิสภาพที่ขวางกั้นไม่ให้เลือดระดู

ตารางที่ 1 ข้อมูลที่ใช้แยกภาวะ mullerian agenesis จากภาวะ testicular feminization^{2,3,7}

ข้อมูลที่ใช้แยก	ภาวะ Mullerian agenesis	ภาวะ Testicular feminization
• Karyotype	46, XX	46, XY
• การถ่ายทอดทางพันธุกรรม (heredity)	ไม่ทราบชัดเจน	X-linked recessive ในกรณีที่มีแม่เป็นพาหะนำโรค (carrier) มีโอกาสที่ลูกสาวจะเกิดภาวะนี้ร้อยละ 25 และโอกาสที่จะมีลูกสาวที่เป็นพาหะนำโรคร้อยละ 25
• ขนเพศ (sexual hairs)	มีลักษณะเหมือนผู้หญิงปกติ	ไม่มีหรือมีเพียงเล็กน้อย
• เต้านม (breast)	มีการเจริญและโครงสร้างของเต้านมปกติ	มีขนาดปกติ แต่หัวนม (nipple) มีขนาดเล็กและลานหัวนม (areolar) มีสีซีด
• ความสูง	เหมือนผู้หญิงปกติ	ตัวสูงเหมือนผู้ชาย แขนขายาว และมีมือและเท้าขนาดใหญ่
• ต่อมเพศ (gonad)	รังไข่	อัณฑะ
• ความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ	พบได้ประมาณร้อยละ 30-60	พบได้น้อย
• อุบัติการณ์ของเนื้องอกของต่อมเพศ (gonadal neoplasia)	เท่ากับผู้หญิงปกติ	พบมะเร็งต่อมเพศได้ถึงร้อยละ 5
• FSH	ปกติ	ปกติ
• LH	ปกติ	สูงขึ้นเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ FSH
• Testosterone	เท่าผู้หญิงปกติ	เท่ากับผู้ชายปกติ หรือสูงขึ้นเล็กน้อย
• 17-β-estradiol	เท่ากับผู้หญิงปกติ	ลดลงเล็กน้อย

(mense) ผ่านออกมาสู่อวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกได้ ผู้ป่วยในกลุ่มนี้พบได้ถึงหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยปัญหา 'ไม่มีระดู' และพบว่าประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง ส่วนสาเหตุอื่นๆ ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ ภาวะ imperforate hymen ภาวะ transverse vaginal septum ภาวะ absent vagina ภาวะ constitutional delay และภาวะที่มีความผิดปกติของมดลูก เช่น ภาวะที่มดลูกไม่มีโพรงมดลูกหรือไม่มีเยื่อโพรงมดลูก ซึ่งพบได้น้อยมาก เป็นต้น²

1. ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง (Hyperprolactinemia)

โปรแลคตินเป็นฮอร์โมนที่สร้างและหลั่งออกมาจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า และมีอวัยวะเป้าหมาย คือ ฮัยโปธาลามัส เต้านมและรังไข่ ในสภาวะปกติระดับโปรแลคตินในกระแสเลือดจะอยู่ในระดับต่ำๆ คือประมาณ 5-20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เนื่องจากถูกยับยั้งการสร้างโดย prolactin inhibitory factor (PIF) ที่หลั่งออกมาจากฮัยโปธาลามัส มีภาวะหลายอย่างที่อาจเป็นสาเหตุให้ระดับโปรแลคตินในเลือดสูงขึ้นได้ เช่น เนื้องอกของต่อมใต้สมองที่สามารถสร้างโปรแลคตินได้ (prolactinoma) หรือพยาธิสภาพอื่นๆ ของระบบประสาทส่วนกลางที่ส่งผลให้มีการสร้างและหลั่ง prolactin inhibitory factor ลดลง นอกจากนี้ฮอร์โมนและยาบางชนิดยังสามารถกระตุ้นการหลั่งโปรแลคตินได้ เมื่อระดับโปรแลคตินในเลือดสูงขึ้นจะไปรบกวนการทำงานของ hypothalamic-pituitary-ovary axis กล่าวคือ โปรแลคตินจะไปรบกวนการหลั่ง GnRH จากฮัยโปธาลามัส ทำให้ต่อมใต้สมองสร้างและหลั่ง FSH และ LH ออกมาไม่ได้ตามปกติ นอกจากนี้โปรแลคตินยังไปรบกวนการออกฤทธิ์ของ FSH และ LH ที่รังไข่ได้อีกด้วย จึงส่งผลให้ไม่มีการพัฒนาของฟองไข่ (folliculogenesis) ตามปกติ จึงไม่มีการตกไข่ และอาจเกิดความผิดปกติของระดู เช่น เกิดภาวะขาดระดู (secondary amenorrhea) หรือในบางรายอาจมีภาวะไม่มีระดูได้ ในกรณีที่ตรวจพบว่าระดับโปรแลคตินในเลือดสูง ควรทำการตรวจเพิ่มเติมเพื่อสืบค้นถึงสาเหตุ เช่น

1. ตรวจระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) เพื่อแยกภาวะพร่องฮอร์โมนที่สร้างจากต่อมธัยรอยด์ (ภาวะ hypothyroidism) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้มีระดับโปรแลคตินในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้

2. ถ่ายภาพรังสีของกะโหลกศีรษะ (skull x-ray) ในท่า cone-down view เพื่อดูความผิดปกติของ sella turcica ซึ่งอาจพบได้ในคนที่มีเนื้องอกของต่อมใต้สมอง

3. ตรวจ CT-scan หรือ MRI ของสมอง ในรายที่มีข้อมูลจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย หรือผลการตรวจ skull x-ray สงสัยว่ามีพยาธิสภาพภายในสมอง การตรวจ CT-scan หรือ MRI จะช่วยให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจนถึงตำแหน่ง ขนาด และ

ชนิดของพยาธิสภาพดังกล่าว ซึ่งมีประโยชน์ในการวางแผนการรักษาต่อไป

4. การตรวจ TRH-stimulation test เป็นวิธีการตรวจเพื่อใช้วินิจฉัยแยกระหว่างภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่เกิดจากเนื้องอกในระบบประสาทส่วนกลาง กับสาเหตุอื่นๆ ที่ไม่ใช่เนื้องอก วิธีการตรวจนี้มีได้ทำกันแพร่หลายนัก โดยปกติมักจะแนะนำให้ทำในรายที่ระดับโปรแลคตินในเลือดสูงไม่มาก คือมีค่าอยู่ระหว่าง 20-60 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร การตรวจ TRH-stimulation test ทำได้โดยการฉีด thyroid releasing hormone (TRH) ในขนาด 500 ไมโครกรัมเข้าหลอดเลือดดำ แล้วทำการวัดระดับโปรแลคตินในเลือดผู้ป่วยหลังการฉีด TRH ถ้ามีระดับโปรแลคตินในเลือดเพิ่มขึ้นจากค่าพื้นฐาน (ที่ทำการตรวจก่อนฉีด TRH) มากกว่า 3 เท่า (หรือร้อยละ 200) แสดงว่าสาเหตุของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงในผู้ป่วยดังกล่าว ไม่ได้เกิดจากเนื้องอกของระบบประสาทส่วนกลาง แต่ถ้าระดับโปรแลคตินในเลือดของผู้ป่วยหลังจากฉีด TRH เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 3 เท่าของค่าพื้นฐาน แสดงว่าน่าจะมีเนื้องอกของระบบประสาทส่วนกลางที่เป็นสาเหตุให้มีระดับโปรแลคตินในเลือดสูง แม้ว่าในบางรายก่อนเนื้องอกนั้นอาจจะมีขนาดเล็กมากจนตรวจไม่พบด้วย CT-scan ได้

5. การตรวจลานสายตา เนื่องจากผู้ป่วยที่มีเนื้องอกของต่อมใต้สมองขนาดใหญ่อาจมีการกดทับต่อเส้นประสาท optic nerve ทำให้มีความผิดปกติของลานสายตา โดยมีลักษณะเป็นแบบ bitemporal hemianopia ได้

แนวทางการรักษาภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง

1. อธิบายให้ผู้ป่วยและครอบครัวทราบถึงสาเหตุของภาวะไม่มีระดูว่าเกิดจากความผิดปกติของระดับโปรแลคตินในเลือด และให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและครอบครัวถึงภาวะที่เป็นเหตุให้มีระดับโปรแลคตินสูงขึ้น

2. ให้การรักษาตามสาเหตุที่ตรวจพบ เช่น ถ้ามีภาวะพร่องฮอร์โมนที่หลั่งจากต่อมธัยรอยด์ (ภาวะ hypothyroidism) ก็รักษาโดยการให้ thyroid hormone แต่ถ้ามีสาเหตุจากเนื้องอกของต่อมใต้สมองที่สร้างโปรแลคติน (prolactinoma) ควรให้การรักษาด้วยยาที่ลดการหลั่งโปรแลคติน เช่น bromocriptine หรือ lisuride ซึ่งการรักษาด้วยยากลุ่มนี้นอกจากจะทำให้ระดับโปรแลคตินลดลง และทำให้ผู้ป่วยสามารถกลับมาทำงานของระบบสืบพันธุ์ตามปกติจนสามารถมีระดูได้แล้ว ยังช่วยชลอการเติบโตของเนื้องอกได้อีกด้วย สำหรับผู้ป่วยที่มีเนื้องอกขนาดใหญ่ (คือเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 1 เซนติเมตร) หรือเรียกว่า macroadenoma นั้น ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่แนะนำให้รักษาด้วย bromocriptine เป็นเวลาประมาณ 1 ปีก่อนแล้วจึงทำการผ่าตัดเนื่องจากการรักษาด้วยยาก่อนการผ่าตัด

จะทำให้เนื้องอกมีขนาดเล็กลงจึงผ่าตัดได้ง่ายขึ้น อย่างไรก็ตามก็ตีในบางกรณีอาจจำเป็นต้องทำการผ่าตัดรักษาเป็นอันดับแรก เช่น กรณีที่เนื้องอกมีขนาดใหญ่ มากจนไปกดทับเส้นประสาท optic nerve ทำให้มีความผิดปกติของลานสายตาเป็นต้น ข้อควรคำนึงถึงในการพิจารณาให้ การรักษาด้วยการผ่าตัดก็คือ การผ่าตัดอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อปกติของสมองที่อยู่รอบๆ เนื้องอกได้ง่าย และการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกมาก ทำได้ไม่หมด จึงมีอัตราการกลับเป็นซ้ำค่อนข้างสูง ภายหลังการผ่าตัดจึงต้องติดตามผู้ป่วยด้วยการตรวจระดับโปรแลคติน และตรวจ CT-scan ของสมองเป็นระยะๆ ต่อไป

2. ภาวะ Transverse vaginal septum

ภาวะ transverse vaginal septum เกิดขึ้นเมื่อมีความผิดปกติในขบวนการเปลี่ยนช่องคลอดจากท่อที่มีลักษณะตันให้เป็นที่รูกลวงภายใน จึงเป็นผลให้มี septum ที่ขวางกั้นช่องคลอด และแบ่งช่องคลอดส่วนบนและส่วนล่าง ออกจากกันผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีอาการปวดท้องน้อยเป็นรอบๆ ในเวลาที่มีระดู เนื่องจากมีการคั่งของเลือดระดูในช่องคลอดส่วนบนจนเกิดภาวะ hematocolpos หรือ hematometra ขึ้น การตรวจภายในจะพบว่าช่องคลอดมีลักษณะเป็นท่อตัน ซึ่งถ้ามี hematocolpos อยู่ ส่วนยอดของช่องคลอดอาจโป่งตึง และมีสีชมพู (ซึ่งต่างจากในกรณีของ imperforate hymen ที่จะมีเยื่อพรหมจารีย์ที่โป่งตึงและเห็นเป็นสีคล้ำ เนื่องจาก hymen มีความหนาน้อยกว่า vaginal septum นั่นเอง) อาจตรวจพบว่ามีร่องรอยของเยื่อพรหมจารีย์ ที่ฉีกขาดแล้ว (hymenal remnant) แยกจากตำแหน่งที่เป็น vaginal septum ซึ่งช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะ imperforate hymen โดยทั่วไปภาวะ transverse vaginal septum นี้สามารถแบ่งได้เป็น 3 ชนิด ตามตำแหน่งของ septum ที่ปรากฏในช่องคลอด คือ ที่ส่วนบน 1/3 ส่วนกลาง 1/3 และส่วนล่าง 1/3 ของช่องคลอด การรักษา transverse vaginal septum แตกต่างจากการแก้ไขภาวะ imperforate hymen มาก เพราะผู้ป่วยที่มีภาวะ transverse vaginal septum จะต้องได้รับการตรวจประเมินอย่างละเอียดถึงตำแหน่งของ septum ก่อนจะได้รับการผ่าตัดให้มีทางติดต่อกันระหว่างช่องคลอดส่วนบนและส่วนล่างเนื่องจากการผ่าตัดแก้ไขภาวะ transverse vaginal septum นี้ อาจก่อให้เกิดอันตรายต่ออวัยวะข้างเคียง เช่น กระเพาะปัสสาวะ ท่อไต และลำไส้ตรงได้ง่าย² การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมโดยวิธี MRI จะช่วยให้อายุขัยที่ชัดเจนถึงตำแหน่งของ septum และอวัยวะอื่นๆ ที่อยู่ใกล้เคียง ซึ่งช่วยในการวางแผนการผ่าตัดตลอดจนช่วยในการผ่าตัดสามารถทำได้ง่ายขึ้นเนื่องจากรู้แนว (plan) ที่ถูกต้องซึ่งช่วยลดภาวะแทรกซ้อนในการผ่าตัดลงได้¹⁷⁻¹⁸

วิธีการผ่าตัดที่นิยมใช้เพื่อแก้ไขภาวะ transverse vaginal septum คือการทำ Jeffcoate's vaginal flap หรือ McIndoe operation ซึ่งเป็นการผ่าตัดให้มีทางติดต่อระหว่างช่องคลอดส่วนบนและส่วนล่าง โดยในวิธี Jeffcoate's vaginal flap นั้น จะเลาะและดึงผนังช่องคลอดส่วนบนลงมาและเย็บต่อเข้ากับขอบของช่องคลอดส่วนล่าง ส่วนวิธี McIndoe operation นั้น จะใช้ skin graft ปิด raw surface ที่อยู่ระหว่างช่องคลอดส่วนบนและส่วนล่างหลังจากตัดเอา septum ออกแล้ว

กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยไม่มีระดูที่ไม่มีการพัฒนาของเต้านมแต่มีมดลูก

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอวัยวะที่จำเป็นสำหรับการมีระดูคือมดลูก เยื่อบุโพรงมดลูก ปากมดลูก และช่องคลอดที่ปกติ แต่ไม่มีระดูเนื่องจากมีความผิดปกติของการสร้างและหลั่งฮอร์โมนเพศจากรังไข่ ทำให้ไม่มีระดับเอสโตรเจนมากเพียงพอที่จะกระตุ้นให้พัฒนาการของลักษณะทางเพศขั้นที่สองจึงพบว่าเต้านมไม่มีการพัฒนาไปเป็นแบบเต้านมของวัยสาวและเยื่อบุโพรงมดลูกก็ไม่ถูกกระตุ้นให้มีการเจริญและหลุดออกมาเป็นระดู ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่มีระดู ทั้งๆ ที่มีมดลูกเช่นหญิงวัยเจริญพันธุ์คนอื่นๆ

สามารถแบ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็น 2 ประเภท ตามตำแหน่งของพยาธิสภาพ คือ

1. กลุ่มที่มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง
2. กลุ่มที่มีความผิดปกติที่รังไข่ (ovarian abnormality)

I. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีความผิดปกติที่ฮัยโปธาลามัส หรือที่ต่อมใต้สมอง หรือทั้งสองส่วน ซึ่งส่งผลให้มีการหลั่ง gonadotropins คือ FSH และ LH ไม่เป็นไปตามปกติ ทำให้รังไข่ไม่ได้รับการกระตุ้นที่เหมาะสมจาก gonadotropins จึงไม่มีการเจริญของฟองไข่ (folliculogenesis) ทำให้รังไข่ไม่สามารถสร้างเอสโตรเจน โปรเจสเตอโรน และแอนโดรเจนได้ตามปกติ จึงไม่มีการเจริญของเต้านมและไม่มีการพัฒนาของลักษณะทางเพศขั้นที่สองอย่างอื่น⁴ ถ้าตรวจระดับฮอร์โมนจะพบว่ามีระดับ FSH, LH และเอสโตรเจนอยู่ในเกณฑ์ที่ต่ำกว่าสตรีวัยเจริญพันธุ์ทั่วไป จึงถือว่ามีภาวะไม่มีระดูแบบ hypogonadotropic hypogonadism สาเหตุของภาวะไม่มีระดูในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ กลุ่มอาการ Kallmann's syndrome กลุ่มอาการ empty sella syndrome เนื้องอกของระบบประสาทส่วนกลาง ภาวะพร่องการทำงานของฮัยโปธาลามัสและต่อมใต้สมอง (hypothalamic/pituitary dysfunction)⁴ และความผิดปกติในโครงสร้างของ gonadotropins เป็นต้น²

1. กลุ่มอาการ Kallmann's syndrome

กลุ่มอาการ Kallmann's syndrome หรืออาจเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า De Morsier-Gauthier syndrome³ เป็นภาวะพร่อง gonadotropins แต่กำเนิด ซึ่งเป็นผลมาจากการที่เซลล์ประสาทที่ทำหน้าที่สร้างและหลั่ง GnRH (GnRH neurons) ไม่มีการเคลื่อนย้ายจาก olfactory placode ซึ่งอยู่ในจมูก มาถึง arcuate nucleus ของฮัยโปธาลามัส ทำให้ฮัยโปธาลามัสไม่สามารถสร้างและหลั่ง GnRH ได้ ทำให้มีระดับ gonadotropins ทั้งสองชนิด คือ FSH และ LH ต่ำ จึงเกิดภาวะไม่มีประจำเดือน ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักจะมีลักษณะที่สำคัญดังนี้

1. มีความสามารถในการดมกลิ่นลดลง (hyposmia) หรือไม่สามารถดมกลิ่นได้ (anosmia) เนื่องจากมีการฝ่อของ olfactory sulci ใน rhinencephalon ซึ่งเกิดจากไม่มี migration ของ olfactory axon จาก olfactory placode ในจมูกไปสู่ตำแหน่งที่ปกติ การตรวจด้วยวิธี MRI จะพบว่า olfactory sulci ฝ่อเล็กน้อยหรืออาจไม่มีปรากฏเลย¹⁹

2. ไม่มีพัฒนาการของลักษณะทางเพศขั้นที่สอง
3. ไม่มีประจำเดือน
4. มีความผิดปกติของระบบประสาท เช่น มีการเคลื่อนไหวแบบภาพในกระจก (mirror movement) มี cerebellar ataxia หรือหูฟังไม่ได้ยิน เป็นต้น
5. มีความผิดปกติของไต
6. มีความผิดปกติของกระดูก
7. ตาบอดสี
8. มีภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ ซึ่งเป็นความผิดปกติที่พบร่วมได้บ่อยที่สุดของ

กลุ่มอาการ Kallmann's syndrome

9. มีโครโมโซมเป็น 46,XX
10. สามารถกระตุ้นให้มีไข่ตกได้โดยการให้ exogenous gonadotropins แต่ไม่สามารถกระตุ้นไข่ตกด้วย clomiphene citrate

11. ความผิดปกติอื่นๆ เช่น cryptorchidism และ mental retardation³

ในคนปกติ GnRH neuron ซึ่งมีต้นกำเนิดอยู่ใน olfactory placode จะมีการเคลื่อนย้าย (migrate) มาตามแนวของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 1 (cranial nerve I หรือ terminal nerve) ซึ่งเชื่อมระหว่างจมูกและสมองส่วนหน้า (forebrain)²⁰ โดยการกระตุ้นของโปรตีนที่มีชื่อว่า anosmin-1²¹ หากมีความผิดปกติในการสร้าง anosmin-1 ก็จะทำให้ GnRH neuron และ olfactory axon ไม่มีการเคลื่อนย้ายจาก olfactory placode เข้าสู่ตำแหน่งปกติ จึงเกิดกลุ่มอาการ Kallmann's syndrome ขึ้น

กลุ่มอาการ Kallmann's syndrome นี้ อาจเกิดขึ้นได้เอง (sporadic event) หรือเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม

(inherited event) ก็ได้ ในกรณีที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมนั้น มีการถ่ายทอดไปสู่ลูกหลานได้ 3 วิธี คือ²²

(1) X-linked mutation เป็นวิธีที่พบบ่อยที่สุด โดยพบว่าเกิดจากการ mutation ของยีนเดี่ยว (single gene mutation) มีชื่อว่า KAL gene ซึ่งอยู่บนแขนสั้นของโครโมโซม X ในตำแหน่ง Xp 22.3 โดย KAL gene นี้ จะเป็นยีนที่ทำหน้าที่ควบคุมการสร้าง anosmin-1 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ช่วยกระตุ้นให้ GnRH neuron และ olfactory axon มีการเคลื่อนย้ายเข้าสู่ตำแหน่งปกติ เมื่อมี mutation ของ KAL gene ก็จะทำให้ไม่มีการสร้าง anosmin-1 จึงไม่มีการเคลื่อนย้ายของ GnRH neuron และ olfactory axon เข้าสู่ forebrain²³⁻²⁵

ภาวะ X-linked mutation ที่เป็นสาเหตุของ Kallmann's syndrome นี้ อาจพบร่วมกับความผิดปกติอื่นๆ เช่น deletion หรือ translocation ของโครโมโซม X ซึ่งมีผลให้เกิดอาการที่เกิดจากความผิดปกติของยีนอื่นๆ ซึ่งอยู่ที่ส่วนปลายของแขนสั้นของโครโมโซม X เช่น อาจเกิดภาวะตัวเตี้ย ภาวะ ichthyosis หรือภาวะขาดเอนไซม์ sulfactase ได้เป็นต้น²

(2) Autosomal dominant

(3) Autosomal recessive

2. เนื้องอกของต่อมใต้สมอง

เนื้องอกของต่อมใต้สมองบางชนิดจะไปกดเบียด hypothalamic-pituitary vasculature ทำให้ปริมาณของ prolactin inhibitory factor (PIF) ที่หลังจากฮัยโปธาลามัสมาอย่างต่อเนื่องมีระดับลดลง จึงเป็นผลให้ระดับของโปรแลคตินในเลือดสูงขึ้น ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีระดับของ gonadotropins ลดลงเนื่องจากโปรแลคตินระดับสูงๆ จะไปยับยั้งการหลั่ง GnRH จากฮัยโปธาลามัสทำให้เกิดภาวะ hypogonadotropic amenorrhea ได้ แต่ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยมักจะมีภาวะขาดระดูมากกว่าจะเกิดภาวะไม่มีประจำเดือนในผู้ป่วย amenorrhea ที่ตรวจพบว่าระดับ FSH สูง แต่มีระดับ LH ปกติหรือต่ำร่วมกับตรวจพบว่ามีระดับของ α -subunit ของ gonadotropins เพิ่มสูงขึ้นและมีก้อนที่ต่อมใต้สมอง ควรนึกถึงเนื้องอกของต่อมใต้สมองชนิดที่สามารถสร้าง และหลั่ง gonadotropin ได้ซึ่งเรียกว่า gonadotroph adenoma²

ประมาณร้อยละ 2-4 ของเนื้องอกของต่อมใต้สมองที่พบในสตรีที่มีภาวะไม่มีประจำเดือนจะเป็นเนื้องอกชนิด craniopharyngioma ซึ่งเป็น nonfunctional benign cystic tumor และประกอบด้วย embryonic hypophyseal duct (หรือ Rathke's pouch) โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีเนื้องอกชนิดนี้จะมีอาการเกิดขึ้นเร็ว จึงมักได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่วัยเด็ก โดยผู้ป่วยมักมีอาการต่าง ๆ ดังนี้ คือ

1. เข้าสู่วัยสาวช้ากว่าปกติ
2. มีการเจริญเติบโตช้า และรูปร่างเตี้ย

3. ไม่มีระดู
4. อาจมีอาการของภาวะขาดฮอร์โมนอื่น ๆ ที่สร้างจากต่อมใต้สมองได้
5. มีความผิดปกติของการมองเห็น (chiasmal syndrome)
6. เต้านมไม่เจริญ และอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกเป็นแบบวัยเด็ก

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วย craniopharyngioma จะพบว่ามียกระดับ FSH และ LH ที่ปกติ หรือต่ำ และอาจตรวจพบความผิดปกติของลานสายตาได้⁷

การวินิจฉัยเนื้องอกของต่อมใต้สมองจะทำได้โดยการถ่ายภาพรังสีของกระดูกสันหลัง โดยทำที่เฉพาะสมคือ cone-down view ซึ่งจะช่วยให้เห็นความผิดปกติของ sella turcica ได้ดี เช่น อาจพบว่ามี abnormal calcification หรือพบว่ามี erosion หรือ double floor ของ sella turcica ซึ่งชวนให้คิดถึงเนื้องอกของต่อมใต้สมอง การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่มีประสิทธิภาพสูงเช่น CT-scan และ MRI จะช่วยให้ สามารถวินิจฉัยเนื้องอกของต่อมใต้สมองได้แม่นยำยิ่งขึ้น สำหรับการรักษาเนื้องอกเหล่านี้ขึ้นอยู่กับชนิดและตำแหน่งตลอดจนขนาดของเนื้องอก ซึ่งควรจะให้ปรึกษาศัลยแพทย์ระบบประสาทเพื่อจะได้ร่วมให้การดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสมต่อไป

II. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของต่อมเพศ (Gonadal abnormality)

ความผิดปกติของต่อมเพศ จะทำให้ต่อมเพศไม่สามารถสร้างฮอร์โมนเพศได้ตามปกติ จึงทำให้ผู้ป่วยไม่มีพัฒนาการของลักษณะทางเพศขั้นที่สอง และไม่สามารถมีระดูได้ ทั้งๆ ที่มีมดลูกและอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกที่ปกติ การที่ฮอร์โมนเพศอยู่ในระดับต่ำ จึงทำให้ขาด negative feedback ไปยับยั้งการสร้างและหลั่ง gonadotropin จากต่อมใต้สมอง ทำให้มีระดับ gonadotropin สูงในขณะที่มีเอสโตรเจนต่ำ จึงจัดว่าเป็นภาวะไม่มีระดูแบบ hypergonadotropic hypogonadism ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของต่อมเพศนี้อาจจะแสดงออกในรูปภาวะไม่มีระดู ภาวะขาดระดู (secondary amenorrhea) หรือภาวะเข้าสู่วัยหมดระดูเร็วกว่าปกติ (premature menopause) ก็ได้ ขึ้นกับสาเหตุและความรุนแรงของพยาธิสภาพของต่อมเพศ

ความผิดปกติของต่อมเพศเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของภาวะไม่มีระดู โดยพบว่าร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยที่มีภาวะไม่มีระดูมีสาเหตุมาจากภาวะที่ต่อมเพศมีการเจริญอย่างผิดปกติ (gonadal dysgenesis)²

ความผิดปกติของต่อมเพศมีหลายชนิดเช่น

1. Gonadal dysgenesis
2. Gonadal agenesis

3. กลุ่มอาการ resistant ovary syndrome
4. ภาวะที่รังไข่ล้มเหลวก่อนกำหนด (premature ovarian failure)

1. ภาวะ Gonadal dysgenesis

Gonadal dysgenesis คือภาวะที่ต่อมเพศไม่มีการสร้างฮอร์โมนเพศตามปกติ ซึ่งมีสาเหตุส่วนใหญ่มาจากความผิดปกติของโครโมโซม โดยพบว่า ร้อยละ 50 มีโครโมโซมเป็น 45,X ซึ่งทำให้เกิดกลุ่มอาการ Turner syndrome และมีผู้ป่วยร้อยละ 25 มีโครโมโซมเป็นแบบ mosaics อย่างไรก็ตามพบว่ามีผู้ป่วย gonadal dysgenesis จะมีโครโมโซมที่ปกติ คือ เป็น 46,XX

ภาวะ gonadal dysgenesis สามารถแบ่งตามองค์ประกอบที่พบในต่อมเพศได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. Pure gonadal dysgenesis คือภาวะที่ต่อมเพศทั้งสองข้างฝ่อเล็ก มีสภาพเป็นเพียง streak gonad ซึ่งไม่มีเซลล์สืบพันธุ์อยู่ภายใน
2. Mixed gonadal dysgenesis คือภาวะที่ต่อมเพศข้างหนึ่งมีสภาพเป็น streak gonad ในขณะที่ต่อมเพศที่เหลืออยู่อีกข้างหนึ่งมีเนื้อเยื่อของอัณฑะ (testicular tissue) ปรากฏอยู่ เมื่อพิจารณาตามโครโมโซมของผู้ป่วยสามารถแบ่งภาวะ gonadal dysgenesis ออกได้เป็น 4 กลุ่มคือ

1. 45,X
2. Mosaicism
3. 46,XX
4. 46,XY

การที่ฟองไข่ (follicles) ซึ่งอยู่ในรังไข่จะมีการคงอยู่และเจริญต่อไปได้ตามปกติ นั้นจะต้องมีโครโมโซม X ทั้ง 2 อันที่มีโครงสร้างและการทำงานที่ปกติ การขาดหายไปของส่วนใดส่วนหนึ่งของโครโมโซม X หรือการทำงานที่ไม่เป็นปกติของยีนที่อยู่บนโครโมโซม X จะทำให้ฟองไข่มีการเสื่อมสลายไปอย่างรวดเร็ว ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ gonadal dysgenesis แต่ตรวจพบว่ามีโครโมโซมปกติ (46,XX) น่าจะมีสาเหตุเนื่องมาจากการทำงานที่ไม่เป็นปกติของยีนที่อยู่บนโครโมโซม X การศึกษาโดย Powell และคณะชี้ให้เห็นว่ากลุ่มของยีนบนโครโมโซม X มีความจำเป็นต่อการทำงานของรังไข่²⁶ โดยพบว่าถ้าแขนใดแขนหนึ่งของโครโมโซม X ขาดหายไปรังไข่จะฝ่อเล็กเป็น streak gonad ในขณะที่ความสูงของร่างกายถูกควบคุมโดยยีนที่อยู่บนแขนสั้นของโครโมโซม X (Xp) ดังนั้นถ้าขาดแขนยาวของโครโมโซม X (Xq) แต่แขนสั้นปกติ จะมีภาวะรังไข่ฝ่อแต่ความสูงของร่างกายปกติ แต่ถ้ามีการขาดหายไปของแขนสั้นของโครโมโซม X (เช่น ภาวะ 46XXp-) หรือภาวะ isochromosome ของแขนยาวของโครโมโซม X (46,X, i(Xq)) จะมีทั้งภาวะรังไข่ฝ่อและตัวเตี้ย (short stature) รวมด้วย

2. ภาวะ Gonadal agenesis

Gonadal agenesis คือภาวะที่ตัวอ่อนซึ่งอยู่ในครรภ์มารดาไม่สามารถมีการสร้างต่อมเพศชั้นได้ตามปกติ ทำให้ไม่มีต่อมเพศและไม่มีการสร้างฮอร์โมนต่างๆจากต่อมเพศ สาเหตุของภาวะ gonadal agenesis มีหลายประการ เช่น การติดเชื้อไวรัสหรือความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมที่เกิดขึ้นในช่วงแรกๆของการตั้งครรภ์ มีนักวิทยาศาสตร์หลายท่านเชื่อว่าภาวะ mutation ของยีนบางชนิดที่ควบคุมพัฒนาการของต่อมเพศ อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะ gonadal agenesis ได้ แม้ว่าจะยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัดนักในปัจจุบันที่สนับสนุนสมมุติฐานนี้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีภาวะ hypergonadotropic hypogonadism และมีวัยวะสืบพันธุ์เป็นเพศหญิง² โครโมโซมอาจเป็น 46, XX หรือ 46, XY ก็ได้ ในกรณีที่มีโครโมโซมเป็น 46, XX จะมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive โดยที่มียีนซึ่งอยู่ในตำแหน่งอื่นที่นอกเหนือไปจากยีนบนโครโมโซม X มาเกี่ยวข้อง แต่ตำแหน่งที่แน่ชัดของยีนที่ทำให้เกิดภาวะ 46, XX gonadal agenesis นี้ยังไม่ได้รับการยืนยัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี growth spurt เกิดขึ้นในวัยปกติจึงมีความสูงที่ปกติ สำหรับผู้ป่วย gonadal agenesis ที่มีโครโมโซมเป็น 46,XY นั้น จะมีวัยวะสืบพันธุ์ทั้งภายในและภายนอกเป็นแบบผู้หญิง เนื่องจากไม่มีต่อมเพศจึงไม่มีการสร้าง müllerian inhibitory factor ทำให้ müllerian duct มีการพัฒนาไปเป็นมดลูกและท่อนำไข่ได้ ในขณะที่เดียวกันก็ไม่มีสารสร้างแอนโดรเจน จึงไม่มีพัฒนาการของ wolffian duct การที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ขาดทั้งแอนโดรเจนและเอสโตรเจนส่งผลให้กระดูก long bone ไม่มีการปิดของ epiphysis ตามวัยที่ปกติ จึงอาจมีความสูงมากกว่าเกณฑ์มาตรฐานของสตรีที่อยู่ในวัยเดียวกัน³

3. กลุ่มอาการ Resistant ovary syndrome หรือ Savage syndrome

กลุ่มอาการ resistant ovary syndrome เป็นภาวะที่รังไข่ไม่ตอบสนองต่อ gonadotropin ทั้ง ๆ ที่มีฟองไข่จำนวนปกติ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีระดับของ gonadotropin สูงกว่าปกติ มีการเจริญเติบโตของร่างกายและมีความสูงที่ปกติ แต่ไม่มีประจำเดือนและไม่มีหลักฐานที่บ่งชี้ว่ามีโรคของระบบภูมิคุ้มกัน (autoimmune disease) การวินิจฉัยภาวะนี้ทำได้โดยการตัดชิ้นเนื้อจากรังไข่มาตรวจ ซึ่งจะพบว่าไม่มีฟองไข่ปรากฏอยู่ และไม่มี lymphocytic infiltration ซึ่งเป็นลักษณะของ autoimmune disease เนื่องจากโอกาสที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตั้งครรภ์ ได้เองนั้นน้อยมากจึงไม่แนะนำให้ทำการตัดชิ้นเนื้อรังไข่มาเพื่อวินิจฉัย ภาวะดังกล่าวในสตรีทุกรายที่มีภาวะไม่มีประจำเดือนและมีโครโมโซมปกติแต่มี gonadotropin สูง ในกรณีที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องการมีบุตรการรักษาที่เหมาะสมคือการขอบริจาคไข่จากผู้อื่น (oocyte donation)²

4. ภาวะรังไข่ล้มเหลวก่อนวัยอันควร (Premature ovarian failure)

ภาวะ premature ovarian failure คือภาวะที่มีการผลิตจำนวนของฟองไข่เร็วกว่าวัยอันสมควร ภาวะนี้พบได้ค่อนข้างบ่อย โดยพบว่าร้อยละ 1 ของสตรีทั่วไปจะมีความล้มเหลวในการทำงานของรังไข่เกิดขึ้นก่อนอายุ 40 ปี และในผู้ป่วยที่มีภาวะไม่มีประจำเดือน จะมีความชุกของภาวะ premature ovarian failure ประมาณร้อยละ 10-28^{2,27-28} ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุแต่ในผู้ป่วยบางส่วนอาจพบความผิดปกติของโครโมโซมได้²⁹ โดยพบว่าความผิดปกติของโครโมโซมที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วย premature ovarian failure คือ 45,X และ 47,XXY นอกจากนั้นอาจพบภาวะ mosaicism และความผิดปกติทางโครงสร้างของโครโมโซมเพศได้ การตรวจด้วยวิธี fluorescence in situ hybridization (FISH) จะช่วยให้การวินิจฉัย mosaicism ที่เป็นแบบ 45,X/46,XX ได้ดียิ่งขึ้น³⁰ นอกจากภาวะ premature ovarian failure จะมีสาเหตุมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรมแล้วภาวะนี้ยังเกิดขึ้นได้จากสาเหตุอื่น ๆ เช่น การติดเชื้อ (ซึ่งได้แก่ภาวะ mumps oophoritis ที่เกิดจากเชื้อคางทูม) โรค autoimmune disease และปัจจัยทางกายภาพ เช่น การได้รับรังสีหรือเคมีบำบัดเป็นต้น ผู้ป่วยที่มี premature ovarian failure อาจจะสามารถออกไข่ได้ในรูปแบบของภาวะไม่มีประจำเดือน หรือภาวะขาดประจำเดือน ขึ้นกับสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะนี้ ความรุนแรงของพยาธิสภาพที่รังไข่ และอายุที่รังไข่เริ่มเกิดพยาธิสภาพ³

มีรายงานว่าประมาณร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยที่มีภาวะ premature ovarian failure เมื่อเวลาผ่านไประยะหนึ่ง รังไข่จะกลับมาทำงานและสร้างฮอร์โมนเพศได้อีก ดังนั้นผู้ป่วยบางส่วนจึงสามารถมีบุตรได้เองในภายหลัง การดูแลรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเหล่านี้คือการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการเพื่อแยกโรค autoimmune disease จากนั้นจึงให้ฮอร์โมนทดแทนเพื่อคงลักษณะทางเพศชั้นที่สองเอาไว้ และเพื่อลดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจ และภาวะกระดูกพรุนที่อาจเกิดขึ้นได้จากภาวะขาดเอสโตรเจน ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ต้องการมีบุตร รูปแบบของฮอร์โมนทดแทนที่หน่วยวิเทศวิทยาการเจริญพันธุ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น แนะนำให้ใช้คือยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม เพราะนอกจากจะช่วยเสริมฮอร์โมนเอสโตรเจนให้แก่ร่างกายแล้วยังมีโปรเจสเตอโรนเป็นองค์ประกอบทำให้ไม่เพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก และยังสามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้ด้วย ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องการมีบุตรการรักษาที่เหมาะสมคือการขอรับบริจาคไข่³ อย่างไรก็ตามก็มีข้อควรระวังในการเลือก ผู้บริจาคไข่ เนื่องจากมีรายงานว่าอัตราการตั้งครรภ์จะลดลง หากไข่ที่ได้รับบริจาคมาจากพี่น้อง (sibling) ของผู้ป่วยเอง³¹

การตรวจประเมินผู้ป่วยเพื่อระบุตำแหน่งของพยาธิสภาพ

เนื่องจากสาเหตุของภาวะไม่มีระดับ FSH ในผู้ป่วยที่มีมดลูก แต่ไม่มีการพัฒนาของเต้านมนี้มีหลายอย่างซึ่งแบ่งได้เป็นสองประเภทใหญ่ๆ ตามตำแหน่งของพยาธิสภาพ คือ กลุ่มที่มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง และกลุ่มที่มีความผิดปกติของรังไข่ ดังที่ได้กล่าวถึงในข้างต้น สิ่งสำคัญที่จะช่วยให้แพทย์ทำการดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมก็คือ การระบุถึงตำแหน่งของพยาธิสภาพได้อย่างถูกต้อง เนื่องจากการรักษาย่อมแตกต่างกันไปตามสาเหตุของภาวะไม่มีระดับ FSH นั้นเอง แนวทางง่ายๆ ที่หน่วยชีววิทยาการเจริญพันธุ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นใช้ในการวินิจฉัยแยกโรค ถึงสาเหตุของภาวะไม่มีระดับ FSH ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีดังนี้

1. ตรวจระดับ FSH ในกระแสเลือด: ระดับ FSH ในกระแสเลือดช่วยระบุถึงตำแหน่งของพยาธิสภาพที่เป็นสาเหตุของภาวะไม่มีระดับ FSH

โดยถ้า FSH มีค่าสูงผิดปกติ (>20 IU/L) แสดงว่ามีความผิดปกติในการทำงานของรังไข่

ถ้า FSH มีค่าปกติหรือต่ำ (<20 IU/L) แสดงว่ามีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งพยาธิสภาพอาจอยู่ที่ต่อมใต้สมองหรือฮัยโปธาลามัส หรือทั้งสองที่ก็ได้

2. ในผู้ป่วยที่มีระดับของ FSH สูงผิดปกติ ซึ่งแสดงว่าน่าจะมีพยาธิสภาพที่รังไข่นั้น ควรทำการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยถึงสาเหตุที่แน่ชัดการตรวจเพิ่มเติมที่ควรทำทุกรายคือการตรวจโครโมโซม (karyotype) เพื่อแยกโรคทางพันธุกรรม

ต่างๆ ที่เป็นสาเหตุของความล้มเหลวในการทำงานของรังไข่ ในผู้ป่วยที่อายุน้อยและต้องการมีบุตรควรพิจารณาสืบค้นเพื่อหาโรค autoimmune disease เช่นทำการตรวจ antinuclear antibody หรือ rheumatoid factor และควรทดสอบการทำงานของต่อมไร้ท่อต่างๆ เช่นต่อมธัยรอยด์และต่อมหมวกไต ซึ่งอาจพบได้ว่ามีความผิดปกติร่วมด้วย

3. ในผู้ป่วยที่ระดับของ FSH ปกติหรือต่ำ ควรนึกถึงความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง จึงควรทำการสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุที่แน่ชัดโดยการตรวจ

(1) ถ่ายภาพรังสีของกระดูกโกลนศีรษะ (skull X-ray) ในท่า cone-down view

(2) CT-scan ของสมองและศีรษะ

(3) MRI ของสมองและศีรษะ

4. ในกรณีที่ต้องการระบุตำแหน่งของพยาธิสภาพให้แน่ชัดว่าอยู่ที่ต่อมใต้สมองหรือฮัยโปธาลามัสนั้น สามารถทำได้โดยการตรวจ GnRH stimulation test ซึ่งทำได้โดยการให้ผู้ป่วยรับประทาน ethinyl estradiol ในขนาด 5-10 ไมโครกรัม ต่อวันเป็นเวลา 1 สัปดาห์ เพื่อกดการหลั่ง endogenous GnRH จากนั้นจึงทำการฉีด GnRH ในขนาด 100 ไมโครกรัมเข้าชั้นใต้ผิวหนังแล้วจึงทำการเจาะตรวจระดับ FSH และ LH ในเลือด ถ้าพบว่ามีการตอบสนองต่อ GnRH แสดงว่าต่อมใต้สมองยังมีการทำงานได้ปกติ พยาธิสภาพที่เป็นสาเหตุของภาวะไม่มีระดับ FSH น่าจะอยู่ที่ฮัยโปธาลามัส แต่ในผู้ป่วยที่แม้ให้การกระตุ้นด้วย GnRH แล้ว ก็ยังไม่สามารถทำให้ระดับของ FSH และ LH สูงขึ้นได้ก็แสดงว่ามีความผิดปกติในการทำงานของต่อมใต้สมองนั่นเอง³

ตารางที่ 2 ระดับของ FSH และ LH ในสตรีปกติและสตรีที่มีภาวะ Hypo/Hyper gonadism²

Clinical State	Serum FSH	Serum LH
Normal adult female	5-20 IU/L, with the ovulatory midcycle peak about 2 times the base level	5-20 IU/L, with the ovulatory midcycle peak about 3 times the base level
Hypogonadotropic state: Prepubertal, Hypothalamic, or Pituitary dysfunction	Less than 5 IU/L	Less than 5 IU/L
Hypergonadotropic state: Postmenopausal, Castrate, or Ovarian failure	Greater than 20 IU/L	Greater than 40 IU/L

กลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยไม่มีประจำเดือน ที่ไม่มีการพัฒนาของเต้านมและไม่มียอดลูก

ภาวะไม่มีประจำเดือนซึ่งผู้ป่วยไม่มีมดลูกและไม่มีการพัฒนาของเต้านมนั้นพบได้น้อยมาก ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีลักษณะของอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกเป็นผู้หญิง (phenotypic female) แต่มีโครโมโซมเป็น 46,XY มีระดับของ gonadotropins สูงกว่าปกติ แต่ระดับของ testosterone อยู่ในเกณฑ์ปกติของสตรีวัยเจริญพันธุ์ สาเหตุของภาวะไม่มีประจำเดือนในกลุ่มนี้อาจเกิดได้จากภาวะขาดเอนไซม์ 17 α -hydroxylase หรือ 17-20 desmolase และภาวะปราศจากต่อมเพศ (gonadism) เป็นต้น³

4.1 ภาวะขาดเอนไซม์ 17 α -hydroxylase

การขาดเอนไซม์ 17 α -hydroxylase อาจพบได้ทั้งในคนที่โครโมโซมเป็น 46,XX หรือ 46,XY การที่เอนไซม์ชนิดนี้มีความจำเป็นในขบวนการสังเคราะห์เอสโตรเจน และแอนโดรเจนจากต่อมเพศ เป็นผลให้ผู้ที่มีโครโมโซมเป็น 46,XY และขาดเอนไซม์ชนิดนี้จะมีภาวะขาดทั้งเอสโตรเจนและแอนโดรเจน จึงมีอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกเป็นแบบผู้หญิงแต่ไม่มีมดลูก และไม่มียอดลูกหรือพัฒนาการของลักษณะทางเพศขั้นที่สองอย่างอื่น ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักพบว่ามีความดันเลือดสูง และมีภาวะขาดโปตัสเซียม (hypokalemia) ร่วมด้วย ทั้งนี้เนื่องจากเอนไซม์ 17 α -hydroxylase มีบทบาทสำคัญในขบวนการสังเคราะห์ cortisol ที่ต่อมหมวกไต การขาดเอนไซม์ดังกล่าวจึงทำให้ระดับ cortisol ในเลือดลดลงทำให้ต่อมใต้สมองหลั่ง adrenocorticotrophic hormone (ACTH) มากยิ่งขึ้น จึงมีการสร้างและหลั่ง mineralocorticoid จากต่อมหมวกไตออกมามากผิดปกติ เป็นผลให้มีการคั่งของเกลือโซเดียมและน้ำในร่างกายมาก จนเกิดภาวะความดันเลือดสูง ในขณะที่เดียวกันก็มีการสูญเสียโปตัสเซียมออกจากร่างกายมากโดยการขับออกที่ไต เป็นผลให้มีระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำ

เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีต่อมเพศเป็นอวัยวะซึ่งมักจะอยู่ในช่องท้องและมีโอกาสเปลี่ยนแปลงไปเป็นเนื้องอกได้ จึงจำเป็นที่จะต้องได้รับการผ่าตัดเอาอวัยวะออกทันทีที่ได้รับการวินิจฉัย และให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเพื่อกระตุ้นให้มีการพัฒนาการของวัยสาว เมื่อมีการเจริญเติบโตของร่างกาย และมีพัฒนาการของลักษณะทางเพศขั้นที่สองเต็มที่แล้วจึงลดระดับของเอสโตรเจนลงให้เพียงพอที่จะคงลักษณะทางเพศไว้ และป้องกันการเกิดโรคหัวใจและโรคกระดูกพรุน ซึ่งขนาดที่เหมาะสมคือ conjugated equine estrogen ประมาณ 0.625-1.25 มิลลิกรัมต่อวัน และควรอธิบายให้ผู้ป่วยและครอบครัวเข้าใจว่าไม่สามารถมีบุตรตามธรรมชาติได้เนื่องจากไม่มีทั้งมดลูกและรังไข่^{3,4}

4.2 ภาวะขาดเอนไซม์ 17-20 desmolase

การขาดเอนไซม์ 17-20 desmolase จะทำให้เกิดภาวะพร่องเอสโตรเจนและแอนโดรเจน เนื่องจาก 17-20 desmolase มีความสำคัญในขบวนการสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศทาง Δ -4 pathway ดังนั้นผู้ป่วยที่มีโครโมโซมเป็น 46,XY และขาดเอนไซม์ 17-20 desmolase จะมีอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกเป็นแบบผู้หญิงแต่ไม่มีมดลูก และไม่มีการพัฒนาการของลักษณะทางเพศขั้นที่สองเมื่อเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ขาด cortisol จึงไม่มีภาวะความดันเลือดสูง แต่การให้ hCG ไม่สามารถกระตุ้นให้ผู้ป่วยมีการสร้าง testosterone ได้ตามปกติ^{4,5} ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีต่อมเพศเป็นอวัยวะซึ่งมักค้างอยู่ในช่องท้องเช่นเดียวกับกลุ่มที่ขาดเอนไซม์ 17 α -hydroxylase และควรได้รับการผ่าตัดเอาอวัยวะออกทันทีที่ได้รับการวินิจฉัย ร่วมกับการให้เอสโตรเจนทดแทน⁴

4.3 ภาวะปราศจากต่อมเพศ (Agonadism)

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีโครโมโซมเป็น 46,XY แต่มีอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกเป็นผู้หญิง เมื่อเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์จะไม่มีการพัฒนาการของเต้านมและไม่มีการประจำเดือน สาเหตุที่แน่ชัดของภาวะนี้ยังไม่ทราบแต่เชื่อว่าในขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในครรภ์มารดานั้นจะมีต่อมเพศเป็นอวัยวะซึ่งสามารถสร้าง mullerian inhibitory factor (MIF) ได้ตามปกติ จึงยับยั้งพัฒนาการของ mullerian duct ทำให้ไม่มีมดลูกและท่อนำไข่ แต่ต่อมาอวัยวะมีการฝ่อหายไปทำให้ไม่มีต่อมเพศจึงขาดทั้งแอนโดรเจนและเอสโตรเจน ทำให้อวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกมีลักษณะเป็นเพศหญิง และไม่มีการพัฒนาของเต้านมของตนเอง ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ควรได้รับการรักษาด้วยการให้เอสโตรเจนทดแทน เพื่อกระตุ้นให้มีการพัฒนาการที่สมบูรณ์ของลักษณะทางเพศขั้นที่สอง

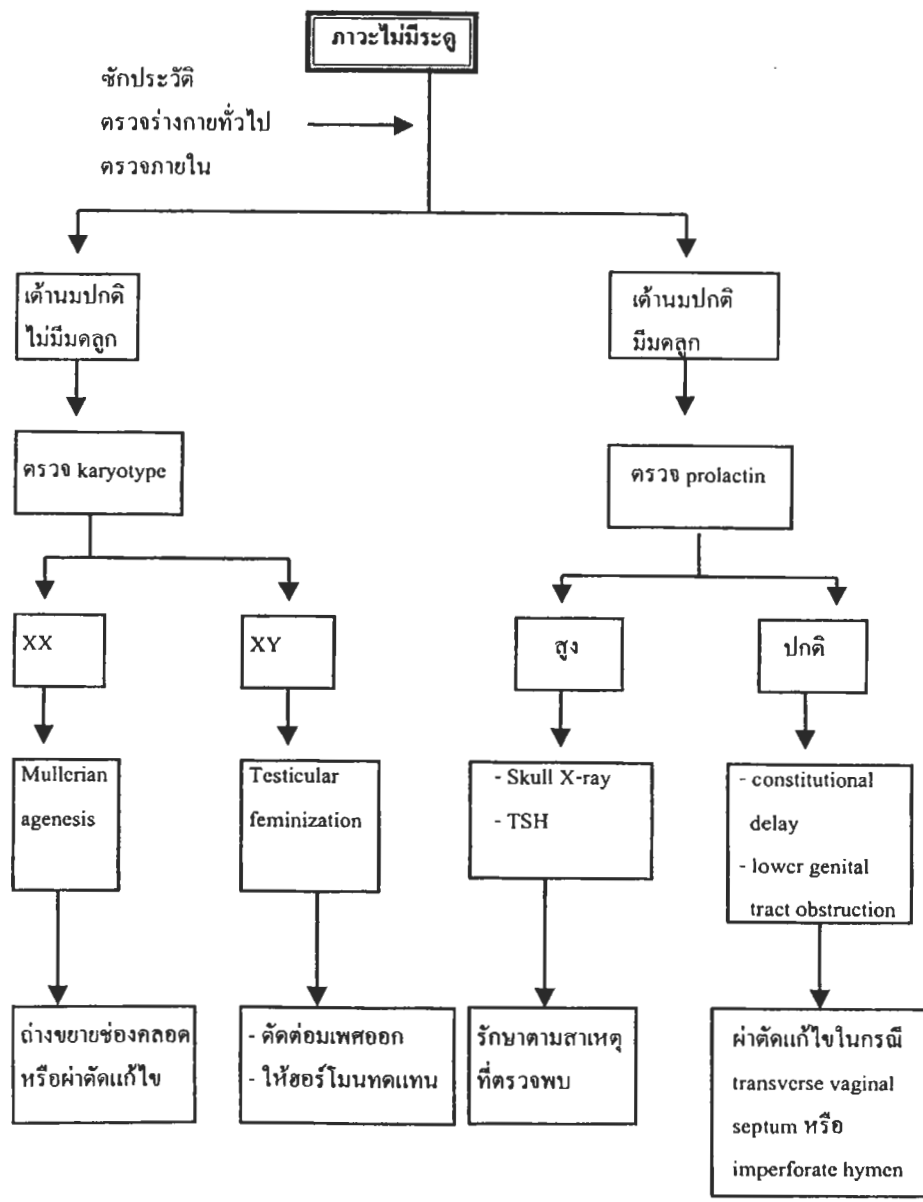
นอกจากสาเหตุทั้งสามประการที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้ว ผู้ป่วยไม่มีประจำเดือนที่ไม่มีมดลูกและไม่มีการพัฒนาการของเต้านมยังอาจเกิดได้จากสาเหตุอื่นๆ เช่น มีภาวะ mullerian agenesis ร่วมกับความผิดปกติในกระบวนการสร้างฮอร์โมนเพศ เช่น ภาวะที่รังไข่ล้มเหลว (ovarian failure) หรือภาวะที่อวัยวะสืบพันธุ์มีการหลั่ง GnRH ได้ไม่ปกติ จึงไม่สามารถกระตุ้นให้มีการสร้างเอสโตรเจนจากรังไข่ได้ตามปกติ เป็นต้น³

บทสรุป

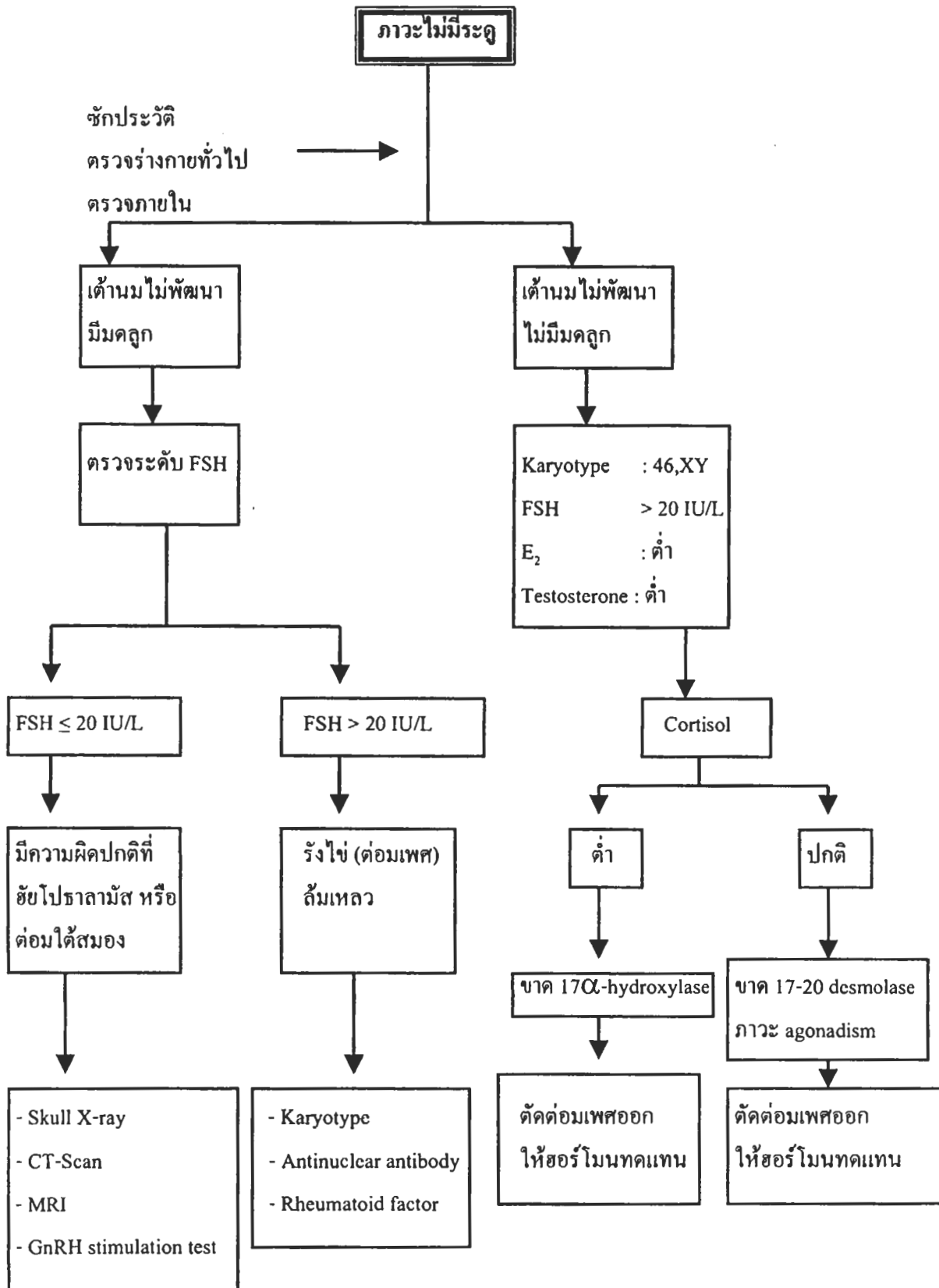
การมีประจำเดือนเป็นขั้นตอนหนึ่งในกระบวนการเปลี่ยนแปลงของร่างกายจากวัยเด็กเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ การที่สตรีผู้หนึ่งจะมีประจำเดือนได้อย่างปกตินั้นจะต้องมีการทำงานร่วมกันเป็นลำดับระหว่างระบบประสาทส่วนกลาง ต่อมเพศ มดลูก และอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอก ความผิดปกติทางโครงสร้างหรือความบกพร่องในการทำหน้าที่ของอวัยวะต่างๆ ที่กล่าวมา

แล้วแม้เพียงเล็กน้อยอาจส่งผลให้เกิดภาวะไม่มีระดูหรือมีความผิดปกติของระดูขึ้นได้ ภาวะไม่มีระดูนี้แม้ว่าจะพบได้ไม่บ่อยนัก แต่ก็มีความสำคัญทางคลินิก เนื่องจากผู้ป่วยที่ไม่มีระดูนั้นนอกจากจะมีปัญหาเกี่ยวกับการเจริญพันธุ์แล้ว บางสาเหตุของภาวะไม่มีมี ระดูยังอาจมีผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ป่วย เช่น ถ้า มีภาวะพร่องเอสโตรเจนอาจเพิ่มความเสี่ยงของภาวะกระดูกพรุนและโรคหัวใจได้ และภาวะไม่มีระดูที่เกิดจากสาเหตุบางประการยังสัมพันธ์กับการเพิ่มอุบัติการณ์ของเนื้องอกหรือมะเร็งของต่อมเพศ ซึ่งหากไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่าง ทันทีท่วงที่อาจเกิด

อันตรายต่อชีวิตของผู้ป่วยได้ ความก้าวหน้า ทางด้านอณูชีววิทยา (molecular biology) และพันธุศาสตร์ทางการแพทย์ (medical genetics) ทำให้นักวิทยาศาสตร์สามารถอธิบายสาเหตุและกลไกต่างๆ ที่เกี่ยวกับภาวะไม่มีระดูได้มากขึ้น ซึ่งยังประโยชน์แก่แพทย์ในการให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยและครอบครัว การศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเกี่ยวกับกลไกการเกิดระดูจะทำให้เราทราบถึงสาเหตุของภาวะไม่มีระดูได้ครอบคลุมยิ่งขึ้น ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการ ดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ต่อไป



รูปที่ 1 สรุปแนวทางตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุของภาวะไม่มีระดู



รูปที่ 2 สรุปแนวทางตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุของภาวะไม่มีระดู

เอกสารอ้างอิง

1. Stanhope R, Adams J, Jacobs HS, Brook CGD. Ovarian ultrasound assessment in normal children and idiopathic precocious puberty. *Arch Dis Child* 1985; 60: 116-91.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG, editors. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999: 421-85.
3. Zreik TG, Olive DL. Amenorrhea. In: Cameron IT, Fraser IS, Smith SK, editors. *Clinical disorders of the endometrium and menstrual cycle*. Oxford: Oxford University Press, 1998: 229-38.
4. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. *Novak's gynecology*. 12th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1996: 809-32.
5. Marshall WA. Growth and secondary sexual characteristics and related abnormalities. *Clin Obstet Gynecol* 1974; 1: 593-7.
6. ชีระ ทองสง, จตุพล ศรีสมบุญ, อภิชาติ โอฬารรัตนชัย, บรรณานิกิตการ, นรีเวชวิทยา (ฉบับสอบบอร์ด). ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: พี.บี. ฟอเรน นู๊คส์ เซนเตอร์, 2539 : 415-23.
7. Runnebaum B, Rabe T. Pathophysiology of the menstrual cycle. In: Runnebaum B, Rabe T, editors. *Gynecological endocrinology and reproductive medicine*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1997:187-227.
8. Imbeaud S, Faure E, Lamarre I, Matei MG, Di Clemente N, Tizard R, Carre-Eusebe D, Belville C, Tragethon L, Tonkin C. Insensitivity to anti-mullerian hormone due to a mutation in the human anti-mullerian hormone receptor. *Nat Genet* 1995; 11: 382-8.
9. Griffin JE, Edwards C, Madden JD, Harrod MJ, Wilson JD. Congenital absence of the vagina. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Ann Intern Med* 1976; 85: 224-36.
10. Frank RT. Formation of artificial vagina without operation. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 35:1053-6.
11. Wabrek AJ, Millard PR, Wilson Jr WB, Pion RJ. Creation of a neovagina by the Frank nonoperative method. *Obstet Gynecol* 1971; 37:408-13.
12. Veronikis DK, CcClure GB, Nichols DH. The Vecchiatti operation for construction of a neovagina: indications, instrumentation, and techniques. *Obstet Gynecol* 1997; 90:301-4.
13. Bates GW, Wisner WL. A technique for uterine conservation in adolescents with vaginal agenesis and a functional uterus. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 290-4.
14. Batzer FR, Corson SL, Gocial B, Daly DC, Go K, English ME. Genetic offspring in patients with vaginal agenesis: specific medical and legal issues. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1288-92.
15. Petrozza JC, Gray MR, Davis AJ, Reindollar RH. Congenital absence of the uterus and vagina is not commonly transmitted as a dominant genetic trait: outcomes of surrogate pregnancies. *Fertil Steril* 1997; 67:387-9.
16. Jagiello, G. and Atwell, J.D. Prevalence of testicular feminisation. *Lancet* 1962; 1: 329-34.
17. Markham SM, Parnley TH, Murphy AA, Hugins GR, Rock JA. Cervical agenesis combined with vaginal agenesis diagnosed by magnetic resonance imaging. *Fertil Steril* 1987; 48:143-5.
18. Reinhold C, Hricak H, Forstner R, Ascher SM, Bret PM, Meyer WR, Semelka RC. Primary amenorrhea: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1997; 203: 383-90.
19. Knorr JR, Ragland RL, Brown RS, Gelber N. Kallmann's syndrome: MR findings. *Am J Neuroradiol* 1997; 18:1395-6.
20. Quinton, R, Hasan W, Grant W, Thrasivoulou C, Quiney RE, Besser GM, Bouloux PG. Gonadotropin-releasing hormone immunoreactivity in the nasal epithelia of adults with Kallmann's syndrome and isolated hypogonadotropic hypogonadism and in the early midtrimester human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:309-14.
21. Soussi-Yanicostas N, Hardelin J-P, Arroyo-Jimenez M, Ardovin O, Legouis R, Levilliers J, Traincard F, Betton JM, Cabanice L, Petic C. Initial characterization of anosmin-I, a putative extracellular matrix protein synthesized by definite neuronal cell populations in the central nervous system. *J Cell Sci* 1996; 109:1749-57.
22. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, Geyer A, Nachtigall LB, Boepple PA, Holmes LB, Crowley Jr WF. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the hyman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4388-95.
23. Bick D, Franco B, Sherin RJ, Heye B, Pike L, Crawford J, Maddalena A, Incerti B, Pragliola A, Meitinger T, Ballabio A. Brief report: intragenic deletion of the JALIG-1 gene in Kallmann's syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1752-5.
24. Hardelin J-P, Levilliers J, Young J, Pholsena M, legouis R, Kirk J, Boulooux P, Petit C, Schaison G. Xp22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:827-31.
25. Maya-Nunez G, Zenteno JCA, A, Kofman-Alfaro S, Mendez JP. A recurrent missense mutation in the JAL gene in patients with X-linked Kallmann's syndrome. *J Clin Endocrinol metab* 1998; 83:1650-3.
26. Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, Qian C, Nelson LM, White BF. Molecular and cytogenetic studies of an X: autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994; 52:19-26.
27. Alper MM, Garner PR. Premature ovarian failure : its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985; 66 : 27-30.
28. Coulam CB, Adamsen SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67 : 604-6.
29. Dewald GW, Spurbeck JL. Sex chromosome anomalies associated with premature gonadal failure. *Seminars Reprod Endocrinol* 1983; 1 : 79-84.
30. Devi AS, Metzger DA, Luciano AA, BEnn PA. 45,X/46,XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1998; 70 : 89-93.
31. Sung L, Bustillo M, Mukherjee T, Booth G, Karstaedt A, Copperman AB. Sisters of women with premature ovarian failure may not be ideal ovum donors. *Fertil Steril* 1997; 67 : 912-6.
32. Zachmann M, Werder EA, Prader A. Two types of male pseudohermaphroditism due to 17, 20-desmolase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 ; 55 : 487-90.