Interesting case (Tyrosinemia type 1)

A 3-year and 7-month-old girl with hepatomegaly

อ.พญ. อัจฉริยา จันทร์ผ่อง

รศ.นพ. เสกสิต โอสถากุล

คณะแพทยศาสตร์ ม.สงขลานครินทร์

เด็กหญิงไทยอายุ 3 ปี 7 เดือน

อาการสำคัญ : ตับโตมา 1 เดือน

- 1 ปีก่อนมา รพ. ปวดท้องบริเวณสะดือเป็น ๆ หาย ๆ นาน 3 วัน ลักษณะปวดบิด ๆ ถ่ายเหลวเป็นน้ำ ไม่มีมูกเลือด ไม่อาเจียน ไป รพ. แพทย์ให้ยาถ่ายพยาธิ
- 6 เดือนก่อนมา รพ. ปวดท้องเช่นเดิมที่สะดือเป็นอยู่ 2 วัน ไป รพ. แพทย์บอกว่าลำไส้ติดเชื้อ ได้ยาฆ่าเชื้อ หลังจากนั้นอาการดีขึ้น
- 1 เดือนก่อนมา รพ. มีไข้ต่ำๆ ถ่ายเหลวอยู่ 2 วัน วันละ 5-6 ครั้ง เป็นน้ำปนเนื้อ ไม่มีมูกเลือด คลื่นไส้แต่ไม่อาเจียน กินได้น้อย ไป รพ. ตรวจพบว่าตับโต ได้ยาฆ่าเชื้อ อาการถ่ายเหลวดีขึ้น จึงส่งตัวมาหาสาเหตุเพิ่มเติม

ประวัติอดีต

- ไม่มีประวัติไข้เรื้อรัง ไอเรื้อรัง หรือ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด
- ไม่เคยชัก พัฒนาการปกติตามวัย
- ไม่มีประวัติโรคมะเร็ง วัณโรค หรือโรคตับเรื้อรังในครอบครัว

ตรวจร่างกาย

Good consciousness, look well, BW 14.7 kg (P50), height 103.5 cm (P97)

BT 37.2°C, HR 115/min, RR 28/min, BP 97/62 mmHg

HEENT: no pallor, no jaundice, no cervical lymphadenopathy

Heart and lungs: no abnormal finding

Abdomen: active bowel sound, soft, no tenderness, liver 10 cm BRCM, liver span 12 cm, sharp edge, no nodularity, no hepatic bruit; impalpable spleen

phalgastro.org

ตรวจร่างกาย (ต่อ)

Groins: lymph nodes 0.5-1 cm in chain on both sides

Extremities: no deformity, no pitting edema, no rash

Problem list

1. Hepatomegaly
2. History of abdominal pain and diarrhea

Differential diagnosis

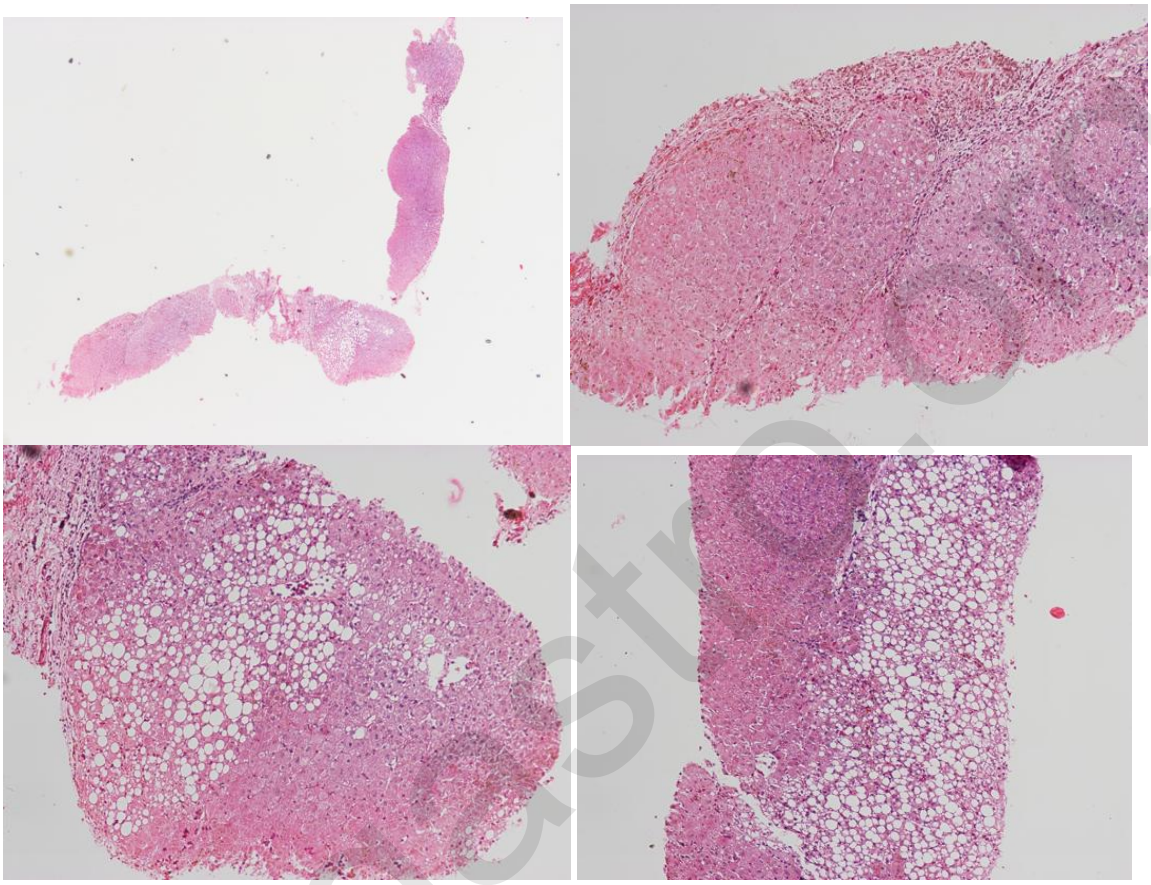
1. Chronic infection : tuberculosis, melioidosis
2. Malignancy: hepatoblastoma, lymphoma, leukemia
3. Storage diseases : glycogen, lipid

Investigations

- **CBC** : WBC 10,340/cu mm (PMN 28, E 3, L 62, M 5, atypical L 2%)
  Hct 36.3%, MCV 87.3 fL; platelets 191,000/cu mm
- **LFT** : TB 0.51, DB 0.27 mg/dL; AST 57, ALT 48, ALP 533 U/L; TP 6.7, albumin 4.4 g/dL
- **Coagulogram** : PTT 35.0 sec (control 25.9), PT 14.2 sec (control 12.2), INR 1.2
- **Blood chemistry** : BUN 9.7, Cr 0.22 mg/dL, Na 140.5, K 3.8, Cl 109, CO_2 18 mmol/L
- **LDH** 467 U/L
- **Urinalysis** : sp. gr 1.010, pH 7; negative for leucocyte, nitrite, glucose and protein;
  WBC 1-2/HPF, no RBC
- **CT abdomen** (at local hospital) : hepatomegaly with multiple nodules, heterogenous liver parenchyma, mild prominent spleen, bilateral kidney enlargement, multiple para-aortic node enlargement
- **Gastric lavage for AFB** : negative x 3 days
- **PPD test** : no induration

pthaigastro.org

Liver biopsy (13/6/56): cirrhosis with fatty change



pthaigastro.org

การวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่คิดถึง Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[1]

Laboratory workup	What to rule out
Basic profile: Full blood count, Liver function tests, fasting glucose and insulin, urea and electrolytes, coagulation, INR, iron, ferritin, uric acid	
Lipid profile	Dyslipidemia/Familial hypercholesterolemia/ Cholesterol ester storage disease
Lipoproteins	Abetalipoproteinaemia
Glucose tolerance test (OGTT), glycosylated hemoglobin	Insulin resistance/Type 2 Diabetes Mellitus (DM2)
Thyroid function tests	Hypothyroidism
Ceruloplasmin level	Wilson Disease
Viral hepatitis panel	Viral - hepatitis (HBV, HCV)
C-Reactive-Protein + consider EBV, CMV immune state profile	Acute systemic disease
Sweat test	Cystic Fybrosis
Anti-Transglutaminase IgA and total IgA	Coeliac disease
CPK	Muscular Dystrophy
Alpha-1-antitrypsin serum level	Alpha-1-antitrypsin deficiency
Serum lactate +/– amino and organic acids +/– plasma-free fatty acids +/– acyl carnitine profile	Metabolic diseases (Galactosaemia -in infants-, hereditary fructose intolerance, glycogen storage disease (Type VI and IX), others

ในผู้ป่วยรายนี้ ได้ส่งตรวจเพิ่มเติม ได้ผลดังนี้ fasting blood sugar 84, cholesterol 168, triglyceride 70, HDL 68.1 and LDL 105.4 mg/dL

เนื่องจากไม่พบสาเหตุชัดเจน จึงพิจารณาติดตามอาการทุก 6-12 เดือน

Progress note (ปี 56-58) สบายดี ไม่เหลือง กินได้ปกติ แต่มีไข้ ถ่ายเหลว ปวดท้อง ต้องนอนรพ. 1 ครั้ง

Physical examination : no hepatosplenomegaly, liver span 8 cm

LFT :

Date	TB (mg/dL)	DB (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	TP (mg/dL)	Alb (mg/dL)	ALP (U/L)	INR
10/6/56	0.27	0.51	57	48	6.7	4.4	533	1.2
7/8/56	0.26	0.81	32	31	7.3	4.7	319	
19/9/57	0.15	0.68	54	38	7.2	4.8	660	
5/3/58	0.19	0.70	40	23	7.0	4.7	813	
9/6/59	0.28	0.71	35	26	7.5	5.0	623	1.21

Plan : ติดตามอาการทุก 6-12 เดือน

thaigastro.org

อายุ 6 ปี 7 เดือน (9/6/59)

- สังเกตว่าเริ่มเดินผิดปกติ และขาอ่อนแรง ข้อมือตก น้ำหนักขึ้นน้อย และยังมีอาการปวดท้อง มักสัมพันธ์กับช่วงมีไข้ ปวดจนตัวงอ นอนบิดไปมา ไม่อาเจียน ย่าให้กินยาเคลือบกระเพาะ

Physical examination

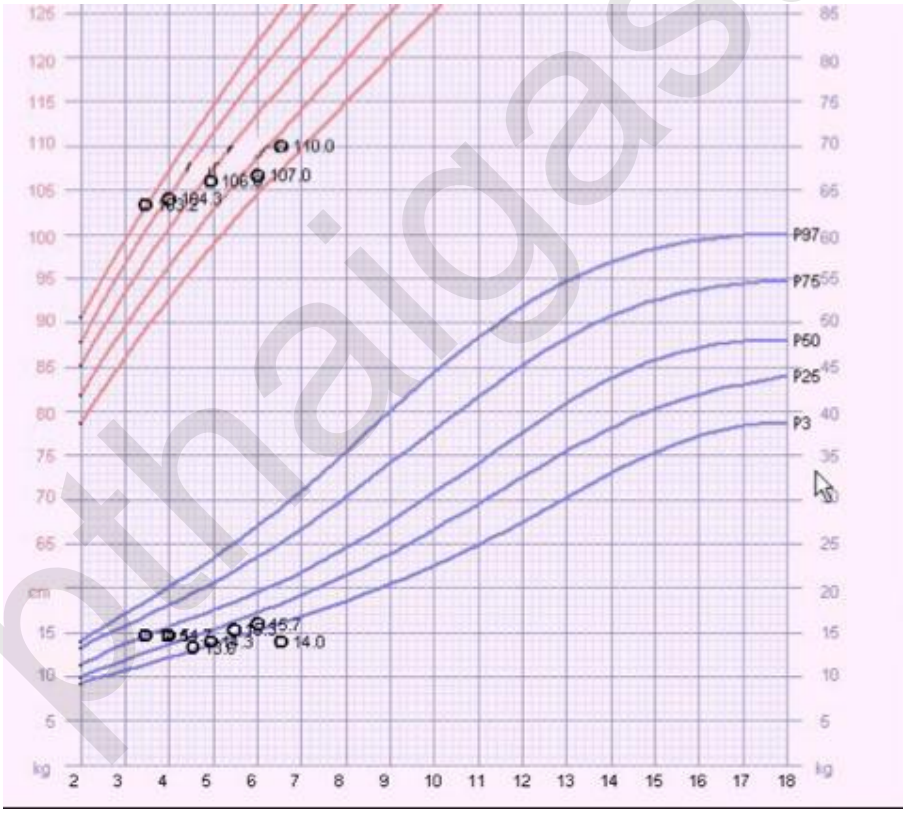
GA: alert, toe in gait

Abdomen: soft, no tenderness, liver 2 cm BRCM, liver span 9.5 cm, no splenomegaly

Limbs: genu valgus, flat feet (toe in)

Motor power grade III-IV, DTR 2+ upper limbs and 3+ lower limbs

Growth curve:



nhaigastro.org

Investigations

- **CBC** : WBC 5,740/cu mm, Hct 36.7%, platelets 219,000/cu mm
- **Blood chemistry** : BUN 14, Cr 0.26 mg/dL; Na 137.8, K 3.01, Cl 107.7, CO_2 15.5 mmol/L; Ca 9.9 and P 1.8 mg/dL
- **LFT**: TB 0.5, DB 0.26 mg/dL, AST 30, ALT 21, ALP 1,325 U/L; TP 7.1, albumin 4.5 g/dL
- **Urinalysis**: sp.gr. 1.005, pH 7.5, WBC 0-1/HPF, glucose-negative, protein-negative

X-ray of knee : normal alignment, minimal diffuse osteopenia, irregular physeal widening with fraying and splaying of metaphysis of distal femur and proximal tibia and widened metaphysis of proximal fibula.

https://pedgastro.org

X-ray of wrist : normal alignment, diffuse osteopenia, irregular physeal widening with fraying and splaying of metaphysis of distal radius and ulna

- Urine calcium < 0.8 mg/dL, urine creatinine 7.9 mg/dL
- Serum / urine phosphate 2.6 / 48.5 mg/dL, serum / urine creatinine 0.17 / 14.85 mg/dL
- Tubular reabsorption of phosphate (TRP) : 78.7%

Problem list:

1. Hepatomegaly (fatty liver with cirrhosis)
2. Distal renal tubular acidosis
3. Hypophosphatemic rickets
4. Failure to thrive
5. History of abdominal pain and diarrhea

phaigastro.org

Differential diagnosis ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับร่วมกับไต

1. Tyrosinemia type 1
2. Ductal plate malformation / fibrocystic diseases : congenital hepatic fibrosis, ARPKD
3. Alagille syndrome
4. Arthrogryposis-renal tubular dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome

โดยแต่ละกลุ่มโรคจะมีลักษณะเฉพาะที่แตกต่างกัน ในรายนี้คิดถึง tyrosinemia type 1 มากที่สุด เนื่องจากพบว่ามี fatty liver with cirrhosis, failure to thrive และ distal renal tubular acidosis จึงส่งตรวจเพิ่มเติมพบว่า alpha-fetoprotein (AFP) สูง (333.8 ng/mL) ร่วมกับผล Tandem mass spectrometry analysis พบ tyrosine 355.1 umol/L (N 31.2-171.3) และ succinylacetone 2.0 umol/L (N 0.24-0.59) จึงเข้าได้กับ tyrosinemia type 1 มากที่สุด

Management

1. On a low tyrosine and low phenylalanine diet
2. Correct metabolic disturbance
3. **USG** : cirrhotic liver with diffuse multiple small subcentimetre nodules, bilateral nephromegaly without hydronephrosis, renal stone or nephrocalcinosis
4. **MRI** : two abnormal increased T1W-opposed-phase and T2W slightly hyperintense nodules (1.2 & 0.6 cm) without arterial enhancement at hepatic segment 8
5. **Eye examination** : normal

หลังจากให้การรักษาด้วย dietary management และแก้ไขภาวะ metabolic disturbance เป็นเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยเดินได้คล่องขึ้น ข้อมือไม่ตก เขียนหนังสือไม่ค่อยสั่นแล้ว ตรวจเลือดพบว่า blood chemistry อยู่ในเกณฑ์ปกติ

pthaigastro.org

Physical examination

BW 17 kg (weight gain 3 kg), height 113 cm (gain 3.5 cm)

HEENT : no pallor, no jaundice

Abdomen : liver 1 cm BRCM, liver span 10 cm

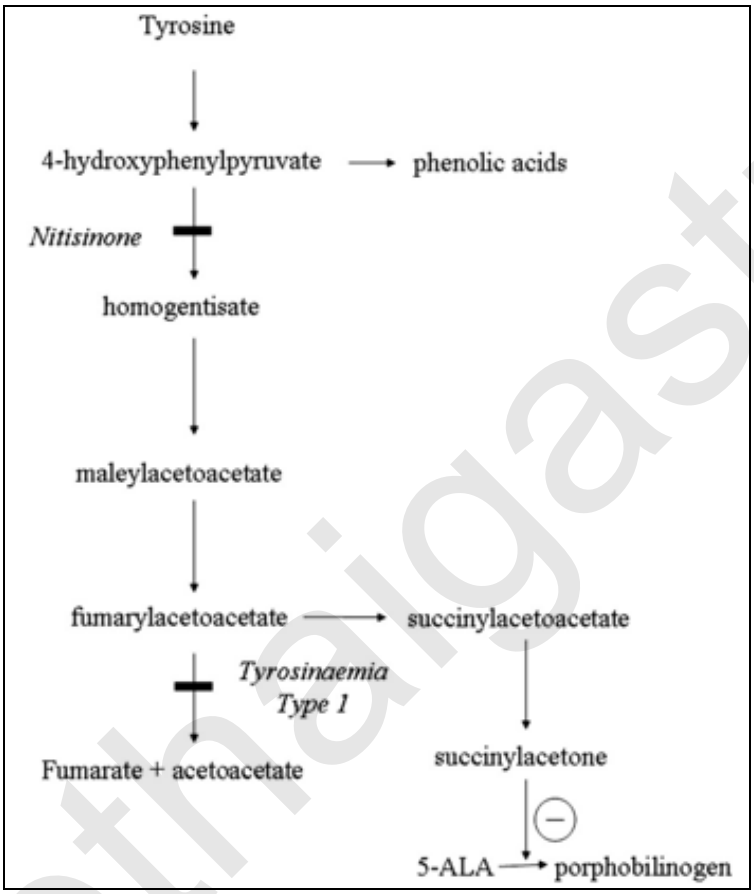
Extremities : widening of wrists and ankles

Plan: ติดตามค่า AFP และตรวจ MRI ทุก 6 เดือน ร่วมกับให้ low tyrosine and low phenylalanine diet ต่อ หลังจากวินิจฉัยได้ 7 เดือน จึงได้เริ่ม NTBC และติดตามผลเลือดที่ 1 เดือนหลังได้ยา พบว่าระดับ tyrosinemia และ AFP ลดลงอยู่ในเกณฑ์ปกติ

thaigastro.org

Tyrosinemia type 1

อุบัติการณ์การเกิดโรค 1:100,000 เกิดจาก mutation ของ gene บนโครโมโซมที่ 15 ทำให้มีความผิดปกติของ fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) ซึ่งเป็น enzyme ตัวสุดท้ายที่ใช้ใน tyrosine degradation pathway (รูปที่ 1) ส่งผลให้เกิด toxic metabolites ได้แก่ succinylacetone, maleylacetoacetate, fumarylacetoacetate ซึ่งทำให้มี severe disruption of intracellular metabolism of liver and kidney[2]



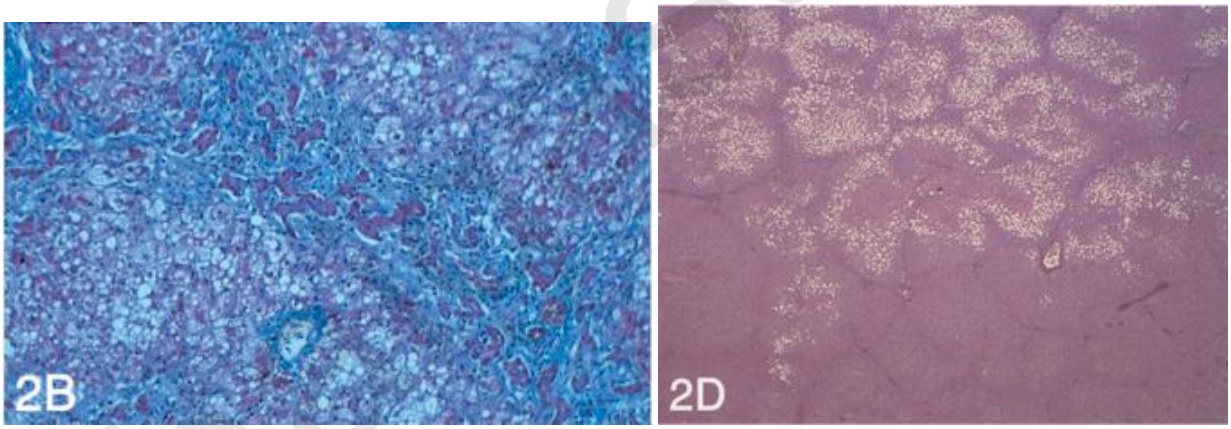
รูปที่ 1 Tyrosine degradation pathway

pthaigastro.org

อาการแสดงแบ่งเป็น 3 กลุ่มหลัก ได้แก่

1. **Hepatic disease :** รุนแรงที่สุด
   - Acute liver failure in 1st week or month of life
   - Clotting abnormalities with hypoalbuminemia
   - Mild jaundice, slightly to moderately elevated aminotransferase
   - May present with cirrhosis, liver nodules, hepatocellular carcinoma without liver failure

Liver pathology พบว่ามี lobular collapse, fibrosis, with ductular proliferation, cholestasis, steatosis และ giant cell transformation หรืออาจพบว่ามี cirrhosis (mixed micro-macronodular type) with variable degree of steatosis (รูปที่ 2B และ 2D)[3]



รูป 2B: Masson Trichrome–stained section reveals extensive collapse of liver parenchyma with fibrosis, bile ductular proliferation, hepatocellular ballooning and steatosis[3].

รูป 2D: Hematoxylin & eosin-stained section reveals cirrhosis with a variable fat content within the nodules[3].

pthagastro.org

2. **Renal disease:**
   - Tubular disorder : Fanconi syndrome
   - Typical features : aminoaciduria, glycosuria, phosphaturia, renal tubular acidosis
   - May develop hypophosphatemic rickets, nephrocalcinosis, glomerulosclerosis, and chronic renal failure
3. **Neurological disease:**
   - Porphyria-like syndrome : pain (abdominal pain), weakness, autonomic changes
   - Acute progressive ascending motor neuropathy

ระยะเวลาแสดงอาการ แบ่งเป็น 3 ระยะ โดยแต่ละระยะจะมีอาการและอาการแสดงแตกต่างกัน ได้แก่

1. Acute (0-6 months) : synthetic failure
2. Sub-acute (in 1st year of life) : coagulopathy, failure to thrive, hepatosplenomegaly, rickets
3. Chronic (>1 year) : liver and/or renal disease, cardiomyopathy, neurological problems (porphyria-like episodes)

หากได้รับการวินิจฉัยล่าช้าหรือไม่ได้รับการรักษาจะมี long-term complication ที่สำคัญ คือ hepatocellular carcinoma (HCC)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ที่สำคัญที่ช่วยในการวินิจฉัยคือ succinylacetone (จาก plasma, dry blood spot, urine) เนื่องจาก sensitivity และ specificity สูง

ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ดังแสดง

pthaigastro.org

Blood/ plasma	Urine
Blood gases Liver function tests: bilirubin, aspartate and alanine aminotransferase (AST, ALT), alkaline phosphatase, γ glutamyl transpeptidase (γGT) albumin. Coagulation: Prothrombin time, partial thromboplastin time, fibrinogen, Urea and electrolytes, creatinine Calcium, phosphate Glucose and ammonia (in acute liver failure) Full blood count Aminoacids (quantitative) α-fetoprotein (AFP) Succinylacetone (if available. Note: plasma SA is protein bound and is a better test with which to monitor metabolic control than urine SA [16], although urine SA is more widely available at present.	Glucose Aminoacids Tubular re-absorption of phosphate (TRP) Calcium/creatinine ratio Albumin, protein, β2-microglobulin

การรักษาแบ่งเป็น 2 ระยะ ได้แก่

1. Acute:
   - Dietary management : low tyrosine and low phenylalanine diet
   - Start nitisinone (NTBC, Orfadin®)
   - Correct metabolic disturbance
   - Liver transplantation
2. Long term:
   - Medication ร่วมกับ dietary management
   - Check AFP, USG q 6 months
   - Eye examination, bone mineral density
   - Molecular genetic studies: mutation analysis
   - Liver transplantation

Nitisinone หรือ NTBC เป็นยาที่ยับยั้งการสลาย tyrosine เป็น toxic metabolites (รูปที่ 1) พบว่าช่วยเพิ่ม survival rate ในผู้ป่วย tyrosinemia และลดความจำเป็นในการทำ liver transplantation ในช่วง early childhood ได้ ทั้งยังช่วยให้ renal function และ renal tubular acidosis ดีขึ้นด้วย

thaigastro.org

ข้อบ่งชี้ในการทำ liver transplantation ได้แก่

1. Acute liver failure
2. Nonresponse to NTBC
3. Risk of malignancy
4. Poor quality of life related to dietary restriction and frequency of blood sampling

การพยากรณ์โรค[4,5]

เนื่องจากการให้ effective NTBC treatment ช่วยเพิ่ม long-term survival ได้ และหากได้รับการวินิจฉัยล่าช้าหรือไม่ได้รับการรักษาจะมี long-term complication ที่สำคัญ คือ HCC ดังนั้น prognosis จึงขึ้นกับอายุที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษา รวมถึง complication ที่พบร่วม

จากการศึกษาพบว่า 5% ของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการรักษาที่อายุ ≤ 2 ปี มี Liver cancer ภายใน 10 ปี และการให้ NTBC หลังจากช่วง neonatal period ไปแล้ว จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด HCC (มากถึง 12 เท่าในผู้ป่วยเด็กที่อายุมากกว่า 12 เดือน)

thaigastro.org

เอกสารอ้างอิง

1. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. BMC Pediatr 2013; 13: 40.
2. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 8.
3. Russo PA1, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. Pediatr Dev Pathol 2001; 4: 212-21.
4. Mayorandan S1, Meyer U2, Gokcay G3, Segarra NG4, de Baulny HO5, van Spronsen F6, et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 107.
5. Nakamura K1, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. Pediatr Int. 2015; 57: 37-40.

thaigastro.org