

Interesting case (Citrullinemia type I)

A 3.5-year-old girl presented with acute liver failure

พญ.हररररररररररररररररर

นพ.สกลการ เสี่ยจันทรบุรี

ผศ.พญ.นิตต์มณี เลิศอุคมผลวณิช

เด็กหญิงไทย อายุ 3.5 ปี

อาการสำคัญ: ซึมลง 3 วัน ก่อนมา รพ.

ประวัติปัจจุบัน: 1 เดือนก่อนมา รพ. ผู้ป่วยมีไข้ อาเจียน กินได้ลดลง ได้รับการรักษาที่ รพ.ใกล้บ้าน ได้น้ำเกลือ อาการดีขึ้น แต่ยังมีไข้ นอนที่ รพ.นาน 3 วัน จึงกลับบ้าน

2 สัปดาห์ก่อน ครูประจักษ์สังเกตเห็นว่าผู้ป่วยไม่ร่าเริง พุดน้อยและนอนหลับมากกว่าปกติ

10 วันก่อน ผู้ป่วยอาเจียนหลายครั้ง อ่อนเพลีย ไปตรวจที่ รพ. ได้น้ำเกลือ 1 คืน อาการดีขึ้นเล็กน้อย

3 วันก่อน ซึมมากขึ้น กินได้น้อยมาก พุดถึงสิ่งที่มองไม่เห็น เช่น ผี บิดามารดาจึงพาไปพบหมอบ้าน

ทำพิธีและให้ยาสมุนไพร (แจ้งว่าเป็นพริกไทยป่น) มากิน อาการไม่ดีขึ้น

1 วันก่อน ซึมมากขึ้น ปลุกตื่นยาก ยังมีไข้ต่ำๆ ให้ยาลดไข้ paracetamol กิน แล้วจึงมา รพ.เอกชน

แห่งหนึ่ง แรกเริ่มผู้ป่วยซึม ลืมตาได้เองแต่ไม่พูด ไม่ทำตามคำสั่ง มีอาการชักเกร็งทั้งตัวนาน 10 วินาที

แพทย์ได้ให้ diazepam 1 dose หลังจากนั้นไม่มีชักซ้ำ เนื่องจากซึม จึงใส่ท่อช่วยหายใจ และส่งตัวมายัง

รพ.รามาชินดี

ประวัติอดีต:

- บุตร 1/1, NL, 2700 gm, กลับบ้านพร้อมมารดา ไม่มีภาวะแทรกซ้อน
- พัฒนาการปกติสมวัย, วัคซีนครบตามเกณฑ์
- ไม่เคยเจ็บป่วยหนักต้องนอน รพ. มาก่อน ปฏิเสธการกินยาบำรุง ยาสมุนไพรอื่นนอกจากที่กล่าวข้างต้น
- กินอาหารครบ 3 มื้อ ชอบกินแป้ง ไม่ชอบกินเนื้อสัตว์
- บิดาและมารดาปฏิเสธประวัติความสัมพันธ์ทางเครือญาติ
- ปฏิเสธโรคตับ โรคลมชัก ในครอบครัว ไม่มีญาติที่เสียชีวิตตั้งแต่อายุน้อย
- ปฏิเสธประวัติการได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือด

Physical examination:

- V/S: BT 35.3 °C, PR 100 bpm, BP 110/70 mmHg, RR 32/min
- **General appearance:** drowsiness, on endotracheal tube, no dysmorphic features, no abnormal odor
- **HEENT:** not pale conjunctivae, anicteric sclera
- **Skin:** no rashes
- **Heart:** normal s1 and s2, no murmur
- **Lungs:** equal breath sound both lungs
- **Abdomen:** no superficial vein dilatation, not distended abdomen, normoactive bowel sound, liver just palpable, liver span 7 cm, spleen not palpable, no fluid thrill, no shifting dullness
- **Extremities:** no palmar erythema, no clubbing of finger, no flapping tremor
- **Neurological:** pupils 3 mm RTLBE, normal eye movement, no nystagmus, no facial palsy, gag and cough reflex positive, normal tone, motor power at least grade III both sides, equal movement, DTR 3+ all, BBK absent, clonus negative, stiffness of neck negative

Initial Investigation:

- CBC: Hb 12 g/dL, Hct 36.1%, WBC 14,900 cells/mm³ [PMN 60%, L 30%, M 9%, Eo 1%], Platelet 221,000 /mm³
- Chemistry: BUN 5, Creatinine 0.27 mg/dL, Na 145, K 2.67, Cl 115, HCO₃ 17.4 mmol/L
- Blood sugar 82 mg/dL
- LFT: AST 593, ALT 1,473, ALP 266, GGT 155 U/L, TP 49, Alb 23.1 g/L, TB 0.9, DB 0.5 mg/dL
- **Coagulogram:** PTT 41.8, PT 56.1 sec, INR 4.79 (หลังได้ vitamin K)

Problem list:

Acute liver failure with hepatic encephalopathy grade III

Discussion:

ผู้ป่วยเด็ก อายุ 3 ปี 6 เดือน ไม่มีโรคประจำตัว หลังจากมีประวัติไม่สบาย 1 เดือนก่อน กินได้ลดลง อ่อนเพลียและซึมเป็นๆหายๆเรื่อยๆ จนกระทั่งความรู้สึกตัวลดลงมาก ซึ่งผลตรวจเบื้องต้นพบว่ามี elevated AST, ALT ร่วมกับมีค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติซึ่งไม่สามารถแก้ไขได้หลังจากให้ vitamin K ในรายนี้จึงเข้าได้กับ acute liver failure with hepatic encephalopathy

ในผู้ป่วยรายนี้มีข้อสังเกต คือ ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีภาวะเหลืองร่วมด้วยในขณะที่มี acute hepatic failure จึงทำให้นึกถึงโรคกลุ่ม Reye หรือ Reye-like syndrome¹⁻² นอกจากนี้ยังพบมีระดับ BUN ค่อนข้างต่ำทั้งที่มีประวัติกินได้น้อย (ซึ่งน่าจะมีค่า BUN ขึ้นสูงจากภาวะdehydration) ร่วมกับมีประวัติไม่ชอบรับประทานเนื้อสัตว์ จึงเป็นข้อมูลสนับสนุนให้คิดถึงโรคกลุ่ม urea cycle defect ที่สามารถมาแสดงอาการแบบ Reye-like syndrome เช่น ในผู้ป่วยรายนี้ได้ ส่วน Reye syndrome คิดถึงน้อยกว่าเนื่องจากไม่มีประวัติการใช้ยาในกลุ่ม salicylate ร่วมด้วย differential diagnosis อื่นๆดังแสดงในตารางถัดไป

Differential diagnosis

1. Reye's like syndrome
 - a. Urea cycle defect
 - b. Fatty acid oxidation defect
 - c. Other genetic disorder : NBAS mutation, Wilson disease
2. Infection
3. Toxin เช่น paracetamol overdose

Further investigations:

- Plasma ammonia 98.53 $\mu\text{mol/L}$
- Urine reducing substance: negative
- Plasma amino acid: **Citrulline 2209.07 nmol/ml (10.67-154.90)**
L-glutamine 827.13 nmol/ml (129.01-589.33)
Other amino acid: unremarkable
- Acylcarnitine profile: no evidence of fatty acid oxidation defect, carnitine cycle defect or organic academia
- Viral study: negative for HSV, EBV, CMV, Dengue, influenza, HBV, HCV, HAV
- Paracetamol level < 3 mg/L
- Eye examination: no KF ring, no cataract
- Serum ceruloplasmin <11 mg/dL (24-56 mg/dL for age 1-7 yr), 24 hr urine copper 20.15 $\mu\text{g/L}$

Diagnosis:

Citrullinemia type I^{3,4} เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับ Glutamine และ Citrulline ในเลือดสูงมาก จากการส่งตรวจ plasma amino acid ทั้งนี้โดยทั่วไปผู้ป่วยโรค urea cycle defect ในช่วงที่มีอาการกำเริบจะมีระดับ ammonia ในเลือดสูงมากโดยอาจสูงถึง 1000 $\mu\text{mol/L}$ ขึ้นไป แต่ในผู้ป่วยรายนี้พบว่าระดับ ammonia แรกรับสูงกว่าค่าปกติ แต่ไม่สูงมากอาจเนื่องมาจากได้รับการดโปรตีน และได้รับสารน้ำมาจากรพ.แรกที่เข้าไปรับการรักษาแล้ว จึงทำให้มีระดับลดลง

Treatment และ progression:

ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษา ดังนี้

1. Admit ในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤต (PICU)
2. ลดภาวะสมองบวมโดยการทำให้ hyperventilation นอนยกศีรษะสูง 30 องศา ระวังไม่ให้สารน้ำมากเกินไป (ไม่เกิน 80% maintenance fluid/day) และติดตามปริมาณสารน้ำเข้า/ออกอย่างใกล้ชิด
3. งดอาหารกลุ่มโปรตีนในช่วง 48 ชม. แรกในช่วงที่มีอาการจับพลาสมา
4. ให้พลังงานอย่างเพียงพอ โดยให้สารน้ำที่มีส่วนประกอบของ glucose (12.5% dextrose) ร่วมกับให้ไขมันทางหลอดเลือด ขนาด 2-3 g/kg/day เพื่อให้ได้ปริมาณพลังงานรวมประมาณ 100 Cal/kg/day
5. ลดระดับ ammonia ในเลือด โดยพิจารณาให้ Sodium benzoate 250 mg/kg/day แบ่งให้ทุก 6 ชม.
6. พิจารณาให้ Arginine HCl 250 mg/kg/day แบ่งให้ ทุก 6 ชม.
7. หลีกเลี่ยงการให้ blood component โดยไม่จำเป็น การแก้ไขค่าการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติเฉพาะกรณีมีเลือดออก หรือเมื่อต้องการทำหัตถการเท่านั้น
8. ติดตามระดับความรู้สึกตัวและตรวจติดตามระดับ ammonia ในเลือด

หลังจากให้การรักษาเบื้องต้นพบว่าแนวโน้มความรู้สึกตัวของผู้ป่วยดีขึ้น ระดับ ammonia ในเลือดลดลง ผู้ป่วยสามารถบอกความต้องการได้ในเวลา 2 วัน และสามารถถอดเครื่องช่วยหายใจได้ในเวลา 4 วัน หลังจากนั้นได้รับโปรตีนในปริมาณจำกัดตามช่วงอายุ โดยปรับอาหารให้เหมาะสมและให้ยาอย่างสม่ำเสมอ ผู้ปกครองได้รับคำแนะนำให้เข้าใจ โรคและการดูแลผู้ป่วยเมื่อมีภาวะเจ็บป่วยหรือกินได้น้อย

หลังจากออกจาก รพ. ผู้ป่วยมาติดตามที่แผนกผู้ป่วยนอกสม่ำเสมอ ไม่ขาดยา พัฒนาการและการเจริญเติบโตสมวัย

Citrullinemia type I

Citrullinemia type I เป็นกลุ่มโรคทางจรรยาธิคผิดปกติ (urea cycle defect) ที่มีถ่ายทอดทางพันธุกรรม ลักษณะ autosomal recessive เกิดจากการขาดเอนไซม์ argininosuccinate synthetase (ASS I) ซึ่งจะเปลี่ยน citrulline เป็น **arginosuccinate** เมื่อขาด enzyme ดังกล่าวจึงทำให้มีการคั่งของ citrulline เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการคั่งของ ammonia ตามมา โดยความชุกของโรคอยู่ที่ 1 : 44,300 – 1 : 200,000⁵⁻⁸

อาการและอาการแสดง⁹⁻¹⁰:

- **Classic/Neonatal** : lethargy, seizure, loss of consciousness, poor feeding, failure to thrive, body temperature instability, death early in life
- **Non-classic/ Milder form**: older age, poor growth, hyperactivity, learning problems or intellectual disabilities, liver failure, headache, scotomas, migraine-like episodes, ataxia, slurred speech, lethargy

การตรวจและวินิจฉัย¹¹:

- Plasma ammonia level: $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ in neonates ,
 $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ in older children and adults
- Normal anion gap
- Normal blood glucose level
- Elevated plasma citrulline concentration (usually $>1000 \mu\text{mol/L}$)
- Identification of biallelic pathogenic variants in ASS1 on molecular genetic testing

การรักษา¹¹⁻¹⁴:

1. ช่วงอาการกำเริบเฉียบพลัน

1.1) ลดระดับของแอมโมเนียในเลือด

- Sodium benzoate initial with 250 mg/kg, then 250-500 mg/kg/24 hr
- Sodium phenylacetate 250 mg/kg
- Arginine 200-600 mg/kg/24 hr
- หากแนวโน้มน้ำยังไม่สามารถลดระดับแอมโมเนียในเลือดได้ พิจารณา Hemodialysis

1.2) Reveal catabolism

- ให้สารน้ำที่มีส่วนประกอบของ Dextrose และ lipid อย่างเพียงพอ เพื่อให้ได้ปริมาณพลังงานรวมประมาณ 100-120 Cal/kg/day
- งดอาหารกลุ่มโปรตีนในช่วง 24-48 ชั่วโมงแรก

1.3) เฝ้าระวังและป้องกันภาวะความดันในกะโหลกสูง

- Hyperventilation, นอนยกศีรษะสูง 30 องศา, จำกัดสารน้ำไม่ควรเกิน 80% maintenance fluid/day

2. การดูแลในระยะยาว (เป้าหมาย: ระดับ ammonia ในเลือด < 100 $\mu\text{mol/L}$, Near-normal plasma glutamine concentration)

2.1) จำกัดอาหารกลุ่มโปรตีนให้เท่ากับความต้องการวัย

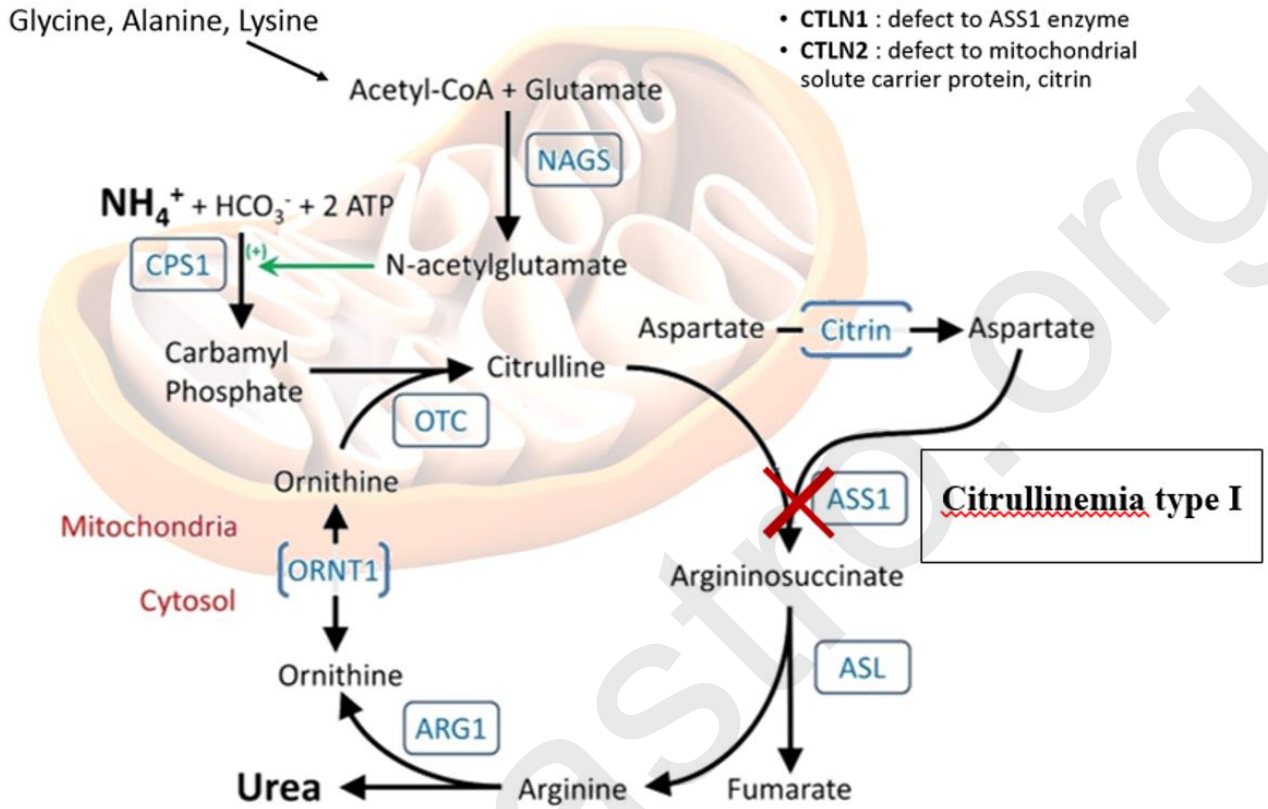
2.2) Medications :

- Nitrogen scavenger therapy : Sodium phenylbutyrate (Buphenyl[®], Ammonaps[®]), Arginine
- Carnitine

2.3) สามารถแนะนำให้รับวัคซีนตามวัยได้

2.4) แนะนำให้ดูแลติดตามกับสหแพทย์ ได้แก่ แพทย์เฉพาะทางสาขาเวชพันธุศาสตร์ แพทย์เฉพาะทางสาขาโภชนวิทยา และแพทย์เฉพาะทางสาขาโรคทางเดินอาหารและตับ

2.5) ให้ข้อมูลความรู้เกี่ยวกับตัวโรค และการดูแลผู้ป่วยหากมีภาวะเจ็บป่วยหรือกินได้น้อย



รูปแสดงวงจรยูเรีย¹¹ และตำแหน่งความผิดปกติของโรค Citrullinemia type I

Reference

1. Gosalakkal JA, Kamoji V. Reye syndrome and reye-like syndrome. *Pediatr Neurol*. 2008;39:198-200.
2. Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye and Reye-like syndrome. *Cell Biochem Funct* 2008;26:741-6.
3. พลิตติยา สิ้นธุเสก. Reye's syndrome. ใน: สุพร ตรีพงษ์กรรณา, เพ็ญศรี โค้วสุวรรณ, นิพัทธ์ สีมาจกร, เสกสิทธิ์ โอสตากุล, นภอร ภาวิจิตร, บรรณาธิการ. *Pediatric gastrointestinal and liver emergencies*. กรุงเทพฯ: ปียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2556. หน้า 276-83.
4. Wijburg FA, Cassogne MC. Disorders of the urea cycle and related enzymes. In: Saudubray JM, Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn metabolic disease diagnosis and treatment*. 5th ed. German: Springer; 2012. P.298-310.
5. Kasper DC, Ratschmann R, Thomas F, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger D, et al. The National Austrian Newborn Screening Program – Eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals, *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122: 607–61.
6. Marsden D. Expanded newborn screening by tandem mass spectrometry: the Massachusetts and New England experience. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34 Suppl 3:111-4.
7. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, et al. European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD). Members of the Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC). The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2013;110:179–80.
8. Yoon HR, Lee KR, Kim H, Kang S, Ha Y, Lee DH. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: two year experience in South Korea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34:115–20.
9. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr*. 2003a;162:410–6.
10. Salek J, Byrne J, Box T, Longo N, Sussman N. Recurrent liver failure in a 25-year-old female. *Liver Transpl*. 2010;16:1049–53.
11. Quinonez SC, Thoene JG. Citrullinemia Type I. *GeneReviews*® [Internet]. 2016 [cited 2018 Mar 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1458/?report=classic>.
12. Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2016; 375:1660-70.
13. พรเทพ ตันเผ่าพงษ์. Hepatic encephalopathy. ใน: อลิสา ลิ้มสุวรรณ, ชัยยศ คงคดิธรรม, ปวีร์ ศรัยสวัสดิ์, อุเทน ปานดี, อุษณรัสมิ์ อนุรัฐพันธ์, พรเทพ ตันเผ่าพงษ์, มนต์วี ก่อวุฒิกรรังษิ์, บรรณาธิการ. *คู่มือกุมารเวชศาสตร์* ฉุกเฉิน ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 6. กรุงเทพฯ: ปียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2558. หน้า 539-44.
14. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:32.