

Interesting case (Niemann Pick type A)

A 7-month-old female infant with hepatosplenomegaly

พญ.มณฑนา ฟูน้อย โรงพยาบาลอุดรดิตถ์

รศ.พญ.ธิตติมา เงินมาก

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

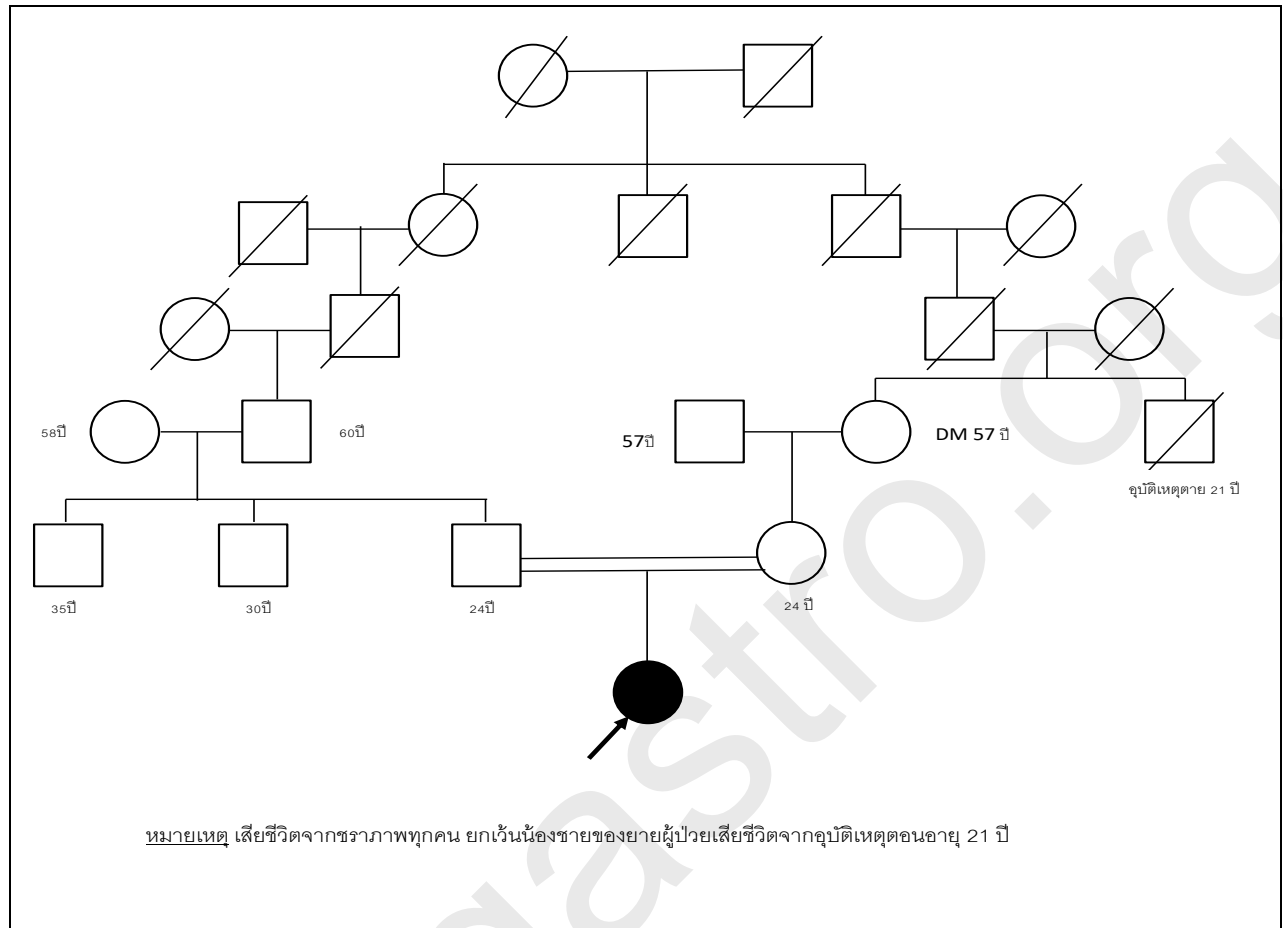
ทารกเพศหญิงอายุ 7 เดือน ภูมิลำเนา อ.ตรอน จ.อุดรดิตถ์

อาการสำคัญ: ตับม้ามโต

ประวัติเจ็บป่วยปัจจุบัน: เมื่ออายุ 2 เดือน คนแหวบ้านเริ่มสังเกตว่าผู้ป่วยมีท้องอืดบวมโต ไม่มีอาการผิดปกติอย่างอื่น บิดามารดาไม่ได้พาไปตรวจที่ใด ต่อมาเริ่มสังเกตว่าท้องบวมโตมากขึ้นเรื่อย ๆ จึงพาไปตรวจที่คลินิก ตรวจพบตับม้ามโต จึงแนะนำให้มาตรวจเพิ่มเติมที่ ร.พ. ผู้ป่วยไม่มีไข้ และแข็งแรงดีมาตลอด ชับถ่ายปกติ

ประวัติเจ็บป่วยในอดีต:

- ปฏิเสธโรคประจำตัวและการแพ้ยา หรือสารใด ๆ
- เป็นบุตรคนเดียว เกิดเมื่ออายุครรภ์ 38 สัปดาห์ โดยผ่าคลอดทางหน้าท้อง เนื่องจากอุ้งเชิงกรานแคบ น้ำหนักแรกเกิด 2,980 กรัม Apgar scores 10, 10 หลังเกิดแข็งแรงดีกลับบ้านพร้อมมารดา ผลเลือดมารดาขณะฝากครรภ์อยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่พบภาวะแทรกซ้อนใดๆ
- ได้รับวัคซีนครบตามเกณฑ์
- ยังไม่พลิกคว่ำ ชันคอได้ แต่ถ้าจับคว่ำจะหงายเองได้
- ปฏิเสธโรคทางพันธุกรรม โรคตับ เนื้องอก หรือการเสียชีวิตที่ไม่ทราบสาเหตุในครอบครัว
- บิดาและมารดาอายุ 24 ปี มีความเกี่ยวข้องกับเครือญาติ ตามแผนภูมิ



ตรวจร่างกาย:

- An active and alert Thai female infant with coarse facial appearance
- BW 6.9 kg (P25), length 63 cm (P10), HC 41 cm (P3-15), AF 2x2 cm
- Vital signs: BT 36.8°C, PR 134/min, RR 30/min, BP 90/60 mmHg
- HEENT: no pale conjunctiva, no icteric sclera, closed PF, no cervical LN enlargement
- Abdomen: moderate distension, soft, liver 5 cm below RCM (span 10 cm), spleen 2 cm below LCM, no ascites, no mass
- Neuro exam: pupils 3 mm RTL, full EOM, hypotonia, DTR 2+ all, sensory-intact, no clonus or Babinski sign, no abnormal movement
- Skin: multiple well-defined large blue green huge patches on back and buttocks (Mongolian spots)



Problem lists:

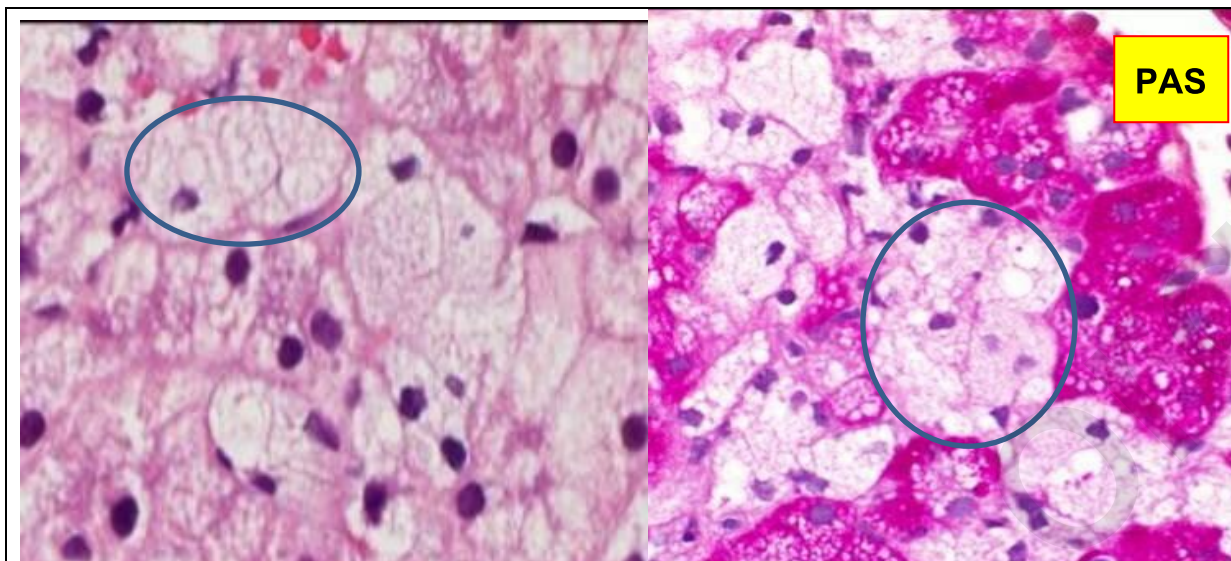
1. Hepatosplenomegaly with delayed development
2. Family history of consanguineous marriage

Differential diagnoses:

1. **Storage diseases:** Glycogen storage disease, lysosomal storage disease (Niemann-Pick disease, Gaucher disease, Wolman disease, Sandhoff disease, hexosaminidase A deficiency, mucopolysaccharidoses, and oligosaccharidosis)
2. **Congenital and chronic infection:** TORCHs, TB, HIV
3. **Tumors:** leukemia, hemophagocytic syndrome, lymphoma, neuroblastoma

Investigations:

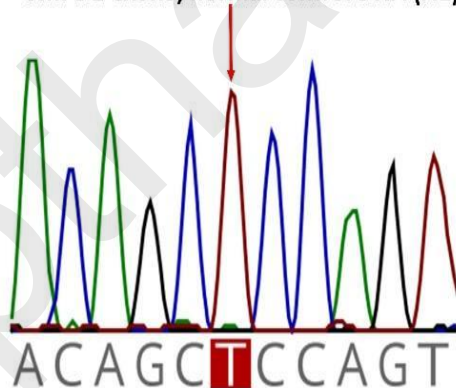
- CBC: Hb 12g/dL, Hct 32.1%, MCV 72.8 fL, RDW 15.5%, WBC 13,260/cu mm (N 42, L 48, M 8, E 2%), platelets 301,000/cu mm
- PT 11.4 sec (control 11.1), INR 1.03, PTT 27.9 sec (control 32.6)
- LFT: AST 373, ALT 211, ALP 510, GGT 71 U/L, TB 1.22, DB 0.45 mg/dL, total protein 6.3, albumin 4.2, and globulin 2.1 g/dL
- AFP 185.90 ng/mL (N <7)
- UA: pH 5.0, sp gr 1.020, RBC, WBC 0-1, epi. 0-1/HPF, protein & sugar- negative
- Cholesterol 182, triglyceride 175, FBS 86 mg/dL
- TORCHs titers: negative, anti-HIV: non-reactive, EBV IgM/IgG: negative, HBsAg: negative, anti-HCV: negative
- Thyroid function tests: T3 1.26 ng/mL (N 0.8-2), FT4 0.94 ng/dL (N 0.93-1.7), TSH 2.19 uIU/mL (N 0.27-4.2)
- First eye exam: normal, **repeated eye examination: presence of "Cherry red spot"**
- Chest X-ray: normal
- US abdomen: prominent size of liver and spleen without gross focal lesion
- US brain: limited study due to overlying hair, mild prominent cortical sulci suspected of mild brain atrophy
- Film long bone: normal



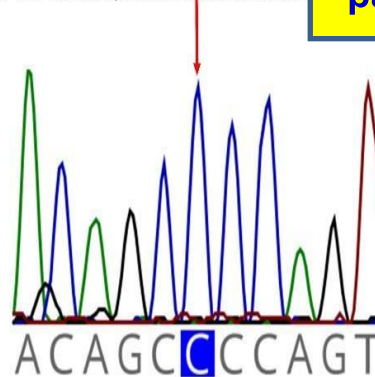
Liver biopsy: Mild inflammation with foamy macrophages, enlarged Kupffer cells with foamy cytoplasm in sinusoids **ตั้งรูป**

- Enzyme activity (MS/MS or 4MU-Fluorometric assay): Sphingomyelinase deficiency
Beta-glucosidase: 7.77 (N > 1.8 uM/h)
Sphingomyelinase: 0.04 low (> 0.5 uM/h)
Galactocerebrosidase: 4.00 (>0.84 M/h)
- Gene study: Homozygous mutation at SMPD1 gene (L405P)

SMPD1 exon3, normal control DNA (N1)

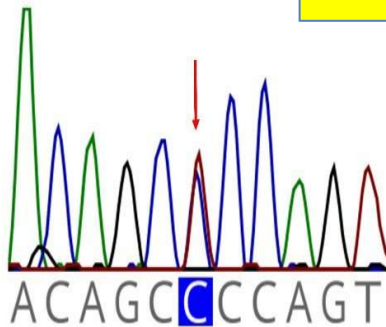


SMPD1 exon3, patient's DNA 5050, **patient**



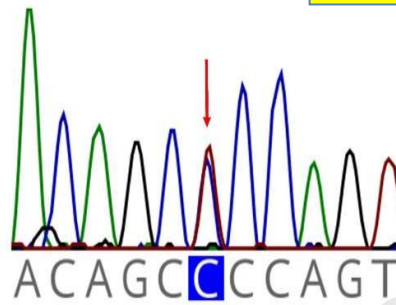
SMPD1 exon3, mother's DNA 5051

mother



SMPD1 exon3, father's DNA 5052

father



p.L405P in exon3 of *SMPD1* gene, a homozygous 1-base pair substitution (T>C) of coding nucleotide no.1214 causing the amino acid no.405 change from leucine to proline. Both parents of *the* patient were identified to be a carrier of heterozygous p.L405P.

Discussion:

จากประวัติและการตรวจร่างกายพบว่า ผู้ป่วยมีอาการท้องอืดบวมโต ตรวจพบมีตับม้ามโตและมี พัฒนาการล่าช้าในทุกด้านตั้งแต่อายุ 7 เดือน ร่วมกับมีประวัติบิดาและมารดาที่มีความเกี่ยวข้องทางเครือญาติกัน ทำให้คิดถึงโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ซึ่งเข้าได้กับ metabolic liver disease กลุ่ม storage disease การตรวจวินิจฉัยยืนยันคือการส่งชิ้นเนื้อตับตรวจทางพยาธิวิทยา พบ vacuolated hypertrophic Kupffer cells หรือ foamy histiocytes โดยไม่ค่อยพบมีการอักเสบของเนื้อตับ จึงทำให้คิดถึงโรคทาง lysosomal storage disorder ได้แก่ โรค Niemann-Pick disease และเมื่อตรวจตาพบว่า มี “Cherry red spot” ตรงบริเวณ macula เกิดจากมีความผิดปกติของการสะสม lipid ใน retinal ganglion cells (perifoveal white donut-like area around the fovea) ซึ่งสามารถพบได้ในกลุ่ม lysosomal lipid storage disorders ได้แก่ Niemann-Pick disease, Tay-Sachs disease, Sandhoff disease, Landing disease, Sialidosis, Farber disease, metachromatic leukodystrophy, Goldberg Cotiler syndrome

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในการแยกโรคทำโดยการส่ง enzyme activity พบ Sphingomyelinase deficiency ร่วมกับการส่งตรวจพันธุกรรมเพิ่มเติมพบ Homozygous mutation at *SMPD1* gene (L405P) สรุปลักษณะโรค เป็น Niemann-Pick disease type A

การรักษา:

ไม่มีการรักษาเฉพาะของ Niemann-Pick disease type A ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้ จึงให้การรักษา
ระดับประคองเป็นหลัก ระวังภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ โดยเฉพาะระบบทางเดินหายใจ แนะนำ
โภชนาการโดยการจำกัดอาหารจำพวกไขมัน กระตุ้นพัฒนาการเป็นระยะๆ รับประทานป้องกันไข้หวัดใหญ่
ปอดอักเสบ ไอพีดี ไวรัสตับบี ไวรัสตับเอ และ ฮิบ

การพยากรณ์โรค:

ส่วนใหญ่มีอายุขัยจนถึงอายุประมาณ 3 ปี (ช่วงอายุ 3-5 ปี)

Niemann-Pick disease: Acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) NPD type A

Niemann-Pick disease เป็น lysosomal storage disorder ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive เกิดจาก มีความผิดปกติของ lipid metabolism ในร่างกาย ทำให้มีการสะสมของ cholesterol และ fat substances ใน lysosomes ภายใน cells ต่าง ๆ ของร่างกายได้แก่ brain, nerves, liver, spleen, bone marrow, lymph nodes, lungs ทำให้เกิดการทํางานผิดปกติและเกิดการตายของเซลล์ ก่อให้เกิดอาการและอาการแสดงของโรคตามมา เช่น มีพัฒนาการล่าช้าหรือถดถอย ติดเชื้อง่าย มีเลือดออกผิดปกติ ตับม้ามโต และมีภาวะทางเดินหายใจล้มเหลวได้^{1,2}

ชนิดต่างๆของโรค Niemann-Pick จำแนกได้ดังนี้^{3,4}

- Niemann-Pick disease type A and B เกิดจากมีความผิดปกติของ SMPD1 gene mutation บนโครโมโซมที่ 11 ทำให้เกิดการบกพร่องของเอนไซม์ Acid sphingomyelinase (ASMD: Acid sphingomyelinase deficiency) เกิดมีการสะสมของ sphingomyelin ในอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ ม้าม ปอด ตับ ไชกระดูก ต่อมน้ำเหลือง สมอง เส้นประสาท พบความชุกของโรค 1/250,000 live births
- Niemann-Pick disease type C and D เกิดจากมีความผิดปกติของ NPC1 gene mutation บนโครโมโซมที่ 18 (95%) หรือความผิดปกติของ NPC2 gene mutation บนโครโมโซมที่ 14 (5%) ทำให้เกิดความผิดปกติของกระบวนการขนส่ง cholesterol ภายในเซลล์ทำให้ มีการสะสมของ unesterified cholesterol ในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย (presence of Filipin staining) ความชุกของโรค 1/150,000 live births

ลักษณะอาการทางคลินิกของ Niemann-Pick type A⁵

มักแสดงอาการภายในขวบปีแรกของชีวิต ร่วมกับมีประวัติแต่งงานในเครือญาติ ลักษณะอาการและอาการแสดงในช่วงอายุ 2-4 เดือน จะมาด้วยอาการท้องอืดบวมโต ตรวจพบมีตับม้ามโต ต่อมาในช่วงอายุ 6-12 เดือน มีอาการแสดงทางระบบประสาทโดยมีพัฒนาการล่าช้าหรือถดถอย กล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรง ตรวจพบลักษณะ Cherry red spot และจะมีการดำเนินโรคอย่างรวดเร็ว พบว่ามีน้ำหนักตัวตกเกณฑ์ มีความเสื่อมถอยของการทำงานของระบบประสาท ติดเชื้อง่ายขึ้นในระบบทางเดินหายใจบ่อยจากการสำลักอาหาร เลือดออกผิดปกติและเสียชีวิตในที่สุด อายุขัยโดยเฉลี่ยที่ 3 ปี (ช่วงอายุ 3-5 ปี)

การวินิจฉัยโรค Niemann-Pick type A⁶

- Ophthalmology exam: พบ cherry red spot ตรงบริเวณ macula เกิดจากมีความผิดปกติของการสะสม lipid ใน retinal ganglion cells ("perifoveal white donut-like area around the fovea) ซึ่งสามารถพบในกลุ่ม lysosomal lipid storage disorders อย่างอื่นได้อีก เช่น Tay-Sachs disease, Sandhoff disease, Landing disease, Sialidosis, Farber disease, Metachromatic leukodystrophy, Goldberg Cotiler syndrome⁷

- Liver biopsy, bone marrow aspiration: พบ Niemann-Pick cell เป็น histiocyte ที่มีลักษณะ mulberry or soap bubble-like cytoplasm, small and round nuclei with coarse chromatin เห็นเป็น sea-blue histiocytes ใน bone marrow หรือ large Kupffer cells with foamy and vacuolated cytoplasm ในตับ ซึ่งสามารถพบใน cholesteryl ester storage disease, Wolman disease, GM1 gangliosidosis ได้เช่นกัน^{8,9}

- ตรวจระดับการทำงานของเอนไซม์ acid sphingomyelinase พบว่าลดลง (ASM enzyme activity in WBC: < 10% of control)

- การตรวจทางพันธุกรรม พบ Sphingomyelin phosphodiesterase 1(SMPD1) gene mutation

การรักษา^{3,6}

ในปัจจุบันโรค Niemann-Pick type A ยังไม่มีวิธีรักษาให้หายขาด แต่ใช้แนวทางรักษาเพื่อประคับประคองอาการ ชะลอการดำเนินโรค และให้ความช่วยเหลือผู้ป่วยในแต่ละด้านที่ต้องอาศัยสหสาขาวิชาชีพในการดูแล โดยมีแนวทางการรักษาผู้ป่วยดังนี้

1. จำกัดอาหารประเภทไขมัน
2. เมื่อผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องการดูดกลืน สัมผัสอาหารบ่อย อาจพิจารณาใส่สายให้อาหาร
3. มีการกระตุ้นพัฒนาการ กระตุ้นการทำงานของกล้ามเนื้อ รวมทั้งการดูดกลืนเป็นระยะๆ
4. วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ ปอดอักเสบไอพีดี ฮิบ ไวรัสตับบีและไวรัสตับเอ
5. ประเมินการขับถ่าย อาจพิจารณาให้ยาระบายในกรณีที่มีภาวะท้องผูก
6. ฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อทางเดินหายใจ ภาวะเลือดออกผิดปกติ
7. ประเมินสภาวะจิตใจของผู้ปกครองและผู้ป่วยเป็นระยะ ๆ รวมทั้งให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมเกี่ยวกับตัวโรคแก่บิดามารดาของผู้ป่วย เมื่อพิจารณาจะมีบุตรคนต่อไป โรคนี้สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive

เอกสารอ้างอิง:

1. Mane V, Joshi RT. Niemann-Pick disease - A case report. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences/Volume 1/Issue 6/December-2012.
2. Santos-Lozano A, García DV, Sanchis-Gomar F, et al. Niemann-Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials. Ann Transl Med 2015; 3 (22): 360.
3. Wasserstein MP, Dionisi-Vicib C. Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). Molecular Genetics and Metabolism 2019; 126: 98-105.
4. Sarvang S. Niemann-Pick Disease. Vol. 1, Issue 1, pp: (19-23), Month: October-December 2013, available at: www.researchpublish.com.
5. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson B-J, Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 41.
6. Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid Sphingomyelinase Deficiency. Gene reviews 2006, Dec 7 [Updated 2015 Jun 18].
7. Tripathy K, Patel BC. Cherry red spot (Accessed September 14, 2019 at <https://www.statpearls.com/sp/pa/19380/>).
8. Vij M, Bachina P. Liver histology in cholesteryl ester storage disease. Indian J Pathol Microbiol 2018; 61: 302-4.
9. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. Translational Science of Rare Diseases 2017; 2: 1-71.