

Interesting case (Niemann Pick type C)

A 3 years old boy presented with hepatosplenomegaly

นพ. เศรษฐพงศ์ จิตต์ว่องไว

พญ. กิรณา วิณิน

ผศ. พญ. นัตต์มณี เลิศอุดมผลวนิช

เด็กชาย อายุ 2 ปี 9 เดือน

อาการสำคัญ: ตับม้ามโต

ประวัติปัจจุบัน: อายุ 2 เดือน ไปฉีดวัคซีน รพ. ใกล้บ้าน พบตัวเหลือง ตับม้ามโต อุจจาระสีปกติ กินนมได้ปกติ ไม่มีไข้ ไม่ซึม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC: Hct 37%, WBC 11,600, Platelet 440,000 $\times 10^3/\text{cumm}$, LFT: AST 260, ALT 46, ALP 419 U/L, TB 8.5, DB 5.1 mg/dL, INR 0.95

ผลการตรวจ congenital infection (CMV, Toxoplasmosis, Herpes, Rubella): unremarkable

Anti HBc IgM : negative, Anti HAV IgM : negative, EBV IgM : negative, NH_3 90 $\mu\text{mol/L}$

AFP >100,000 ng/mL, ultrasound abdomen: hepatosplenomegaly

DISIDA scan: normal bile excretion into duodenum

อายุ 3 เดือน ผู้ป่วยถูกส่งตัวมาตรวจเพิ่มเติมที่ รพ. รามาธิบดี ตรวจร่างกายพบ abdomen: liver 7 cm BRCM, spleen 7 cm BLCM, left axillary lymph nodes enlargement 1.5 cm x 2nodes

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 11.6 g/dL, Hct 36%, WBC 10,900, platelet 388,000 $\times 10^3/\text{cumm}$, INR 0.97

LFT: AST 263, ALT 73, ALP 369, GGT 575 U/L, TB 4.6, DB 2.3 mg/dL albumin 38.7 g/L

AFP 46,088 ng/mL, TSH 7.9, T4 12.5 ng/dL

Urine reducing substance: negative

Urine succinyl acetone: negative

Urine organic acid: normal profile, plasma amino acid: normal profile

ผลตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) พบ neonatal hepatitis with focal giant cell transformation

วินิจฉัยเป็น idiopathic neonatal hepatitis with suspected BCGosis

รักษาด้วย UDCA 15 mg/kg/day, fat soluble vitamin และให้ isoniazid, rifampicin, ethambutol
อายุ 5 เดือน อาการตัวเหลืองลดลง

อายุ 7 เดือน ไม่มีตัวเหลืองแต่ยังมีตับม้ามโต น้ำหนักและความสูงอยู่ในเกณฑ์ปกติ พัฒนาการสมวัย
ตรวจร่างกาย abdomen: liver 10 cm BRCM, liver span 13 cm, spleen 7 cm BLCM ผลตรวจทาง
ห้องปฏิบัติการ LFT: ALP 235, AST 61, ALT 37, GGT 91 U/L, TB 0.3, DB 0.1 mg/dL, albumin 39 g/L,
AFP: 40 ng/mL หลังจากนั้นผู้ป่วยติดตามการรักษา disseminated BCGosis กับคลินิกโรคติดเชื้อ

อายุ 2 ปี 9 เดือน ผู้ป่วยถูกส่งมาตรวจเพิ่มเติมเนื่องจากยังมีตับม้ามโตหลังได้รับยารักษา BCGosis ครบ
13 เดือน ผู้ป่วยไม่มีตัวเหลือง อาการอื่นปกติ

ประวัติอดีต: ปฏิเสธประวัติโรคประจำตัว, คลอดครบกำหนด น้ำหนักแรกคลอด 3200 gm มีประวัติตัวเหลือง
ตอนแรกคลอด on phototherapy แล้วเหลืองลดลง

ประวัติครอบครัว: มีพี่ชาย 1 คน สุขภาพแข็งแรง, ปฏิเสธประวัติแต่งงานในครอบครัว, บิดาเชื้อชาติฝรั่งเศส-
ไอริช, มารดาเชื้อชาติ ไทย

ประวัติพัฒนาการ: เดินได้แต่มีล้มบ่อย, จับดินสอได้แต่ยังไม่ลากเส้นตรง, พูด 1 คำที่มีความหมายได้น้อยกว่า
20 คำ

ตรวจร่างกาย:

BW 16.5 kg (P90), height 95 cm (P75)

Vital sign: BT 36.9° c PR 90 bpm RR 20 /min BP 85/50 mmHg

GA: active, no dysmorphic feature

HEENT: anicteric sclerae, no pale conjunctivae, no palpable lymph nodes

CVS & RS: within normal limit

Abdomen: soft, liver 4 cm BCM, liver span 11 cm, spleen 4 cm BCM, no ascites

Neuro: mild hypotonia, equal movement all extremities

Initial investigations:

CBC: Hb 12.3 g/dL, Hct 35.3%, WBC 7,000 (N 28%, L 62 %), Platelet 373,000 $\times 10^3$ /cumm

PT 12 sec, INR 1.02

Liver function test: AST 101, ALT 36, ALP 193, GGT 19 U/L, TB 0.3, DB 0.1 mg/dL,

albumin 42 g/L

Problem lists:

- Hepatosplenomegaly since age 2 months
- History of neonatal cholestasis
- Hypotonia with global developmental delay (delayed speech and motor function)

Differential diagnoses:

1. Storage disorders : Lysosomal storage disease

(Niemann-Pick disease, Gaucher disease, cholesteryl ester storage disease)

2. Hemophagocytic lymphohistiocytosis

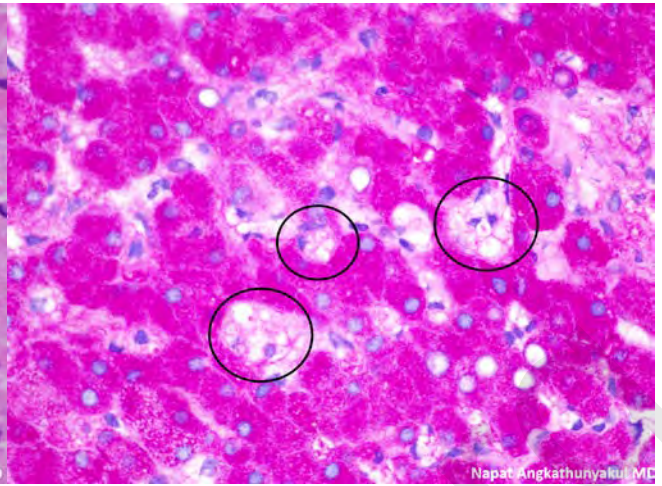
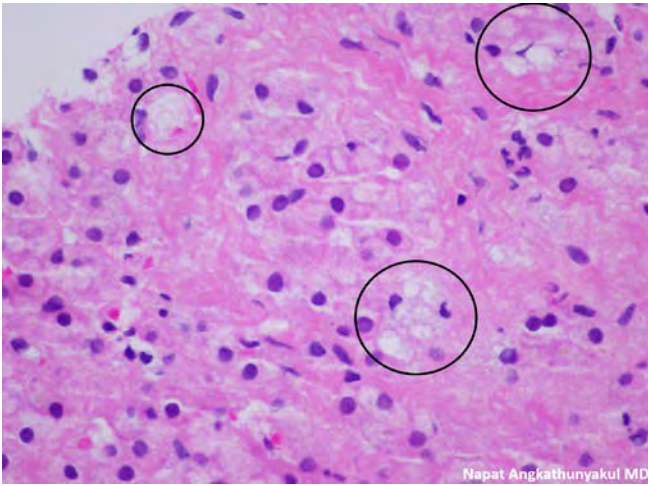
3. Portal hypertension (congenital hepatic fibrosis, other liver disease)

4. Chronic infection ex. HIV, TB

Further investigations:

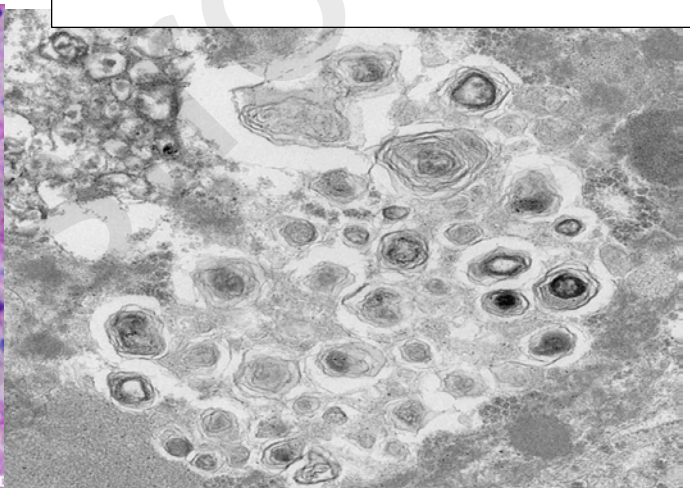
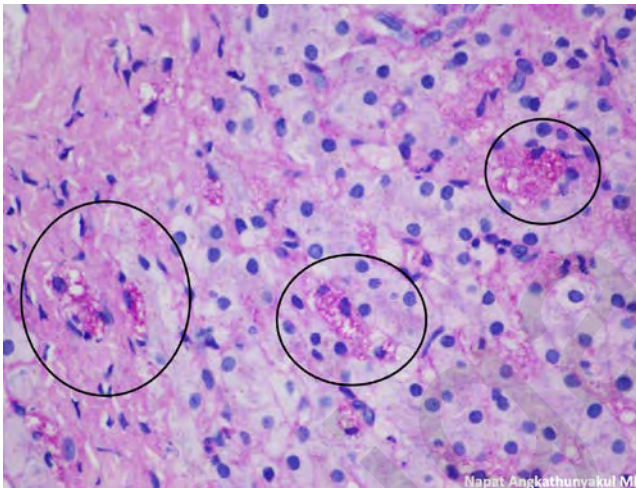
- Ultrasound abdomen: hepatosplenomegaly without space occupying lesion
- NH_3 28 $\mu\text{mol/L}$
- Lactate 1.6 mmol/L
- Uric acid 5.4 mg/dL
- Eye examination: normal, no cherry red spot
- Enzyme activity
 - Beta – Glucosidase: 7.52 ($> 1.8 \text{ uM/hr}$)
 - Sphingomyelinase: 1.98 ($> 0.5 \text{ uM/hr}$)
 - Chitriosidase: 124.30 ($< 109.9 \text{ nmol/ml}$)

- **Liver histology:**



(H&E, 400x) Inconspicuous and easily overlooked vacuolated hypertrophied Kupffer cells

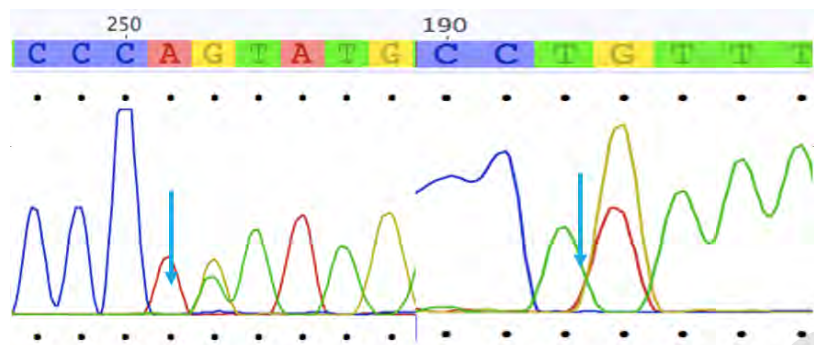
(PAS, 400x) The pale vacuolated hypertrophied Kupffer cells (circle) stand out in sharp contrast to the glycogen-containing hepatocytes



(PAS with diastase, 400x) The secondary lysosomes and lipid in the Kupffer cells are highlighted by PAS-D

(EM) Whorled lysosomal inclusion containing sphingomyelin. The inclusions are formed by concentrically or lamellar membranous structure alternate with clear zone

- Exome sequencing for NPC1: Compatible with Niemann-Pick type C (compound heterozygous)



DNA 4706

c.2201G>T_p.Ser734Ile_het

A likely pathogenic variants

Mother-Normal

Father-NA

HGMD Reference

for NPC1 p.Ser734Ile

Park WD. et al. Hum Mutat. 2003

DNA 4706

c.299G>A_p.Cys100Tyr_het

A likely pathogenic variants

Mother-carrier

Father-NA

HGMD Reference

for NPC1 p.Cys100Ser

Fancello T. et al. Neurogenetic. 2008

Discussion:

จากประวัติและการตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยมีอาการตัวเหลืองตั้งแต่อายุ 2 เดือน ตรวจพบมีตับม้ามโต โดยหลังจากติดตามการรักษา อาการตัวเหลืองดีขึ้นในช่วงอายุ 5 เดือน แต่ยังมีตับม้ามโตอยู่จนถึงอายุ 2 ปี 9 เดือนและเริ่มมีพัฒนาการล่าช้าในด้านการพูดสื่อสารและการทำงานกล้ามเนื้อใหญ่ ซึ่งอาการเข้าได้กับ metabolic liver disease กลุ่ม storage disease โดยเฉพาะกลุ่ม lysosomal storage disorders โดยโรคที่มี neonatal cholestasis jaundice ซึ่งหายได้เอง ร่วมกับมีตับม้ามโตรวดเร็ว และมีพัฒนาการล่าช้าจนถึงถดถอยเมื่ออายุมากขึ้นคือโรค Niemann-Pick disease

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในการแยกโรคโดยส่ง enzyme activity พบ beta – glucosidase และ sphingomyelinase อยู่ในระดับปกติ ทำให้คิดถึงโรค Gaucher disease และ Niemann-Pick disease type A,B น้อยลง ระดับ Chitriosidase สูงผิดปกติเล็กน้อยซึ่งพบได้ในหลายโรค รวมทั้งกลุ่ม Niemann-Pick disease

ผลการตรวจ liver biopsy จากการย้อม H&E, PAS และ PAS-D พบ vacuolated hypertrophied Kupffer cells หรือ foamy histiocytes และย้อม electron microscope พบ whorled lysosomal inclusion ใน macrophages ซึ่งเป็นลักษณะของการสะสม sphingomyelin ใน cell ซึ่งผล liver biopsy ดังกล่าวสนับสนุนการวินิจฉัยโรคในกลุ่ม Niemann-Pick disease จึงส่งตรวจพันธุกรรมเพิ่มเติมโดยวิธี exome sequencing พบ ความผิดปกติของ NPC1 gene ของผู้ป่วยและมารดา

Diagnosis: Infantile onset Niemann-Pick disease type C (compound heterozygous)

Treatment: การรักษาเฉพาะของ Niemann-Pick disease type C คือให้ enzyme replacement therapy ด้วยยา Miglustat เพื่อ ทำให้อาการทางระบบประสาทดีขึ้น แต่ยังไม่มียาในประเทศไทย การรักษาในผู้ป่วยรายนี้จึงเป็นการรักษาประคับประคองโดยการฝึกกระตุ้นพัฒนาการ และการดูแลป้องกันการผลัดตกหกล้ม

Clinical course: หลังติดตามการรักษาจนถึงปัจจุบันที่อายุ 5 ปี ผู้ป่วยมีตับม้ามโตลดลง แต่มีพัฒนาการล่าช้า โดยมีอาการเดินแล้วล้มบ่อย ยังเดินขึ้นลงบันไดเองไม่คล่อง ไม่วิ่ง และมีพัฒนาการด้านภาษาลดถอย คือไม่สามารถพูดคำที่เคยพูดได้ ยังไม่สามารถพูดเป็นประโยคได้

Niemann-Pick type C

Niemann-Pick type C เป็น lysosomal storage disorder ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ซึ่งเกิดจากความผิดปกติที่ NPC1 gene (18q11.2) และ NPC2 gene (14q24.3) พบได้ร้อยละ 95 และ 5 ของผู้ป่วยตามลำดับ ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกระบวนการขนส่ง cholesterol ภายในเซลล์ทำให้เกิดการกั่งของ un-esterified cholesterol และ glycosphingolipids ในอวัยวะต่างๆ ก่อให้เกิดอาการและอาการแสดงของโรคตามมา¹ ความชุกของโรคอยู่ที่ 1/100,000 live births²

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยแสดงอาการเริ่มต้น ได้ตั้งแต่วัยแรกเกิด จนถึงวัยผู้ใหญ่ โดยมีอาการและอาการแสดงได้หลายรูปแบบแตกต่างกันในแต่ละช่วงอายุ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีตับม้ามโต ร่วมกับอาการผิดปกติทางระบบประสาท เช่น เดินเซ อ่อนแรง การกรอกตาผิดปกติ ผู้ป่วยที่เกิดอาการเด่นชัดและรุนแรงตั้งแต่อายุน้อย มักมีอาการทางระบบประสาทแย่ลงตามมาอย่างรวดเร็ว¹⁻³

อาการและอาการแสดงของโรค Niemann-Pick type C แบ่งตามช่วงอายุ (แผนภาพที่ 1)³

ในทุกช่วงอายุ สามารถตรวจพบตับม้ามโตเป็นอาการนำเพียงอย่างเดียวได้ (systemic stage) โดยไม่มีความผิดปกติทางระบบประสาท หากวินิจฉัยโรคได้ในช่วงนี้ ควรติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องเพื่อติดตามอาการทางระบบประสาทที่อาจตรวจพบตามมา ซึ่งแสดงอาการต่างๆกันในแต่ละช่วงอายุดังนี้

ช่วงปริกำเนิด (Perinatal period): อาจพบภาวะทารกในครรภ์บวมน้ำ (fetal hydrops), ภาวะตัวเหลืองหลังคลอด (neonatal cholestasis) โดยผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งจะพบตับและม้ามโตร่วมด้วย ส่วนใหญ่อาการตัวเหลืองมักหายเองในช่วงอายุ 2 ถึง 4 เดือน โดยยังมีตับและม้ามที่โตอยู่ มีส่วนน้อยที่อาการรุนแรงจนนำไปสู่ภาวะตับวายและเสียชีวิตก่อนอายุ 6 เดือน⁴ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่ NPC2 gene บางรายอาจพบ alveolar lipoproteinosis ทำให้มีความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจร่วมด้วย⁵ สำหรับอาการทางระบบประสาท มักไม่แสดงออกในช่วงแรกเกิด

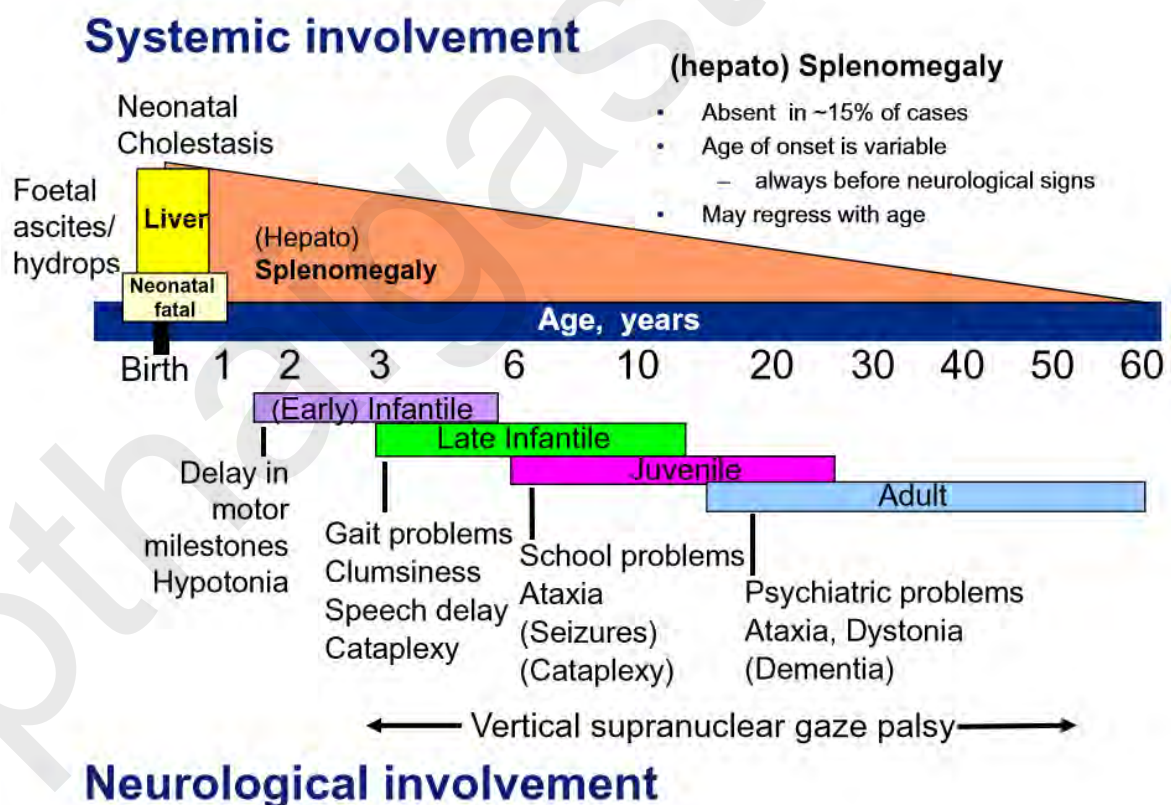
ช่วงอายุ 2 เดือน - 2 ปี (early infantile period): อาจตรวจพบตับม้ามโตเพียงอย่างเดียว ก่อนพบอาการทางระบบประสาทตามมา ได้แก่ พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อและการเคลื่อนไหวล่าช้า เช่น ตัวอ่อน ไม่หัดเดิน ซึ่งเกิดจากความผิดปกติภายในสมอง หรือ เส้นประสาทรอบนอก^{2,3} มักจะยังไม่พบ vertical supranuclear gaze palsy (VSGP) ในช่วงนี้

ช่วงอายุ 2 – 6 ปี (late infantile period): ตรวจพบตับและม้ามโตในผู้ป่วยร่วมกับอาการทางระบบประสาท ได้แก่ พูดซ้ำ VSGP บกพร่องทางการได้ยิน พบความผิดปกติของการเคลื่อนไหวชัดเจนขึ้น เช่น เดินเซ กลืนลำบาก ผู้ป่วยบางรายมีภาวะพลอยหลับ (cataplexy) หรือมีโรคลมชักร่วมด้วย

ช่วงอายุ 6 – 15 ปี (juvenile period; classical form): พบบ่อยที่สุด ผู้ป่วยมีความถดถอยทางระบบประสาทได้ชัดเจนขึ้น เนื่องจากเป็นวัยที่ผู้ป่วยเข้าโรงเรียน ผู้ป่วยมักมีปัญหาเรื่องการพูดหรือการเรียน เรียนไม่ทันเพื่อน ซึมเศร้า เดินเซ หรือล้มบ่อย และมี VSGP

ช่วงอายุมากกว่า 15 ปี (adult onset): ผู้ป่วยบางรายอาจตรวจไม่พบความผิดปกติมาก่อนจะมีอาการแสดงทางระบบประสาทในวัยผู้ใหญ่ ซึ่งนอกเหนือจากอาการทางระบบประสาทที่กล่าวข้างต้นเป็นมากขึ้น ยังอาจพบอาการทางจิตเวช เช่น เห็นภาพหลอน หูแว่ว บกพร่องทางความคิดอ่าน มีความผิดปกติทางอารมณ์เช่น ซึมเศร้า ก้าวร้าว หรือแยกตัวออกจากสังคม

ทั้งนี้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาจตรวจไม่พบตับม้ามโตแล้วเมื่อมีอาการทางระบบประสาท หรือตับม้ามมีขนาดเล็กลงเมื่ออายุมากขึ้นทำให้การวินิจฉัยทำได้ยากขึ้นด้วย



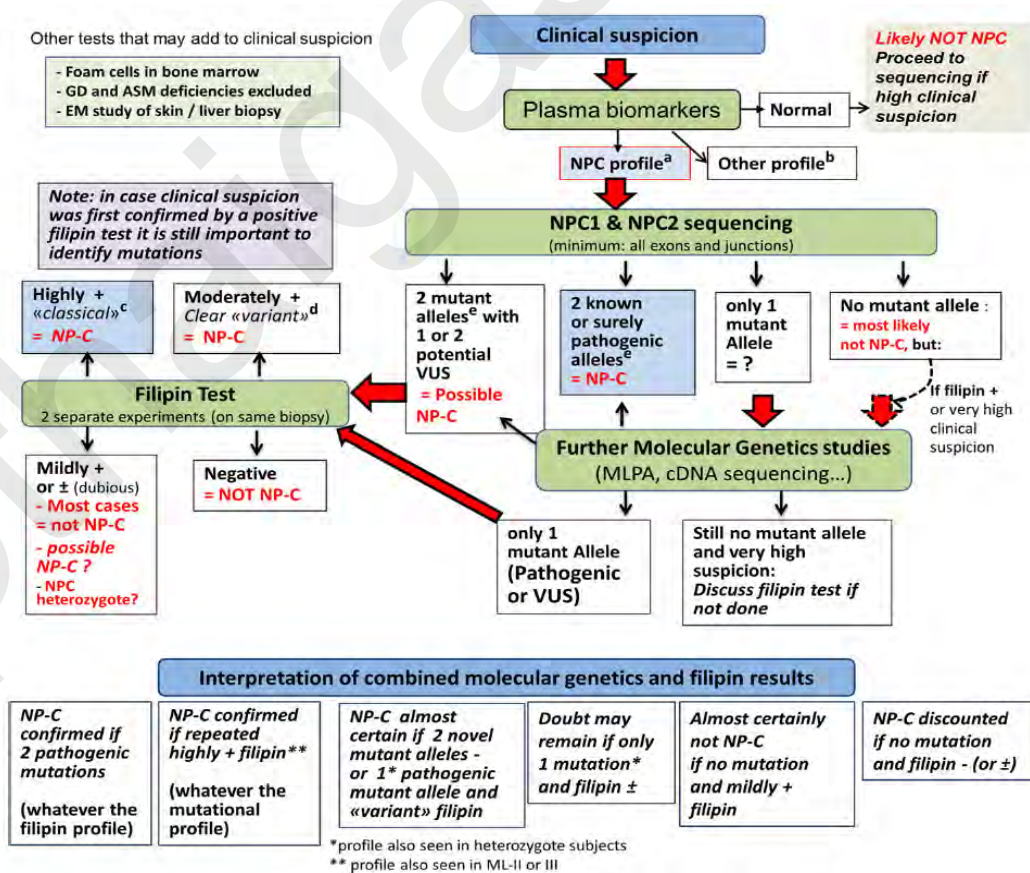
แผนภาพที่ 1 อาการและอาการแสดงของ Niemann-Pick type C ในแต่ละช่วงอายุ

ที่มา: Niemann-Pick disease type C, *Vanier Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5:16

การวินิจฉัยและการติดตามผู้ป่วย

เมื่อสงสัยโรค Niemann-Pick type C ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจประเมินระบบต่างๆรวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เพื่อประกอบการวินิจฉัย และวางแผนการรักษา อย่างไรก็ตาม การยืนยันการวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจทางพันธุกรรม

1. การประเมินอาการทางคลินิก ได้แก่ การตรวจร่างกาย ดูขนาดของตับและม้าม ตรวจหาภาวะตัวเหลือง ตรวจประเมินระบบประสาท เช่น ความตึงตัว ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ การเดินและเคลื่อนไหว การดูคลื่น
2. ตรวจตา ได้แก่ abnormal saccadic eye movements และ cherry red spot
3. ตรวจการได้ยิน เพื่อดูว่าผู้ป่วยมี sensorineural hearing loss หรือไม่
4. การตรวจทางพยาธิวิทยา เช่น การทำ bone marrow biopsy พบ foam cell หรือ sea-blue histiocytes, skin biopsy พบ fibroblast culture ให้ผลบวกต่อการตรวจ Filipin test และ การตรวจ liver biopsy ที่จะพบ vacuolated Kupffer cell หรือ lysosomal inclusion จาก electron microscope ได้
5. การตรวจ serum biomarker ได้แก่ oxysterols, lyso-sphingomyelin-509 and lyso-sphingomyelin และการตรวจ plasma หรือ urine bile acid ซึ่งการตรวจเหล่านี้ ยังไม่สามารถตรวจได้ในประเทศไทย
6. การตรวจทางพันธุกรรม ได้แก่ mutation analysis of NPC1 and NPC2 genes



การรักษา : ในปัจจุบัน โรค Niemann-Pick type C ยังไม่มีวิธีรักษาให้หายขาด แต่ใช้แนวทางการรักษาเพื่อประคับประคองอาการ ชะลอการดำเนินโรค และให้ความช่วยเหลือผู้ป่วยในแต่ละด้าน ซึ่งต้องอาศัยสหสาขาวิชาชีพในการดูแล โดยมีแนวทางการรักษาผู้ป่วยดังนี้²

1) การรักษาประคับประคองอาการ

- ตรวจประเมินสุขภาพ การเจริญเติบโต และคัดกรองพัฒนาการเป็นระยะ
- ประเมินการเดิน การทรงตัว ความตึงตัวและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ให้การกายภาพและใช้อุปกรณ์ช่วยเหลือในการเคลื่อนไหวอย่างเหมาะสม
- พบ language therapist เพื่อ ประเมินเรื่องการพูด การออกเสียง และให้การรักษาที่เหมาะสม
- ประเมินการดูดกลืน เพื่อปรับสูตรและวิธีการให้อาหารในผู้ป่วยแต่ละราย
- ใช้ยาลดเกร็ง ในผู้ป่วยที่มีความตึงตัวของกล้ามเนื้อมาก และให้ยากันชัก
- ประเมินการขับถ่าย ให้ยาระบายในรายที่ท้องผูก เพื่อระวังผลข้างเคียงจากภาวะ neurogenic bladder
- พบจิตแพทย์เพื่อรับการบำบัดในรายที่มีปัญหาทางด้านพฤติกรรม หรืออารมณ์
- ตรวจการได้ยิน และใช้เครื่องช่วยฟังในรายที่ sensorineural hearing loss

2) Disease modifying therapy

Miglustat (Zavesca) เป็นยาตัวเดียวที่มีหลักฐานว่าสามารถชะลอความถดถอยทางระบบประสาทได้ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ glucosylceramide synthase ลดการสร้าง glucosylceramide ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ glycosphingolipids⁶ อย่างไรก็ตามยาดังกล่าวมีราคาสูงและไม่อยู่ในบัญชียาของประเทศไทย

Reference :

1.

- Santos-Lozano A, Villamandos Garcia D, Sanchis-Gomar F, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, Garatachea N, et al. Niemann-Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials. *Ann Transl Med.* 2015;3(22):360.
2. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Marfa MP, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):50.
3. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:16.
4. Vanier MT, Wenger DA, Comly ME, Rousson R, Brady RO, Pentchev PG. Niemann-Pick disease group C: clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification. A collaborative study on 70 patients. *Clin Genet.* 1988;33(5):331-48.
5. Griese M, Brasch F, Aldana VR, Cabrera MM, Goelnitz U, Ikonen E, et al. Respiratory disease in Niemann-Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Genet.* 2010;77(2):119-30.
6. Rosenbaum AI, Maxfield FR. Niemann-Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *J Neurochem.* 2011;116(5):789-95.

