

Interesting case (Wilson disease with acute rhabdomyolysis)

A 13-year-old girl with jaundice

24 มิถุนายน 2559

รศ. เพ็ญศรี โค้วสุวรรณ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เด็กหญิง อายุ 13 ปี ภูมิลำเนา จ.สกลนคร

Chief complaint:

ตัวเหลือง มา 2 เดือน

Present illness:

2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีตาและตัวเหลืองขึ้น ถ่ายอุจจาระสีเหลืองปกติไม่ซีด บัสสาวะสีเหลืองไม่เข้มขึ้น ไม่ปวดท้อง ไปรพ.ใกล้บ้าน แพทย์ตรวจเลือด และอัลตราซาวด์ช่องท้องพบ ตับอักเสบ ไม่ได้ให้ยา ไม่ได้นัดติดตามการรักษา อาการไม่ดีขึ้น จึงไปคลินิก แพทย์บอกว่าเป็นตับอักเสบ ให้ยาบำรุงและยาลดตับอักเสบ ได้ตรวจเลือดติดตามการรักษาที่คลินิก แต่แพทย์ไม่ได้แจ้งผล ยังเหลืองเท่าเดิม

10 วันก่อนมาโรงพยาบาล ปวดขาทั้งสองข้าง ปวดมากที่น่อง เดินลงน้ำหนักไม่ได้ ขาบวมและตึงขึ้นทั้งสองข้าง มีอ่อนแรง แต่ไม่แดงไม่ร้อน ไม่ชา จึงไป รพ. สกลนคร

เข้ารับการรักษาที่ รพ.สกลนคร 30 ธค. 2558 – 7 มค. 2559

Past history: - บุตรคนที่ 2 แรกเกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 3,000 กรัม

ไม่มีภาวะแทรกซ้อนหลังเกิด

- ปฏิเสธ โรคอื่น ไม่มีประวัติแพ้ยา แพ้อาหาร หรือ กินยาต้ม ยาหม้อ ยาสมุนไพร

- ได้รับวัคซีนครบ เรียน ม.1 การเรียนใช้ได้ เกรด 3.69

Investigations ที่ รพ.สกกลนคร

- CBC: Hct 44.5%, WBC 11,500/cu mm (N 75, L 17%), platelets 114,000/cu mm
- CK 13,719 U/L, BUN 11, Cr 1.1 mg/dL; Na 128, K 3.8, Cl 87, HCO₃ 23 mEq/L
- LFT: TP 5.8, alb 1.5, glo 4.3 g/dL; TB 2.5, DB 1.8, cholesterol 63 mg/dL; ALT 83, AST 323, ALP 86 U/L
- HBsAg -ve , anti-HBs +ve , anti-HBc -ve, ant- HCV -ve, leptospirosis titer - ve
- UA: sp gr 1.011, pH 7, RBC 10-20, WBC 3-5/HPF
- Ultrasound abdomen: mild parenchymatous change of liver, liver cirrhosis is suspected, prominent spleen, moderate ascites

Diagnosis: Rhabdomyolysis with acute kidney injury และส่งตัวมารักษาต่อที่ รพ.ศรีนครินทร์

Family history:

- ไม่มีโรคตับ โรคพันธุกรรม โรคทางภูมิคุ้มกันในครอบครัว
- มารดาอายุ 41 ปี บิดาอายุ 39 ปี อาชีพ ทำนา
- ไม่มีประวัติแต่งงานกันในครอบครัว

Physical examination:

Vital signs: BT 36.8°C, HR 70/min, RR 20/min, BP 116/84 mmHg

BW 62 kg (P97), height 162 cm (P97)

GA: A girl of her age, no sign of distress

HEENT: pink conjunctiva, anicteric sclera, no injected pharynx and tonsils, presence of **KF ring**

impalpable cervical & supraclavicular LN, no thyroid gland enlargement

Heart: normal S1&S2, no murmurs

Lungs: normal breath sound, no adventitious sound

Abdomen: soft, no tenderness, impalpable liver and spleen, liver span 8 cm,

normoactive bowel sound

Extremities: pitting edema 2+ both, no sign of inflammation, capillary refill < 2 sec,

no deformity, no rash

leg circumference: upper Rt 48.5, Lt 48 cm

lower Rt 37, Lt 38 cm

Neuro exam: alert, E4V5M6, pupils 3 mm RTLBE, motor gr.V all, DTR 2+ all, no clonus,

Babinski-plantar flexion both, cerebella sign: normal, no flapping tremor

Investigations:

	CBC	CBC		Chem	Chem	other			UA	
Date	7/1/59	12/1/59	Date	7/1/59	11/1/59	Date	7/1/59	12/1/59	Date	7/1/59
Hb	9.5	9.9	BUN	6.3	7.1	PT	30.3	24	Sp.gr	1.008
Hct	30.8	32.4	Cr	0.9	0.9	PTT	61.7	-	pH	7.5
WBC	7780	6860	Na	141	132	INR	2.85	2.25	Prot	-
Plt	113K	112K	K	4.8	5.2	ESR	11	-	Glu	-
PMN	41.3	47.6	HCO ₃	15.4	19.5	Chol	68	76	Ket	-
L	48.1	41.1	Cl	111	105	TP	5.8	6.5	Blood	1+
M	8.6	7.9	Ca	7.9	-	Alb	1.7	2.1	Nit	-
E	1.7	3.1	P	3.6	-	Glo	4.1	4.4	WBC	0-1
Ba	0.3	0.3	Mg	2.4	-	TB	2.4	2.6	RBC	5-10
Retic.	4.83%	-	Alb	1.7	-	DB	1.0	1.8	epi	-
MCV	92.8	92.6	uric	1.1	-	ALT	65	69		
						AST	148	99		
						ALP	112	156		

วันที่ (รพ.สกลนคร)	31/12/2559	7/1/2559	11/1/2559	12/1/2559
CK (U/L)	13,719	276	296	
urine creatinine		35.5		
urine protein		5		
Direct Coombs test	weakly positive (PBS: mild hemolysis)			

วันที่ 12/1/2559
24 h urine for copper: 1679.15 mcg
Serum ceruloplasmin: 0.03 g/L (3 mg/dL)
Anti HAV: negative
Anti-mitochondrial: negative, anti-smooth muscle Ab: negative
Serum osm : 296 mosm/L, urine Na 59, urine K 14.4, urine Cl 63 mEq/L
Stool exam : mucous, no gross blood, no RBC, no WBC
Stool concentration for parasite : no parasite
C3 26.6 (N 60-140), C4 4.8 (N17-40) mg/dL
Free T3 1.73 pg/mL (N 2.3-6.9), free T4 1.16 ng/dL (N 0.78-2.11), TSH 4.5 mIU/L (N 0.2-4.2)
ANF & ANA by IFA : positive ; fine speckle type, cytoplasmic pattern 1:160
Anti-DSDNA : negative 3.4 IU/ml (N 0-100)
AFP 38.69 IU/mL (N 0-10)

สรุป:

ผู้ป่วยรายนี้ ให้การวินิจฉัยเป็นโรควิลสัน เนื่องจากมีอาการผิดปกติทางตับ ร่วมกับการตรวจพบ KF ring และผลการตรวจ serum ceruloplasmin < 20 mg/dL และ urine copper > 40 mcg / day โดย

อาการผิดปกติทางตับพบ ลักษณะคล้ายกับ autoimmune hepatitis ร่วมกันมี PT & INR ผิดปกติ

ส่วนอาการนำคือ อาการปวดขาบริเวณน่อง 2 ข้าง จนเดินไม่ได้ มีชาอ่อนแรง และตรวจ พบ CK สูงขึ้น ถึง 13,719 U/L ร่วมกันเกิด acute kidney injury (serum creatinine 1.1 mg/dL) โดยไม่พบสาเหตุที่ทำให้เกิด acute rhabdomyolysis อื่นๆ ซึ่งภาวะ acute copper sulphate poisoning นอกจากทำให้มีเม็ดเลือดแดงแตก เกิดอาการทางระบบทางเดินอาหาร และไตแล้ว ยังทำให้เกิด ภาวะ acute rhabdomyolysis ได้ด้วย

ในผู้ป่วยโรควิลสัน มีรายงานการเกิด พยาธิสภาพของ acute rhabdomyolysis ในกล้ามเนื้อ ร่วมกันระดับของแดงที่สูงมากในเลือด ทำให้เกิดอาการ ปวดกล้ามเนื้อ อัมพาตและอ่อนแรง ตรวจพบ CK สูง และ myoglobinuria ได้^(1,2)

อาการทางระบบกระดูกและกล้ามเนื้อในโรควิลสันมีกล่าวถึงเฉพาะความผิดปกติ เช่น osteoporosis, osteopenia ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นผลจากการเกิดภาวะ ricket เนื่องจากความผิดปกติทางไต ส่วนความผิดปกติของกล้ามเนื้อที่พบได้ที่ myocardial ทำให้เกิด cardiomyopathy ได้

Copper-Induced Acute Rhabdomyolysis in Wilson's Disease

ALBERT PROPST,* THERESA PROPST,* HANS FEICHTINGER,[†] GERT JUDMAIER,* JOHANN WILLEIT,[§] and WOLFGANG VOGEL*

Departments of *Internal Medicine, [†]Pathology, and [§]Neurology, University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

Wilson's disease is a lethal defect in copper metabolism causing a continual increase in tissue copper concentrations that become toxic to the liver, brain, kidney, eye, skeletal system, and several other tissues and organs. The liver is unique among these in being both the site of the etiologic biochemical abnormality and the organ that is always affected by copper toxicosis. Although myocardial muscle involvement has been reported in association with Wilson's disease, copper deposits in peripheral muscle tissue have not yet been described. A case of a young patient with Wilson's disease who developed recurrent episodes of acute rhabdomyolysis is presented, and the accumulation of copper in muscle tissue as a possible complication is discussed.

Complications of Wilson's disease are generally the consequences of the hepatic failure, portal hypertension, and clotting abnormalities.

In this case report, we describe a young patient with Wilson's disease who developed recurrent episodes of acute rhabdomyolysis and discuss the accumulation of copper in muscle tissue as a possible complication.

Case Report

A 17-year-old young man was admitted to the University Hospital of Innsbruck in 1982 complaining of fatigue, muscle pain, loss of appetite, and vomiting. Diagnosis of decompensated cirrhosis with mild transaminase activity caused by Wilson's disease was established by standard clinical bio-

Wilson disease (โรควิลสัน)

เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของทองแดง ทำให้เกิดการสะสมทองแดงในอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะที่ตับ สมอง ไต ตา เม็ดเลือดแดง พบความผิดปกติบนโครโมโซมที่ 13 ในตำแหน่งยีน ATP7B มีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive พบไม่บ่อย ความชุกประมาณ 1 : 30,000 - 200,000 พบไม่แตกต่างกันในเพศหญิงและชาย

การวินิจฉัยโรควิลสัน จากประวัติ อาการแสดง ที่ต้องคิดถึงโรคนี้ไว้เสมอในเด็กที่มีอายุมากกว่า 2-5 ปีขึ้นไป เมื่อเกิดอาการผิดปกติที่ตับเช่น ตับอักเสบเฉียบพลันหรือแบบเรื้อรัง ตับวาย น้ำดีคั่ง บวม ตัวเหลือง ตับแข็ง autoimmune hepatitis

เกณฑ์การวินิจฉัย

1. ระดับ ceruloplasmin ในซีรัมน้อยกว่า 20 มก/ดล
2. ระดับทองแดงในปัสสาวะมากกว่า 100 ไมโครกรัมต่อวัน คนปกติจะน้อยกว่า 50 ไมโครกรัมต่อวัน
3. พบ KF ring ในกระจกตา
4. ระดับทองแดงในเนื้อตับมากกว่า 250 ไมโครกรัมต่อ 1 กรัมของน้ำหนักเนื้อตับ
5. ระดับ alkaline phosphatase (ALP) ต่ำ โดยเฉพาะในผู้ป่วยตับวาย

ผู้ป่วยโรควิลสันที่ รพ ศรีนครินทร์ 20 คน (พ.ศ. 2535 – 2552) อายุเฉลี่ย 12.5 ปี มาด้วย fulminant hepatic failure (FHF) 45%, neurological abnormal movement 10%, KF ring+ 70 %, ALP ค่า median 99 (6 - 525) IU/L ส่วนในกลุ่ม FHF 81 (12 – 202) IU/ L, low serum ceruloplasmin 89%, increased urinary copper 92%

ผลการรักษาผู้ป่วยที่มาด้วย FHF พบว่า ผู้ป่วย 7 ใน 9 ราย เสียชีวิตโดยไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ 1 รายรักษาหายดี KF ring หายไปหลังการรักษา 4 ปี ติดตามการรักษาจนขณะนี้อายุ 22 ปี และ อีก 1 ราย รักษาหายดีกลับบ้านได้ ส่งตัวไปรับยาที่รพใกล้บ้าน เสียชีวิต 3 ปีหลังจากนั้น ผู้ป่วย 1 ราย แกร็บมี อาการทางตับ และบวม ต่อมามีอาการทางระบบประสาท หลังติดตามผล 15 ปี ⁽³⁾

ผู้ป่วยโรควิลสันที่ รพ.จุฬาลงกรณ์ 21 คน (พ.ศ. 2543 – 2555) อายุ เฉลี่ย 13.5 ปี มาด้วย FHF 5%, neurological abnormalities 33 % , KF ring+ 66% , low serum ceruloplasmin 89% , increased urinary copper 95% ⁽⁴⁾

สรุป ผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะ acute rhabdomyolysis ในการวินิจฉัยแยกโรคที่เป็นสาเหตุของ rhabdomyolysis อาจจะต้องคิดถึงโรควิลสันไว้ด้วย ถ้าพบความผิดปกติร่วมที่ตับ

เอกสารอ้างอิง

1. Propst A, Propst P, Feichtinger H , Judmaier G, Willeit J, Vogel W. Copper- induced acute rhabdomyolysis in Wilson's disease. Gastroenterology 1995; 108: 885-7.
2. Franchitto N, Gandia –Mailly P, Georges B, Galinier A , Telmon N, Ducasse JL et al . Resuscitation 2008; 78: 92-6.
3. ไสภิดา ตันธวัฒน์ เพ็ญศรี ไควสุวรรณน โรควิลสันในผู้ป่วยเด็กโรงพยาบาลศรีนครินทร์ วารสารกุมารเวชศาสตร์ 2555; 51 : 144-50.
4. Sintusek P, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Wilson's Disease in Thai children between 2000-2012 at King Chulalongkorn Memorial Hospital . J Med Assoc Thai 2016 :182-7