

Interhospital conference (abetalipoproteinemia)

A 3-month-old male infant with chronic vomiting

10 กรกฎาคม 2558

แพทย์หญิงนพรัตน์ ประชาติศิริศักดิ์

อาจารย์ นายแพทย์พรเทพ ตันเผ่าพงษ์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ทารกเพศชาย สัญชาติไทย อายุ 3 เดือน

Chief complaint: อาเจียนมา 2 เดือน

Present illness: อายุ 1 เดือน เริ่มอาเจียนเป็นนมเก่า ไม่มีน้ำดีปน ไม่มีอาเจียนพุ่ง อาเจียนหลังดูดนม ประมาณ 15-60 นาที อาเจียนทุกวันและเป็นเกือบทุกครั้ง ไม่มีท้องอืด ถ่ายอุจจาระทุกวัน 2-3 ครั้งต่อวัน ลักษณะเป็นเนื้อสีเหลือง ไม่มีมูกเลือด ไม่มีมัน ไม่มีอาการซึม เล่นได้ดี ไม่มีไข้ ไม่ดูหอบเหนื่อย ไม่มีกลิ่นตัว ผิดปกติ ปัสสาวะปกติ กินนมมารดาอย่างเดียว ยังไม่ได้กินอาหารอย่างอื่น

อายุ 2 เดือน ไปนอน รพ.ทั่วไป ด้วยเรื่องอาเจียน โดยในระหว่างนั้นมีปัญหา aspiration pneumonia ได้รับยาปฏิชีวนะ 7 วัน ได้หาสาเหตุเรื่องอาเจียนโดยการตรวจ abdominal ultrasonography ไม่พบก้อนผิดปกติ และ long GI contrast study พบ gastro-esophageal reflux แต่ไม่มีลำไส้ดัดงอหรือ malrotation

Past medical history: บุตรคนที่ 2 จาก 2 คน เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 3,470 กรัม

กลับบ้านพร้อมมารดา

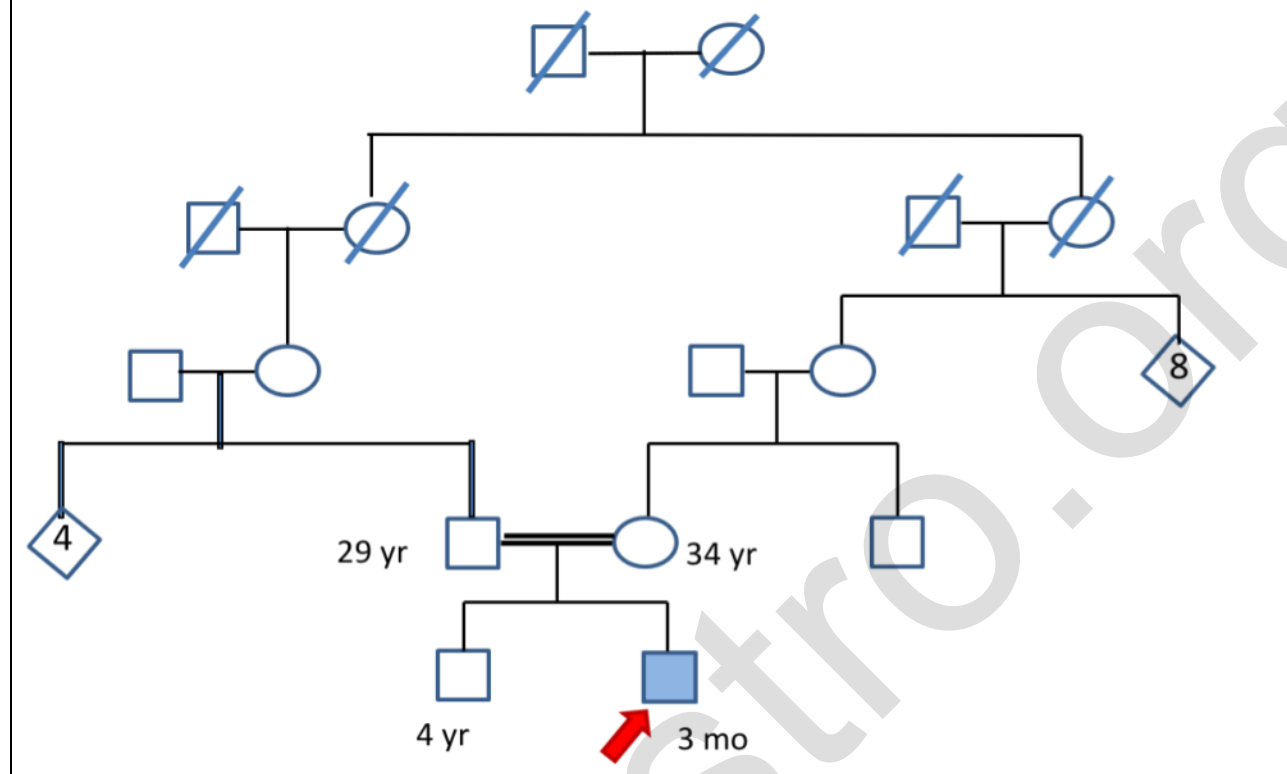
พัฒนาการ : ยังชันคอไม่ได้ มองตามได้ ยิ้มได้ตอบ

อาหาร : กินนมมารดาอย่างเดียว ดูดครั้งละ 15 นาที ทุก 1-2 ชั่วโมง

วัคซีนป้องกันโรค : BCG, HBV₁, OPV₁, DTP₁

ประวัติครอบครัว : ย่าทวดและยายทวดเป็นพี่น้องกัน พี่ชายอายุ 4 ปี แข็งแรงปกติ

Pedigree



Physical examination:

Vital signs: BT 37 °C, HR 144/min, RR 30/min, BP 84/53 mmHg

Anthropometric measurements: body weight 3,030 g (<P3), length 55.3 cm (<P3), HC 36 cm (P3)

General appearance: cachexia, marasmic appearance, irritable, loss of buccal fat pad

HEENT: no icteric sclera, no dysmorphic features, no abnormal odor; sparse, dry and brittle hair

Heart and lungs: unremarkable

Abdomen: no distension, no palpable mass, liver-just palpable, liver span 7 cm, impalpable spleen

Extremities: small hemangioma at left arm and hand, no other rashes

Neurological exam: normal tone, equal movement, deep tendon reflex 2+

Problem lists:

1. Chronic vomiting
2. Severe protein-energy malnutrition
3. History of consanguinity

Differential diagnosis:

1. Cow's milk protein allergy
2. Gastroesophageal reflux disease
3. Inborn error of metabolism
4. Mechanical obstruction: duodenal stenosis, intestinal malrotation, web, GI duplication

Investigations:

CBC: WBC 10,310/cu mm (N 42, L 42, E 1%), hemoglobin 13 g/dL, MCV 85 fL,
platelets 524,000/ mm³

Blood chemistries: Na⁺ 132, K⁺ 3.4, Cl⁻ 100, CO₂ 20 mmol/L; calcium 8.8, phosphate 4 mg/dL

Liver function test: ALP 118, AST 113, ALT 98, GGT 13 U/L; total protein/albumin 6.5/3.2 g/dL,
total /direct bilirubin 0.3/0.2 mg/dL, cholesterol < 50 mg/dL

Glucose: 85 mg/dL

Ammonia: 50 µg/dL (N 15-51)

Lactate: 9 mg/dL (N 6.3-22.5)

Imaging studies:

Abdominal ultrasonography: markedly dilated stomach with retained large amount of gastric
content, no evidence of hypertrophic pyloric stenosis

UGI study: no evidence of gut obstruction, normal rotation, mild GER up to mid thoracic esophagus

Progression:

จากผลการตรวจเพื่อวินิจฉัยเพิ่มเติมไม่พบ mechanical obstruction จึงให้การรักษาแบบ

- Cow's milk protein allergy โดยการเปลี่ยนนมเป็นกลุ่ม extensively hydrolyzed formula

- Gastroesophageal reflux disease โดยให้ lansoprazole orally

ร่วมกับ micronutrient supplementations : Fer-in-sol, MTV drop, ZnSO₄

นอนโรงพยาบาลทั้งสิ้น 13 วัน น้ำหนักขึ้นจาก 3,030 เป็น 3,640 กรัม (เฉลี่ย 47 กรัมต่อวัน) อาเจียนลดลง นั้ดติดตามอาการหลังจากกลับบ้านไป 1 เดือน น้ำหนักลดลงเหลือ 2,950 กรัม โดยในช่วง 3-4 วันแรกหลังกลับบ้าน ไม่มีอาการอาเจียน มารดาจึงเปลี่ยนนมเป็น lactose-free cow's milk formula เอง จากนั้นมีอาเจียนเป็นนมที่กิน ไม่มีน้ำดีปน ไม่ซึม ถ่ายเป็นเนื้อสีเหลือง 3-4 ครั้งต่อวัน ไม่มีถ่ายอุจจาระเป็นมัน แต่ล้างก้นยาก ไม่มีเจ็บป่วยจนต้องเข้าโรงพยาบาล จึงได้รับตัวนอนโรงพยาบาลเพื่อตรวจเพิ่มเติม

CBC: WBC 7,920/cu mm (N 46, L 47%), Hb 10.6 g/dL, MCV 82 fL, platelets 424,000/cu mm

Blood chemistries: Na⁺ 135, K⁺ 4.5, Cl⁻ 108, CO₂ 21 mmol/L; Ca 8.8, P 4.2 mg/dL

Liver function test: ALP 101, AST 281, ALT 259, GGT 13 U/L; total protein/albumin 6.5/3.2 g/dL, total /direct bilirubin 0.3/0.2 mg/dL, cholesterol 64 mg/dL

Stool exam: numerous fat globules

Further investigations:

Peripheral blood smear: acanthocytosis

Triglyceride <15, low-density lipoprotein <15, high-density lipoprotein 62, cholesterol 60 mg/dL

Fat soluble vitamin levels:

Vitamin A 0.6 mg/L (N 0.15-0.4)

Vitamin E 1.4 mg/L (N 3-9)

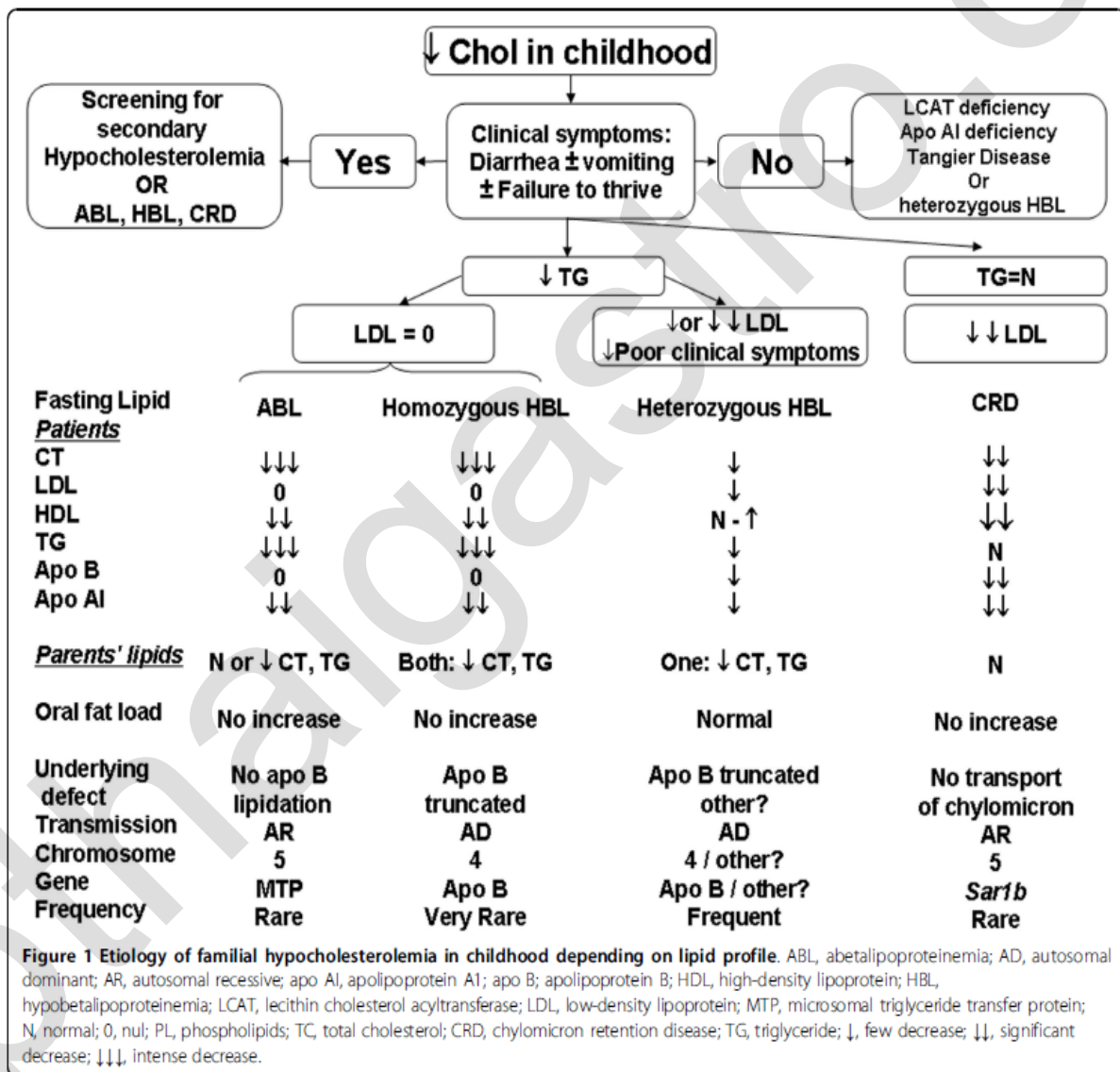
25-hydroxyvitamin D 25 ng/mL (N >30 ng/mL)

สรุปการวินิจฉัยเบื้องต้น: Familial hypocholesterolemia

ผู้ป่วยมี hypocholesterolemia, steatorrhea, significant failure to thrive ซึ่งอาจเกิดได้จาก 3 ภาวะ คือ

1. Abetalipoproteinemia (ABL)
2. Familial hypobetalipoproteinemia แบบ heterozygous หรือ homozygous HBL
3. Chylomicron retention disease

โดยมีแนวทางการวินิจฉัย ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยภาวะ hypocholesterolemia ในเด็ก

การแยก 3 ภาวะข้างต้น จำเป็นต้องตรวจระดับไขมันในเลือดของสมาชิกในครอบครัว ดังแสดงใน ตารางที่ 1 พบว่าผู้ป่วยมีค่าไขมันในเลือดที่ผิดปกติ แต่มารดา ปู่และย่าของผู้ป่วยมีไขมันในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (บิดาของผู้ป่วยทำงานอยู่ต่างประเทศ) จากผลการตรวจเลือดของทั้งผู้ป่วยและสมาชิกในครอบครัวดังกล่าว ทำให้นึกถึงภาวะ ABL มากที่สุด จึงได้ส่ง genetic testing เพิ่มเติม ซึ่งพบว่ามี homozygous mutation ของ microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) และพบ heterozygous mutation ในมารดาและย่าของผู้ป่วยด้วย ซึ่งเข้าได้กับ ABL ที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive

การตรวจ (mg/dL)	ผู้ป่วย	มารดา	ย่า	ปู่	ค่าอ้างอิง
Triglyceride	<15	85	127	58	30-150
Cholesterol	60	218	171	191	<200
Low-density lipoprotein	<15	156	113	122	<130
High-density lipoprotein	62	51	41	54	40-60
Apolipoprotein A-I	88	123	103	121	125-215
Apolipoprotein B	<23.1	104	84.75	85.5	55-125

ตารางที่ 1 ระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยและสมาชิกในครอบครัวของผู้ป่วย

หลังการรักษาด้วยการให้พลังงานที่เพียงพอ ร่วมกับจำกัดปริมาณไขมันในอาหารให้น้อยกว่าร้อยละ 30 ของพลังงานทั้งหมด รวมทั้งการเปลี่ยนนมเป็นสูตร medium chain triglyceride-enriched formula และการให้เสริม fat-soluble vitamins พบว่าผู้ป่วยน้ำหนักเพิ่มขึ้นจาก 2,950 กรัมเป็น 3,220 กรัม ใน 3 สัปดาห์ และผู้ป่วยไม่มีอาการอาเจียน กินนมได้ดี ถ่ายอุจจาระวันละ 1-2 ครั้ง ไม่มีไขมันที่มองเห็นในอุจจาระ รวมทั้งลักษณะของ marasmus ได้หายไปภายใน 3 เดือน สามารถกินนมและอาหารตามวัยได้ดีที่อายุ 8 เดือน

Abetalipoproteinemia

เกิดจาก mutation ของ *MTTP* gene บน chromosome 4 (4q22-24) ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive นำมาซึ่งความผิดปกติในการสร้าง apolipoprotein B ทำให้ไม่สามารถดูดซึมและขนส่งไขมันได้ ผู้ป่วยมักมีอาการในวัยทารก โดยมีอาการทางคลินิกหลักคือ มีการถ่ายอุจจาระเป็นมัน เลี้ยงไม่โต อาจพบอาการทางระบบประสาท เช่น เดินเซ มือสั่นอันเนื่องมาจากขาดวิตามินอี ตรวจพบ retinitis pigmentosa

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

อาจพบมีไขมันในอุจจาระ (fat globules, steatorrhea), acanthocytosis ใน peripheral blood smear อาจพบค่า hepatic transaminase สูง ระดับวิตามินละลายในไขมัน (เอ ดี อี) ต่ำ ระดับไขมันในเลือด (triglyceride, cholesterol, low-density lipoprotein, apolipoprotein B) ต่ำ หากสงสัยภาวะในกลุ่ม familial hypocholesterolemia ที่มี hypocholesterolemia, steatorrhea และเลี้ยงไม่โต ควรพิจารณาตรวจระดับไขมันในเลือดของสมาชิกในครอบครัวด้วย ซึ่งจะสามารถช่วยแยกโรคในกลุ่มนี้ได้ดังแสดงในแผนภูมิรูปที่ 1 ส่วนการตรวจ *MTTP* genetic mutation อาจสามารถช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค ABL ได้

การรักษา

ไม่สามารถรักษาต้นเหตุได้ แต่สามารถให้การดูแลโดยให้พลังงานจากสารอาหารที่เพียงพอโดยจำกัดพลังงานจากไขมันให้น้อยกว่าร้อยละ 30 ของพลังงานสารอาหารทั้งหมด รวมทั้งลด long chain fatty acids แต่ควรเสริม essential fatty acids ให้เพียงพอ และเสริมวิตามินละลายในไขมัน โดยพิจารณาให้วิตามินอี 100-300 วิตามินเอ 100-400 วิตามินดี 800-1200 IU/กก./วัน และวิตามินเค 5-35 มก.ต่อสัปดาห์

การพยากรณ์โรค

ดี หากมีการปรับเปลี่ยนอาหารและได้วิตามินละลายในไขมันเสริม ผู้ป่วยสามารถมีอายุได้ถึง 60 ปี ด้วยการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดจากสหสาขาวิชาชีพ แต่หากไม่รักษา ผู้ป่วยจะเจริญเติบโตช้าและอาจมีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทจากการขาดวิตามินอีที่ไม่สามารถแก้ไขได้

เอกสารอ้างอิง

1. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:333-9.
2. Treepongkaruna S, Chongviriyaphan N, Suthutvoravut U, Charoenpipop D, Choubtum L, Wattanasirichaigoon D. Novel missense mutations of SAR1B gene in an infant with chylomicron retention disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:370-3.
3. Najah M, Youssef SM, Yahia HM, Afef S, Awatef J, Saber H, et al. Molecular characterization of Tunisian families with abetalipoproteinemia and identification of a novel mutation in MTTP gene. *Diagn Pathol* 2013;8:54.
4. Hussain MM, Shi J, Dreizen P. Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly. *J Lipid Res* 2003;44:22-32.