

Interesting case (Abetalipoproteinemia)

An 8-month-old female infant with failure to thrive

อ.พญ.นพรัตน์ ประชาสิทธิศักดิ์

ผศ.พญ.นิยะดา วิทยาศัย

สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

ทารกเพศหญิง อายุ 8 เดือน ภูมิลำเนา จังหวัดสระบุรี

อาการสำคัญ : เลี้ยงไม่โต ตั้งแต่อายุ 5 เดือน

ประวัติปัจจุบัน : มารดาพามาตรวจเรื่องน้ำหนักตัวน้อย เลี้ยงไม่โต ตั้งแต่อายุ 5 เดือน ไม่มีอาเจียน ไม่มีท้องอืด ถ่ายอุจจาระเป็นเนื้อสีเหลือง 3-4 ครั้งต่อวัน กินนมผงสำหรับทารก 3 ออนซ์ วันละ 9 มื้อ และกินข้าว 3 มื้อ มื้อละ 1/2 ถ้วย ใส่หมู ไข่ ตับ ผัก

ประวัติอดีต : อายุ 5 เดือน admit ด้วยไข้สูง ถ่ายเหลว stool C/S - Salmonella gr B ได้ยาฆ่าเชื้อ 7 วัน

ตรวจพบเสียงหัวใจผิดปกติ echocardiogram พบเป็น PFO

ไม่เคยนอน ร.พ. ด้วยอาการเจ็บป่วยร้ายแรงอื่น

ประวัติส่วนตัว : เกิดครบกำหนด บุตรคนแรก น้ำหนักแรกเกิด 2,700 กรัม ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

กินนมแม่ถึงอายุ 2 เดือน ได้วัคซีนครบตามเกณฑ์ EPI

พัฒนาการ : นั่งได้เอง เริ่มเกาะยืน มองตาม ถือขวดนมเอง ส่งเสียงดีใจ

ประวัติครอบครัว : ปู่ของแม่เป็นพี่น้องกับตาของพ่อ

Physical examination:

Vital signs: BT 37°C, HR 130/min, RR 25/min, BP 80/50 mmHg

BW 4.4 kg (<P3), length 60 cm (<P3), HC 39.5 cm (P10), AF 0.5x0.5 cm, PF-closed

Nutritional assessment: WA 57.8%, HA 88.2%, WH 52.3%

General appearance: an active infant, no pallor, no icteric sclerae, no dysmorphic feature

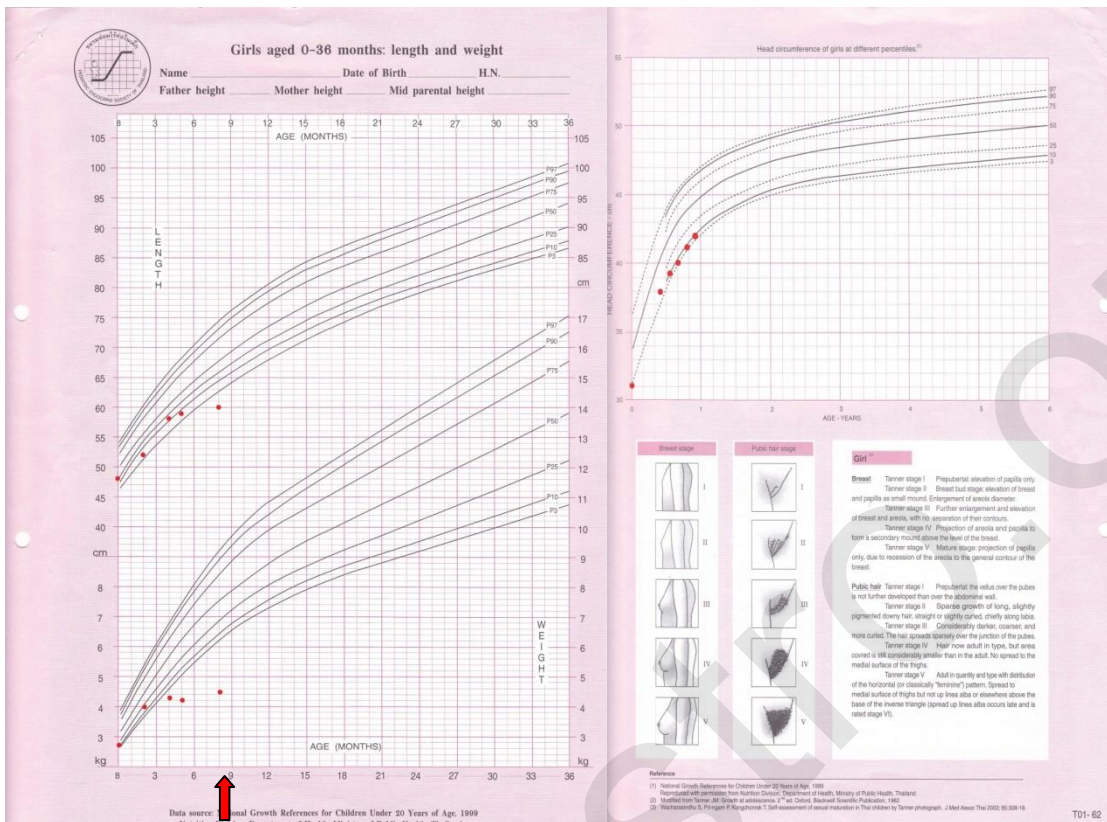
Heart and lungs: unremarkable

Abdomen: no distension, soft, liver 3 cm below RCM, span 7 cm, impalpable spleen

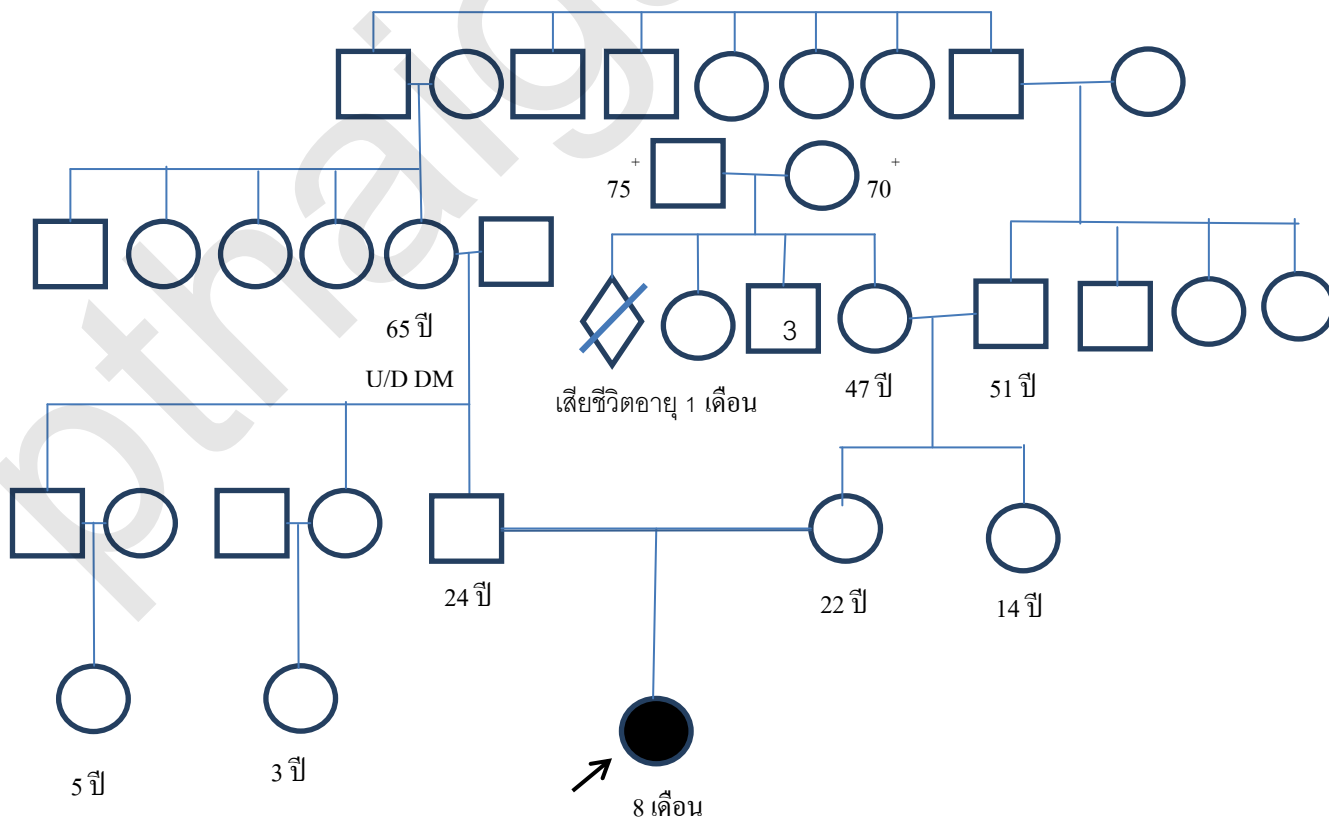
Extremities: no rash, no edema, loss of subcutaneous fat at all extremities

Neuro exam: normal tone, equal movement, DTR 2+

Growth curve of this patient



Pedigree



Problem lists:

1. Severe protein energy malnutrition
2. Hepatomegaly
3. History of consanguinity

Differential diagnosis:

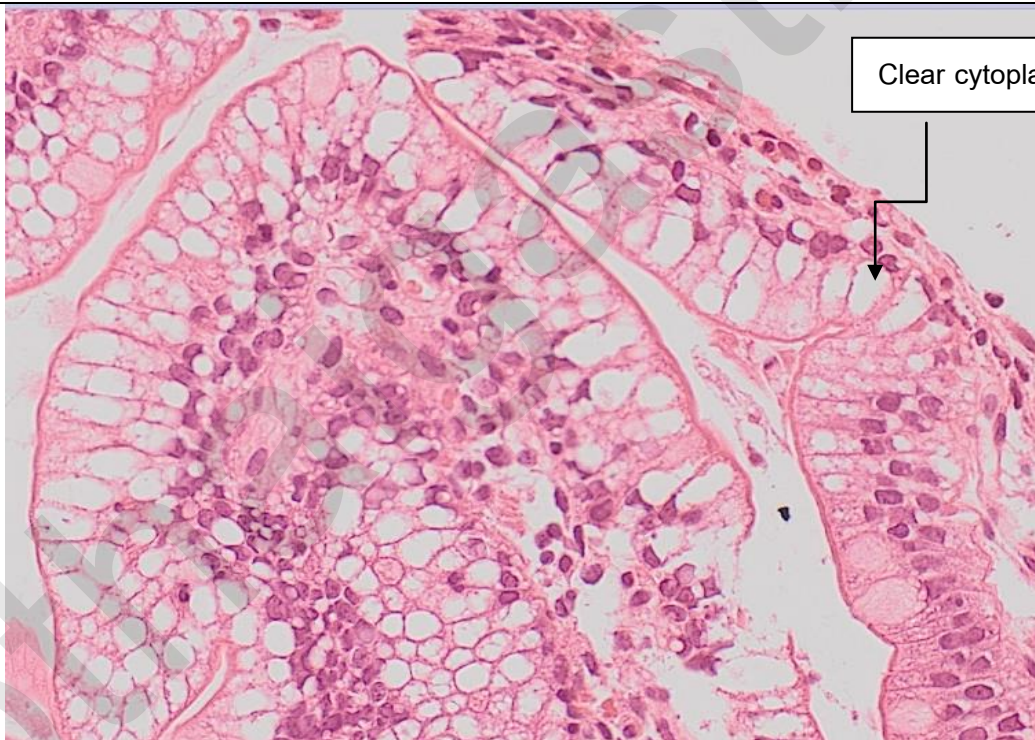
1. Malabsorption: fat malabsorption (cystic fibrosis, pancreatic insufficiency), inflammatory bowel disease, food allergy
2. High metabolic utilization: hyperthyroidism, congestive heart failure
3. Brain tumor: diencephalic syndrome
4. Renal tubular acidosis
5. Immunodeficiency
6. Inborn error of metabolism

Investigations

- CBC: Hct 31%, Hb 10.2 g/dL, MCV 76 fL, WBC 16,640/cu mm (N 48, L 45, M 3, E 1%), platelets 841,000/cu mm
- Serum electrolytes: Na 136, K 4, Cl 107, CO₂ 20 mmol/L; BUN 8, Cr 0.15 mg/dL
- LFT: ALP 196, AST 52, ALT 53, GGT 25 U/L; TP/albumin 5.8/4.1 g/dL, TB/DB 0.15/0.14 mg/dL
- Stool exam: yellow, soft, WBC 0-1, RBC 0-1/HPF, no parasite, fat globule 3+
- Urine exam: clear, specific gravity 1.010, pH 6.5, WBC 1-2, RBC 0-1/HPF, no cast
- Thyroid function tests: TSH 5.2 uIU/mL, FT3 2.4 ng/dL, FT4 1.7 ng/dL
- Ultrasound abdomen: prominent size of liver without mass, no IHD dilatation, gallbladder has thin wall without filling defect, normal sized spleen, no ascites
- Lipid profiles: cholesterol 47, TG 11, LDL 6.7, HDL 20.7 mg/dL
- Vitamin level (fat soluble vitamins): A 619 ug/L (N 229-831), E 1.02 mg/L (N 3.4-18) and 25-OHD 40 ng/mL (N >30)
- Ophthalmologic examination: no retinitis pigmentosa
- Peripheral blood smear: acanthocytosis

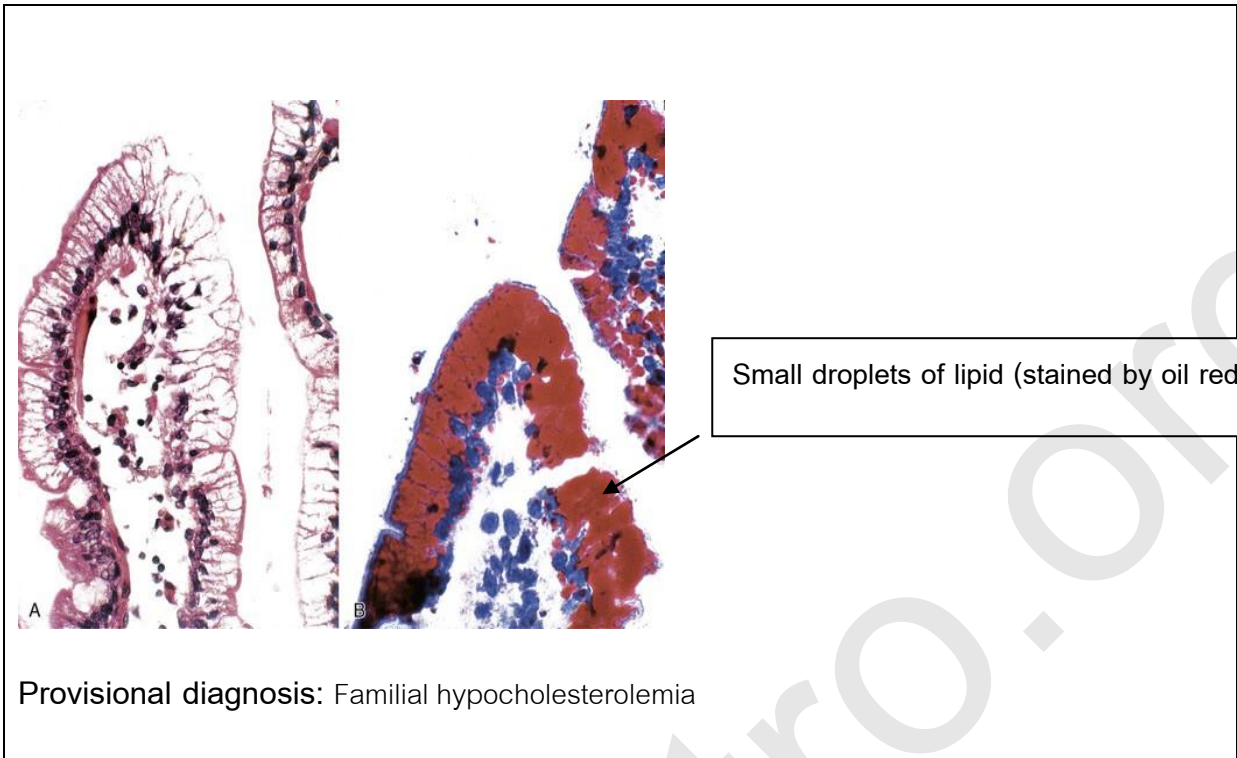


Endoscopic finding: snow-like appearance or white hoar frosting appearance



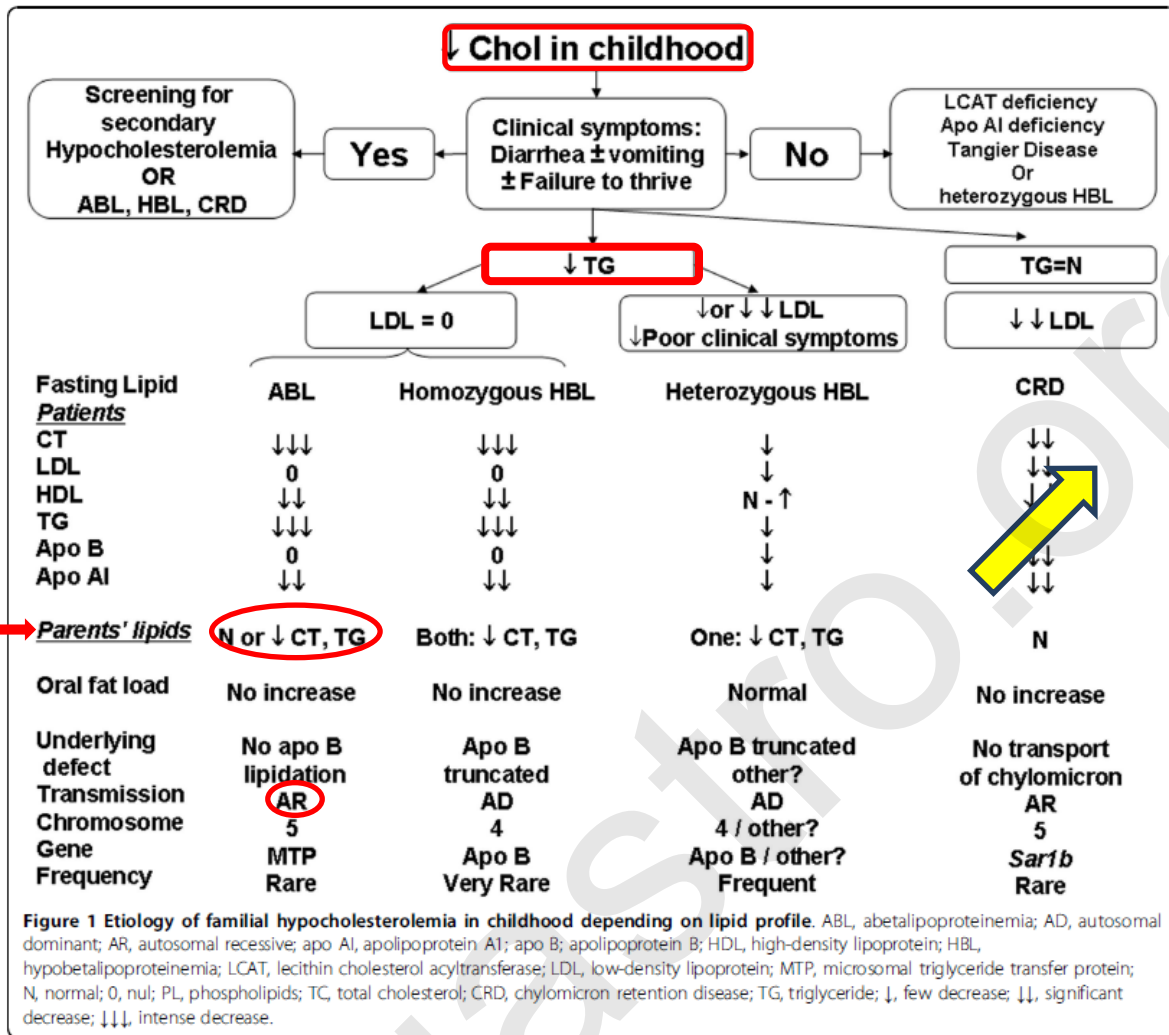
Clear cytoplasm vacuoles

Histologic finding: normal villous architectures of duodenum, prominent accumulation of small droplets of lipid within the surface of enterocytes



Familial hypocholesterolemia แบ่งเป็น 3 กลุ่ม โดยมีแนวทางการวินิจฉัยดังแสดงในรูปที่ 1

1. Abetalipoproteinemia (ABL)
2. Familial hypobetalipoproteinemia (HBL)
 - a. heterozygous HBL
 - b. homozygous HBL
3. Chylomicron retention disease (CRD)

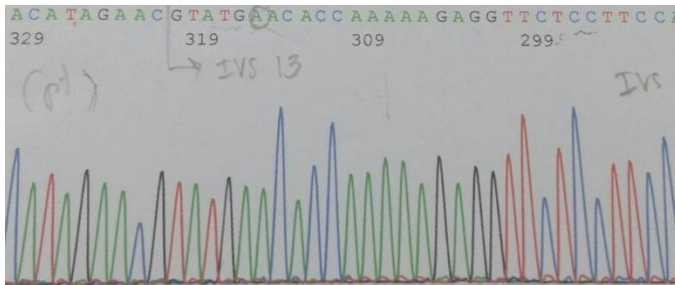


รูปที่ 1 แนวทางการวินิจฉัย hypocholesterolemia ในเด็ก

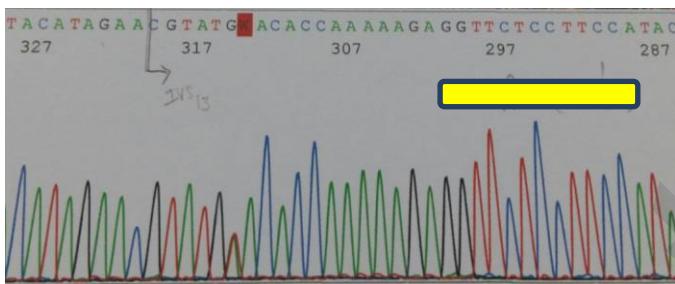
Family members' lipid profile

Test (mg/dL)	Patient	Father	Mother	Reference (mg/dL)
Triglyceride	11	152	62	27-125
Cholesterol	43	153	148	76-216
LDL	6.7	92	99	100-129
HDL	20	43	40	35-82
Apo A-1	66	142	111	117-220
Apo B	18	81	77	60-150

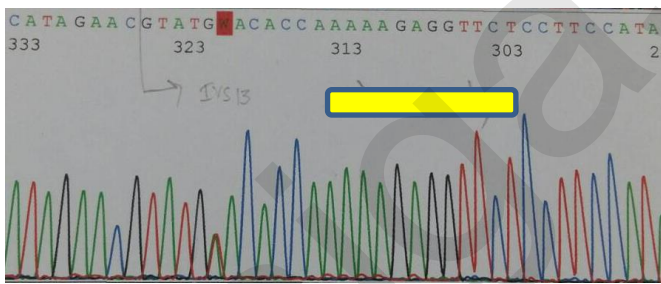
MTTP gene sequence analysis



Patient
c.IVS13+6t>A homo



Dad
c.IVS13+6t>A hetero



Mom
c.IVS13+6t>A hetero

จากการทำ *MTTP* sequencing analysis พบ ตำแหน่ง possible likely pathogenic mutation บริเวณ exon-intron border และเมื่อนำไปหา splice site score พบ effect ทำให้เกิด splice site mutation

จากประวัติ ตรวจร่างกาย และผลทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผู้ป่วยรายนี้ มีพ่อแม่ที่มีประวัติ consanguinity ผู้ป่วยมี steatorrhea และ hypocholesterolemia จึงเข้าได้กับ abetalipoproteinemia มากที่สุด

Treatment:

1. Adequate caloric intake
2. Low fat diet (fat less than 30% of total calories), MCT-enriched formula
3. Fat-soluble vitamins supplementation (oral and intravenous)
4. Intravenous lipid emulsion to provide essential fatty acids and calories

หลังให้การรักษาด้วยการให้พลังงานที่เพียงพอ ร่วมกับจำกัดปริมาณไขมันในอาหารให้น้อยกว่าร้อยละ 30 ของพลังงานทั้งหมด รวมทั้งการเปลี่ยนสูตรนมเป็นสูตร medium chain triglyceride-enriched formula และให้ fat-soluble vitamins พบว่าผู้ป่วยน้ำหนักขึ้นจาก 4,400 กรัม เป็น 6,100 กรัม ในเวลา 3 เดือน อุจจาระวันละ 1-2 ครั้ง และมีไขมันในอุจจาระน้อยลง

Abetalipoproteinemia

เกิดจาก mutation ของ microsomal triglyceride transfer protein (*MTTP*) gene บน chromosome 4 (4q22-24) ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive นำมาซึ่งความผิดปกติในการสร้าง apo B ทำให้ไม่สามารถดูดซึมและขนส่งไขมันได้

อาการทางคลินิกหลัก คือ ถ่ายอุจจาระมัน และ เลี้ยงไม่โต อันเนื่องมาจากไม่สามารถดูดซึมไขมันได้ อาการอื่น ๆ ที่อาจพบได้คือ อาการทางระบบประสาทโดยมีอาการเดินเซ มือสั่น อันเนื่องมาจากการขาดวิตามินอี ตรวจพบ retinitis pigmentosa พบไขมันในตับ และมีค่า transaminase ที่ผิดปกติ

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่า

Lipid profile: low TG, LDL-c and apo B

Decreased vitamin A, D, E level

CBC: blood smear shows acanthocytosis

Stool exam: fat globules

Gold standard diagnostic test: molecular testing (mutation of *MTTP* gene)

Endoscopic finding: "white hoar frosting" appearance of the intestinal epithelium

Microscopic finding: distended enterocytes with a clear cytoplasm that is stained strongly positive with oil red O due to the presence of intracellular neutral lipid

การรักษา

1. ให้ได้รับ calories ให้เพียงพอ
2. Low fat diet (<30% of total calories), reduced long chain fatty acids, oral essential fatty acids
3. Vitamins: oral-fat soluble vitamins supplement
 - vitamin E 100-300 IU/kg/day
 - vitamin A 100-400 IU/kg/day
 - vitamin D 800-1200 IU/kg/day
 - vitamin K 5-35 mg/week

การพยากรณ์โรค

โรคนี้จะดีหากมีการปรับเปลี่ยนอาหาร และได้วิตามินละลายในไขมันเสริม ผู้ป่วยสามารถมีอายุได้ถึง 60 ปี แต่หากไม่รักษา ผู้ป่วยจะเจริญเติบโตช้าและอาจมีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่ไม่สามารถแก้ไขได้

เอกสารอ้างอิง

1. Zamel R, Khan R, Pollex RL and Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2008; 3: 19.
2. Pons V, Rolland C, Nauze M, et al. A severe form of abetalipoproteinemia caused by new splicing mutations of microsomal triglyceride transfer protein (MTTP). *Human Mutation*. 2011; 32: 751-9.
3. Peretti N, Sassolas A, Roy CC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010; 5: 24.
4. Miller SA, Burnett JR, Leonis MA, McKnight CJ, van Bockxmeer FM and Hooper AJ. Novel missense MTTP gene mutations causing abetalipoproteinemia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2014; 1841: 1548-54.
5. Leiper JM, Bayliss JD, Pease RJ, Brett DJ, Scott J and Shoulders CC. Microsomal triglyceride transfer protein, the abetalipoproteinemia gene product, mediates the secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins from heterologous cells. *The Journal of biological chemistry*. 1994; 269: 21951-4.
6. Lee J and Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *Journal of inherited metabolic disease*. 2014; 37: 333-9.

bthaiigaastro.org