อาการแสดง ธรรมชาติของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยไทย ที่เป็นโรคพร่องเอ็นไซม์กลุ่มคาร์บอกซิเลส

นางสาวยิ่งดาว ชยสิกานนท์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2548
ISBN 974-17-4010-7
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PRESENTATIONS, NATURAL HISTORY, TREATMENT RESPONSE AND MUTATIONS OF THAI PATIENTS WITH MULTIPLE CARBOXYLASE DEFICIENCY

Miss. Yingdao Chayasikanon

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Pediatrics
Department of Pediatrics
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2005

ISBN 974-17-4010-7

หัวข้อวิทยานิพนธ์	อาการแสดง ธรรมชาติของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคพร่องเอ็นไซม์กลุ่มคาร์บอกซิเลส
โดย	นางสาวยิ่งดาว ชยสิกานนท์
สาขาวิชา	กุมารเวชศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์นายแพทย์วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์นายแพทย์สังคม จงพิพัฒน์วณิชย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์นายแพทย์วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์)

..... กรรมการ

(อาจารย์แพทย์หญิงกัญญา ศุภปีติพร)

..... กรรมการ

(อาจารย์นายแพทย์ธิติ สนับบุญ)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ยิ่งดาว ชยสิกานนท์ : อาการแสดง ธรรมชาติของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคพร่องเอ็นไซม์กลุ่มคาร์บอกซิเลส. (PRESENTATIONS, NATURAL HISTORY, TREATMENT RESPONSE AND MUTATIONS OF THAI PATIENTS WITH MULTIPLE CARBOXYLASE DEFICIENCY) อ. ที่ปรึกษา : รศ.นพ. วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, 37 หน้า. ISBN 974-17-4010-7.

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอาการแสดง ธรรมชาติของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรค Multiple carboxylase deficiency

รูปแบบการวิจัย การวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง

ประชากร ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงเข้าได้กับกลุ่มโรค Multiple carboxylase deficiency ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ปี 2542-2548

วิธีการศึกษา ศึกษาข้อมูลอาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การดำเนินโรค และการรักษาจากเวชระเบียนผู้ป่วย ศึกษาผลระดับ biotinidase activity ในตัวอย่างเลือดผู้ป่วย และการกลายพันธุ์ของยีนที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคในผู้ป่วยและครอบครัวจากแฟ้มประวัติในห้อง ปฏิบัติการหน่วยพันธุศาสตร์ภาควิชากุมารเวชศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผลการศึกษา มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค Multiple carboxylase deficiency 4 ราย เป็นชาย 1 ราย หญิง 3 ราย โดยทั้งหมดเป็นชนิด holocarboxylase synthetase deficiency ซึ่งอายุที่เริ่มมีอาการคือ 1-8 เดือน โดยทุกรายมีผื่นรอบปาก ตา ก้น เป็นๆหายๆ ต่อมาหายใจหอบจาก metabolic acidosis และอาการทางระบบประสาทคือซึม กล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก และชักในบางราย และได้ยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจ urine organic acid ส่วนการตรวจ biotinidase activity อยู่ในระดับปกติ การตรวจการกลายพันธุ์ที่ยีน *HLCS* พบลักษณะการกลายพันธุ์ผิดรหัสชนิด R508W 6 จาก 8 อัลลีล และตรวจพบมีการกลายพันธุ์ชนิดที่ยังไม่เคยมีผู้รายงาน 1 ชนิดคือ G505R ผู้ป่วยทุกรายตอบสนองต่อการรักษาโดยการให้ไบโอตินภายใน 16-24 ชั่วโมง และสามารถควบคุมโรคได้ด้วยไบโอตินขนาด 1.2 มิลลิกรัมต่อวัน ระดับพัฒนาการมีความสัมพันธ์กับอายุที่เริ่มรักษาโดยผู้ป่วยที่เริ่มรักษาตั้งแต่อายุ 6 เดือนและ 9 เดือนมีพัฒนาการปกติ ผู้ป่วยที่เริ่มรักษาที่อายุ 2 ปี 5 เดือนและ 6 ปี มีพัฒนาการช้าเล็กน้อย

บทสรุป อาการสำคัญคืออาการแสดงทางผิวหนัง หอบ และอาการทางระบบประสาท การตรวจ urine organic acid เป็นสิ่งสำคัญที่ช่วยในการวินิจฉัยโรค ผู้ป่วยไทยทุกรายตอบสนองต่อการให้ไบโอตินขนาด1.2 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งถ้าสามารถวินิจฉัยโรคได้เร็วก็จะทำให้การพยากรณ์โรคดี

ภาควิชา.....กุมารเวชศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา...กุมารเวชศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา..2548.....

4874773530 : MAJOR PEDIATRICS

KEY WORD: MULTIPLE CARBOXYLASE DEFICIENCY / HOLOCARBOXYLASE SYNTHETASE ENZYME / BIOTINIDASE ENZYME / BIOTIN

YINGDAO CHAYASIKANON : PRESENTATIONS, NATURAL HISTORY, TREATMENT RESPONSE AND MUTATIONS OF THAI PATIENTS WITH MULTIPLE CARBOXYLASE DEFICIENCY. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF.VORASUK SHOTELERSUK,MD., 37 pp. ISBN 974-17-4010-7.

Objective : To study the presentations, natural history, treatment response and mutations in Thai patients with multiple carboxylase deficiency.

Design : Retrospective descriptive study .

Populations : The patients who have the clinical characteristics of multiple carboxylase deficiency in King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok during 1999-2005.

Methods : We reviewed presentations, natural history, treatment response and mutations in patients with multiple carboxylase deficiency.

Results : Four Thai patients (3 girls and 1 boy) with multiple carboxylase deficiency were included in the current study. All the patients were holocarboxylase synthetase deficiency. The average age of onset of symptoms were 1-9 months. The first clinical presentations were skin manifestations. But the symptom which bring the children to the hospital were tachypnea, coma, hypotonia and seizure. Three of them had skin manifestrations during their first admission. In all patients diagnosis was established by the finding of organic aciduria typical for multiple carboxylase deficiency. All the patients had normal biotinidase activity and had mutations of *HLCS* gene. R508W was the most common mutation allele. One novel mutation was found. All manifestations improved markedly within one day of the administration of oral biotin and symptoms in all patients could be controlled with 1.2 mg/day of biotin. Development is associated with the onset of treatment with biotin.

Conclusion : This disease impairs neurologic and skin in the affected patients. Urine organic acid analysis is crucial to the diagnosis. In Thai patients, administration with 1.2 mg/day of biotin can improve and control symptoms. Early diagnosis and biotin supplementation can contribute significantly to the improvement of prognosis.

Department……Pediatrics……Student's signature……

Field of study…… Pediatrics ……Advisor's signature……

Academic year……. 2005……

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดีของรองศาสตราจารย์นายแพทย์วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำ และข้อคิดเห็นต่างๆ ในการทำวิทยานิพนธ์นี้ด้วยดีตลอดมา

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์สังคม จงพิพัฒน์วณิชย์ ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือ และคำแนะนำในการทำวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์แพทย์หญิง พิมลรัตน์ ไทยธรรมยานนท์ หัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่อนุมัติให้ทำการวิจัย และอนุญาตให้นำเสนอวิทยานิพนธ์นี้

ขอขอบพระคุณนิสิตปริญญาโท หน่วยเวชพันธุศาสตร์และเมแทบอลิซึม คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างมากในการทำให้วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จได้

ท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และบูรพาคณาจารย์ทุกท่านที่เป็นกำลังใจที่ดีให้กับผู้นิพนธ์เสมอมา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ
กิตติกรรมประกาศ.....ฉ
สารบัญ.....ช
สารบัญตาราง…….....ฌ
สารบัญรูปภาพ…….....ญ
บทที่ 1 บทนำ.....1
ความเป็นมาและความสำคัญ ของปัญหา.....1
คำถามการวิจัย.....6
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....6
ขอบเขตของการวิจัย.....7
ข้อจำกัดของการวิจัย.....7
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....7
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....7
รูปแบบการศึกษา 8
วิธีดำเนินการวิจัย 8
ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย.....8
บทที่ 2 เอกสารและงานที่เกี่ยวข้อง.....9
แนวคิดและทฤษฎี.....9
ทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....9
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....12
ประชากร.....12
ขั้นตอนการศึกษา.....12
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....13
การวิเคราะห์ข้อมูล.....13
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....14
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....28
สรุปผลการวิจัย.....28
อภิปรายผลการวิจัย.....29

หน้า

ข้อเสนอแนะ.....30
รายการอ้างอิง.....32
ภาคผนวก.....34
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....37

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1แสดงลักษณะอาการทางที่คลินิกและลักษณะทางชีวเคมีในโรค Holocarboxylase Synthetase Deficiency.....3
ตารางที่ 2แสดงลักษณะอาการทางที่คลินิกและลักษณะทางชีวเคมีในโรค Biotinidase Deficiency.....5
ตารางที่ 3 แสดงขั้นตอนการเสนอผลการวิจัย.....8
ตารางที่ 4 แสดงผลการศึกษาในผู้ป่วยทั้ง 4 ราย.....26
ตารางที่ 5 แสดงผล Mutation analysis.....29

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1 แสดงกระบวนการเมแทบอลิซึมของไบโอติน.....1
รูปที่ 2 แผนภูมิแสดงขั้นตอนการศึกษา……...……..12
รูปที่ 3 แผนภาพพงศาวลีของผู้ป่วยรายที่ 1.....14
รูปที่ 4 แสดงลักษณะการกลายพันธุ์ผิดรหัสบนยีน *HLCS* ของผู้ป่วยรายที่ 1.....16
รูปที่ 5 แผนภาพพงศาวลีของผู้ป่วยรายที่ 2.....17
รูปที่ 6 แสดงลักษณะการกลายพันธุ์ผิดรหัสบนยีน *HLCS* ของผู้ป่วยรายที่ 2……...19
รูปที่ 7 แผนภาพพงศาวลีของผู้ป่วยรายที่ 3.....20
รูปที่ 8 แสดงลักษณะการกลายพันธุ์ผิดรหัสบนยีน *HLCS* ของผู้ป่วยรายที่ 3.....22
รูปที่ 9 แผนภาพพงศาวลีของผู้ป่วยรายที่ 4.....23
รูปที่ 10 แสดงลักษณะการกลายพันธุ์ผิดรหัสบนยีน *HLCS* ของผู้ป่วยรายที่ 4.....25
รูปที่ 11 แสดงผลการกลายพันธุ์บนยีน HLCS ในครอบครัวและผู้ป่วยทั้ง 4 ราย.....25
รูปที่ 12 แสดงผลการกลายพันธุ์ใหม่แบบ G505R บนยีน *HLCS* ในครอบครัวของผู้ป่วย
รายที่ 2 …….....26

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

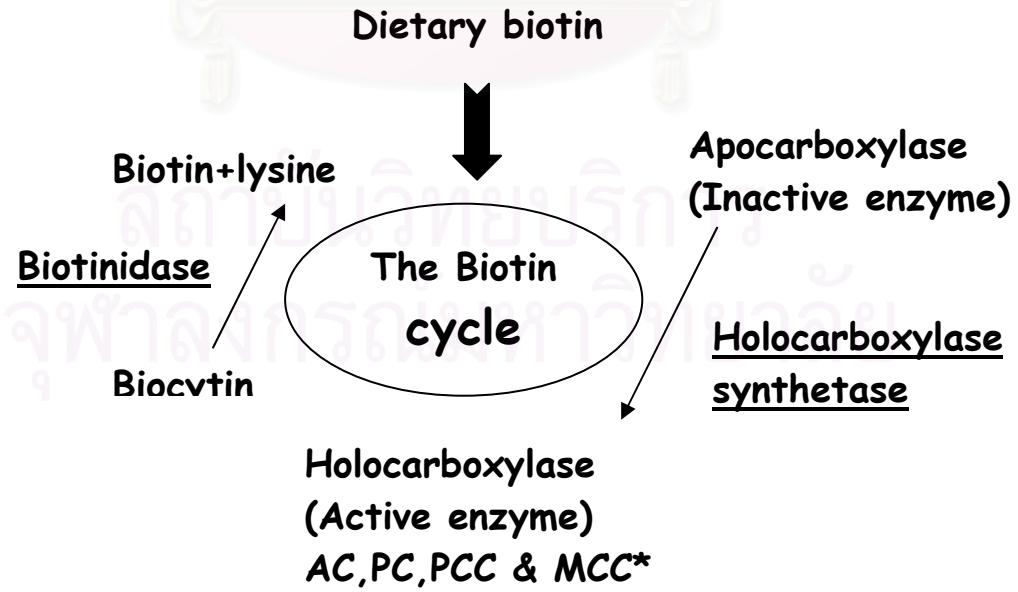
บทที่ 1
บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ไบโอตินเป็นไวตามินบีชนิดหนึ่ง ทำหน้าที่เป็นโคเอ็นไซม์ของเอ็นไซม์คาร์บอกซิเลส (carboxylase) ทั้ง 4 ชนิดในมนุษย์ (pyruvate carboxylase, propionyl CoA carboxylase , ß-methylcrotonyl CoA carboxylase, Acetyl CoA carboxylase) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างน้ำตาลกลูโคส กระบวนการสร้างกรดไขมัน และกระบวนการสลายกรดอะมิโน

มนุษย์สร้างคาร์บอกซิเลสทั้ง 4 ชนิดในรูปอะโปเอ็นไซม์ซึ่งยังทำงานไม่ได้ จำเป็นต้องรวมกับไบโอตินเป็นคาร์บอกซิเลสที่ทำงานได้ เรียกรวมๆว่า โฮโลคาร์บอกซิเลส (holocarboxylase) ปฏิกิริยาเติมไบโอตินนี้อาศัยเอ็นไซม์ holocarboxylase synthetase เป็นตัวเร่ง หลังจากนั้นทั้ง 4 ชนิดก็จะถูกย่อยสลาย ส่วนที่มีไบโอตินติดอยู่เรียก ไบโอไซติน (biocytin) ซึ่งคือ e-N-biotinyl-L-lysine จะถูกเอ็นไซม์ biotinidase ตัดพันธะเอมีดระหว่างไลซีนกับไบโอตินออก ไบโอตินที่เป็นอิสระนี้ก็จะถูกกลับมาใช้ใหม่ได้ ดังรูปที่ 1

รูปที่ 1 แสดงกระบวนการเมแทบอลิซึมของไบโอติน



*AC = Acetyl CoA carboxylase PC= pyruvate carboxylase

PCC = propionyl CoA carboxylase MCC =ß-methylcrotonyl CoA carboxylase

Multiple carboxylase deficiency เป็นกลุ่มโรคของกรดอินทรีย์ที่เกิดจากความผิดปกติของกระบวนการเมแทบอลิซึมของไบโอตินมี 2 โรค ได้แก่ โรค holocarboxylase synthetase deficiency และโรค biotinidase deficiency ทั้ง 2 โรคส่งผลให้เกิดความผิดปกติของ enzyme carboxylase ทั้ง 4 ชนิด

Holocarboxylase synthetase deficiency

ลักษณะอาการทางคลินิกและความผิดปกติทางชีวเคมีในกลุ่มโรคนี้พบได้ดังตารางที่ 1 โดยผู้ป่วยมักเริ่มมีอาการตั้งแต่ช่วงทารกแรกเกิด แต่อาจจะแตกต่างไปตั้งแต่อายุไม่กี่ชั่วโมงจนถึง 21 เดือน ซึ่งส่วนใหญ่เกิดก่อนอายุ 3 เดือน จึงเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า early onset (neonatal) multiple carboxylase deficiency อาการที่พบบ่อยในระยะแรกของผู้ป่วยได้แก่ ดูดนมน้อยลง หายใจลำบาก กล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก ชัก ซึม จนถึงหมดสติ บางรายจะมีผื่นแดงเป็นขุยรอบตา จมูก ปาก คอและขาหนีบ และไม่มีผม ตรวจเลือดพบภาวะเลือดเป็นกรด และแอมโมเนียในเลือดสูง (ตารางที่ 1)

การวิเคราะห์กรดอินทรีย์ในปัสสาวะ (urine organic acid analysis) พบมีความเข้มข้นสูงขึ้นของกรดอินทรีย์บางตัวเช่น ß-hydroxyisovalerate, ß-methylcrotonylglycine, ß-hydroxypropionate, methylcitrate, lactate และ tiglyglycine

พบความบกพร่องของการทำงานของเอ็นไซม์ holocarboxylase synthetase ได้ในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมฟ์โฟไซต์ หรือจากการเพาะเลี้ยงด้วยไบโอตินในเซลล์ไฟโบรบลาสต์หรือเซลล์ลิมฟ์โฟบลาสต์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะอาการทางที่คลินิกและลักษณะทางชีวเคมีในโรค Holocarboxylase synthetase deficiency

Percentage of Affected Children	symptom
100	Ketolactic acidosis Organic aciduria
75-100	Hyperammonemia Breathing problem ; tachypnea, hyperventilation
50-75	Skin rash
25-50	Lethargy Irritability Feeding problems and vomiting Hypotonia/hypertonia Seizures Odor of urine Thrombocytopenia
10-25	Hypothermia Hyporeflexia/hyperreflexia Developmental delay Coma
<10	Ataxia Tremor Alopecia

ลักษณะทางพันธุกรรม

โรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะด้อยบนออโตโซม ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนชื่อ *HLCS* ซึ่งเป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซมตำแหน่ง 21q22.1 มี 11 exons ประกอบด้วย cDNA ขนาด 2181 bp และกรดอะมิโน 726 ตัว

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การรักษา

การรักษาโดยให้ ไบโอตินทดแทนในขนาดสูง 10 มิลลิกรัมต่อวัน ก่อนที่จะมีความเสียหายทางพยาธิสภาพของสมองอย่างถาวรจะสามารถช่วยให้อาการต่างๆ และความผิดปกติทางชีวเคมีดีขึ้นได้

การวินิจฉัยก่อนคลอด

ทำได้โดยวิธีการวัดระดับกรดอินทรีย์ ß-hydroxyisovalerate, methylcitrate ในน้ำคร่ำ วัดระดับการสร้างของเอ็นไซม์คาร์บอกซิเลสใน amniocyte ที่เพาะเลี้ยง หรือการตรวจหาการกลายพันธุ์

กรณีที่วินิจฉัยก่อนคลอด ยังไม่จำเป็นต้องให้การรักษาตั้งแต่ระยะก่อนคลอด การรักษาโดยเร็วในเด็กกลุ่มนี้ทันทีหลังคลอดก็ให้ผลการรักษาที่ดี

Biotinidase deficiency

เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า late onset (juvenile) multiple carboxylase deficiency โดยระยะเวลาที่เริ่มต้นแสดงอาการครั้งแรกแตกต่างกันได้มากตั้งแต่ช่วงอายุไม่กี่สัปดาห์ เฉลี่ย 3 เดือนแต่อาจเริ่มมีอาการช้าจนถึงอายุ 10 ปี ลักษณะอาการทางคลินิกและความผิดปกติทางชีวเคมีในกลุ่มโรคนี้พบได้ดังตารางที่ 2 อาการที่พบบ่อยคือ อาการทางระบบประสาทเช่น ชัก กล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก เดินเซ พัฒนาการล่าช้า การได้ยินบกพร่อง มีปัญหาหายใจลำบาก อาการอื่นๆ เช่น ผื่น เยื่อบุตาขาวอักเสบ ผมร่วง ไม่มีผม หรือติดเชื้อราจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันได้ในบางราย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะอาการทางคลินิกและลักษณะทางชีวเคมีในโรค Biotinidase deficiency

Percentage of Affected Children	symptom
> 50	Alopecia Developmental delay Hypotonia Ketolactic acidosis Organic aciduria Seizures Skin rash/skin infection
25-50	Ataxia Conjunctivitis Hearing loss Lethargy Mild hyperammonemia Tachypnea/apnea/breathing problems Visual abnormalities : loss of vision/optic atrophy
10-25	Coma Feeding difficulties/vomiting/diarrhea Fungal infections
<10	Hepatosplenomegaly Speech problems

ผู้ป่วยโรคนี้ไม่สามารถนำไบโอตินในร่างกายกลับมาใช้ใหม่ได้ และไม่สามารถนำไบโอตินที่จับกับโปรตีนในอาหารมาใช้ได้ ในเด็กที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยอยู่เป็นเวลานาน อาการทางระบบประสาทบางอย่าง เช่น ความผิดปกติของการได้ยิน optic atrophy หรือพัฒนาการช้าอาจไม่หาย

การตรวจกรองในทารกแรกเกิดของโรคนี้แล้วให้การรักษาตั้งแต่ยังไม่มีอาการ สามารถป้องกันไม่ให้เกิดอาการผิดปกติในเด็กกลุ่มนี้ได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การวิเคราะห์จากเซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์ไฟโบรบลาสต์จากการตรวจเลือดจะพบการทำงานของเอ็นไซม์ Biotinidase ลดลง

ลักษณะทางพันธุกรรม

โรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะด้อยบนออโตโซม ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนชื่อ *BTD* ซึ่งเป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซมตำแหน่ง 3p25 มี 4 exons ประกอบด้วย cDNA 1629 bp กรดอะมิโน 543 ตัว

การรักษา

ทำได้ด้วยการให้ ไบโอตินในรูปอิสระไม่จับกับสารอื่น ในขนาด 5-20 มิลลิกรัมต่อวัน

การวินิจฉัยก่อนคลอด

ทำได้โดยวิธีการวัดระดับการทำงานของเอ็นไซม์หรือตรวจหาการกลายพันธุ์

การรักษาและพยากรณ์โรค

Multiple carboxylase deficiency เป็นโรคในกลุ่มพันธุกรรมเมแทบอลิกที่ปัจจุบันในต่างประเทศมีการตรวจคัดกรองในทารกแรกเกิดเพื่อการค้นหาผู้ป่วยและวินิจฉัย สำหรับในประเทศไทยเนื่องจากค่าใช้จ่ายในการตรวจรวมถึงเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจที่มีข้อจำกัด ทำให้ไม่สามารถที่จะตรวจคัดกรองในทารกแรกเกิดได้ทุกราย การวินิจฉัยโดยอาศัยอาการแสดงทางคลินิกโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาท และมีอาการทางผิวหนังก็สามารถทำได้ และโรคนี้ก็ตอบสนองดีมากต่อการให้ไบโอติน จึงเป็นเหตุให้ผู้วิจัยทำการวิจัยเพื่อศึกษาลักษณะอาการและธรรมชาติของโรคในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคนี้

คำถามการวิจัย

อาการแสดง ธรรมชาติของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรค Multiple carboxylase deficiency เป็นอย่างไร

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาอาการแสดง ธรรมชาติของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรค Multiple carboxylase deficiency

ขอบเขตของการวิจัย

ศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการแสดงเข้าได้กับกลุ่มโรค Multiple carboxylase deficiency ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ปี 2542-2548 โดยศึกษาทั้งลักษณะอาการแสดง ธรรมชาติของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และการกลายพันธุ์ในผู้ป่วย

ข้อจำกัดของการวิจัย

1. ข้อมูลที่บันทึกในเวชระเบียนอาจไม่ครบถ้วน
2. ผู้ป่วยไม่มาติดตามอาการ

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

Multiple carboxylase deficiency หมายถึงกลุ่มโรคของกรดอินทรีย์ที่เกิด จากความผิดปกติของกระบวนการเมแทบอลิซึมของไบโอติน

Holocarboxylase synthetase enzyme หมายถึง เอ็นไซม์ที่ใช้เปลี่ยน apocarboxylase เป็น holocarboxylase ซึ่งอยู่ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของไบโอติน

Biotinidase enzyme หมายถึงเอ็นไซม์ที่ใช้ในการตัดพันธะเอมีดในไบโอไซติน (biocytin) เพื่อให้ไบโอตินเป็นอิสระ ซึ่งอยู่ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของไบโอติน

Biotin หมายถึง ไวตามินบีชนิดหนึ่งที่ทำหน้าที่เป็นโคเอ็นไซม์ของเอ็นไซม์คาร์บอกซิเลส

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ในการวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาลักษณะอาการแสดง ธรรมชาติของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรค Multiple carboxylase deficiency ซึ่งเป็นโรคที่พบไม่บ่อย แต่เป็นโรคที่หากไม่ได้รับการรักษาจะก่อให้อันตรายต่อผู้ป่วยได้อย่างรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ หรืออาจก่อให้เกิดความพิการทางระบบประสาทตามมาได้ แต่การรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแล้วนั้นทำได้ง่าย และผลการรักษาค่อนข้างดี รวมทั้งยังอาจสามารถป้องกันในทารกกลุ่มเสี่ยงได้ จึงเป็นประโยชน์อย่างยิ่งหากเราสามารถรู้และเข้าใจถึงอาการแสดง ธรรมชาติของโรค การตอบสนองต่อการรักษา รวมทั้งการกลายพันธุ์ของโรคเป็นอย่างดี

รูปแบบการศึกษา (Study design)

เป็นการวิจัยแบบ Retrospective descriptive study

วิธีดำเนินการวิจัย

ศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการแสดงเข้าได้กับกลุ่มโรค Multiple carboxylase deficiency ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ปี 2542-2548 โดยศึกษาทั้งลักษณะอาการแสดง ธรรมชาติของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และการกลายพันธุ์ในผู้ป่วย

ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

ใช้เวลาในการทำวิจัย 4 เดือน (1 มกราคม 2549-30 เมษายน 2549)

ตารางที่ 3 แสดงขั้นตอนการเสนอผลการวิจัย

เดือนที่	1	2	3	4
ค้นหาและศึกษาข้อมูลผู้ป่วย	←	→		
รวบรวมข้อมูล		←	→	
เขียนรายงานการวิจัย				← →

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

โรค Multiple carboxylase deficiency เป็นโรคที่มีความผิดปกติของกระบวนการเมแทบอลิซึมของไบโอติน ทำให้เกิดภาวะพร่องเอ็นไซม์ในกลุ่มคาร์บอกซิเลสทั้ง 4 ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการสร้างน้ำตาลกลูโคส กระบวนการสร้างกรดไขมัน และกระบวนการสลายกรดอะมิโนในร่างกาย ผู้ป่วยจะมีอาการแสดงทางผิวหนัง และอาการทางระบบประสาท ความสำคัญของโรคนี้คือเป็นโรคที่วินิจฉัยได้ไม่ยากหากนึกถึง โดยการส่งตรวจ urine organic acid และรักษาได้ผลดีโดยการให้ไบโอตินทดแทน การพยากรณ์โรคจะดีมากหากวินิจฉัยได้เร็ว แต่หากวินิจฉัยล่าช้าอาจก่อให้เกิดผลเสียร้ายแรงได้เช่นผลเสียต่อระบบประสาท ซึ่งในบางกรณีอาจทำให้ถึงแก่ชีวิต หรือมีภาวะความพิการทางสมองตามมาซึ่งอาจไม่สามารถรักษาให้กลับมาปกติได้

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Katia S และคณะ (2004) ได้รายงานผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 4 ปีที่มีอาการชักที่ไม่ทราบสาเหตุและไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยากันชัก ซึ่งต่อมาพบมีผื่นผิวหนังเกิดขึ้น และสามารถวินิจฉัยเป็น Biotin deficiency ได้โดยการพบมีการสะสมของกรดอินทรีย์ในปัสสาวะ เมื่อได้รับการรักษาโดยการให้ไบโอตินทดแทนพบว่าอาการทางผิวหนังดีขึ้น และอาการชักลดลง ดังนั้นจึงควรนึกถึง Multiple carboxylase deficiency เมื่อพบผู้ป่วยที่มีอาการชักที่ไม่ทราบสาเหตุและควบคุมอาการชักได้ยาก โดยเฉพาะถ้ามีอาการทางผิวหนังร่วมด้วย

Dorothea M และคณะ (2003) ได้ศึกษาในผู้ป่วย 21ราย ที่ได้รับการตรวจคัดกรองในทารกแรกเกิด โดยมีค่า biotinidase activity อยู่ในช่วง 0-9% ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 2 รายเป็น profound biotinidase deficiency คือมี enzyme activity 0 พบมีการกลายพันธุ์ของยีน *BTD* ในลักษณะ homozygous G98:d7i3 และอีก 3 รายที่มีค่า enzyme activity <1% พบมีการกลายพันธุ์ในลักษณะ carried mutations G98:d7i3, R157H และ Q456H ส่วนในผู้ป่วยรายอื่นก็พบมีการกลายพันธุ์ที่หลากหลายบนยีน *BTD* ซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กับอาการ และปริมาณ enzyme activity ในผู้ป่วย

Yang Y L และคณะ (2003) ได้ศึกษาผู้ป่วย biotinidase deficiency จำนวน 6 ราย พบว่าโรคนี้ทำให้มีการบกพร่องของการทำงานระบบประสาทและมีความผิดปกติของผิวหนัง การ

ตรวจหากรดอินทรีย์ในปัสสาวะและตรวจหาเอ็นไซม์ biotinidase เป็นสิ่งสำคัญในการวินิจฉัยโรค การวินิจฉัยและการให้ไบโอตินทดแทนโดยเร็วจะทำให้การพยากรณ์โรคนั้นดีขึ้น

Nelson L S และคณะ (2003) ได้ศึกษาในผู้ป่วยจีน 3 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Multiple carboxylase deficiency ชนิด late onset form พบว่ามีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน *HLCS* โดยทั้ง 3 รายพบมีการกลายพันธุ์แบบ R508W บนยีน *HLCS* และในผู้ป่วยจำนวน 1 ราย จาก 3 รายนี้พบมีการกลายพันธุ์ร่วมคือ D634N บนยีน *HLCS* ด้วย

Morrone A และคณะ (2002) ได้ศึกษาในผู้ป่วย 4 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Holocarboxylase synthetase deficiency พบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน *HLCS* โดยมีการกลายพันธุ์ 6 แบบ คือ 4 missense mutations L216R, R508W, V550M และ G581S และ 2 mutations ใหม่ คือ N511K และ G582R

Gibson KM และคณะ (1996)ได้รายงานผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Holocarboxylase synthetase deficiency ซึ่งเริ่มมีอาการครั้งแรกเมื่ออายุ 21 เดือน แสดงว่าโรค Holocarboxylase synthetase deficiency ก็ยังจำเป็นต้องนึกถึงในผู้ป่วยที่เป็นเด็กโตเช่นกัน

Fuchshuber A และคณะ (1993) ได้รายงานผู้ป่วยทารกอายุ 2 วันที่วินิจฉัยว่าเป็น Holocarboxylase synthetase deficiency และให้ไบโอตินขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าอาการทางคลินิกดีขึ้นภายใน 1วันหลังการรักษา แต่ได้ศึกษาเพิ่มเติมพบว่าหากเพิ่มขนาดไบโอตินเป็น 20 มิลลิกรัมต่อวัน จะทำให้การทำงานของเอ็นไซม์คาร์บอกซิเลสดีขึ้นเป็น 23%-29% ของค่าปกติ และถ้าให้ในขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน จะทำให้การทำงานของเอ็นไซม์คาร์บอกซิเลสดีขึ้นใกล้เคียงกับภาวะปกติ ดังนั้นการรักษาโดยให้ ไบโอตินในปริมาณเท่าใดจึงขึ้นกับแต่ละบุคคลว่ามีปัญหาทางชีวเคมีเป็นอย่างไร

Ramaekers V T และคณะ (1993) ได้รายงานผู้ป่วยเด็กชายอายุ 15 ปีที่มีอาการ progressive bilateral optic neuropathy ,spastic paraparesis ตั้งแต่อายุ 10 ปี โดยพบว่าหลังจากให้ไบโอติน 10 มิลลิกรัมต่อวัน ภาวะเมแทบอลิกดีขึ้นอย่างรวดเร็ว แต่เมื่อติดตามอาการที่ 1 ปี พบว่ายังมีneuro-opthalmological , motor and cognitive deficits อยู่ได้

Mitchell G และคณะ (1986) ได้รายงานผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 6 เดือน ที่มีอาการ chronic lactic acidosis และมีความผิดปกติทางระบบประสาท ได้รับการวินิจฉัยเป็น Multiple carboxylase deficiency เนื่องจากผลการรักษาตอบสนองดีต่อการให้ไบโอติน

Wolf B และคณะ (1985) ได้ศึกษาในผู้ป่วยเด็ก 31 ราย พบว่าควรนึกถึงโรค Biotinidase deficiency ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีอาการชักร่วมกับมีอาการแสดงทางระบบประสาทอื่นๆหรืออาการแสดงทางผิวหนังด้วย

Roth KS และคณะ (1981) ได้ทำการศึกษาโดยวัดปริมาณไบโอตินในเลือดและปัสสาวะ ระหว่างการรักษาโดยให้ไบโอตินในผู้ป่วยในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการวิกฤติมีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วจนเป็นปกติภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังการรักษา ปริมาณไบโอตินในปัสสาวะเพิ่มขึ้นเป็น 100 เท่าที่12 ชั่วโมงหลังการรักษา และปริมาณไบโอตินในเลือดสูงขึ้นมากกว่า 10 เท่าของค่าปกติภายใน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มรักษา แสดงว่าการจะเพิ่มให้ได้ Therapeutic blood levels ของไบโอตินในเลือดควรให้ไบโอตินในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน

Wolf B และคณะ (1981) ได้รายงานผู้ป่วยทารกแรกเกิด Multiple carboxylase deficiency ที่มีอาการชัก หมดสติและมีภาวะ metabolic acidosis, organic aciduria และได้รับการยืนยันโดยตรวจการทำงานของเอ็นไซม์ในเม็ดเลือดขาวและการเพาะเลี้ยงเซลล์ไฟโบรบลาสต์ พบว่าอาการทางระบบประสาทและเมแทบอลิกในเลือดดีขึ้นภายใน 2-3 วันหลังให้ไบโอติน การขับถ่ายกรดอินทรีย์ที่ผิดปกติลดลงหลังเริ่มรักษา 2 สัปดาห์ความผิดปกติทาง CT scan หายไปใน 2 เดือนถัดไป

Cowan MJ และคณะ (1979)ได้รายงานผู้ป่วย 3 รายที่เป็นพี่น้องกันพบอาการผิดปกติทางระบบประสาท ผมร่วง ผิวหนังอักเสบจากเชื้อรา และพบว่า 2 ราย ไม่มีการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันกับเชื้อรา candida จากการทดสอบทางผิวหนัง อีก 1 รายพบ selective IgA deficiency และ ปริมาณ T lymphocyte ลดลงและ 4 วันหลังรักษาโดยการให้ไบโอติน 10 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่ากรดอินทรีย์ในปัสสาวะลดลง ดังนั้นจากผลทางชีวเคมีอาจบอกได้ว่าภาวะ immune defect ที่พบในผู้ป่วย Multiple carboxylase deficiency อาจเป็นสาเหตุของ primary immunodeficiency disease

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากร

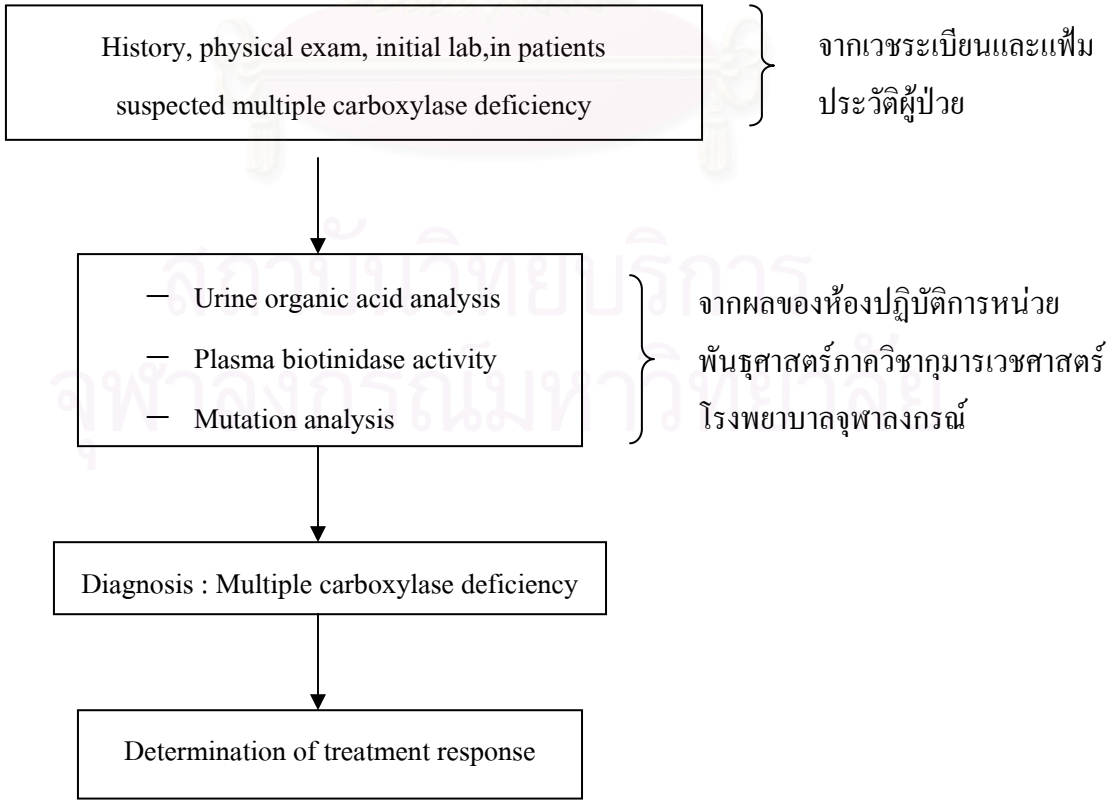
ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงเข้าได้กับกลุ่มโรค Multiple carboxylase deficiency ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ปี 2542-2548

ขั้นตอนการศึกษา (ดังแผนภูมิที่ 1)

ศึกษาข้อมูลอาการแสดง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การดำเนินโรคจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอกและเวชระเบียนผู้ป่วยใน

ศึกษาข้อมูลผลการตรวจระดับ biotinidase activity ในตัวอย่างเลือดผู้ป่วย และผลการสกัด DNA ของยีนที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของโรคในผู้ป่วยและครอบครัวจากแฟ้มประวัติในห้องปฏิบัติการหน่วยพันธุศาสตร์ภาควิชากุมารเวชศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

รูปที่ 2 แผนภูมิแสดงขั้นตอนการศึกษา



การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้ทำการศึกษาเก็บข้อมูลด้านอายุ เพศ ประวัติเจ็บป่วย วิธีการรักษา ผลการรักษา และผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องของผู้ป่วยและครอบครัว โดยใช้ข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอกและเวชระเบียนผู้ป่วยใน และแฟ้มประวัติในห้องปฏิบัติการหน่วยพันธุศาสตร์ภาควิชากุมารเวชศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ บันทึกลงในแบบฟอร์ม และทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์เพื่อนำมาตรวจสอบ และวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการศึกษาที่ได้นำมาพิจารณาเพื่อดูความสัมพันธ์ด้านอาการแสดง การดำเนินโรค การตอบสนองต่อการรักษาและการกลายพันธุ์ของโรคในผู้ป่วยแต่ละราย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ในการศึกษานี้ พบผู้ป่วยที่มีลักษณะอาการและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้กับกลุ่มโรค Multiple carboxylase deficiency จำนวน 4 ราย โดยมีอาการแสดง ธรรมชาติของโรคและการกลายพันธุ์ดังนี้

ผู้ป่วยรายที่ 1 เด็กชายไทย (เกิด 31 สิงหาคม 2538) อายุ 10 ปี 6 เดือน ภูมิลำเนาจังหวัดกาญจนบุรีได้รับการวินิจฉัยโรคตั้งแต่ พ.ศ. 2544 ขณะมีอายุ 6 ปี โดยไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลเอกชนด้วยเรื่อง ไข้ อาเจียนมาก หอบเหนื่อย ซึมลง พบมีภาวะ severe metabolic acidosis with wide anion gap จึงส่งตัวมารักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประวัติอดีต : เป็นบุตรคนที่ 2 ในจำนวน 2 คน น้ำหนักแรกคลอด 3,300 กรัม แรกคลอดปกติดี

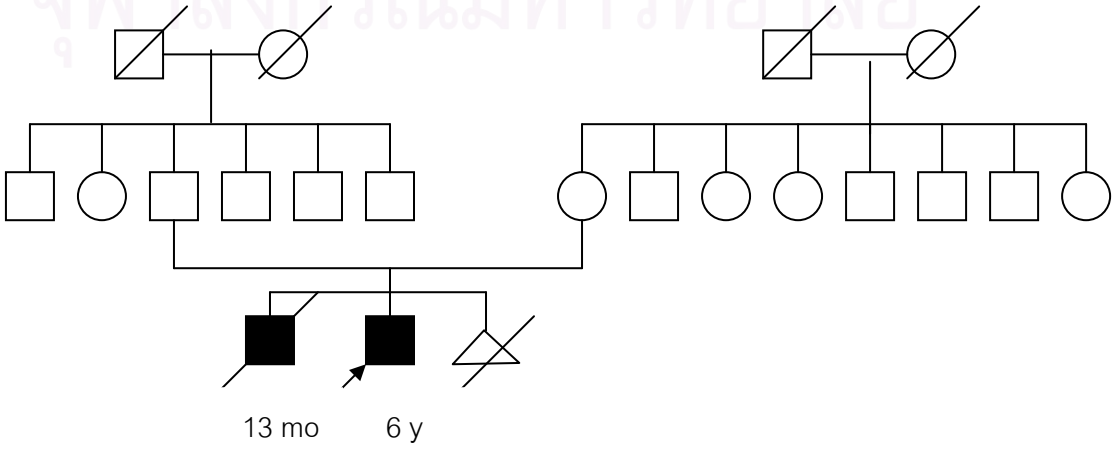
ขณะอายุ 9 เดือน มีไข้ชักเกร็ง นอนร.พ. 2 วัน หลังจากนั้นไม่มีปัญหาชักอีก มารดาสังเกตว่าเวลาเป็นหวัด จะมีหายใจหอบมากขึ้น ทานยาดีขึ้นเอง

มีผื่นขึ้นรอบปาก รอบตา คอ เรื้อรังมาตั้งแต่เล็กๆ ได้รับการรักษาโดยให้ topical steroid, ยารักษาเชื้อราหลายครั้งอาการยังเป็นๆหายๆ

ประวัติครอบครัว : พี่ชายเสียชีวิตเมื่ออายุ 1 ปี 1 เดือน ด้วย pneumonia และมีประวัติ recurrent pneumonia บ่อยๆ และมีผื่นขึ้นเช่นเดียวกันกับผู้ป่วย

ปฏิเสธประวัติการแต่งงานในเครือญาติ ปฏิเสธโรคทางพันธุกรรมในครอบครัว

รูปที่ 3 แผนภาพพงศาวลีของผู้ป่วยรายที่ 1



ประวัติการเจริญเติบโตและพัฒนาการ : เดินได้อายุ 4 ปี เรียกพ่อแม่ได้ อายุ 5 ปี เรียนช้ากว่าเพื่อนในวัยเดียวกัน

การตรวจร่างกาย

Vital sign BP วัดไม่ได้ PR 180/min capillary refill 5 sec

BW 23.6 Kg (P70) Ht. 119.6 cm. (P70)

General appearance - stupor, dyspnea, no dysmorphic feature

Skin - no rash , no abnormal pigmentation

HEENT - not pale, no icteric sclera, dry lips

Heart - normal S1, S2, no murmur

Lung - normal chest wall, breath sound equal, no adventitious sound

Abdomen - scaphoid shape, liver just be palpated, spleen can't be palpated

Neuro - stupor $E_2M_5V_2$, pupil 2 mm, RTL BE

- reflex 1+ all

- BBK plantar response both, no clonus

- Eye ground WNL

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC wbc 20,000/mm^3 (N 85% L 9% Mo 6%) Hct 40% platelets 267,000/mm^3

BUN/Cr 29/0.5 Electrolyte Na 136 K 4.8 Cl 104 CO_2 4 anion gap 28

Serum ammonia 38

UA sp.gr. 1.018 pH 6 protein 2+ sugar negative ketone 4+ no rbc no wbc

Urine ferric chloride test negative

Urine organic acid พบ methylcitrate

Chest x-rays patchy infiltration at RUL, RML

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงวินิจฉัยว่าเป็น Pneumonia และ Propionic acidemia

วิธีการรักษา

Biotin (300 µg/tab) 3 mg oral ทันที และต่อด้วย 3.6 mg/day

Carnitine (500) 2 tab oral ทุก 8 hr

Vitamine B12 1000 µg iv OD

การดำเนินโรคระหว่างอยู่โรงพยาบาล

หลังจากให้ Biotin ประมาณ 24 ชั่วโมง อาการเหนื่อยหอบดีขึ้น ภาวะ metabolic acidosis ดีขึ้น และสามารถหยุดการให้ $NaHCO_3$ iv ได้

ปัญหา pneumonia และมี respiratory failure ได้ใส่ endotracheal tube on ventilator อาการดีขึ้นหลังให้ antibiotic

ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ และได้รับคำแนะนำให้ทาน Biotin 3mg/day Carnitine 150 mg/kg/day ต่อเนื่องต่อไป

การดำเนินโรคระหว่างมาติดตามอาการ

ผู้ป่วยเริ่มมีปัญหาผื่นขึ้นบริเวณรอบปาก จมูก รอบก้น ขาหนีบ และอวัยวะเพศเป็นๆหายๆ อีก เมื่ออายุ 6 ปี 8 เดือน ได้ตรวจ urine organic acid ซ้ำพบเข้าได้กับโรค Multiple carboxylase deficiency จึงวินิจฉัยโรคเป็น Multiple carboxylase deficiency ซึ่งรักษาด้วยการให้ Biotin เช่นกัน และสามารถควบคุมอาการได้ในขนาด 1.2 mg/day

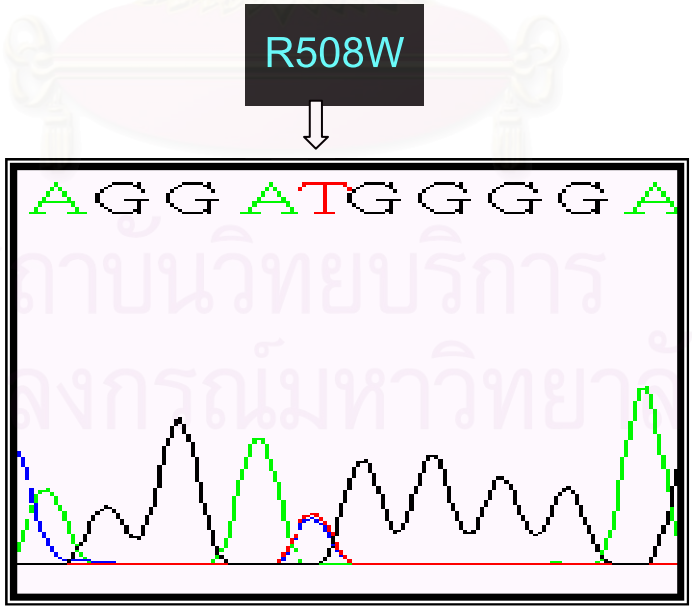
การเจริญเติบโตทางร่างกาย น้ำหนักและส่วนสูงอยู่ในเกณฑ์ปกติ สุขภาพทั่วไปแข็งแรงดี

ผู้ป่วยมีปัญหาการเรียนโดยช้ากว่าเพื่อนในวัยเดียวกัน อายุ 7 ปี เคยถูกซ้ำชั้น ป.1 ยังเขียนหนังสือไม่ได้ ตรวจ IQ = 50 เป็น mild mental retardation ปัจจุบันเรียนอยู่ชั้น ป.3

ระดับ Biotinidase activity : 7.64 nmol/min/ml

Mutation analysis : R508W (1522 C>T) / Not found (ดังรูปที่ 3)

รูปที่ 4 แสดงลักษณะการกลายพันธุ์ผิดรหัสบนยีน *HLCS* ของผู้ป่วยรายที่ 1



<u>ผู้ป่วยรายที่ 2</u> เด็กหญิงไทย (เกิด 4 มิถุนายน 2542) อายุ 6 ปี 8 เดือน ภูมิลำเนาจังหวัดสมุทรสงคราม ได้รับการวินิจฉัยโรคตั้งแต่ พ.ศ. 2542 ขณะมีอายุ 6 เดือน โดยไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้าด้วยเรื่อง มีไข้ต่ำๆ ไอแห้งๆ น้ำมูกใส ต่อมาหายใจหอบ อาเจียน 4 ครั้ง ถ่ายเหลวน้ำปนเนื้อ 1 ครั้ง ตรวจพบมี severe metabolic acidosis (Na 147 K 3.6 Cl 119 CO_2 low) ต้องแก้ภาวะ acidosis ด้วย 7.5%$NaHCO_3$ ตลอด จึงส่งตัวมารักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประวัติอดีต : เป็นบุตรคนที่ 3 ในจำนวนพี่น้อง 3 คน คลอดครบกำหนด น้ำหนักแรกคลอด 3,500 กรัม แข็งแรงดี

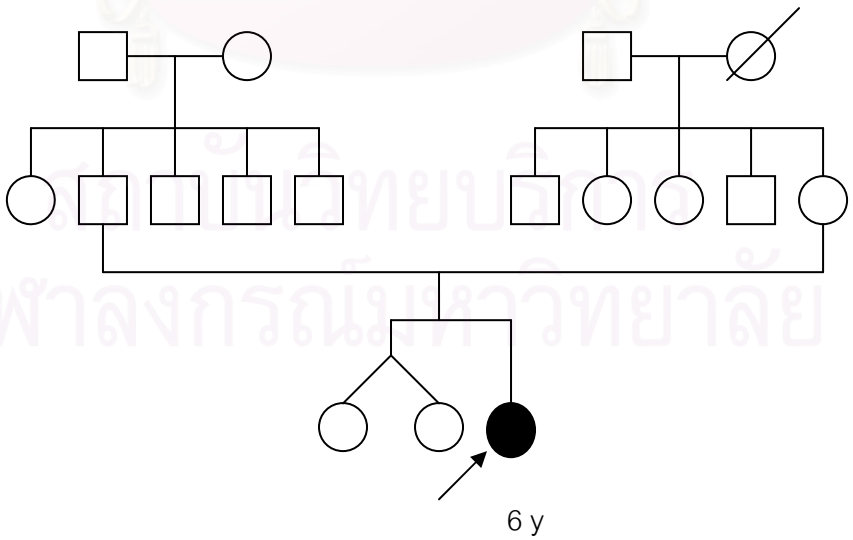
อายุ 1 เดือนมีผื่นแดงขึ้นบริเวณต้นคอ ข้อพับ ขาหนีบ ก้น และบริเวณอวัยวะเพศ รักษามาตลอด โดยใช้ยาฆ่าเชื้อรา, TA cream ทา ยังมีอาการอยู่

อายุ 5 เดือนมีฝีที่ศีรษะ มีอาการไข้ ไอ หอบ ไป admit ที่โรงพยาบาลราชบุรี 8 วัน แพทย์บอกว่ามีอาการปอดบวมร่วมด้วย ได้แนะนำให้มาตรวจเพิ่มเติมต่อที่โรงพยาบาลศิริราช แต่มารดาไม่ได้พามาเนื่องจากเด็กอาการดีขึ้น ไม่หอบ

ประวัติครอบครัว : ปฏิเสธประวัติการแต่งงานในเครือญาติ

ผู้ป่วยมีพี่สาว 2 คนเป็นฝาแฝด โดยพี่สาวคนที่ 2 เป็น Down's syndrome

<u>รูปที่ 5</u> แผนภาพพงศาวลีของผู้ป่วยรายที่ 2



ประวัติการเจริญเติบโตและพัฒนาการ : ชันคอได้ ยังไม่คว่ำ ยังไม่นั่ง (ขณะอายุ 6 เดือน)

การตรวจร่างกาย :

Vital sign BT 36.4°C PR 125/min RR 40/min (หอบลึก) BP 104/58 mmHg

General appearance - drowsy, tachypnea

- wt. 8.8 Kg (P97) Ht. 64 cm.(P35) HC 41 cm. (P30)

Skin - Erythematous patch with desquamation around all flexor area

Generalized non pitting edema

HEENT - not pale, no icteric sclera, AF 2.5*2.5 cm., not tense

Lymph node - no lymphadenopathy

Heart - normal S1, S2, no murmur

Lung - normal chest wall, breath sound equal, no adventitious sound

Abdomen - soft, not tender, liver 3 cm. below RCM, span 7 cm.

Neuro - response to pain, hypotonia, pupil 3 mm. RTL,BE

DTR 3+ all, BBK plantar response both, no clonus,

Brudzinski sign negative

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC wbc 8,390/mm^3 (N 39% L 59%) Hct 30.8% platelets 210,000/mm^3

Electrolyte Na 141 K 4.2 Cl 105 CO_2 10 anion gap 26

Serum ammonia 25

UA sp.gr. 1.019 protein 1+ sugar negative pH 5 ketone 2+ rbc 0-1 wbc 2-3

Urine ferric chloride test negative, Urine P-nitroaniline negative

Urine DNPH negative

Urine organic acid พบ ß-hydroxyisovaleric acid, ß -methylcrotonylglycine, ß -hydroxypropionic acid, lactic acid, 2- hydroxyisobutyric acid, ß - hydroxyisobutyric acid และ acetoacetic acid จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงวินิจฉัยว่าเป็น Multiple carboxylase deficiency

วิธีการรักษา

ให้ 7.5%$NaHCO_3$ เนื่องจากมี severe metabolic acidosis

ให้ Biotin โดยให้ 1.8 mg oral ทันที ตามด้วย 1.2 mg/day

การดำเนินโรคระหว่างอยู่โรงพยาบาล

หลังจากให้ Biotin ประมาณ 16 ชั่วโมงผู้ป่วยอาการดีขึ้น หอบเหนื่อยลดลง รู้สึกตัวมากขึ้น และภาวะ metabolic acidosis ดีขึ้น โดยค่า HCO_3 เพิ่มขึ้นจาก 8 เป็น 25 และสามารถหยุดให้ $NaHCO_3$ ได้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังให้ biotin

วันที่ 2 หลังให้ biotin ผื่นเริ่มแดงน้อยลง ลอกมากขึ้น ตรวจ electrolyte ซ้ำ HCO_3 อยู่ในช่วง 22-27 urine ketone trace

ระหว่างอยู่โรงพยาบาลมีปัญหาแผล cut down ติดเชื้อ การรักษาให้ antibiotic cloxacillin และทำแผล อาการดีขึ้น

ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ และได้รับคำแนะนำให้ทาน Biotin 1.2 mg/day ต่อเนื่องต่อไป

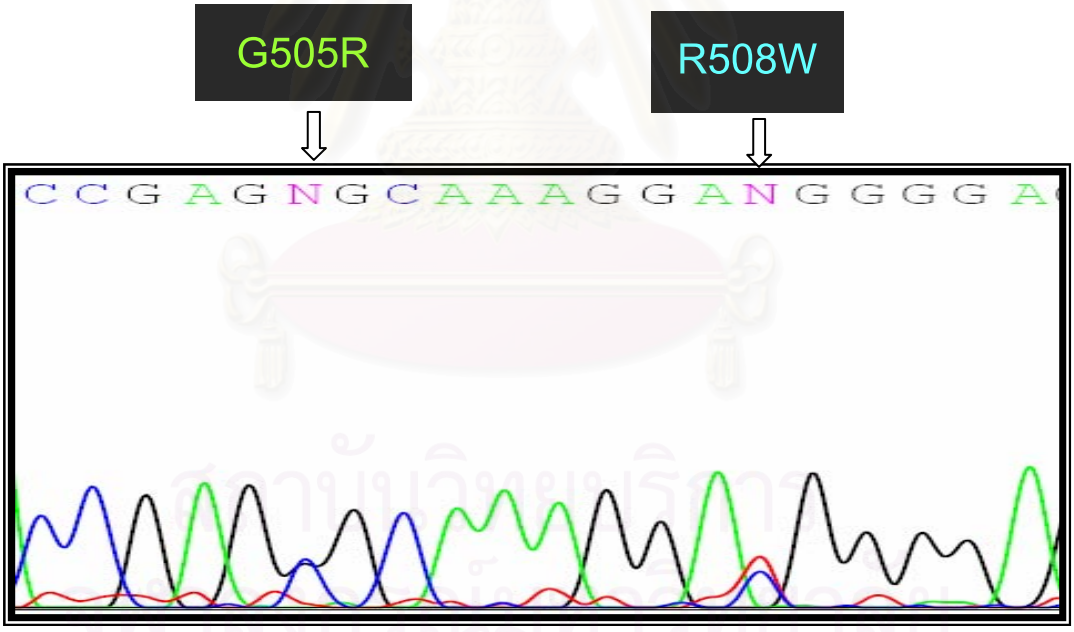
การดำเนินโรคระหว่างมาติดตามอาการ

ผู้ป่วยได้มาติดตามการรักษาตามนัด สามารถควบคุมอาการได้ โดยขณะนี้ได้รับยา 1.2 mg/day ไม่เคยมีผื่นขึ้นอีกไม่เคยเจ็บป่วยรุนแรง พัฒนาการอยู่ในเกณฑ์ปกติ เรียนหนังสืออยู่ชั้นป.2

ระดับ Biotinidase activity : 8.48 nmol/min/ml

Mutation analysis : R508W (1522 C>T) / G505R (1513 G>C) (ดังรูปที่ 5)

รูปที่ 6 แสดงลักษณะการกลายพันธุ์ผิดรหัสบนยีน *HLCS* ของผู้ป่วยรายที่ 2



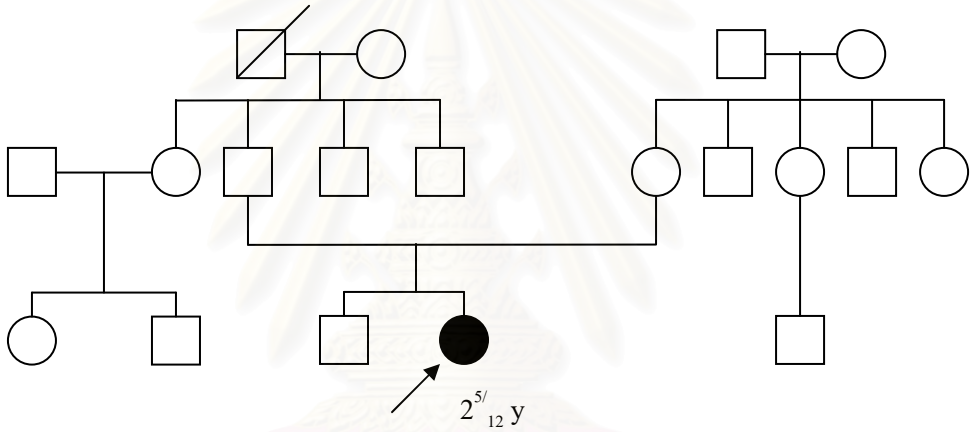
ผู้ป่วยรายที่ 3 เด็กหญิงไทย (เกิด 8 พฤศจิกายน 2544) อายุ 4 ปี 4 เดือน ภูมิลำเนาจังหวัดกาฬสินธุ์ ได้รับการวินิจฉัยโรคตั้งแต่ พ.ศ. 2545 ขณะมีอายุ 2 ปี 5 เดือน โดยไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลเอกชนด้วยอาการ มีไข้สูง 1 วัน ไอแห้งๆ หายใจเร็ว เหนื่อยมากขึ้นช่วงกลางคืน ได้พ่นยา 1 ครั้ง และให้ยารักษาแบบไข้หวัด และยาฆ่าเชื้อมาทาน ต่อมาอาการไม่ดีขึ้น ยังมีหายใจเร็ว ซึมลงจึงมาตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประวัติอดีต : เป็นบุตรคนที่ 2 ในจำนวนพี่น้อง 2 คน คลอดก่อนกำหนด (ประมาณอายุครรภ์ 8 เดือน) น้ำหนักแรกคลอด 2,100 กรัม แข็งแรงดี

อายุ 9 เดือนมีผื่นแดงขึ้นบริเวณรอบปาก รอบตา ก้น เรื้อรังเป็นๆหายๆ มาตลอด ได้รับการวินิจฉัยเป็น acrodermatitis enteropathica และเคยตรวจ immunoglobulin level, skin prick test ผลปกติ ได้รับการรักษาโดยให้ topical steroid และให้ supplement $ZnSO_4$ ไป ผื่นไม่ดีขึ้น ยังมีผื่นรอบปาก รอบตาอยู่ และเวลาไม่สบายผื่นจะเป็นมากขึ้น

ประวัติครอบครัว : ปฏิเสธประวัติการแต่งงานในเครือญาติ

<u>รูปที่ 7</u> แผนภาพพงศาวลีของผู้ป่วยรายที่ 3



ประวัติการเจริญเติบโตและพัฒนาการ : วิ่งเล่นได้ พูดได้แต่ไม่ชัด สื่อสารได้รู้เรื่อง

การตรวจร่างกาย :

Vital sign BT 36̊C PR 120/min RR 40/min BP 90/40 mmHg capillary refill < 2 sec.

General appearance - wt. 9.5 Kg (P3) Ht. 89 cm. (P62)

Skin - generalized desquamation of face, trunk, extremities
Erythematous plaque at periorbital, perioral and perianal area

HEENT - not pale, no icteric sclera, sunken eye balls, dry lips

Lymph node - no lymphadenopathy

Heart - normal S1, S2, no murmur

Lung - normal chest wall, mild suprasternal notch and subcostal retraction
breath sound equal, no adventitious sound

Abdomen - scaphoid shape , liver and spleen can't be palpated

Neuro - normal

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC wbc 8,320/mm^3(N 72% L 20% Mo 8%) Hct 37.3% platelets 217,000/mm^3

BUN/Cr 14/0.5 Electrolyte Na 135 K 4.6 Cl 109 CO_2 7 anion gap 19

UA sp.gr. 1.010 pH 6 protein negative sugar negative ketone small rbc 0-1 wbc 0-1

Urine organic acid พบ ß-hydroxyisovaleric, ß-methylcrotonylglycine, methylcitrate และ ß-hydroxypropionic acid

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงวินิจฉัยว่าเป็น Multiple carboxylase deficiency

วิธีการรักษา

ให้ IV fluid เพื่อ hydration เนื่องจากมีภาวะ dehydration และให้ 7.5%$NaHCO_3$ เนื่องจากมี severe metabolic acidosis

หลังจากทราบผล Urine organic acid ได้ให้ Biotin โดยให้ 2.7 mg /day

การดำเนินโรคระหว่างอยู่โรงพยาบาล

หลังจากให้ Biotin ประมาณ 24 ชั่วโมงผู้ป่วยอาการดีขึ้น ผื่นเริ่มยุบลง ภาวะ metabolic acidosis ดีขึ้น โดยค่า HCO_3 จาก 7 เพิ่มขึ้นเป็น 18 โดยไม่ต้องให้ $NaHCO_3$

มีไข้เป็นจาก secondary bacterial infection ที่แผลตามลำตัวให้ antibiotic ทาน อาการดีขึ้น

ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ และได้รับคำแนะนำให้ทาน Biotin 2.7 mg/day ต่อเนื่องต่อไป

การดำเนินโรคระหว่างมาติดตามอาการ

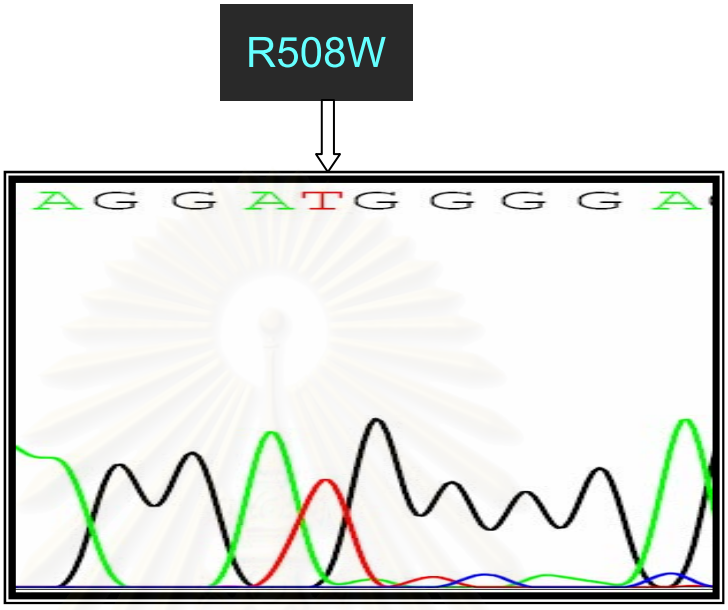
ผู้ป่วยได้มาติดตามการรักษาตามนัด สามารถควบคุมอาการได้ โดยขณะนี้ได้รับยา 1.2 mg/day การเจริญเติบโตและพัฒนาการช้าเล็กน้อย

ระดับ Biotinidase activity : 6.60 nmol/min/ml

Mutation analysis : R508W (1522 C>T) / R508W (1522 C>T) (ดังรูปที่ 7)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 8 แสดงลักษณะการกลายพันธุ์ผิดรหัสบนยีน *HLCS* ของผู้ป่วยรายที่ 3



ผู้ป่วยรายที่ 4 เด็กหญิงไทย (เกิด 4 มิถุนายน 2547) อายุ 1 ปี 8 เดือน ภูมิลำเนาจังหวัดลพบุรี ได้รับการวินิจฉัยโรคตั้งแต่ พ.ศ. 2547 ขณะมีอายุ 9 เดือน โดยไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลลพบุรีด้วยอาการ

3 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ไปนอนรักษาตัวที่โรงพยาบาลลพบุรี ด้วยไข้ ไอ หอบเล็กน้อย electrolyte พบมี severe metabolic acidosis HCO_3 = 7 หลังให้การรักษา supportive treatment อาการดีขึ้น HCO_3 = 12 จึงให้กลับบ้าน

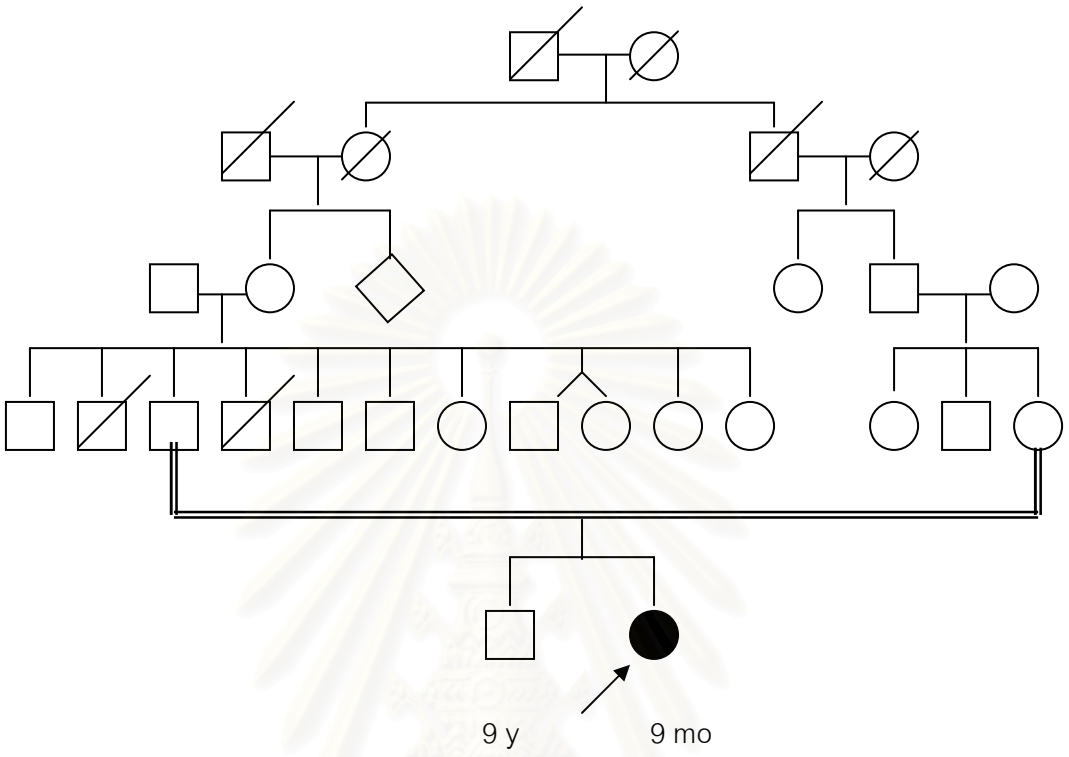
3 วันก่อนมาโรงพยาบาล ไข้ ไอมาก หอบเหนื่อยมากขึ้น ไปโรงพยาบาลลพบุรี ใส่ endotracheal tube เนื่องจากหอบมาก พบมี severe metabolic acidosis with wide anion gap ตลอดต่อมาซึมลง มีชักเกร็ง จึงส่งตัวมารักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประวัติอดีต : เป็นบุตรคนที่ 2 ในจำนวน 2 คน น้ำหนักแรกคลอด 3,250 กรัม แรกคลอดปกติดี แข็งแรงดีมาตลอด

อายุ 8 เดือน มีผื่นแดงลอกที่หน้า รอบตา รอบปาก รักแร้ บริเวณอวัยวะเพศ

ประวัติครอบครัว : ตาของผู้ป่วยเป็นลูกพี่ลูกน้องกับย่าของผู้ป่วย

รูปที่ 9 แผนภาพพงศาวลีของผู้ป่วยรายที่ 4



ประวัติการเจริญเติบโตและพัฒนาการ : ปกติ

การตรวจร่างกาย :

Vital sign BT 38°C PR 140/min

General appearance - $E_4M_4V_T$

Skin - erythematous rash patch and plaque between eyebrow, around eyes and mouth and perineum no scale

HEENT - not pale, no icteric sclera

Heart - normal S1, S2, no murmur

Lung - normal chest wall, breath sound equal, no adventitious sound

Abdomen - soft, mild distension, liver just be palpated, spleen can't be palpated

Neuro - pupil 3 mm, RTL BE

BBK plantar response both, no clonus

motor flaccid

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC wbc 18,950/mm^3(N 75% L 21% Mo 4%) Hct 35.1% platelets 193,000/mm^3

BUN/Cr 26/1.1 Electrolyte Na 140 K 2.2 Cl 85 CO_2 16 anion gap 39

Serum ammonia 71, serum ketone negative

UA sp.gr. 1.020 pH 6 protein trace sugar negative ketone 4+ rbc 0-1 wbc 0-1

Urine ferric chloride test negative

Urine organic acid พบ methylcitrate เข้าได้กับ Multiple carboxylase deficiency

Chest x-rays patchy infiltration at RUL

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงวินิจฉัยว่าเป็น pneumonia with sepsis และ Multiple carboxylase deficiency

วิธีการรักษา

ในช่วงแรกได้ให้ Biotin 1.2 mg/day, Carnitine 280 mg/kg/day หลังจากทราบผล Urine organic acid จึงได้เพิ่มขนาด Biotin โดย load1.8 mg oral ทันที ตามด้วย Biotin ขนาด 3.6 mg/day และหยุดยา Carnitine

การดำเนินโรคระหว่างอยู่โรงพยาบาล

หลังจากให้ Biotin ประมาณ 24 ชั่วโมงผู้ป่วยตื่นรู้ตัวมากขึ้น และสามารถควบคุมภาวะ metabolic acidosis ได้จากค่า HCO_3 15-16 เป็น 17-22 โดยไม่ต้องให้ $NaHCO_3$ หยุดยา Carnitine

ปัญหา pneumonia และมี respiratory failure ได้ใส่ endotracheal tube on ventilator อาการดีขึ้นเรื่อยๆ หลังให้ antibiotic

พบมี fungal tracheitis จากการทำ bronchoscope ได้ให้การรักษาโดยให้ fluconazole ทาน ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ และได้รับคำแนะนำให้ทาน Biotin 1.2 mg/day ต่อเนื่องต่อไป

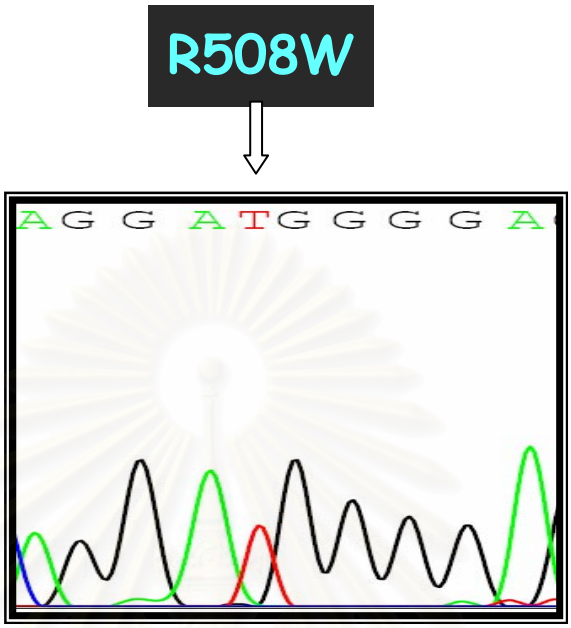
การดำเนินโรคระหว่างมาติดตามอาการ

ผู้ป่วยไม่มาติดตามการรักษาตามนัด แต่ได้ทาน Biotin อย่างต่อเนื่องด้วยขนาด 1.2 mg/day เด็กไม่มีผื่นขึ้นอีก ขณะนี้พัฒนาการอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ระดับ Biotinidase activity : 4.88 nmol/min/ml

Mutation analysis : R508W (1522 C>T) / R508W (1522 C>T) (ดังรูปที่ 9)

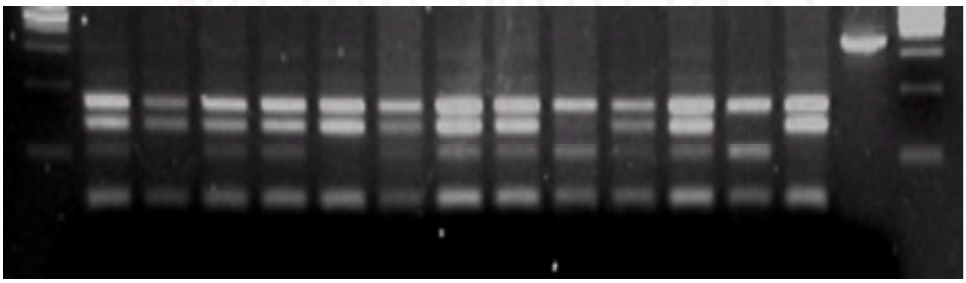
รูปที่ 10 แสดงลักษณะการกลายพันธุ์ผิดรหัสบนยีน *HLCS* ของผู้ป่วยรายที่ 4



และจากการตรวจ DNA ของผู้ป่วยและครอบครัวทั้ง 4 ครอบครัวพบการกลายพันธุ์ในลักษณะเช่นเดียวกันทั้ง 4 ครอบครัวดังรูปที่ 10 และพบการกลายพันธุ์ชนิดใหม่ในครอบครัวที่ 2 โดยพบในมารดาผู้ป่วยและผู้ป่วย ดังรูปที่ 11

รูปที่ 11 แสดงผลการกลายพันธุ์บนยีน *HLCS* ในครอบครัวและผู้ป่วยทั้ง 4 ราย

Ladder F1 M1 P1 F2 M2 P2 F3 M3 P3 F4 M4 P4 C NE Ladder

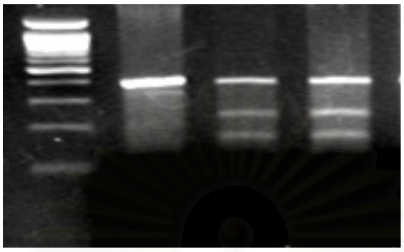


* Fx คือ บิดาของผู้ป่วยรายที่ x Mx คือ มารดาของผู้ป่วยรายที่ x Px คือผู้ป่วยรายที่ x

x แทนตัวเลขลำดับที่ของผู้ป่วยรายที่ 1 2 3 4 ตามลำดับ

รูปที่ 12 แสดงผลการกลายพันธุ์ใหม่แบบ G505R บนยีน *HLCS* ในครอบครัวของผู้ป่วยรายที่ 2

Ladder F2 M2 P2



*F2 คือ บิดาของผู้ป่วยรายที่ 2 M2 คือ มารดาของผู้ป่วยรายที่ 2 P2 คือผู้ป่วยรายที่ 2

ตารางที่ 4 แสดงผลการศึกษาในผู้ป่วยทั้ง 4 ราย

ผู้ป่วยรายที่	1	2	3	4
1.เพศ	ชาย	หญิง	หญิง	หญิง
2.อายุปัจจุบัน	10 ปี 6 เดือน	6 ปี 8 เดือน	4 ปี 4 เดือน	1 ปี 8 เดือน
3.อายุที่เริ่มมีอาการ	เล็กๆ	1 เดือน	9 เดือน	8 เดือน
4.อายุที่เริ่มวินิจฉัย	6 ปี	6 เดือน	2 ปี 5 เดือน	9 เดือน
5.ภูมิลำเนา	กาญจนบุรี	สมุทรสงคราม	กาฬสินธุ์	ลพบุรี
6.consanguinity	-	-	-	+
7.ประวัติครอบครัวที่เป็นโรคนี้	+(พี่ชาย)	-	-	+

ผู้ป่วยรายที่	1	2	3	4
8.อาการที่พบ				
-ผื่น	+	+	+	+
-อาการทางระบบประสาท	+	+	+	+
-delayed development	+	-	+	-
9.ผลทางห้องปฏิบัติการ				
-metabolic acidosis	Na 135 K4.8 Cl 104 CO_2 4	Na 147 K3.6 Cl 119 CO_2 low	Na 135 K4.6 Cl 109 CO_2 7	Na 139 K4.5 Cl 105 CO_2 3
-urine organic acidที่เข้าได้	+	+	+	+
10.biotinidase activity (normal 2.5-9.33 nmol/min/ml)	7.64	8.48	6.60	4.88
11.การกลายพันธุ์ บนยีน *HLCS*	R508W/not found	R508W/ G505R	R508W/ R508W	R508W/ R508W
12.ขนาด biotin ที่ใช้ในการรักษา (mg/day)	3.6(10d)→ 1.2	1.8(2d)→ 1.2	2.7(2 wk) → 1.2	3.6(5d)→1.2
13.ระยะเวลาที่เริ่มตอบสนองต่อการรักษา	24 ชั่วโมง	16 ชั่วโมง	24 ชั่วโมง	24 ชั่วโมง
14.พัฒนาการปัจจุบัน	ช้าเล็กน้อย(IQ 50 เมื่ออายุ 8 ปี)	ปกติ	ช้าเล็กน้อย	ปกติ

+ หมายถึง มี / ตรวจพบ - หมายถึง ไม่มี / ตรวจไม่พบ

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

โรค Multiple carboxylase deficiency นั้นเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย เป็นโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะด้อยบนออโตโซม จึงสามารถพบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิง การศึกษาครั้งนี้ได้ศึกษาผู้ป่วยจำนวน 4 ราย เป็นเพศชายจำนวน 1 ราย เพศหญิงจำนวน 3 รายโดยจะเห็นว่า

อายุที่เริ่มมีอาการส่วนใหญ่เฉลี่ยอยู่ในช่วง 1-9 เดือน โดยอาการเริ่มแรกคือเป็นผื่นรอบปาก รอบตา รอบก้น แต่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัยโรคชัดเจน

ส่วนอาการนำที่พามาพบแพทย์และทำให้สามารถวินิจฉัยโรคได้คือทุกรายจะมีอาการซึมเหนื่อยหอบ บางรายมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียกร่วมด้วย และตรวจพบ severe metabolic acidosis with wide anion gap ซึ่งไม่สัมพันธ์กับประวัติการเจ็บป่วย และแก้ไขได้ยากโดยการให้ $NaHCO_3$

ในการวินิจฉัยโรค ทั้ง 4 รายตรวจพบมี severe metabolic acidosis with wide anion gap และผลการตรวจ urine organic acid ที่สามารถวินิจฉัยได้ชัดเจนว่าเป็นโรค Multiple carboxylase deficiency

ทั้ง 4 รายหลังได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Multiple carboxylase deficiency แล้ว ได้รับการรักษาโดยให้ ไบโอตินในขนาดที่ต่างกัน คือ 1.2-3.6 มิลลิกรัมต่อวัน ขึ้นอยู่กับภาวะ severe metabolic acidosis ของผู้ป่วย และพบว่าการตอบสนองต่อการรักษาดีมาก โดยภาวะ metabolic acidosis ดีขึ้นอย่างชัดเจน สามารถหยุดการให้ $NaHCO_3$ ภายใน 16-48 ชั่วโมง ผื่นยุบลง รู้สึกตัวมากขึ้น และในการติดตามการรักษาระยะยาว มีผู้ป่วย 3 รายที่มาติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง ได้ทานไบโอตินในขนาด 1.2 มิลลิกรัมต่อวันต่อ ส่วนอีก 1 รายผู้ป่วยไม่ได้มาติดตามอาการแต่ได้ทานไบโอตินเอง อย่างต่อเนื่องในขนาด 1.2 มิลลิกรัมต่อวันเช่นกันโดยทั้ง 4 รายสามารถควบคุมอาการได้ ไม่มีผื่นขึ้น ไม่มีปัญหา metabolic acidosis แต่ 2 ใน 4 รายที่ได้รับการวินิจฉัยโรคขณะอายุ 6 ปี และ 2 ปี 5 เดือน ซึ่งก่อนหน้านี้มีปัญหาพัฒนาการช้ามาก่อน พบว่าหลังการรักษาปัญหาความเสียหายทางระบบประสาทยังไม่ดีขึ้น ยังมีพัฒนาการช้าอยู่ แต่ไม่มีชักเกร็ง โดยในผู้ป่วยที่อายุ 6 ปีได้รับการทดสอบ IQ ประเมินว่าเป็น mild mental retardation ส่วนผู้ป่วยที่อายุ 2 ปี 5 เดือนก็พบมีปัญหาพัฒนาการช้าเล็กน้อย ส่วนอีก 2 รายที่ได้รับการวินิจฉัยขณะอายุ 6 เดือน และ 9 เดือน มีพัฒนาการอยู่ในเกณฑ์ปกติ และ มีการเจริญเติบโตปกติ

จากการตรวจ biotinidase activity พบว่าในผู้ป่วยทั้ง 4 ราย มีระดับ biotinidase activity ปกติ คืออยู่ในช่วง 4.88-8.48 nmol/min/ml และได้ตรวจการกลายพันธุ์พบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน *HLCS* แสดงว่าในผู้ป่วยไทยโรค Multiple carboxylase deficiency เป็นชนิด Holocarboxylase synthetase deficiency โดยลักษณะการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยทั้ง 4 รายมีลักษณะที่เหมือนกัน คือ เป็นการกลายพันธุ์ผิดรหัส (missense mutation) ที่มีการเปลี่ยนนิวคลีโอไทด์จาก cytosine เป็น thymine ที่ตำแหน่ง 1522 ทำให้กรดอะมิโน arginine ที่ลำดับที่ 508 ถูกเปลี่ยนเป็นกรดอะมิโน tryptophan นอกจากนี้ในผู้ป่วยรายที่ 2 ยังพบการกลายพันธุ์ผิดรหัส (missense mutation) ที่มีการเปลี่ยนนิวคลีโอไทด์จาก guanine เป็น cytosine ที่ตำแหน่ง 1513 ทำให้กรดอะมิโน glycine ที่ลำดับที่ 505 ถูกเปลี่ยนเป็นกรดอะมิโน arginine ดังที่แสดงในตารางที่ 5 และจากการตรวจการกลายพันธุ์ในครอบครัว ก็พบการกลายพันธุ์ในลักษณะเหมือนกันในทุกครอบครัวคือ การกลายพันธุ์ผิดรหัส (missense mutation) ที่ตำแหน่ง 1522 ที่ทำให้กรดอะมิโน arginine ที่ลำดับที่ 508 ถูกเปลี่ยนเป็นกรดอะมิโน tryptophan แสดงว่าทั้ง 4 ครอบครัวน่าจะมีบรรพบุรุษที่มีความสัมพันธ์กันทางสายเลือดมาก่อน (founder effect) จึงทำให้พบการกลายพันธุ์ในลักษณะเดียวกัน

ตารางที่ 5 แสดงผล Mutation analysis

ผู้ป่วยรายที่	*HLCS* mutation	Nucleic acid changes
1	R508W(1522 C>T) / not found	Arg508Trp / not found
2	R508W(1522 C>T) / G505R(1513G>C)	Arg508Trp / Gly505Arg
3	R508W(1522 C>T) / R508W(1522 C>T)	Arg508Trp / Arg508Trp
4	R508W(1522 C>T) / R508W(1522 C>T)	Arg508Trp / Arg508Trp

อภิปรายผลการวิจัย

จากผลการศึกษาทางอณูชีววิทยานี้เป็นการสนับสนุนว่ายีน *HLCS* เป็นยีนที่มีบทบาทในการทำให้เกิดโรค Multiple carboxylase deficiency ชนิด Holocarboxylase synthetase deficiency ในผู้ป่วยทุกเชื้อชาติที่มีการศึกษารวมทั้งในผู้ป่วยไทยด้วย ซึ่งลักษณะการกลายพันธุ์ของผู้ป่วยทั้ง 4 รายล้วนแล้วแต่เป็นการกลายพันธุ์ของยีน *HLCS* ซึ่งอยู่บนโครโมโซมตำแหน่ง 21q22.1 ลักษณะเป็นการกลายพันธุ์ผิดรหัส (missense mutation) ในตำแหน่งที่พบเช่นเดียวกับในการศึกษาของ Morrone ในปี 2002 นอกจากนี้ยังพบการกลายพันธุ์ผิดรหัส (missense mutation) ชนิดใหม่ซึ่งยังไม่

มีการค้นพบมาก่อน คือ มีการเปลี่ยนนิวคลีโอไทด์จาก guanine เป็น cytosine ที่ตำแหน่ง 1513 ทำให้กรดอะมิโน glycine ที่ลำดับที่ 505 ถูกเปลี่ยนเป็นกรดอะมิโน arginine ทั้งนี้ลักษณะการกลายพันธุ์ดังกล่าวมีผลทำให้มีการสร้างเอ็นไซม์ Holocarboxylse synthetase ไม่เพียงพอ

ด้านอาการแสดง ธรรมชาติของโรค และการตอบสนองต่อการรักษา พบว่าผู้ป่วยไทยมีอาการเริ่มแรกคืออาการทางผิวหนัง และตรวจพบอาการหอบ ซึ่งเป็นสาเหตุจากที่มีภาวะ severe metabolic acidosis นอกจากนี้ยังมีอาการทางระบบประสาท ซึม กล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก บางรายมีปัญหาพัฒนาการช้า ชักร่วมด้วย ซึ่งเมื่อได้รับการวินิจฉัยแล้วได้รับการรักษาโดยการให้ไบโอติน ทุกรายตอบสนองต่อการให้ไบโอตินดีมาก อีกทั้งยังพบว่าในผู้ป่วยไทยการให้ไบโอตินทดแทนใช้ในขนาดที่น้อยกว่ามากคือ 1.2 มิลลิกรัมต่อวัน ก็สามารถควบคุมอาการได้ดี ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ เช่นการศึกษาของ Fuchshuber ในปี 1993 และคณะอื่นๆ ที่ต้องให้ไบโอตินในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษา ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับการที่มีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง R508W บนยีน *HLCS* ก็เป็นได้ เนื่องจากพบการกลายพันธุ์แบบนี้ในผู้ป่วยไทยทุกราย

สิ่งสำคัญอีกประการหนึ่งคือการนำผลการศึกษาไปใช้ในทางคลินิก โดยโรคนี้สามารถวินิจฉัยได้โดยการตรวจ urine organic acid ซึ่งจะพบกรดอินทรีย์จำเพาะบางอย่าง แต่จะเห็นว่าการตรวจ urine organic acid ไม่สามารถส่งตรวจได้ทุกที่ ดังนั้นลักษณะอาการทางคลินิกเป็นสิ่งสำคัญหลักที่จะช่วยให้นึกถึงโรคนี้ ดังนั้นถ้าพบผู้ป่วยที่มีอาการทางผิวหนังร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่ไม่สามารถอธิบายด้วยโรคอื่นได้ ควรต้องนึกถึงโรคนี้ไว้ด้วย และถ้าตรวจพบภาวะ severe metabolic acidosis ร่วมด้วยก็จะช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ง่ายขึ้น และการวินิจฉัยโรคได้เร็วก็ช่วยให้การพยากรณ์โรคดีขึ้น ความเสียหายทางระบบประสาทก็จะไม่มากดังเช่นในผู้ป่วยรายที่ 2 ที่ก่อนรักษามีปัญหากล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก ทำให้พัฒนาการช้ากว่าปกติ แต่เมื่อได้รับการวินิจฉัยโดยเร็ว โดยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยและรักษาตั้งแต่อายุ 6 เดือน ก็ทำให้พัฒนาการกลับมาปกติได้ ส่วนในผู้ป่วยรายที่ 1 ได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุ 6 ปี โดยมีปัญหาพัฒนาการช้ามาก่อน และมีผื่นเป็นๆหายๆมาตั้งแต่เล็กๆ เมื่อได้รับการรักษาแล้วผู้ป่วยก็ยังมีปัญหาพัฒนาการช้าหลงเหลืออยู่ ทดสอบ IQ ประเมินเป็น mild mental retardation เช่นเดียวกับผู้ป่วยรายที่ 3 ที่ได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุ 2 ปี 5 เดือน หลังการรักษาก็ยังมีปัญหาพัฒนาการช้าเล็กน้อยเช่นกัน

ข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาพบว่ามีความแตกต่างในด้านขนาดไบโอตินที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งน้อยกว่าที่ใช้ในต่างประเทศมาก ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ตรงตำแหน่ง R508W บนยีน *HLCS* ก็ได้ เนื่องจากพบการกลายพันธุ์แบบนี้ในผู้ป่วยไทยทุกราย แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยไทยยังมีจำนวนไม่มากพอ จึงยังไม่สามารถหาความสัมพันธ์หรือสรุปได้ชัดเจนว่าเป็นปัจจัยด้าน

การกลายพันธุ์หรือมีปัจจัยอื่นๆอีกที่มีผลต่อขนาดไบโอตินที่ใช้ในการรักษา จึงควรต้องมีการศึกษารวมทั้งค้นหาผู้ป่วยโรคนี้ให้มากขึ้นต่อไป

ทั้งนี้โรค Multiple carboxylase deficiency เป็นโรคที่พบไม่บ่อย แต่ควรต้องวินิจฉัยได้ เนื่องจากมีผลต่อการรักษาและพยากรณ์โรคในอนาคต ซึ่งการวินิจฉัยนั้นอาศัยอาการทางคลินิกและการตรวจทางชีวเคมี ร่วมกับการตรวจสนับสนุนการวินิจฉัยอื่น ได้แก่การตรวจทางอณูชีววิทยา ซึ่งเป็นประโยชน์ทั้งในด้านการแพทย์และเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยโดยตรง โดยเฉพาะการนำผลการศึกษาไปใช้ในตรวจคัดกรองในทารกแรกเกิดและการวินิจฉัยก่อนคลอด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

ภาษาไทย

วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์. โรคพันธุกรรมเมแทบอลิก:แนวทางการวินิจฉัยและดูรักษา. ใน, พันธุศาสตร์คลินิกในเด็ก, หน้า 159-172. กรุงเทพมหานคร: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น, 2547.

ภาษาอังกฤษ

Cowan, M., et al. Multiple biotin- dependent carboxylase deficiencies associated with defects in T-cell and B-cell immunity. Lancet 21 (July 1979): 115-118.

Dorothea, M.; Adolf, M.; Terttu, S.; Regula, B.; and Sylvia, S. Molecular characterization and neuropsychological outcome of 21 patients with profound biotinidase deficiency detected by newborn screening and family studies. Eur. J. Pediatr. 162 (2003): S46-S49.

Fuchshuber, A., et al. Holocarboxylase synthetase deficiency:early diagnosis and Management of a new case. Eur. J. Pediatr. 152 (May 1993): 446-449.

Gibson, K.; Bennett, M.; Nyhan, W.; and Mize, C. Late-onset holocarboxylase synthetase deficiency. J. Inherit. Metab. Dis. 19 (1996): 739-742.

Katia, S.; Anja, D.; Hendrik, D.; and Julien, L. Dermatoligic signs of biotin deficiency leading to the diagnosis of multiple carboxylase deficiency. Pediatr. Derm. 21 (2004): 231-235.

Mitchell, G., et al. Neurological deterioration and lactic academia in biotinidase deficiency. A treatable condition mimicking Leigh's disease. Neuropediatrics 17 (August 1986):129-131.

Morrone, A., et al. Clinical findings and biochemical and molecular analysis of four patients with holocarboxylase synthetase deficiency. Am. J Med. Genet. 111 (2002): 10-18.

Nelson, L., et al. A genomic approach to mutation analysis of holocarboxylase synthetase gene in three Chinese patients with late-onset holocarboxylase synthetase deficiency. Clin. Biochem. 36 (2003): 145-149.

Ramaekers, V.; Brab, M.; Rau, G.; and Heimann, G. Recovery from neurological deficits following biotin treatment in a biotinidase Km variant. Neuropediatrics 24 (April 1993): 98-102.

Roth, K.; Allan, L.; Yang, W.; Foreman, J.; and Dakshinamurti, K. Serum and urinary biotin levels during treatment of holocarboxylase synthetase deficiency. Clin. Chim. Acta. 109 (February 1981): 337- 340.

Wolf, B., et al. Biotinidase deficiency;initial clinical features and rapid diagnosis. Ann. Neurol. 18 (November 1985): 614-617.

Wolf, B., et al. Multiple carboxylase deficiency:clinical and biochemical improvement following neonatal biotin treatment. Pediatrics 68 (July 1981): 113-118.

Yang, Y., et al. Diagnosis and treatment of biotinidase deficiency-clinical study of six patients. Zhonghua Er Ke Za Zhi 41 (April 2003): 249-251.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลผู้ป่วย

ข้อมูลปัจจุบัน

1. เพศ ☐ หญิง ☐ ชาย
2. อายุ……
3. ภูมิลำเนา……

ข้อมูลการเจ็บป่วย

อาการสำคัญที่มาพบแพทย์……..

อายุขณะได้รับการวินิจฉัยโรค.....

อาการอื่นๆที่พบร่วม

1. อาการทางผิวหนัง (มีผื่นขึ้น) ☐ มี ☐ ไม่มี

   อายุที่เริ่มมีอาการ……..

2. อาการทางระบบประสาท(ชัก, อ่อนแรง, ความผิดปกติทางสายตา) ☐ มี ☐ ไม่มี

   ระบุอาการ……

   อายุที่เริ่มมีอาการ……..

3. พัฒนาการล่าช้า ☐ มี ☐ ไม่มี

   ระบุอาการ……

   อายุที่เริ่มมีอาการ……

ผลการตรวจร่างกาย

น้ำหนัก……..ส่วนสูง……..

ระบบประสาท……

ระบบอื่นๆที่สำคัญ……

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. ผลเลือด
   1.) CBC……..……..……..
   2.) BUN,Cr……..……..……..……
   3.) Electrolyte……...
   4.) Serum ketone……..……...…
   5.) Serum ammonia……..……...…….

2. ผลปัสสาวะ

   1.) urine ketone……

   2.) urine organic acid.....

   3.) urine ferric chloride test……

   4.) อื่นๆ (เช่น urine p- nitroaniline, urine 2,4 DNPH)……

3. ผล biotinidase activity ในเลือด.....

4. ผล DNA……

วิธีการรักษา

1. ชนิดของยา……

2. ขนาดยาที่ให้……

การดำเนินโรคขณะอยู่ร.พ……

ผลการรักษาหลังได้รับ biotin

ระยะสั้น

1. ระยะเวลาที่ผื่นหาย หลังได้รับ biotin.....(ชั่วโมง / วัน / สัปดาห์)

2. ภาวะ acidosis หายไป(ไม่ต้องแก้ไขโดยให้ $NaHCO_3$)
   หลังได้รับ biotin.....(ชั่วโมง / วัน / สัปดาห์)

ระยะยาว

1. อาการทางระบบประสาท (ถ้าเดิมเคยมี) ☐ ดีขึ้น ☐ เท่าเดิม ☐ แย่ลง
   ระบุอาการ……
   อายุที่เริ่มมีอาการเปลี่ยนแปลง……

2. พัฒนาการล่าช้า (ถ้าเดิมเคยมี) ☐ ดีขึ้น ☐ เท่าเดิม ☐ แย่ลง
   ระบุอาการ……
   อายุที่เริ่มมีอาการเปลี่ยนแปลง……

<u>ประวัติครอบครัว</u>

1. การเสียชีวิตด้วยโรคนี้……

2. พงศาวลี……

<u>ประวัติอื่นๆ</u> (เพิ่มเติม)……

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวยิ่งดาว ชยสิกานนท์ เกิดวันที่ 24 มกราคม พ.ศ. 2521 สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตร์บัณฑิต จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2544 หลังจากนั้นรับราชการปฏิบัติงานแพทย์เพิ่มพูนทักษะ ที่โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร์ จังหวัดปราจีนบุรี เมื่อปีพ.ศ. 2544 หลังจากนั้นปฏิบัติงานแพทย์ประจำโรงพยาบาล และรักษาการตำแหน่งผู้อำนวยการโรงพยาบาลศรีมโหสถ จังหวัดปราจีนบุรี เมื่อปี 2545-2546 และเข้าศึกษาต่อหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขากุมารเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ.2548 ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย