A 6.6-YEAR-OLD BOY WITH SKIN HYPERPIGMENTATION

นิพนธ์โดย พญ. อิสรีย์ กนกพิทักษ์กุล
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช
เรียบเรียงโดย รศ.นพ.ภัทร วิรมย์รัตน์ และ รศ.พญ.พรทิพา อิงคกุล

เด็กชายไทย อายุ 6 ปี 7 เดือน

อาการสำคัญ: พบว่าผิวสีคล้ำผิดปกติขณะนอนโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 2 วันก่อน มีไข้ อาเจียน และถ่ายเหลว

1 ชั่วโมงก่อน มีอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว เรียกไม่รู้สึกตัวนาน 1 นาที จึงมา รพ.

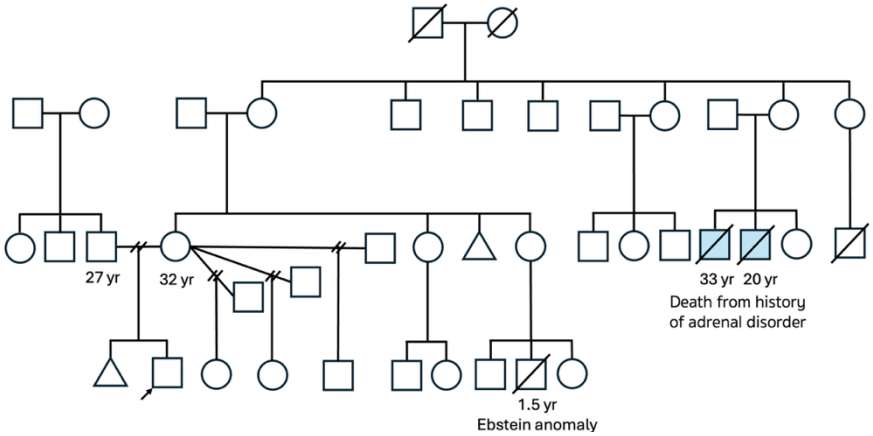
ผู้ป่วยได้รับการรักษาในโรงพยาบาล วินิจฉัยเป็น disseminated influenza A infection (influenza A encephalitis (MERS II), myocarditis, septic shock และ acute kidney injury) โดยระหว่างที่นอนโรงพยาบาล แพทย์ผู้ดูแลสังเกตว่าผู้ป่วยมีผิวสีคล้ำกว่าปกติ

ประวัติอดีต: เกิดครบกำหนด ไม่มีภาวะแทรกซ้อนหลังเกิด

ประวัติพัฒนาการ: ก่อนหน้านี้ มารดาให้ประวัติพัฒนาการปกติ แต่ผลการเรียนตกลงในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา ไม่สามารถคำนวณเลขและเขียนหนังสือได้

ประวัติครอบครัว

- ปฏิเสธประวัติการแต่งงานในเครือญาติ ปฏิเสธประวัติโรคลมชักของคนในครอบครัว
- มีประวัติญาติของมารดา เพศชาย 2 ราย เสียชีวิตด้วยโรคเกี่ยวกับต่อมหมวกไต พงศาวลีดังแสดงใน**ภาพที่ 1**



ภาพที่ 1 พงศาวลีของผู้ป่วย

การตรวจร่างกาย

GA: generalized hyperpigmented skin, prominent at palmar creases, buccal mucosa and gum

Measurement: body weight 20 kg (-0.3 SDS), height 115 cm (-0.6 SDS)

HEENT: no goiter, no pallor, no jaundice

Heart and lungs: normal

Abdomen: soft, not tender, no mass, no hepatosplenomegaly

Neurological signs: (after recovery of encephalitis)

Conscious: alert, well-cooperative,

Pupil 3 mm RTL both eyes, full EOM, no facial palsy

Muscle tone: normotonia

Motor power: grade V/V all extremities

Deep tendon reflex: 2+ all

Babinski sign: plantar response, clonus: negative both sides

Cerebellar sign: no ataxia, no dysdiadokokinesia

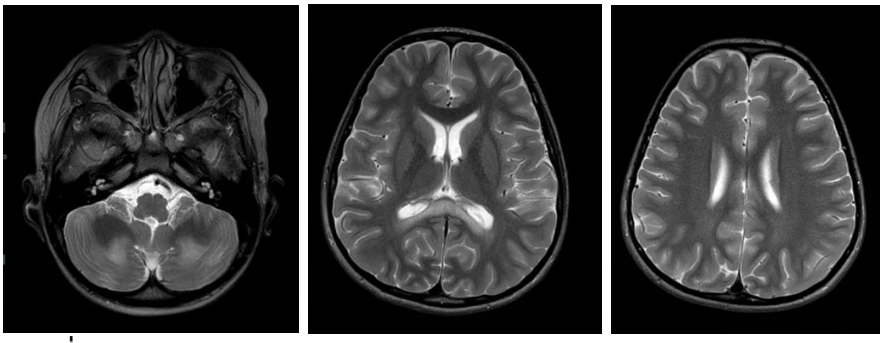
Genitalia: normal external male genitalia, Tanner stage 1 genitalia and pubic hair, testes 2 mL

การตรวจเพิ่มเติม

1. **1-mcg ACTH stimulation test:**

Time (min)	0	30	60
Cortisol (mcg/dL)	0.87	0.79	0.73
ACTH (pg/mL)	>2,000	-	-
DHEAs (mcg/dL)	<15	-	-
Testosterone (ng/dL)	<2.5	-	-

2. **Mineralocorticoids**: aldosterone 1 ng/dL, plasma renin activity 0.72 ng/mL/h
3. **Electrolytes:** Na 138, K 3.7, Cl 101, CO_2 25 mmol/L
4. **Brain MRI with gadolinium contrast:** increased in area of diffuse, bilaterally symmetrical area of T2/FLAIR hypersignal intensity in deep white matter, centred mainly in splenium of corpus callosum, bilateral parietal lobe, cerebellar peduncle and bilateral cerebellum (**ภาพที่ 2**)
5. **Target gene sequencing**: hemizygous, pathogenic frameshift variant (c.1415_1416del, p.Gln472Argfs) in *ABCD1*



ภาพที่ 2 T2 Brain MRI with gadolinium (T2)

Problem lists:

1. Generalized hyperpigmented skin
2. Decline in school performances for 1 year
3. Positive family history of male relatives' deaths due to adrenal diseases

วิจารณ์

ผู้ป่วยมาด้วย generalized hyperpigmented skin โดยเฉพาะบริเวณ palmar creases, buccal mucosa และ gum ทำให้นึกถึงภาวะ primary adrenal insufficiency มากที่สุด โดยเริ่มมีอาการและอาการแสดงของโรคในช่วง childhood ร่วมกับมีประวัติญาติฝ่ายชายทางฝั่งมารดาเสียชีวิตจากโรคเกี่ยวกับต่อมหมวกไต ทำให้สงสัยโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมในรูปแบบ X-linked recessive ดังนั้นโรคที่นึกถึง ได้แก่ X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) และ adrenal hypoplasia congenita แต่จากประวัติการเรียนที่ตกลง ไม่สามารถคำนวณเลขและเขียนหนังสือได้ ทำให้นึกถึงโรค X-ALD มากที่สุด

การตรวจ 1 mcg ACTH stimulation test พบ peak cortisol 0.87 mcg/dL และ ACTH level >2,000 pg/mL ยืนยันภาวะ primary adrenal insufficiency ในผู้ป่วยรายนี้ไม่พบภาวะ mineralocorticoid deficiency ร่วมด้วย (ตรวจในขณะที่ผู้ป่วยได้รับ sodium supplement 1 mEq/kg/day เนื่องจากก่อนหน้านี้มีภาวะ acute kidney injury) แต่ต้องติดตามระดับ plasma renin, aldosterone และ electrolytes เพราะในอนาคตอาจพบว่ามี mineralocorticoid deficiency ร่วมด้วยได้ ผลการตรวจ brain MRI พบ white matter lesion ที่บริเวณ splenium ของ corpus callosum, parietal lobe, cerebellar peduncle และ cerebellum ทั้ง 2 ด้านจึงสนับสนุนการวินิจฉัย X-ALD

ภายหลังตามประวัติญาติฝั่งมารดาพบว่าได้รับการวินิจฉัย X-ALD ทั้ง 2 ราย ตามแนวทางการวินิจฉัยโรคไม่จำเป็นต้องส่งตรวจ very long-chain fatty acids (VLFCA) หรือ C26:0-lysophosphatidylcholine

derivatives สามารถยืนยันการวินิจฉัยโดยส่งตรวจ *ABCD1* gene analysis ได้[1] จึงตรวจ target gene sequencing และพบว่ามี mutation ที่ *ABCD1* gene

โรค X-ALD มีหลาย phenotypic range[2] (**ตารางที่ 1**) ในผู้ป่วยรายนี้มี onset ของโรคเกิดในช่วงวัยเด็กร่วมกับมี CNS involvement แล้ว จึงได้รับการวินิจฉัยเป็น childhood cerebral adrenoleukodystrophy ซึ่งเป็น phenotype ที่พบบ่อยที่สุด

ตารางที่ 1 Phenotypic range ของโรค X-linked adrenoleukodystrophy

Age of onset (years)	Prevalence	Phenotypic range	Clinical features	Prognosis
4-8	35-40%	Childhood cerebral ALD	• Progressive neurological deficit with delayed development • Adrenal insufficiency • Bowel and bladder dysfunction (rare)	Poor
11-21	5%	Adolescent cerebral ALD		Poor
>21	3%	Adult cerebral ALD		Moderate to poor
20-30	20%	Adrenomyeloneuropathy	• Muscle weakness and spasticity • Gait abnormality • Bowel and bladder dysfunction	Moderate to poor
2-40	8%	Addisonian ALD	• Primary adrenal insufficiency	Compatible with life

การวินิจฉัย

X-linked adrenoleukodystrophy

การรักษาและการติดตามผู้ป่วย

ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาภาวะ primary adrenal insufficiency ด้วยยา hydrocortisone รับประทานขนาด 30 mg/m^2/day ขณะนอนโรงพยาบาล และลดลงเป็นขนาด 10 mg/m^2/day ก่อนกลับบ้าน การรักษามาตรฐานของ cerebral adrenoleukodystrophy คือ allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)[1,3] ซึ่งต้องประเมิน MR severity score (Loes score) และ neurologic function score ก่อน หากมี Loes score < 9 และ neurologic function score 0-1 ควรทำ stem cell transplant เนื่องจาก prognosis ดี[1]

ในผู้ป่วยรายนี้พบว่ามีการ progression ของ white matter lesion อย่างรวดเร็ว และอาการทางระบบประสาทที่ถดถอยลง จึงไม่ได้รับการทำ stem cell transplantation ส่วนการรักษาด้วย low-fat diet ยากลุ่ม statin และ Lorenzo's oil พบว่าไม่เปลี่ยนแปลงผลการรักษา จึงไม่ได้นำมาใช้[3] ในผู้ป่วยรายนี้จึงเน้นการรักษาแบบประคับประคอง ร่วมกับให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์แก่ครอบครัว

จากการศึกษาของ Loes DJ และคณะ[4] เปรียบเทียบลักษณะของ MRI pattern แบบต่างๆ เพื่อดูว่ามีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคอย่างไร (ตารางที่ 2) พบว่าลักษณะรอยโรคที่บริเวณ parieto-occipital white matter เป็นลักษณะที่พบบ่อยที่สุด ผู้ป่วยมักจะมีอาการช่วง childhood และการดำเนินของโรคเป็นไปอย่างรวดเร็ว รวมถึงการพยากรณ์โรคแย่ที่สุด ซึ่งตรงกับผู้ป่วยรายนี้

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบ MRI patterns รูปแบบต่าง ๆ และพยากรณ์ของโรค

MRI pattern	Progression	Onset of disease	Frequency
Parieto-occipital white matter	Rapid (Serious prognosis)	Childhood	Most common
Frontal white matter	Rapid	Adolescences	Second
Corticospinal tract	Slower	Adults	-
Cerebellar white matter	Slower	Adolescences	-
Parieto-occipital + frontal white matter	Rapid	Childhood	-

ในต่างประเทศเริ่มมีการส่งตรวจ lysophosphatidylcholine derivative (C26:0-LPC) โดยใช้ dried blood spots เพื่อคัดกรองภาวะ X-ALD ตั้งแต่แรกเกิด ซึ่งจะช่วยให้สามารถวินิจฉัยโรคได้เร็วและได้รับการรักษาก่อนที่จะมี CNS involvement ได้[5]

เอกสารอ้างอิง

1. Engelen MC, Van Ballegoij WJC, Mallack EJ, Van Haren KP, Kohler W, Salsano E, et al. International recommendations for the diagnosis and management of patients with adrenoleukodystrophy: A consensus-based approach. Neurology. 2022;99:940-51.
2. Rajakumar HK, Sathyabal VC, Nachiappan R, Vijayaramanujam SK. Childhood cerebral adrenoleukodystrophy: case report and literature review advocating for newborn screening. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2024;14:75–83.
3. Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. Adrenoleukodystrophy-neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12(10):606-15.
4. Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Gupte N, Bezman L, Moser HW, et al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. Neurology. 2003;61(3):369-74.
5. Kemper AR, Brosco J, Comeau AM, Green NS, Grosse SD, Jones E, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. Genet Med. 2017;19(1):121–6.