A 2-MONTH-OLD MALE INFANT WITH WEIGHT LOSS

นิพนธ์โดย พญ.เมจินี เด่นศรีวิวัฒน์
กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก
เรียบเรียงโดย รศ.นพ.ภัทร วิรมย์รัตน์ และ รศ.พญ.พรทิพา อิงคกุล

เด็กชายไทยอายุ 2 เดือน

อาการสำคัญ: ไข้ 11 วันก่อนมาโรงพยาบาล ร่วมกับน้ำหนักลด ถ่ายเหลว

ประวัติปัจจุบัน:

11 วันก่อนมารพ. มารดาพาไปรับวัคซีนอายุ 2 เดือนที่รพ.ส่งเสริมสุขภาพตำบล ชั่งน้ำหนักได้ 5.5 กก. หลังฉีดวัคซีนเริ่มมีไข้ต่ำๆ 38°C กินนมผสมได้ปกติ ไม่ซึม บริเวณที่ฉีดวัคซีนปกติไม่บวมแดงร้อน ไม่ไอ ไม่มีน้ำมูกหรือผื่น ไม่มีร้องกวนเวลาปัสสาวะ สังเกตว่าปัสสาวะบ่อยขึ้น

4 วันก่อนมารพ. ไข้สูงขึ้น กินนมลดลง พาไปคลินิกได้ยาปฏิชีวนะมารับประทาน หลังรับประทานยามีถ่ายเหลว 5-6 ครั้งต่อวัน ไม่มีมูกเลือด ไข้ไม่ลดลง

วันนี้ยังคงวัดไข้ได้ 39°C ยังถ่ายเหลว 5 ครั้งต่อวัน หายใจเร็ว มารดาจึงพาไปรพ.จังหวัด ตรวจร่างกายพบน้ำหนัก 4.8 กก. หายใจหอบ และมีภาวะขาดน้ำ ตรวจเพิ่มเติม POCT glucose: high, plasma glucose 1,136 mg/dL, Na 148, K 5.2, Cl 105, CO_2 7.7 mmol/L, venous blood gas: pH 7.25, PCO_2 56 mmHg, CO_2 5.5 mmol/L, UA: Sp gr 1.035, glucose 4+, protein negative, ketone 2+ ให้การวินิจฉัย moderate diabetic ketoacidosis (DKA) with sepsis จึงให้สารน้ำและยาปฏิชีวนะ แล้วส่งตัวมารักษาต่อ

ประวัติอดีต: เป็นบุตรคนที่ 2 เกิดครบกำหนดอายุครรภ์ 37 สัปดาห์ด้วยวิธีเครื่องดูดสุญญากาศ น้ำหนักแรกเกิด 2,728 กรัม แรกเกิดมี cephalhematoma ไม่มีตัวเหลือง กลับบ้านพร้อมมารดา

ประวัติครอบครัว: ไม่มีประวัติโรคเบาหวานในครอบครัว ไม่มีแต่งงานในเครือญาติ ไม่มีประวัติทารกเสียชีวิตไม่ทราบสาเหตุ คนในครอบครัวไม่มีโรคประจำตัว

การตรวจร่างกาย

Vital Signs: T 38.7 °C, BP 84/57 mmHg, PR 188/min, RR 76/min, SpO_2 98%

Measurements: BW 4.8 kg (P3), length 56 cm (P3-10), HC 36 cm

General appearance: an alert male infant with Kussmual breathing

HEENT: mildly dry lips, sunken eyeballs, AF 2x2 cm, no bulging, no dysmorphic features

Heart: normal S1S2, no murmur, capillary filling < 2 seconds

Lungs: tachypnea, subcostal retraction, clear breath sound

Abdomen: no tenderness, no hepatosplenomegaly

Genitalia: male type

การตรวจเพิ่มเติม

1. **CBC:** Hb 11.8 g/dL, WBC 8,140/cu mm (N 33, L 60, M 7%), platelets 217,000/cu mm

2. **Serum biochemistries:** Na 155, K 5.5, CL 118, CO_2 4 mmol/L, plasma glucose 966, BUN 9, Cr 0.45 mg/dL, ketones 4.7 mmol/L
3. **Venous blood gas:** pH 6.99, pCO_2 26.4 mmHg, CO_2 6.2 mmol/L
4. **Stool exam:** mucus positive, no WBC, no RBC
5. **Islet autoantibodies**: anti-GAD 5.71 IU/mL (1-17), anti-IA2 3.69 IU/mL (0-28, anti-ZnT8 0.14 U/mL (< 15 U/mL)

Problem list

Neonatal diabetes with severe DKA

Sepsis

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้ มีอาการเข้าได้กับ DKA เนื่องจากมีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 200 mg/dL ตรวจพบคีโตนสูงทั้งในเลือดและในปัสสาวะ ร่วมกับมีเลือดเป็นกรดจาก venous blood pH น้อยกว่า 7.3 และ CO_2 น้อยกว่า 18 mmol/L ในผู้ป่วยรายนี้ให้การรักษาภาวะ DKA โดยการให้สารน้ำ อินซูลิน และแก้ไขภาวะเกลือแร่ผิดปกติ หลังจากรักษา DKA แล้วจึงให้การรักษาโรคเบาหวานต่อโดยการฉีด regular insulin (RI) วันละ 6 ครั้ง ก่อนกินนม ทุก 4 ชั่วโมง และให้ความรู้โรคเบาหวานและสอนวิธีการดูแลตัวโรคให้แก่บิดามารดา เรื่องไข้และการติดเชื้อในผู้ป่วยรายนี้ ขณะอยู่โรงพยาบาลมีไข้สูง หาสาเหตุไม่พบ ผลเพาะเชื้อเป็นลบทั้งในเลือด อุจจาระและปัสสาวะ ตรวจ abdominal ultrasound ไม่พบความผิดปกติจึงรักษาโดย empirical antibiotics เป็น meropenem หลังจากนั้น 10 วันไข้ลดลง และให้ต่อจนครบ 14 วัน

โรคเบาหวานที่เกิดในผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับ neonatal diabetes mellitus (NDM) เนื่องจากเป็นเบาหวานที่เกิดในเด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือน และตรวจไม่พบ islet autoantibodies อุบัติการณ์ของ NDM พบได้น้อยมาก ประมาณ 1 ต่อประชากรเด็ก 500,000 คน ในประเทศไทยมีข้อมูลจากเครือข่ายบริบาลเบาหวานชนิดที่ 1 และโรคเบาหวานที่วินิจฉัยก่อนอายุ 30 ปี (Thai Type 1 Diabetes and Diabetes diagnosed Age before 30 years Registry, Care and Network (T1DDAR CN) ซึ่งได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 2,844 ราย จากโรงพยาบาล 31 แห่งทั่วประเทศไทย พบผู้ป่วย NDM จำนวน 23 ราย โดยมีอายุเฉลี่ยที่ให้การวินิจฉัย 2.5 เดือน และส่วนใหญ่เป็น DKA เมื่อแรกวินิจฉัย สามารถจำแนก NDM ได้เป็น 3 ประเภท ได้แก่

1. Transient NDM (TNDM) พบร้อยละ 45 ของ NDM ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยมีสาเหตุจาก imprinting defect ของยีนบนโครโมโซม 6q24 และประมาณ 1 ใน 3 มีสาเหตุจากการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ11* และ *ABCC8* ส่วนน้อยมีสาเหตุจากการกลายพันธุ์ของยีน *INS, HNF1B, SLC2A2* โดย NDM กลุ่มนี้หายได้เองที่อายุ 6-18 เดือน

2. Permanent NDM (PNDM) พบร้อยละ 45 ของ NDM ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย PNDM มีสาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ของยีน *KCNJ11, ABCC8* แบบ activating heterozygous mutation และสาเหตุที่เหลือเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนอื่นๆ เช่น *INS, GCK*

3. Syndromic NDM (SNDM) พบร้อยละ 10 ของ NDM โดย SNDM จะพบ NDM ร่วมกับความผิดปกติอื่นๆ เช่น โรคทางเดินอาหารและตับ โรคไต โรคหัวใจ ศีรษะเล็ก หูหนวก การมองเห็นผิดปกติ สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนได้หลายชนิด เช่น *PDX1, GATA6, GATA4, HNF1B, EIF2AK3, NEUROD1, IER3IP1, PAX6*

ในผู้ป่วยรายนี้มีเพียงอาการของโรคเบาหวานโดยไม่พบความผิดปกติอื่น หลังจากออกจากโรงพยาบาลผู้ป่วยรายนี้มาติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอ ให้การรักษาจนถึงอายุ 1.5 ปียังไม่สามารถหยุดอินซูลินได้ จึงได้รับการตรวจทางพันธุศาสตร์พบ heterozygous missense mutation in *KCNJ11* (p.Arg201Leu)

ในปี ค.ศ. 2004 มีการรายงานผู้ป่วย NDM ที่เกิดจากความผิดปกติ activating mutation ของยีน *KCNJ11* เป็นครั้งแรก ซึ่งผลของการกลายพันธุ์นี้ทำให้ K_{ATP} channel ที่ beta cell ของตับอ่อนมีการเปิดอยู่ตลอดเวลาจึงทำให้ไม่สามารถหลั่งอินซูลินออกมาได้และทำให้เกิดโรคเบาหวาน NDM ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของ *KCNJ11* และ *ABCC8* ส่วนใหญ่ร้อยละ 80 มักเป็น de novo mutation และมักแสดงอาการขณะอายุ 2-3 เดือน ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของ *KCNJ11* ที่รุนแรงอาจก่อให้เกิด phenotype ที่เรียกว่า DEND syndrome ประกอบด้วย พัฒนาการช้า (**D**evelopmental delayed) ลมชัก (**E**pilepsy) และ **ND**M นอกจากนี้อาจมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscle weakness) และใบหน้าผิดรูป (dysmorphic facial feature) ร่วมด้วยได้ ในผู้ป่วย NDM ที่ไม่มีโรคลมชักแต่มีพัฒนาการช้าจัดอยู่ในกลุ่ม intermediate DEND syndrome (iDEND) ซึ่งสามารถพบปัญหาทางด้านพฤติกรรม ปัญหาการเรียน โรคซนสมาธิสั้น และอาจพบ muscle weakness, dyscoordination, visuomotor impairment ร่วมด้วยได้

การรักษาผู้ป่วย NDM ที่มีสาเหตุจาก KCNJ11/ABCC8 สามารถใช้ยา sulfonylurea รับประทานได้ โดยพบว่าส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อยา การเปลี่ยนจากการฉีดอินซูลินเป็นยารับประทานควรทำในโรงพยาบาลเพื่อดูการตอบสนองและเฝ้าระวังภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา sulfonylurea จะสามารถหยุดอินซูลินได้ใน 5-7 วัน การใช้ยา sulfonylurea ยังมีผลดีต่อ neurodevelopment อีกด้วย ผลข้างเคียงของยาพบได้น้อยและมักไม่รุนแรง เช่น น้ำตาลต่ำในเลือด ท้องเสีย คลื่นไส้ มีการศึกษาในต่างประเทศที่มีการติดตามผู้ป่วย NDM จาก *KCNJ11* mutation จำนวน 81 ราย ติดตามเป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่ายา sulfonylurea มีความปลอดภัยสูง ไม่พบภาวะน้ำตาลต่ำรุนแรงและสามารถควบคุมระดับ HbA1c ได้เป็นอย่างดี

การวินิจฉัยสุดท้าย

Permanent neonatal diabetes due to heterozygous *KCNJ11* mutation

การดำเนินโรค

ภายหลังทราบผลตรวจทางพันธุศาสตร์ได้แจ้งมารดาและได้ให้ผู้ป่วยกลับมารักษาในโรงพยาบาลเพื่อเปลี่ยนจากการฉีดอินซูลินเป็นยา sulfonylurea ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ประสบความสำเร็จ สามารถหยุดอินซูลินได้ใน 5 วัน โดยใช้ยา glibenclamide เริ่มที่ขนาด 0.1 mg/kg/dose ให้รับประทานวันละ 2 ครั้งและปรับขนาดขึ้นโดยประเมินจากระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วย จนผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ด้วย glibenclamide (5) 1¼ เม็ด รับประทานหลังอาหารเช้า และ ¾ เม็ดรับประทานหลังอาหารเย็น (0.8 mg/kg/day) สามารถควบคุมน้ำตาลได้ดี ระหว่างการติดตามไม่พบภาวะแทรกซ้อนรุนแรง มีการปรับขนาดยาตามน้ำหนักตัวเป็นระยะ และให้รับประทานอาหารตามวัย

ผู้ป่วยสามารถเจริญเติบโตและเข้าเรียนชั้นเตรียมอนุบาลได้ ผู้ป่วยได้รับการตรวจประเมินพัฒนาการอยู่ในเกณฑ์ปกติ ปัจจุบันผู้ป่วยอายุ 4 ปี 7 เดือน น้ำหนัก 16.2 กก. ส่วนสูง 104 ซม. รับประทานยา glibenclamide (5) 0.6 mg/kg/day สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี ระดับ HbA1c เท่ากับ 6.2%

บรรณานุกรม

1. Thai Society for Pediatric Endocrinology. Management guideline for diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state in children and adolescents [online]. 2018 [revised 2022 Apr, Available from: http://thaipedendo.org/Media/media-20220418021311.pdf.
2. Greeley SAW, McCauley MK, Philipson LH, Sperling MA. Monogenic Diabetes Mellitus: Neonatal diabetes and maturity-onset diabetes of the young. In:Sperling MA, editor. Pediatric Endocrinology. 5thed Philadelphia: Elsevier; 2021.p279-98.
3. Dejkhamron P, Santiprabhob J, Likitmaskul S, Deerochanawong C, Rawdaree P, Tharavanij T, et al, T1DDAR CN. Young-onset diabetes patients in Thailand: data from Thai type 1 diabetes and diabetes diagnosed age before 30 years Registry, Care and Network (T1DDAR CN). *J Diabetes Investig.* 2022;13(5):796-809.
4. Santiprabhob J. Neonatal diabetes mellitus. In: Santiprabhob J, Lertwattanarak R, Sriaudthaporn S. editor. Diabetes mellitus in children, adolescents, and young adults. 1st ed Bankok: P.A.living co;2022. P131-170
5. Bowman P, Sulen A, Barbetti F, Beltrend J, Svalastoga P, Codner E, et al, Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to *KCNJ11* mutation: An international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):637-46.