A 6-WEEK-OLD MALE INFANT WITH CHOLESTATIC JAUNDICE AND DYSGLYCEMIA

นิพนธ์โดย พญ.ณัฐชา สุรัตนวนิช พญ.ณิชารีย์ วงศ์ศรีนันท์ และ ผศ.นพ.นที สาครยุทธเดช
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
เรียบเรียงโดย รศ.นพ.ภัทร วิรมย์รัตน์ และ รศ.พญ.พรทิพา อิงคกุล

เด็กชายชาวกัมพูชา อายุ 6 สัปดาห์

อาการสำคัญ: ตัวเหลือง 4 สัปดาห์

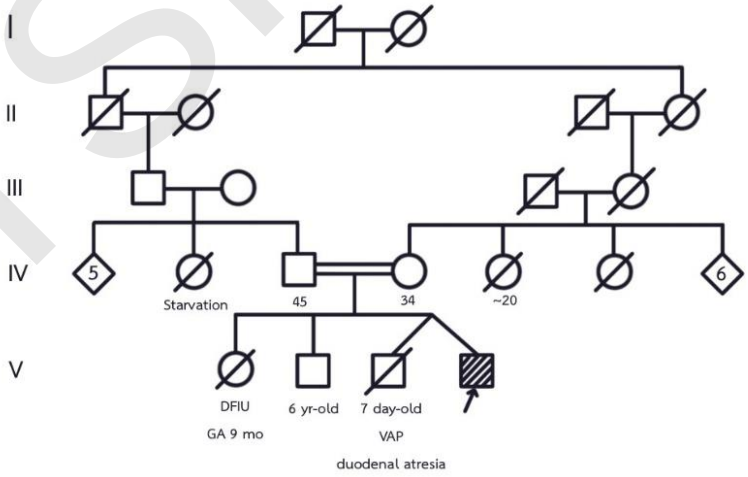
ประวัติปัจจุบัน:

ผู้ป่วยมีปัญหาน้ำตาลในเลือดผิดปกติทั้งต่ำและสูงตั้งแต่แรกเกิด ต้องรักษาน้ำตาลสูงในเลือดด้วยการให้ regular insulin infusion ปัจจุบันยังคงมีน้ำตาลในเลือดผิดปกติ

4 สัปดาห์ก่อน (อายุ 12 วัน) ตัวเหลืองขึ้น ถ่ายอุจจาระสีซีด ตรวจเลือดพบ direct hyperbilirubinemia ร่วมกับมี feeding intolerance และ late-onset neonatal sepsis จึงส่งตัวมายังโรงพยาบาลรามาธิบดีเพื่อรักษาต่อ

ประวัติอดีต: ผู้ป่วยเกิดครบกำหนด อายุครรภ์ 37 สัปดาห์ เป็นแฝดน้อง น้ำหนักแรกเกิด 1,490 กรัม Apgar scores 8, 10 ขณะอยู่ในครรภ์สงสัยภาวะ midgut volvulus แรกเกิดมีอาการท้องอืด เมื่ออายุ 2 วัน ได้รับการผ่าตัดและวินิจฉัยเป็น proximal jejunal atresia

ประวัติครอบครัว: บิดาและมารดาปฏิเสธโรคประจำตัว มีการแต่งงานในเครือญาติ **(รูปที่ 1)** บุตรคนแรกเป็นเพศหญิงเสียชีวิตในครรภ์ขณะอายุครรภ์ 9 เดือน บุตรคนที่สองเป็นเพศชายแข็งแรงดี และแฝดคนพี่ของผู้ป่วยเสียชีวิตเมื่ออายุ 7 วันด้วยปอดติดเชื้อ และมีภาวะ duodenal atresia



รูปที่ 1 พงศาวลีของผู้ป่วย

การตรวจร่างกาย

Vital signs: T 37.1°C, RR 55/min, HR 122/min, BP 82/51 mmHg, SpO_2 97%

General appearance: lethargy, jaundice and wasting

Measurement: BW 1.36 kg (-4 SDS), length 40 cm (-1 SDS), head circumference 30 cm (-2.5 SDS)

HEENT: AF 2x2 cm, PF 1x1 cm, no goiter, no dysmorphic features

Heart, lungs and abdomen: unremarkable

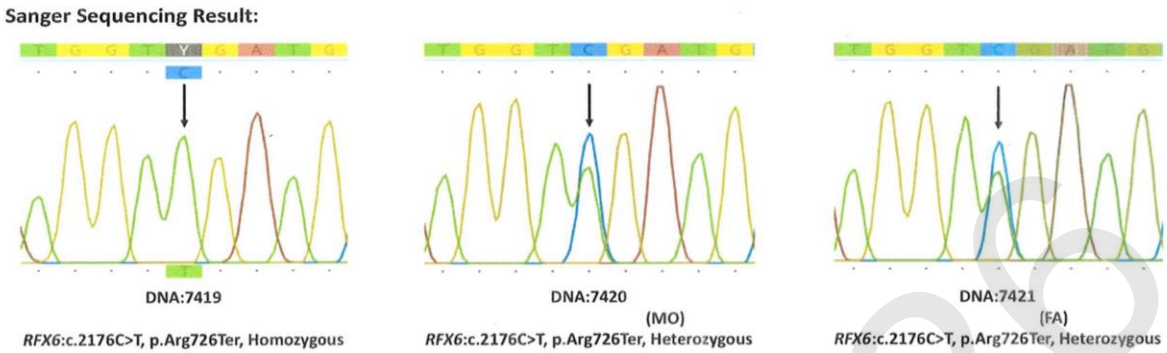
Genitalia: stretch penile length 2.8 cm, descended testes

Problem list

1. Term twin B with symmetrical small for gestational age (SGA)
2. Cholestasis jaundice
3. Proximal jejunal atresia
4. Dysglycemia
5. History of consanguinity

การตรวจเพิ่มเติม

1. **Critical blood samples ขณะมี hypoglycemia (อายุ 47 วัน):** plasma glucose 26 mg/dL, insulin < 1.6 µIU/mL, serum cortisol 39.2 µg/dL, growth hormone (GH) 66.5 ng/mL, beta-hydroxybutyrate < 0.1 mmol/L
2. **Hyperglycemia workup (อายุ 48 วัน):** insulin < 1.6 µIU/mL, C-peptide < 0.01 ng/mL
3. **Liver function tests (อายุ 45 วัน):** AST 219, ALT 177, ALP 229 U/L, TB 19.6, DB 11.6 mg/dL, total protein 48.4, albumin 23.4 g/L
4. **Whole abdominal CT:** annular pancreas with probable agenesis of the dorsal pancreas, no demonstrated gallbladder or cystic duct remnant, segmental collapses with mild thickened enhancing walls of the 3rd part of duodenum and jejunum at right mid abdomen, probable due to partial obstruction
5. **Sanger sequencing (รูปที่ 2):**
    - Patient: homozygous variants of a nonsense mutation (stop codon) c.2176C>T, p.Arg726Ter of *RFX6* gene
    - Parents: heterozygous variant of a nonsense mutation (stop codon) c.2176C>T, p.Arg726Ter of *RFX6* gene



รูปที่ 2 Sanger chromatogram รูปซ้ายแสดงผลตรวจของผู้ป่วย รูปกลางแสดงผลตรวจของมารดา และรูปขวาแสดงผลการตรวจของบิดา

การวินิจฉัย

Mitchell-Riley Syndrome

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้เป็นทารกเพศชายที่มีประวัติสงสัยลำไส้ผิดปกติตั้งแต่อยู่ในครรภ์ หลังเกิดได้รับการผ่าตัดและวินิจฉัย proximal jejunal atresia ร่วมกับมีภาวะน้ำตาลในเลือดผิดปกติ โดยพบทั้ง hypoglycemia และ hyperglycemia ซึ่งต้องได้รับการรักษาด้วย insulin ต่อมายังมีอาการตัวเหลืองจาก cholestasis jaundice มีประวัติแต่งงานในเครือญาติ มีประวัติพี่สาวเสียชีวิตในครรภ์ และแฝดพี่เสียชีวิตโดยมีภาวะ duodenal atresia ด้วย ตรวจร่างกายพบ symmetrical SGA และ wasting ไม่พบ dysmorphic features อื่น ผลตรวจ critical blood samples ขณะมีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดพบ suppressed insulin, normal cortisol และ GH response แต่ระดับ serum beta-hydroxybutyrate ต่ำ เข้าได้กับ non-ketotic hypoglycemia แต่ในขณะที่มีภาวะน้ำตาลสูงในเลือดกลับตรวจไม่พบ insulin และ C-peptide บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมี insulin deficiency ทำให้นึกถึง neonatal diabetes mellitus ซึ่งผลตรวจ whole abdomen CT พบ annular pancreas, probable agenesis of dorsal pancreas และ agenesis of gallbladder

จากภาวะที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยทั้งหมด ทั้ง neonatal diabetes mellitus, intestinal atresia, annular pancreas, agenesis of dorsal pancreas และ gallbladder agenesis ร่วมกับมีประวัติแต่งงานในเครือญาติ ทำให้นึกถึง Mitchell-Riley syndrome จึงได้ส่งตรวจพันธุกรรมด้วยวิธี Sanger sequencing for *RFX6* gene ซึ่งเป็นยีนที่ทำให้เกิด Mitchell-Riley syndrome พบว่าผู้ป่วยมี homozygous variant โดย nucleotide ตำแหน่งที่ 2176 เปลี่ยนจาก cytosine เป็น thymine ทำให้สิ้นสุดการสังเคราะห์กรดอะมิโนตั้งแต่ลำดับที่ 726 เป็นต้นไป ถือเป็นความผิดปกติแบบ nonsense mutation จึงยืนยันการวินิจฉัยโรคนี้ และในบิดามารดาพบ heterozygous variant ของ *RFX6* gene ในตำแหน่งเดียวกัน

Neonatal diabetes mellitus (NDM) หมายถึง โรคเบาหวานที่ได้รับการวินิจฉัยในทารกอายุน้อยกว่า 6 เดือน จำแนกได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ transient NDM และ permanent NDM กลไกการเกิดโรคเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการสร้างตับอ่อน หรือความผิดปกติของ beta cells อุบัติการณ์ประมาณ 1 ต่อ 90,000 การพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับชนิดของยีนที่มีความผิดปกติ

Mitchell-Riley syndrome มีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญ คือ SGA, NDM, pancreatic hypoplasia, intestinal atresia และ cholestasis จาก gallbladder agenesis/hypoplasia โรคนี้มีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ของ *RFX6* gene บน chromosome 6q22 ซึ่งยีนนี้มีหน้าที่กำหนดการพัฒนาของตับอ่อนและ beta cells นอกจากนี้ *RFX6* ยังกำกับการแสดงออกของ insulin gene (*INS*) และยีนที่ควบคุมการสร้างและการหลั่ง glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) ที่เซลล์เยื่อบุลำไส้

ผู้ป่วยที่เป็น Mitchell-Riley syndrome มักพบภาวะ hyperglycemia ตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรกของชีวิต และต้องได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน ในขณะที่ภาวะ hypoglycemia มักพบคีโตนต่ำในเลือดร่วมด้วย ปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะ hypoglycemia ได้แก่ การติดเชื้อ ความผิดปกติของการทำงานของตับ การรับ enteral feeding ไม่ได้หรือการหยุดการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ ปัจจุบัน มีรายงานผู้ป่วย Mitchell–Riley syndrome ทั้งหมดเพียง 22 ราย โดยในแต่ละรายมีความผิดปกติที่ตำแหน่ง nucleotide ต่างกัน และมีพยากรณ์โรคแตกต่างกันไป มี 7 รายที่เสียชีวิตก่อนอายุ 1 ปี ผู้ป่วยอายุมากที่สุดที่มีรายงานไว้คืออายุ 13 ปี โดยผู้ป่วยรายนี้ต้องได้รับการรักษาด้วยการฉีดอินซูลินทุกวันและได้รับเอนไซม์ตับอ่อนทดแทน

การดำเนินโรค

ขณะรับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีปัญหา persistent *Candida albicans* septicemia และ meningitis ต้องได้รับยาฆ่าเชื้อราทางหลอดเลือดดำ และยังมีภาวะ hypoglycemia และ hyperglycemia ผู้ป่วยได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำด้วย glucose infusion rate เท่ากับ 2.5-6 mg/kg/min และได้รับการรักษาโรคเบาหวานด้วย regular insulin ทั้งทางหลอดเลือดดำและฉีดใต้ผิวหนัง อีกทั้งผู้ป่วยยังมีปัญหารับอาหารทางสายยางไม่ได้ หลังจากส่งตรวจ whole abdomen CT และทบทวนผล upper GI study เดิม พบว่ามี duodenal stenosis จึงได้เข้ารับการผ่าตัด duodenoduodenostomy ขณะอายุ 71 วัน ผู้ป่วยได้เสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนคือภาวะเสียเลือดมาก

บรรณานุกรม

1. Beltrand J, Busiah K, Vaivre-Douret L, et al. Neonatal diabetes mellitus. Front Pediatr. 2020;8:540718.
2. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal diabetes mellitus: an update on diagnosis and management. Clin Perinatol. 2018;45:41–59.
3. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. Diabetologia. 2017;60:769–77.

4. Kambal MA, Al-Harbi DA, Al-Sunaid AR, et al. Mitchell-Riley syndrome due to a novel mutation in *RFX6*. Front Pediatr. 2019;7:243.
5. Mitchell J, Punthakee Z, Lo B, et al. Neonatal diabetes, with hypoplastic pancreas, intestinal atresia and gall bladder hypoplasia: search for the aetiology of a new autosomal recessive syndrome. Diabetologia. 2004;47:2160-7.
6. OMIM. OMIM Entry No. 615710. Accessed 2025 July 26.
7. Sadhu S, Albitar N, AlKhouly M, et al. Mitchell-Riley syndrome: a rare genetic disorder, case report. Rare. 2024;2:100042.
8. Smith SB, Qu HQ, Taleb N, et al. Rfx6 directs islet formation and insulin production in mice and humans. Nature. 2010;463:775-80.
9. De León DD, Pinney SE. Permanent neonatal diabetes mellitus. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.