Thai Journal of Parenteral and Enteral Nutrition

วารสารโภชนบำบัด

journal homepge: http://www.spent.or.th

Interesting Case

Bardet-Biedl Syndrome

วีระเดช พิศประเสริฐ พ.บ., วว. (อายุรศาสตร์), อว. (โภชนศาสตร์คลินิก), ปร.ด. (วิทยาศาสตร์โภชนาการ)

สาขาวิชาโภชนวิทยาคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

Bardet-Biedl syndrome เป็นกลุ่มอาการผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบได้น้อย แต่ส่งผลกระทบต่อหลายระบบอวัยวะในร่างกาย ส่งผลต่อสุขภาพและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

ชายไทย 18 ปี มาตรวจด้วยปัญหาน้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องมา 10 ปี จากการประเมินพบว่าผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์อ้วนมากผิดปกติ และเริ่มมีภาวะแทรกซ้อน จำเป็นต้องรีบให้การรักษา นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงโรคอ้วนแบบทุติยภูมิซึ่งเกิดจากกลุ่มอาการผิดปกติทางพันธุกรรม ได้แก่ ความผิดปกติทางสายตา สภาพนิ้วเกิน และภาวะฮอร์โมนเพศต่ำ ซึ่งสามารถวินิจฉัยภาวะ Bardet-Biedl syndrome ได้จากเกณฑ์การวินิจฉัยลักษณะทางคลินิก

คำสำคัญ: *โรคอ้วนแบบทุติยภูมิ, โรคอ้วนจากกลุ่มอาการผิดปกติทางพันธุกรรม, จอประสาทตาเจริญผิดเพี้ยน, สภาพนิ้วเกิน, ลักษณะทางเพศชั้นทุติยภูมิพัฒนาช้า, ความผิดปกติของขนเซลล์*

Keywords: *secondary obesity, genetic syndrome of obesity, Bardet-Biedl syndrome, retinal dystrophy, polydactyly, delayed secondary sex characteristics, ciliopathy*

ข้อมูลผู้ป่วย

ชายไทยโสด อายุ 18 ปี ไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนา จ.มหาสารคาม มาตรวจด้วยอาการสำคัญ น้ำหนักมากมา 10 ปี

10 ปี ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยรู้สึกว่าน้ำหนักตัวมากกว่าเพื่อนในชั้นเรียน น้ำหนักเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ต้องเปลี่ยนเสื้อผ้าใหม่ 2-3 ครั้งต่อปี กินอาหารมากกว่าเพื่อน กินอาหารบ่อย หลังจากเรียนจบชั้นประถม ผู้ป่วยไม่ได้เรียนต่อ เนื่องจากมีปัญหาเรื่องสายตา และย้ายตามมารดาซึ่งไปทำงานต่างจังหวัด

น้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอด 10 ปี โดย 1 ปีที่ผ่านมาน้ำหนักเพิ่ม 10 กิโลกรัม ผู้ป่วยกินอาหารวันละมากกว่า 3 มื้อ อาหารหลักเป็นข้าวเหนียวมื้อละ 3 กำปั้น และกับข้าวไม่จำกัดชนิด ชอบอาหารทอดและขนมห่อ ดื่มน้ำอัดลมทุกวัน ไม่ชอบออกกำลังกาย

1 ปีนี้ เริ่มสังเกตว่านอนกรนดังมาก มีตื่นกลางดึกเนื่องจากหายใจไม่สะดวก ไม่มีอาการแน่นหน้าอก นอนราบได้ ไม่บวม ไม่มีอาหารหวิวหรือใจสั่น

แรกคลอดน้ำหนัก 3,200 กรัม คลอดโดยวิธีปกติ ไม่มีภาวะแทรกซ้อน พัฒนาการปกติเมื่อเปรียบเทียบกับ

พี่สาวทั้ง 2 คน เริ่มเดินเมื่ออายุ 1 ปี เข้าเรียนตามเกณฑ์ เรียนปานกลาง ไม่เคยสอบตก

ปฏิเสธโรคประจำตัว ไม่ได้ใช้ยาใดประจำ บิดา มารดาและพี่สาว 2 คน น้ำหนักปกติ บิดาเป็นเบาหวาน ซึ่งควบคุมได้ดีด้วยยากิน มารดาและพี่สาวแข็งแรงดี ปฏิเสธประวัติการแต่งงานภายในครอบครัวหรือญาติใกล้ชิด

ผลการตรวจร่างกาย

General appearance: a male adolescent, good cooperation, obese, not pale, no jaundice

Anthropometric data: height 163 cm, weight 131 kg, BMI 49.3 kg/m^2, waist circumference 135 cm, arm span 170 cm, head to pubic tubercle 79 cm, pubic tubercle to toe 83 cm

Vital signs: temp 37.3^{o}C, BP 130/80 mmHg, pulse 80/min (regular), RR 18/min

HEENT: neck circumference 53 cm, bilateral enlargement of tonsils (grade II), Mallampati class III, acanthosis nigricans at posterior aspect of neck

Ophthalmologic exam: normal conjunctiva, clear cornea, pupils 3 mm react to light both eyes, negative reactive afferent pupillary defect, clear lens both eyes, VA 1/60 both eyes, lensometry -600 both eyes

Fundoscopy: mildly pale disc and attenuated artery of both eyes, more on the left; macular pigment mottling with generalized retinal pigment epithelium alteration was seen on both eyes

Respiratory system: trachea in midline, symmetrical chest expansion, normal breath sound, no adventitious sound

CVS: regular pulse, PMI at 5th intercostal space - midclavicular line, no heave, no thrill, normal S1S2, no murmur

Abdomen: obese abdomen, no straie, normal bowel sound, soft, not tender, no hepatosplenomegaly

Genitalia: penile length 4 cm, testicular size 4 cm x 2 cm both sides

Extremities: no edema, polydactyly (11 fingers, 12 toes)

Neurological signs: fully conscious, no motor weakness, normal sensation

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 14 g/L, Hct 42.4%, wbc 10,800/mm^3 (PMN 53%, Lym 34%, Mono 9%, Eo 3%, Baso 1%), platelet 298,000/mm^3

Urinalysis: sp. gr. 1.019, pH 6.0, albumin - neg, sugar - neg, no cells, no cast

FPG 111 mg/dL, BUN 11.4 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL, uric acid 10.3 mg/dL,

Na 137, K 4.3, HCO_3 23.9, Cl 99 mEq/L

Chol 257 mg/dL

Liver function test: alb 4.2 g/dL, glob 3.1 g/dL, TB 0.2 mg/dL, DB 0.1 mg/dL, ALT 47 U/L, AST 39 U/L, ALP 156 U/L, triglyceride 451 mg/dL, HDL 33 mg/dL, direct LDL 196 mg/dL

Thyroid function test: free T3 3.22 pg/mL (normal range 2.3-6.2), free T4 0.9 ng/dL (normal range 0.7-1.9), TSH 2.33 mIU/L (normal 0.2-4.2)

Serum morning cortisol 11.58 μg/dL

Sex hormones: FSH 12.44 mIU/L (normal range 0-8), LH 10.25 mIU/L (normal range 0-6), testosterone 2.17 ng/mL (normal range 1.93-8.36)

Body composition measurement by bioelectrical impedance analysis: body weight 131.4 kg, height 163 cm, fat mass 52.6 kg (40%), muscle mass 76.5 kg, total body water 46%, bone mass 2.3 kg

Indirect calorimetry measurement: VO_2 0.281 L/min, VCO_2 0.210 L/min, RQ 0.75, measured REE 1930 kcal/day (77% predicted), predicted BMR 2519 kcal/day

อภิปราย

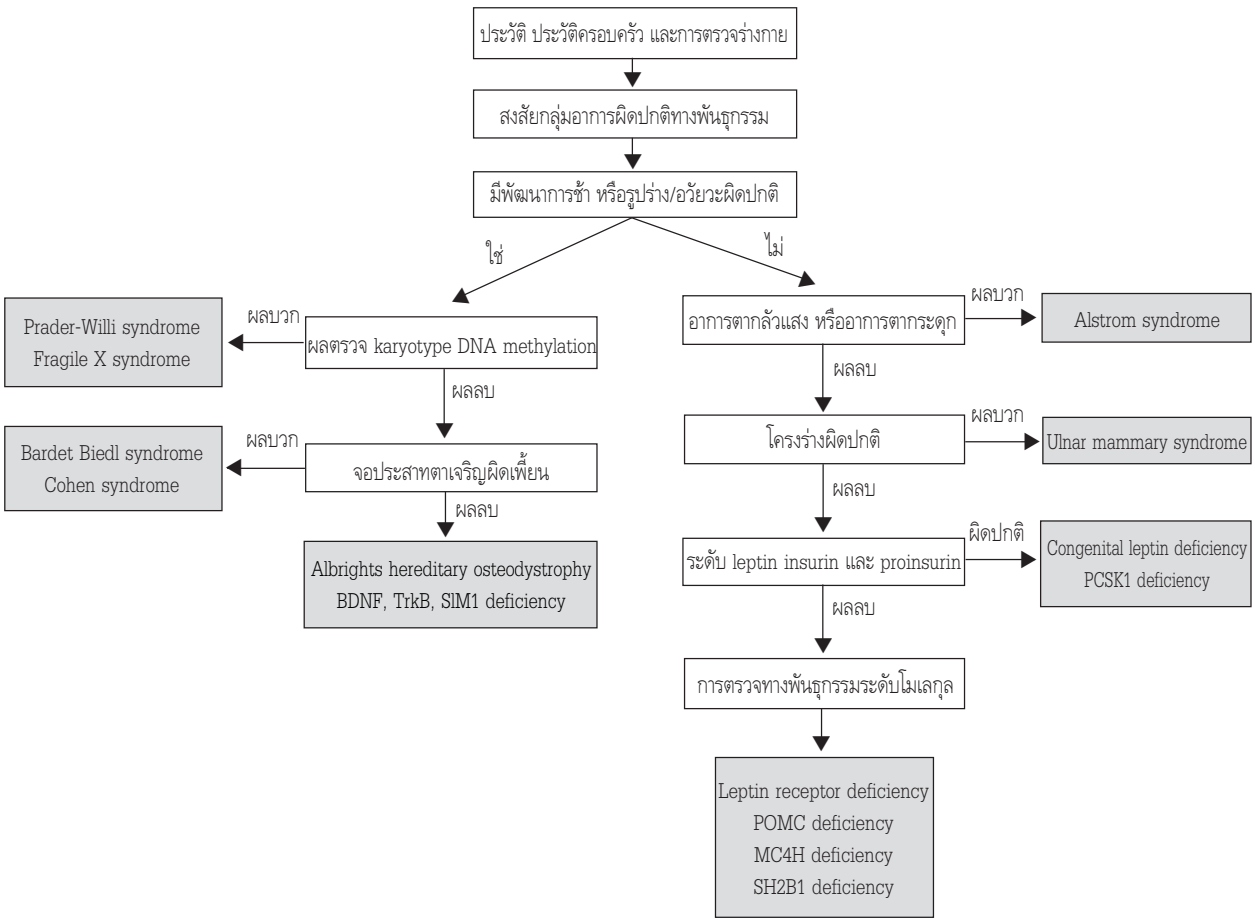
ผู้ป่วยรายนี้มีดัชนีมวลกายเกินกว่า 35 กก./$ม^2$ ถือว่าอยู่ในเกณฑ์อ้วนมากผิดปกติ (morbid obesity) ซึ่งโดย

ทั่วไปการประเมินผู้ป่วยโรคอ้วนจะเน้นการประเมินพฤติกรรมสุขภาพต่างๆ ที่มีผลต่อการเพิ่มของน้ำหนักเพื่อวางแผนการรักษา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายที่มีอาการหรืออาการแสดงบางอย่างที่ผิดปกติอาจบ่งชี้โรคอ้วนแบบทุติยภูมิ (secondary obesity) ซึ่งมีสาเหตุจากความเจ็บป่วยอื่นที่จำเป็นต้องแก้ไขร่วมด้วย

ผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาตามัวซึ่งตรวจพบลักษณะจอประสาทตาเจริญผิดเพี้ยน (retinal dystrophy) ร่วมกับมีสภาพนิ้วเกิน (polydactyly) และมีลักษณะทางเพศขั้นทุติยภูมิพัฒนาช้า (delayed secondary sex characteristics) ซึ่งได้ยืนยันด้วยการตรวจพบฮอร์โมน FSH และ LH มีระดับสูง และ testosterone อยู่ในระดับค่อนข้างต่ำ ทำให้นึกถึงโรคอ้วนแบบทุติยภูมิที่มีสาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ซึ่งมีแนวทางการวินิจฉัยดังภาพที่ 1

ในประเทศไทยการส่งตรวจทางพันธุกรรมค่อนข้างมีข้อจำกัด และใช้เวลานาน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้สามารถวินิจฉัยกลุ่มอาการ Bardet-Biedl ได้จากเกณฑ์การวินิจฉัยดังตารางที่ 1 โดยเนื่องจากมีเกณฑ์การวินิจฉัยหลักครบ 4 ข้อ ผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับ Bardet-Biedl syndrome คือมี 4 เกณฑ์การวินิจฉัยหลัก ได้แก่ จอประสาทตาเจริญผิดเพี้ยน สภาพนิ้วเกิน โรคอ้วน และภาวะฮอร์โมนเพศต่ำ ส่วนผลการประเมิน IQ มีข้อจำกัดเนื่องจากปัญหาด้านการมองเห็น การตรวจร่างกายผู้ป่วยรายนี้พบว่าอวัยวะภายในต่างๆ อยู่ถูกตำแหน่ง (ไม่สลับซ้ายขวา) การตรวจร่างกายทางระบบประสาทเป็นปกติ และได้รับการทำอัลตร้าซาวด์ระบบทางเดินปัสสาวะไม่พบความผิดปกติ

การวินิจฉัยแยกโรคอ้วนแบบทุติยภูมิที่มีสาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่นๆ ได้แก่



ภาพที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยโรคอ้วนแบบทุติยภูมิที่มีสาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรม

[ดัดแปลงจาก Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetic obesity syndromes. In: Grant S, editor. The genetics of obesity. New York: Springer Science & Business Media; 2013:23-32.]

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัย Bardet-Biedl syndrome โดยวินิจฉัยเมื่อมี 4 เกณฑ์การวินิจฉัยหลัก หรือ 3 เกณฑ์การวินิจฉัยหลักร่วมกับ 2 เกณฑ์การวินิจฉัยรอง [ดัดแปลงจาก Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. J Med Genet 1999;36(6):437-446.]

เกณฑ์การวินิจฉัยหลัก	เกณฑ์การวินิจฉัยรอง
จอประสาทตาเจริญผิดเพี้ยน	การพูดผิดปกติ/เริ่มพูดช้า
สภาพนิ้วเกิน	ตาเข/สายตาพร่าต่างแนว/ต้อกระจก
โรคอ้วน	ภาวะนิ้วติดกัน/นิ้วสั้นผิดปกติ
ภาวะฮอร์โมนเพศต่ำในเพศชาย	พัฒนาการช้า
ความผิดปกติของไต	เบาจืดจากความผิดปกติทางไต
การเรียนผิดปกติ	เบาหวาน
	ความผิดปกติของฟัน
	โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด
	ภาวะกล้ามเนื้อเสียสหการ
	ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง
	ภาวะพังผืดในตับ

1. Laurence-Moon syndrome เดิมถูกจัดอยู่รวมกันกับ Bardet-Biedl syndrome เรียกว่า Laurence-Moon-(Bardet) Biedl syndrome แต่ปัจจุบันถูกจัดแยกกัน โดย Laurence-Moon syndrome สามารถพบจอประสาทตาเจริญผิดเพี้ยน และภาวะฮอร์โมนเพศต่ำได้ แต่มักไม่พบสภาพนิ้วเกินและมักจะมีภาวะอัมพาตหดเกร็ง (spastic paraparesis) ร่วมด้วย

2. MORM syndrome (Mental retardation, truncal Obesity, Retinal dystrophy and Micropenis) จะพบระดับสติปัญญาต่ำ โรคอ้วน จอประสาทตาเจริญผิดเพี้ยน และอวัยวะเพศมีขนาดเล็ก ดังที่พบในรายนี้ได้ แต่จะไม่พบสภาพนิ้วเกิน

3. Alstrom syndrome มักพบหูหนวกและเบาหวานชนิดที่ 2 แต่ไม่สภาพพบนิ้วเกิน

การตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยสามารถทำได้โดยตรวจยีนที่ผิดปกติ โดยมีถึง 18 ยีน แต่ที่พบความผิดปกติบ่อย คือ BBS1 และ BBS10 อย่างไรก็ตามเทคนิคการตรวจยีนในประเทศไทยยังไม่สามารถตรวจได้ครบทุกยีน ดังนั้นผลตรวจที่เป็นลบจึงไม่สามารถปฏิเสธการวินิจฉัยได้

Bardet-Biedl syndrome เป็นโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรมผ่านยีนด้อยบนโครโมโซมร่างกายที่ทำให้เกิดความผิดปกติของขนเซลล์ชนิดปฐมภูมิ (primary cilia) ซึ่งเป็นขนเซลล์ชนิดที่ไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ ขนเซลล์ชนิดปฐมภูมิพบได้ในเซลล์หลายชนิด โรคที่เกิดความผิดปกติของขนเซลล์ชนิดปฐมภูมิจึงทำให้เกิดความผิดปกติได้หลายระบบแสดงดังตารางที่ 2 ความผิดปกติที่สำคัญได้แก่ จอประสาทตาเจริญผิดเพี้ยน เกิด pigmentary retinopathy เนื่องจากขนเซลล์ชนิดปฐมภูมิทำหน้าที่เชื่อมต่อตัวรับแสงชั้นนอกและชั้นในที่จอประสาทตา โรคอ้วนเนื่องจากขนเซลล์ชนิดปฐมภูมิพบในเซลล์ที่จะพัฒนาเป็นเซลล์ไขมัน นอกจากนี้ยังทำให้เกิดความผิดปกติอื่นๆ เช่น หัวใจอยู่ฝั่งขวา ภาวะฮอร์โมนเพศต่ำ การได้กลิ่นผิดปกติ ความผิดปกติของไต และนิ้วผิดปกติ อุบัติการณ์ของ Bardet-Biedl syndrome แตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ ประมาณ 1:160,000 ในแถบยุโรปเหนือ 1:13,500 ในแถบตะวันออกกลาง แต่ยังไม่มีข้อมูลอย่างเป็นทางการในเถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

กลไกหลักที่ทำให้เกิดโรคอ้วนในผู้ป่วย Bardet-Biedl syndrome คือการกินอาหารมากทำให้มีพลังงานเหลือสะสมในรูปไขมันมากเกินไป โดยผู้ป่วยรายนี้มีประวัติการกินอาหารมากชัดเจน นอกจากนี้ยังได้วัดการเผาผลาญพลังงาน ซึ่งพบว่าอยู่ในระดับเดียวกับคนทั่วไป

อาการและอาการแสดงผิดปกติอื่นๆ นอกเหนือจาก

ตารางที่ 2 ภาวะที่มีความผิดปกติของขนเซลล์ (ciliopathies) [ดัดแปลงจาก Mockel A, et al. Retinal dystrophy in Bardet-Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies. Prog Retin Eye Res 2011;30(4):258-274.]

กลุ่มอาการ	ความผิดปกติที่พบ				
	Retinitis pigmentosa	ไตวาย	ความผิดปกติระบบประสาท	ความผิดปกติระบบกล้ามเนื้อและกระดูก	โรคอ้วน
MORM	✓				✓
Bardet-Biedl	✓	✓	✓	✓	✓
Alstrom	✓	✓			✓
Joubert	✓	✓	✓	✓	
Meckel-Gruber	✓	✓	✓	✓	
Jeune	✓	✓	✓	✓	
Senior-Loken	✓	✓			
Leber amurosis	✓				

เกณฑ์การวินิจฉัย Bardet-Biedl syndrome ที่พบในผู้ป่วยรายนี้น่าจะเป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคอ้วน ได้แก่ acanthosis nigricans และระดับน้ำตาลในเลือดสูงบ่งถึงภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) นอกจากนี้ปัญหานอนกรนอาจเกิดจากโรคหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นซึ่งควรส่งตรวจ polysomnography ต่อไป

การรักษา Bardet-Biedl syndrome เป็นการรักษาตามอาการ ได้แก่ การรักษาโรคอ้วนและโรคร่วม การประเมินโดยจักษุแพทย์ นอกจากนี้ต้องให้คำปรึกษาทางด้านพันธุกรรมแก่ผู้ป่วยและครอบครัว ในผู้ป่วยรายนี้ให้ความสำคัญในการควบคุมอาหารเพื่อลดน้ำหนักเป็นหลัก และแนะนำให้ผู้ป่วยออกกำลังกายเพิ่มขึ้น หากไม่ได้ผลอาจพิจารณาการผ่าตัดลดความอ้วนได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้มีข้อจำกัดคือปัญหาทางด้านเศรษฐานะ

บทสรุป

โรคอ้วนพบได้มากขึ้นในประเทศไทยซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นโรคอ้วนแบบปฐมภูมิ การประเมินผู้ป่วยอ้วนทำได้โดยการซักประวัติและตรวจร่างกาย รวมถึงการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น เพื่อหาสาเหตุและวางแผนการรักษา การประเมินดังกล่าวอย่างละเอียดยังเป็นจุดเริ่มต้นในการวินิจฉัยโรคอ้วนแบบทุติยภูมิซึ่งต้องสืบค้นเพิ่มเติม โรคอ้วนจากความผิดปกติทางพันธุกรรมหลายภาวะ เช่น Bardet-Biedl syndrome สามารถวินิจฉัยได้จากเกณฑ์ลักษณะทางคลินิก นำไปสู่การวินิจฉัยและการวางแผนรักษาอย่างเหมาะสมต่อไป ซึ่งหลักการรักษาคล้ายคลึงกับโรคอ้วนแบบปฐมภูมิ กล่าวคือเริ่มต้นด้วยการควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย และพฤติกรรมบำบัด

เอกสารอ้างอิง

1. นราชัย จุฬานนท์, วัธนีย์ ศรีพวาทกุล, วีระเดช พิศประเสริฐ. Morbid obesity patient with polydactyly and blurred vision. วารสารอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2558;1(3):64-6.
2. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. J Med Genet 1999;36(6):437-46.
3. Bingham NC, Rose SR, Inge TH. Bariatric surgery in hypothalamic obesity. Front Endocrinol (Lausanne) 2012;3:23.
4. Buscher AK, Cetiner M, Buscher R, Wingen AM, Hauffa BP, Hoyer PF. Obesity in patients with Bardet-Biedl syndrome: influence of appetite-regulating hormones. Pediatr Nephrol 2012;27(11):2065-71.
5. Daskalakis M, Till H, Kiess W, Weiner RA. Roux-en-Y gastric bypass in an adolescent patient with Bardet-Biedl syndrome, a monogenic obesity disorder. Obes Surg 2010;20(1):121-5.

6. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. Annu Rev Med 2005;56:443-58.
7. Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetic obesity syndromes. In: Grant S, editor. The genetics of obesity. New York:Springer Science & Business Media; 2013. p. 23-32.
8. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. Eur J Hum Genet 2013;21(1):8-13.
9. Grace C, Beasles P, Summerbell C, et al. Energy metabolism in Barbet-Biedl syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord 2003;27(11):1319-24.
10. Guo DF, Rahmouni K. Molecular basis of the obesity associated with Bardet-Biedl syndrome. Trends Endocrinol Metab 2011;22(7):286-93.
11. Hrynchak PK. Bardet-Biedl syndrome. Optom Vis Sci 2000;77(5):236-43.
12. Iannello S, Bosco P, Cavaleri A, et al. A review of the literature of Bardet-Biedl disease and report of three cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after the age of fifty. Obes Rev 2002;3(2):123-35.
13. Karaman A. Bardet-Biedl syndrome: a case report. Dermatol Online 2008;14(1):9.
14. M'hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of Bardet-biedl syndrome. Mol Syndromol 2014;5(2):51-6.
15. Milani D, Cerutti M, Pezzani L, Maffei P, Milan G, Esposito S. Syndromic obesity: clinical implications of a correct diagnosis. Ital J Pediatr 2014;40(1):33.
16. Mockel A, Perdomo Y, Stutzmann F, Letsch J, Marion V, Dollfus H. Retinal dystrophy in Bardet-Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies. Prog Retin Eye Res 2011;30(4):258-74.
17. Moore SJ, Green JS, Fan Y, et al. Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. Am J Med Genet A 2005;132A(4):352-60.
18. O'Rahilly S, Farooqi IS. Genetics of obesity. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2006;361(1471):1095-105.
19. Santos PR, Monteiro DL, de Paula PH, Monte Neto VL. Report of four cases of Bardet-Biedl syndrome. J Bras Nefrol 2014;36(2):250-3.
20. Sherafat-Kazemzadeh R, Ivey L, Kahn SR, et al. Hyperphagia among patients with Bardet-Biedl syndrome. Pediatr Obes 2013;8(5):e64-7.