

การจัดการทางพันธุกรรมในผู้ป่วยกลุ่มอาการ อาลาจิล: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

อรอุมา อังวรารงค์* รัชฎา กิตติพระวงศ์** อิดารัตน์ อังวรารงค์***

Received: April 25, 2018

Revised: August 02, 2018

Accepted: February 11, 2019

บทคัดย่อ

กลุ่มอาการอาลาจิล เป็นโรคทางพันธุกรรม ที่มีความผิดปกติของหลายอวัยวะ โดยพบความผิดปกติของอวัยวะอย่างน้อย 3 ใน 5 ระบบหลัก คือ ตับ หัวใจ กระดูก ตา และปอด นอกจากนี้ อาจพบลักษณะผิดปกติที่อวัยวะอื่น ๆ การรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้จึงต้องการทีมสหวิชาชีพ ในการรักษาทางพันธุกรรมจะแตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป เนื่องจากความผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะการคั่งของน้ำดีในตับ และทางออกของเส้นเลือดของหัวใจไปปอดตีบ เนื่องจากการทบทวนวรรณกรรมเรื่องการจัดการทางพันธุกรรมสำหรับผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้ยังมีน้อย บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับสาเหตุ อุบัติการณ์การเกิดโรค ลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัย และแนวทางการรักษา รวมถึงการจัดการทางพันธุกรรมที่เหมาะสม ร่วมกับรายงานผู้ป่วยกลุ่มอาการอาลาจิล 1 ราย

คำใช้รหัส: กลุ่มอาการอาลาจิล/ การจัดการทางพันธุกรรม/ ช่องปาก

บทนำ

กลุ่มอาการอาลาจิล (Alagille syndrome OMIM, Phenotype number 118450) เป็นโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะเด่น (Autosomal dominant) มีชื่อเรียกอีกหลายอย่าง เช่น Arteriohepatic Dysplasia AHD, Watson-Alagille syndrome, Syndromic bile duct Paucity SBDP, Syndromic Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromic Intrahepatic Biliary Hypoplasia, Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis, Intrahepatic Biliary Atresia or Dysgenesis¹ กลุ่มอาการนี้ได้ตั้งชื่อตามรายงานของ Daniel Alagille ซึ่งเป็นบุคคลแรกที่ได้อธิบายถึงลักษณะสำคัญของกลุ่มอาการนี้ ในปี ค.ศ. 1975 โดยได้รายงานถึงกรณีผู้ป่วยเด็กที่มีท่อน้ำดีในตับจำนวนน้อย ทำให้มีการคั่งของน้ำดีในตับ มีลักษณะรูปร่างผิดปกติ หัวใจมีเสียงฟู่ มีความผิดปกติของกระดูกสันหลัง การเจริญเติบโตช้า สติปัญญาบกพร่อง และภาวะฮอร์โมนเพศต่ำ² โดยผู้ป่วยกลุ่มอาการอาลาจิลเป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของอวัยวะหลายระบบ เกิดจากการกลายพันธุ์ (Mutation) ของยีน^{1,3,4} การจัดการทางพันธุกรรมสำหรับผู้ป่วยอาจ

แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป เนื่องจากความผิดปกติของอวัยวะหลายระบบ ดังนั้นบทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับสาเหตุ อุบัติการณ์การเกิดโรค ลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัย และแนวทางการรักษา รวมถึงการจัดการทางพันธุกรรมที่เหมาะสม ร่วมกับรายงานผู้ป่วยกลุ่มอาการอาลาจิล 1 ราย

สาเหตุการเกิดโรค ผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้โดยส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน JAGGED1 (JAG1) บนโครโมโซมคู่ที่ 20p12 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณของวิถีสัญญาณ NOTCH ระหว่างเซลล์ในระหว่างที่มีการพัฒนาการของเอ็มบริโอ เมื่อมีการกลายพันธุ์ของยีน ทำให้การส่งสัญญาณดังกล่าวผิดปกติ เป็นผลทำให้การพัฒนาการของอวัยวะผิดปกติ โดยเฉพาะหัวใจ ท่อน้ำดีในตับ กระดูกสันหลัง และลักษณะรูปร่าง โดยพบการกลายพันธุ์ของยีนนี้คิดเป็นร้อยละ 94 – 96 และผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 1 – 2 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน NOTCH2 บนโครโมโซมตำแหน่ง 1p12^{1,5} ซึ่งกลุ่มนี้มักจะมีผลของการสร้างได้⁶

* สาขาวิชาพันธุกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น

** ฝ่ายพันธุกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชท่าบ่อ อำเภอท่าบ่อ จังหวัดหนองคาย

*** สาขาวิชาพันธุกรรมประดิษฐ์ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ประมาณร้อยละ 60 เกิดการกลายพันธุ์ของยีนก่อโรคดังกล่าวขึ้นใหม่ (*de novo*) โดยไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนในบิดามารดา และลูกที่เกิดจากบิดาหรือมารดาคนใดคนหนึ่งมีกลุ่มอาการนี้ มีโอกาสที่จะเป็นโรคร้อยละ 50¹

อุบัติการณ์การเกิดโรค มีอุบัติการณ์การเกิดประมาณ 1 ใน 30,000 ของทารกแรกเกิดที่รอดชีวิต โดยพบได้ทั้งเพศชายและเพศหญิง^{7,8} ในประเทศเกาหลีมีรายงานความชุกจากการศึกษาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997-2013 พบผู้ป่วยจำนวน 19 คน ได้รับการวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการอาลาจิล⁹ ส่วนประเทศไทยยังไม่พบรายงานอุบัติการณ์ของผู้ป่วยกลุ่มนี้

ลักษณะทางคลินิก ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มอาการอาลาจิล มักแสดงลักษณะความผิดปกติของอวัยวะ 5 ระบบหลัก คือ ตับ กระดูก หัวใจ ตา ใบหน้า และอาจพบลักษณะผิดปกติที่อวัยวะอื่น ๆ ซึ่งลักษณะทางคลินิกมีความหลากหลายในผู้ป่วยแต่ละราย ตั้งแต่มีความผิดปกติของตับ หรือโรคหัวใจที่คุกคามชีวิต จนถึงความผิดปกติที่ไม่แสดงอาการ เช่น ความผิดปกติของเอนไซม์ตับเพียงเล็กน้อย หรือเสียงฟู่ของหัวใจ (Heart murmur)¹⁰ ลักษณะความผิดปกติที่อาจพบได้มีดังนี้

- **ตับ (Liver disease)** ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มอาการนี้ พบการคั่งของน้ำดี (Cholestasis) เนื่องจากจำนวนท่อน้ำดีในตับน้อย (Paucity of the intrahepatic bile ducts) โดยพบตั้งแต่ทารกแรกเกิดหรืออายุประมาณ 3 เดือน¹¹ การคั่งของน้ำดี ทำให้ระดับของบิลิรูบินที่ละลายน้ำ (Conjugated bilirubin) กรดน้ำดี (Serum bile acids) คลอเรสเตอรอล (Cholesterol) และไตรกลีเซอไรด์ (Triglycerides) สูง ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีภาวะดีซ่าน (Jaundice) เกิดอาการคัน (Pruritus) มีตุ่มไขมันบริเวณผิวหนัง (Xanthomas) และการเจริญเติบโตล่าช้า เนื่องจากไม่สามารถดูดซึมไขมันได้¹⁰ การคั่งของน้ำดีเรื้อรังและการลุกลามของโรคตับ จนเกิดตับแข็งหรือการทำงานของตับล้มเหลว จนต้องได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับพบได้ประมาณร้อยละ 21 ของผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้¹² ซึ่งในปัจจุบันยังยากที่จะพยากรณ์ได้ว่าทารกกลุ่มนี้จะมีการทำงานของตับแย่งลง จนถึงภาวะตับล้มเหลวหรือไม่ เนื่องจากยังไม่มีเครื่องมือที่สามารถตรวจความรุนแรงของโรคตับได้¹⁰

- **หัวใจ (Heart disease)** ความผิดปกติของหัวใจพบได้มากกว่าร้อยละ 90¹³ โดยพบตั้งแต่มีเสียงฟู่ของหัวใจไปจนถึงความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ โดยความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด คือ ทางออกของเส้นเลือดไปปอดตีบ (Peripheral pulmonary stenosis) และความผิดปกติของหัวใจซับซ้อนที่พบได้บ่อย คือ โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียว (Tetralogy of Fallot) พบได้ร้อยละ 12-14 ของผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้^{12,13} ความผิดปกติของหัวใจชนิดอื่น ๆ พบได้น้อย เช่น ผนังกันเอเดรียมรั่ว (Atrial septal defect) ผนังกันเวนตริเคิลรั่ว (Ventricular septal defect) ลิ้นหัวใจเอออร์ติคตีบ (Aortic stenosis) และโรคเส้นเลือดแดงคอดหรือตีบแคบ (Coarctation of the aorta)^{10,11}

- **ตา (Ophthalmic features)** พบได้ในผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้ถึงร้อยละ 90¹ ลักษณะที่พบได้บ่อย คือ ขอบวงด้านในกระจกตาหนา (Posterior embryotoxon) โดยไม่มีผลต่อการมองเห็น

- **กระดูก (Skeletal anomalies)** ลักษณะที่พบบ่อย คือ ลักษณะกระดูกสันหลังเป็นรูปผีเสื้อ (Butterfly vertebrae) ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้ร้อยละ 33-93^{10,14} ส่วนใหญ่พบในกระดูกสันหลังส่วนอก (Thoracic spine) โดยพบรอยแยกในแนวหน้าหลังหนึ่งตำแหน่งหรือมากกว่าในกระดูกสันหลัง เนื่องจากความล้มเหลวในการเชื่อมกันของกระดูกสันหลังส่วนหน้า ซึ่งจะตรวจพบจากภาพถ่ายรังสีในแนวหน้าหลัง

- **ลักษณะใบหน้า (Face)** ลักษณะความผิดปกติของที่พบได้ คือ หน้าผากนูนเด่น (Prominent forehead) เบ้าตาลึก (Deep-set eye) กระบอกตาห่าง (Hypertelorism) คางแหลม (Pointed chin) และ สันจมูกแบนหรือตรง ร่วมกับปลายจมูกใหญ่ (Saddle or straight nose with a bulbous tip) ลักษณะเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยมีลักษณะใบหน้าเป็นสามเหลี่ยมหัวกลับ (Inverted triangle) ซึ่งจัดเป็นลักษณะใบหน้าที่มีตามแบบฉบับ (Typical facial features) ของผู้ป่วยกลุ่มอาการอาลาจิล^{5,10}

- **อวัยวะอื่น ๆ** ซึ่งอาจจะมียาขานความผิดปกติของระบบอวัยวะอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ความผิดปกติของไตพบได้ทั้งความผิดปกติของการทำงานและโครงสร้างของไต¹ ความผิดปกติของตับอ่อน ซึ่งผู้ป่วยบางรายมีการทำงาน

ของตับอ่อนบกพร่อง ทำให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (Insulin-dependent diabetes mellitus)¹¹ การเจริญเติบโตล้มเหลว เนื่องจากการดูดซึมผิดปกติส่งผลต่อภาวะทุพโภชนาการ ทำให้ผู้ป่วยมีการเจริญเติบโตช้า^{11,15} ความผิดปกติของหลอดเลือด (Vascular abnormalities) ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้เสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกได้สูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป¹⁶ ซึ่งการเกิดภาวะเลือดออกเป็นอันตรายต่อชีวิต เช่น การเกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (Intracranial bleeding) เมื่อเกิดการบาดเจ็บศีรษะเพียงเล็กน้อย โดยมีรายงานว่าพบการเกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะในผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้ได้ถึงร้อยละ 14¹² และคิดเป็นร้อยละ 34 ของอัตราการเสียชีวิต¹⁷

ลักษณะทางช่องปาก (Oral manifestations) การคั่งของน้ำดีเป็นระยะเวลานาน ทำให้มีปริมาณบิลิรูบินสูงในกระแสเลือด หากมีปริมาณบิลิรูบินสูงเกิน 30 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ทำให้สะสมในเนื้อเยื่อฟันได้ ส่งผลให้ฟันเป็นสีเขียวน้ำตาล หากมีการคั่งของน้ำดีในระยะการสร้างฟันอาจทำให้เคลือบฟันมีความทึบ เคลือบฟันมีการสะสมแร่ธาตุน้อย (Hypomineralization) และการสร้างเคลือบฟันน้อย (Hypoplasia)¹ นอกจากนี้ ยังมีรายงานผู้ป่วยหญิง อายุ 13 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการอากาจิรอกการผ่าตัดเปลี่ยนตับ จากการตรวจช่องปากพบว่าชุดฟันแท้มีการขึ้นของฟันปกติ แต่มีการสะสมแร่ธาตุน้อย และฟันมีการเปลี่ยนสีรุนแรง ฟันตัดซี่ข้างมีลักษณะ peg shape¹⁸ และมีรายงานผู้ป่วยหญิง อายุ 9 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการอากาจิรอก พบว่าฟันตัดซี่ข้าง มี talon cusp¹⁹

การวินิจฉัย การวินิจฉัยกลุ่มอาการอากาจิรอกสามารถใช้วิธีการตรวจทางพยาธิวิทยา (Biopsy) จากเนื้อเยื่อตับ จะพบการคั่งของน้ำดีในตับของทารกแรกเกิด ซึ่งวิธีการนี้ไม่นิยมใช้¹⁰ ในปัจจุบันวิธีการที่ยอมรับ คือ การตรวจลักษณะทางคลินิก โดยพบว่ามีความผิดปกติของอวัยวะอย่างน้อย 3 ใน 5 ระบบหลัก คือ ตับ หัวใจ กระดูก ตา และไบพเนา^{5,10} ส่วนกรณีที่ต้องการทราบความผิดปกติในระดับยีนจะทำการวินิจฉัยด้วยวิธีการตรวจพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล (Molecular genetic testing) ซึ่งส่วนใหญ่จะพบความผิดปกติของยีน JAG 1 ได้ร้อยละ 94-96 หรือความผิดปกติของยีน NOTCH 2 ได้ร้อยละ 1-2⁵

แนวทางการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มอาการอากาจิรอกต้องได้รับการรักษาจากทีมสหวิชาชีพ เช่น กุมารแพทย์ แพทย์ระบบทางเดินอาหาร แพทย์โรคหัวใจ จักษุแพทย์ โภชนาการ

แนวทางการรักษาโรคตับ ผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้จะมีภาวะน้ำดีคั่ง ทำให้มีอาการคันอย่างรุนแรงและมีตุ่มไชมันบริเวณผิวหนัง การรักษามักเป็นแบบประคับประคองด้วยการรับประทานยาลดคอเลสเตอรอล กลุ่มกรดเออร์โซไดออกซีคลอลิค (Ursodeoxycholic acid) และยากลุ่มอื่น ได้แก่ คลอสเลสไตรามีน (Cholestyramine) ไรแฟมพิน (Rifampin) หรือ นาลเทรกโซน (Naltrexone) นอกจากนี้ มีวิธีการผ่าตัดเพื่อต่อท่อน้ำดีออกจากตับ ทำให้ระบายน้ำดีออกจากตับ ช่วยลดอาการคันและตุ่มไชมันบริเวณผิวหนังได้¹⁰ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับการตรวจติดตามผลหากโรคตับดำเนินต่อไปจนกลายเป็นตับแข็ง และการทำงานของตับล้มเหลว จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับโดยผู้ป่วยประมาณร้อยละ 79 มีอัตราการรอดชีวิต 4.2 ปี¹²

ส่วนแนวทางการรักษาความผิดปกติของหัวใจ ไต ตา กระดูกสันหลัง หรือความผิดปกติของอวัยวะระบบอื่น ๆ จะให้การรักษาตามหลักมาตรฐานของโรคนั้น ๆ โดยความผิดปกติของตา ส่วนใหญ่ไม่ส่งผลต่อการมองเห็น และไม่ต้องได้รับการรักษาใด ๆ แต่ผู้ป่วยก็ควรได้รับการประเมินการมองเห็น สำหรับความผิดปกติของกระดูกสันหลังมักไม่มีอาการใด ๆ และไม่ต้องได้รับการรักษา นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามการเจริญเติบโต พัฒนาการ และภาวะโภชนาการ ควรมีการส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีภาวะโภชนาการที่เหมาะสมเพื่อให้เกิดการเจริญเติบโตมากที่สุด การให้ความสำคัญเกี่ยวกับภาวะโภชนาการของผู้ป่วย เป็นจุดสำคัญในการรักษา เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีควมบกพร่องของการเจริญเติบโต¹¹

การจัดการทางพันธุกรรม เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มอาการอากาจิรอกมีความผิดปกติของอวัยวะหลายระบบ และผู้ป่วยแต่ละราย มีลักษณะความผิดปกติแตกต่างกัน การรักษาทางพันธุกรรม ควรปรึกษาแพทย์ประจำตัวผู้ป่วยและพิจารณาตามความผิดปกติของผู้ป่วยแต่ละราย

ความผิดปกติของตับ จากการมีน้ำดีคั่งในตับ ทำให้การทำงานของตับบกพร่อง โดยผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้มีความเสี่ยง

ต่อการเลือดออกได้สูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป อาจเนื่องมาจากมีความผิดปกติของหลอดเลือด หรือการมีน้ำดีคั่งในตับเป็นเวลานาน แต่กลไกที่ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกนั้น ยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัด¹⁶ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนจากการมีเลือดออกเป็นสิ่งที่สำคัญที่ทันตแพทย์ควรพิจารณา ก่อนให้การรักษาทันตกรรม เช่น การถอนฟันหรือศัลยกรรม ดังนั้นควรมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เช่น CBC, PT, PTT, INR, bleeding time และ liver function test ถ้าค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ ควรปรึกษาแพทย์ เพื่อประเมินให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเพิ่ม เช่น fresh frozen plasma ก่อนให้การรักษาทันตกรรม รวมไปถึงการถอนฟันหรือศัลยกรรมควรทำให้เกิดการบาดเจ็บน้อยที่สุด²⁰ นอกจากนี้การติดเชื้อสาเหตุจากฟัน ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกภายหลังการถอนฟัน การเตรียมผู้ป่วยก่อนถอนฟันหรือศัลยกรรมช่องปาก ควรให้ผู้ป่วยมีสุขภาพช่องปากดีที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ เช่น กำจัดคราบจุลินทรีย์และหินปูน ให้ใช้น้ำยาบ้วนปากที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อ เช่น คลอเฮกซิดีน และในขั้นตอนทำหัตถการก่อนฉีดยาชาให้ผู้ป่วยบ้วนปากด้วยน้ำยาบ้วนปากคลอเฮกซิดีนเป็นเวลา 2 นาที เพื่อลดเชื้อในช่องปาก²¹

ข้อพิจารณาการใช้ยาที่มีการทำลายที่ตับ ที่ใช้บ่อยในทางทันตกรรม ได้แก่ การใช้ยาชาเฉพาะที่กลุ่มเอไมด์ (Amide) ส่วนใหญ่ถูกทำลายที่ตับ เช่น ยาชาลิโดเคน (Lidocaine) แม้ว่าจะมีการทำลายที่ตับ แต่หากมีการกระจายของยาชาลิโดเคน จะมีเพียงร้อยละ 6 เท่านั้นที่กระจายเข้าสู่ในกระแสเลือด ดังนั้นจะมีผลต่อดับเพียงเล็กน้อย จึงสามารถใช้ยาชาลิโดเคนได้อย่างปลอดภัย แต่จำเป็นต้องระมัดระวังหากต้องรักษาทันตกรรมหลายอย่าง ควรแบ่งการรักษาเป็นหลายครั้ง²² การใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของตับบกพร่อง ยาปฏิชีวนะที่สามารถใช้ได้ คือ เพนิซิลลิน (Penicillin) แอมพิซิลลิน (Ampicillin) อะม็อกซิซิลลิน (Amoxicillin) เซฟาเลกซิน (Cephalexin) และ เซฟาโซลิน (Cefazolin)²² ส่วนยาปฏิชีวนะที่เป็นข้อห้าม คือ อิริโทรไมซิน (Erythromycin) เมโทรนิดาโซล (Metronidazole) และเตตราไซคลิน (Tetracyclines) เนื่องจากส่วนใหญ่ถูกทำลายที่ตับ และเป็นพิษต่อดับ^{20,23} การใช้ยาแก้ปวด ได้แก่ ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) หรือแอสไพริน (Aspirin) ควรใช้อย่างระมัดระวังหรือควรหลีกเลี่ยง เนื่องจาก

อาจทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารได้ ส่วนยาพาราเซตามอล ถึงแม้จะมีการทำลายที่ตับ แต่มีความปลอดภัยมากกว่าการใช้ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หรือแอสไพริน²⁴

ในผู้ป่วยบางรายที่มีการทำงานของตับแย่ง อาจจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้เกิดการปฏิเสธต่อต้านอวัยวะใหม่ (Graft rejection) สาเหตุหลักคือ การติดเชื้อในช่องปาก ทำให้เกิดการอักเสบชนิดเฉียบพลันของอวัยวะต่าง ๆ เช่น ปอดอักเสบ (Pneumonia) กระเพาะอาหารอักเสบ (Gastritis) การติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ (Infective endocarditis) ซึ่งเป็นอันตรายอย่างมากสำหรับผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนตับ ดังนั้นก่อนการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาทันตกรรมและต้องมีสุขภาพช่องปากที่ดี และหลังผ่าตัดเปลี่ยนตับ ควรมีการตรวจ ติดตามผลเพื่อรักษาสุขภาพช่องปากที่ดี เนื่องจากผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการได้รับยากดภูมิ¹

ความผิดปกติของหัวใจ ควรมีการปรึกษาแพทย์เกี่ยวกับสภาวะโรคหัวใจของผู้ป่วย ซึ่งพิจารณาตามชนิดโรคหัวใจที่ผู้ป่วยเป็น และในการรักษาทันตกรรมให้ปฏิบัติตามข้อแนะนำของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศอเมริกา (American Heart Association – AHA) เกี่ยวกับการให้ยาปฏิชีวนะก่อนการรักษาทันตกรรม²⁵

ความผิดปกติของกระดูก โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยกลุ่มนี้พบลักษณะกระดูกสันหลังเป็นรูปผีเสื้อ ซึ่งไม่มีอาการ และไม่ต้องได้รับการรักษา แต่มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเด็กกลุ่มอาการออลาจีมีความเสี่ยงต่อกระดูกหักในกระดูกยาว (Long bone) โดยเฉพาะกระดูกขาส่วนบน (Femur) สูงกว่าเด็กปกติทั่วไป²⁶ ซึ่งในการรักษาทันตกรรม ควรระมัดระวังการจำกัดการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อกระดูกหัก

ความผิดปกติใบหน้า มักพบลักษณะหน้าผากนูนเด่น เบ้าตาลึก กระบอกตาห่างในระดับปานกลาง คางแหลม และสันจมูกแบนหรือตรงร่วมกับปลายจมูกใหญ่¹ ทันตแพทย์ต้องสังเกตลักษณะใบหน้าผิดปกติของผู้ป่วย ซึ่งผู้ป่วยบางรายไม่มีประวัติทางการแพทย์ ทันตแพทย์ควรตรวจความผิดปกติเบื้องต้น และส่งปรึกษาแพทย์ได้

ความผิดปกติอื่น ๆ เช่น ความผิดปกติของการทำงานของตับอ่อนบกพร่อง ภาวะฮอร์โมน ไทรอยด์ต่ำ ควรมีการปรึกษาแพทย์ และพิจารณาเป็นราย ๆ ไป

รายงานผู้ป่วย

การรายงานผู้ป่วยในบทความนี้ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE 612134

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 4 ปี 6 เดือน ผู้ป่วยถูกส่งต่อมาจากจังหวัดกาฬสินธุ์ เนื่องจากปวดฟันกรามล่างขวา บวม เมื่อแรกเกิดผู้ป่วยมีภาวะตัวเหลือง และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการอาลาจิส เมื่ออายุ 2 เดือน จากแพทย์โรงพยาบาลศิริราช ผู้ป่วยได้พบแพทย์เป็นประจำทุก 4 เดือน

จากเอกสารบันทึกข้อความจากแพทย์ประจำตัวผู้ป่วย โรงพยาบาลศิริราช เมื่อผู้ป่วยอายุ 2 เดือน ระบุว่าผู้ป่วยมีภาวะดีซ่านเนื่องจากการคั่งของน้ำดี โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดพบมีการตีบของเส้นเลือดจากเวนทรีเคิลขวาไปปอด มีขอบวงด้านในกระดูกตาหนา และภาพรังสีของกระดูกสันหลังไม่พบลักษณะกระดูกสันหลังเป็นรูปผีเสื้อ

ผู้ป่วยได้รับการประเมินและตรวจร่างกายทุก 4 เดือน โดยพบแพทย์ระบบทางเดินอาหาร เพื่อประเมินการทำงานของตับ และผู้ป่วยได้รับยาคลอเลสเทอรอลชนิดรับประทานเพื่อลดอาการคันและลดตุ่มไขมันบริเวณผิวหนัง คือ ยาเออร์โซลิน 250 มิลลิกรัม ยาไรแฟมพิน 300 มิลลิกรัม อะโทวาสแตติน 400 มิลลิกรัม ได้รับวิตามินเสริมคือ วิตามินอี และได้รับยาชนิดฉีด คือ วิตามินเค ทุก 1 เดือน และผู้ป่วยได้รับการตรวจหัวใจจากแพทย์โรคหัวใจ ทุก 2 ปี แต่ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาใด ๆ จากการซักประวัติครอบครัว ไม่มีประวัติบุคคลในครอบครัวมีโรคทางพันธุกรรม และผู้ป่วยเป็นลูกคนเดียว

ประวัติทางทันตกรรม ผู้ป่วยเคยได้รับการตรวจฟันครั้งแรกจากทันตแพทย์ที่โรงพยาบาลในจังหวัดกาฬสินธุ์ เนื่องจากมีอาการปวดฟันกรามล่างขวา และถูกส่งตัวมารับรักษาอย่างสมบูรณ์ ประวัติอนามัยช่องปาก ผู้ป่วยแปรงฟันด้วยตนเอง ด้วยยาสีฟันผสมฟลูออไรด์ ส่วนพฤติกรรมของผู้ป่วยในครั้งแรกในการรักษาทางทันตกรรม คือ มีความร่วมมือแอบแฝงหรือมีความเป็นไปได้ที่จะให้ความร่วมมือ (Potentially cooperative)²⁷

จากการตรวจร่างกาย ผู้ป่วยมีอาการตาเหลือง ตัวเหลือง เนื่องจากภาวะดีซ่าน และมีตุ่มไขมันบริเวณผิวหนัง

ส่วนขา ไม่มีภาวะเขียวและไม่มีนิ้วป้อม (Clubbing finger) (รูปที่ 1) ผู้ป่วยสามารถวิ่งเล่นได้ตามปกติและผู้ป่วยเดินเข้ามาในห้องทำฟันและนั่งเก้าอี้ทำฟันได้เอง ผู้ป่วยมีส่วนสูง 102 เซนติเมตร ซึ่งมีส่วนสูงตามเกณฑ์ และ น้ำหนัก 12 กิโลกรัม ซึ่งน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์²⁸ ผลการตรวจการทำงานของตับ (Liver function test) จากห้องปฏิบัติการพบว่าค่า AST, ALT, GGT, alkaline, bilirubin, globulin, total protein และ cholesterol สูงกว่าปกติ ส่วนค่า INR ปกติ การตรวจภายนอกช่องปาก ผู้ป่วยมีใบหน้าสมมาตร ใบหน้าด้านข้างมีลักษณะนูน (Convex profile) ข้อต่อขากรรไกรสามารถทำงานได้ตามปกติและไม่พบเสียงผิดปกติของข้อต่อขากรรไกร (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 ภาพถ่ายลักษณะร่างกายโดยทั่วไปของผู้ป่วย A) ลักษณะตาเหลือง B) ไม่มีภาวะนิ้วป้อม C) D) และ E) ตุ่มไขมันบริเวณผิวหนังส่วนขา

Figure 1 Photographs showing General physical appearance of the patient A) Yellow eyes B) no clubbing finger C), D) and E) Xanthomas on legs

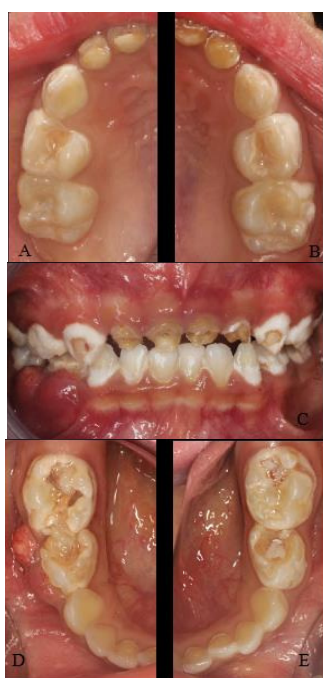


รูปที่ 2 ภาพถ่ายภายนอกช่องปากของผู้ป่วย A) และ C) ลักษณะใบหน้าด้านข้าง B) ลักษณะใบหน้าตรง

Figure 2 Extra-oral photograph of the patient A) and C) Lateral view B) Front view

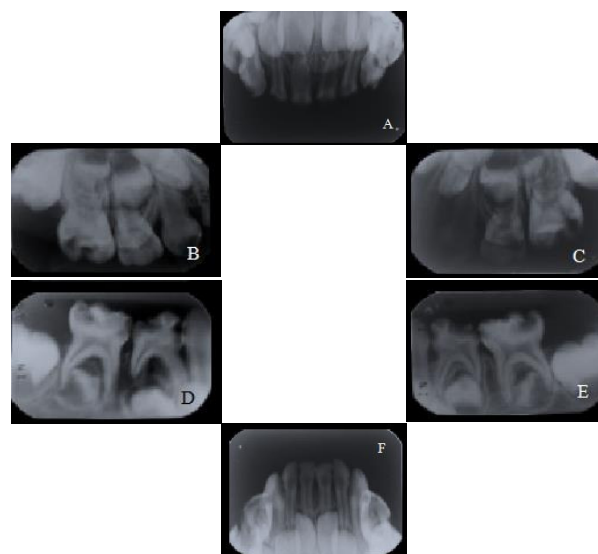
การตรวจภายในช่องปาก พบฟันน้ำนมผุทุกซี่ ซึ่งมีฟันที่เผยเนื้อเยื่อใน จำนวน 5 ซี่ และมีเหงือกบวม มีหนองบริเวณฟันกรามล่างขวา ผู้ป่วยมีอาการปวดฟัน เคี้ยวอาหารไม่ได้ มีคราบจุลินทรีย์ระดับแย่²⁹ (รูปที่ 3) ภาพถ่ายรังสีในช่องปาก ผู้ป่วยได้รับการถ่ายภาพรังสีรอบปลายรากฟัน (Periapical) ทั้งปาก (รูปที่ 4) ผู้ป่วยรายนี้อยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคฟันผุในระดับสูง³⁰

การวินิจฉัย ผู้ป่วยจัดเป็นโรคฟันผุนรุนแรงในเด็กปฐมวัย (Severe early childhood caries) ร่วมกับ กลุ่มอาการอาลาจิล



รูปที่ 3 ภาพถ่ายในช่องปากก่อนการรักษา A) ระนาบสบบนด้านขวา B) ระนาบสบบนด้านซ้าย C) ทำกััดหน้าตรง D) ระนาบสบล่างด้านขวา และ E) ระนาบสบล่างด้านซ้าย

Figure 3 Preoperative intraoral photography A) Maxillary right occlusal view B) Maxillary left occlusal view C) Frontal view D) Mandibular right occlusal view and E) Mandibular left occlusal view



รูปที่ 4 ภาพถ่ายรังสีรอบปลายรากก่อนการรักษา

Figure 4 Preoperative intra-oral radiographs

การวางแผนการรักษาทางทันตกรรม ได้ปรึกษากุมารแพทย์ เกี่ยวกับสภาวะโรคประจำตัวของผู้ป่วย และภาวะเสี่ยงในการรักษาทางทันตกรรม ซึ่งกุมารแพทย์ชี้แจงว่าสามารถถอนฟันได้ โดยไม่ต้องให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ (Antibiotic prophylaxis)

การทำหัตถการครั้งแรกตามคำบ่นหลักของผู้ป่วย คือ ถอนฟันซี่ 84 และรักษารากฟันร่วมกับครอบโลหะไร้สนิมซี่ 85 ภายใต้ยาชาเฉพาะที่เมพิวาเคน ความเข้มข้นร้อยละ 2 ที่ผสมกับยาอีพีนเฟริน อัตราส่วน 1:100,000 ภายหลังการถอนฟัน ห้ามเลือดโดยการกดก๊อชและสังเกตการหยุดไหลของเลือดประมาณ 5 นาที จึงให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ หลังจากการถอนฟันไป ทันตแพทย์ได้โทรศัพท์สอบถามอาการผู้ป่วยเป็นระยะ ๆ เมื่อถอนฟันไปแล้ว 6 วัน ผู้ป่วยมีเลือดไหลบริเวณแผลถอนฟันหลังการแปรงฟัน หลังจากนั้นจึงเรียกผู้ป่วยมาประเมินบริเวณแผลถอนฟันอีกครั้ง ตรวจในช่องปากพบมีลิ่มเลือด (Blood clot) คลุมบริเวณแผลขนาด 2x5 เซนติเมตร โดยไม่มีอาการบวมนอกช่องปาก จึงส่งปรึกษาทันตแพทย์เฉพาะทางศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล และกุมารแพทย์ จากการประเมินร่วมกันระหว่างทันตแพทย์และแพทย์ จึงทำการรักษาผู้ป่วยรายนี้คือ กำจัดลิ่มเลือด ทำความสะอาดแผล ใส่วัสดุช่วยห้ามเลือด (Gel foam) แล้วเย็บแผล และใส่เฝือกห้ามเลือด (Surgical

stent) และให้ผู้ป่วยรับประทานยาทรานซามิน (Transamine) เป็นเวลา 5 วัน เมื่อติดตามผล 14 วัน พบบริเวณแผลถอนฟัน ไม่มีเลือดออก

การรักษาทางทันตกรรมแก่ผู้ป่วย ประกอบด้วย การบูรณะฟันด้วยการทำครอบฟันโลหะไร้สนิม 5 ซี่ การรักษาด้วยวิธีฟัลฟ์เพคโตมี 1 ซี่ อุดฟัน 5 ซี่ ถอนฟัน 4 ซี่ ทาซิลเวอร์ไดเอมีนฟลูออไรด์บริเวณฟันหน้าล่าง 4 ซี่ และการใส่เครื่องมือกันที่ฟัน (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 ภาพถ่ายในช่องปากหลังให้การรักษาสมบูรณ์

Figure 5 Intraoral photographs at complete treatment visit

การให้ทันตกรรมป้องกัน ทันตแพทย์ให้ทันตสุขศึกษา กับเด็กและผู้ปกครอง เน้นให้เห็นความสำคัญของการดูแลสุขภาพช่องปาก ตระหนักถึงผลกระทบต่อสุขภาพร่างกาย สอนวิธีการแปรงฟันโดยให้เด็กแปรงฟันเอง ผู้ปกครองให้ แปรงฟันซ้ำร่วมกับใช้ไหมขัดฟัน และเคลือบฟลูออไรด์ โดยทันตแพทย์ทุก 3 เดือน

การติดตามผลหลังการรักษา 3 เดือน พบว่า ผู้ปกครองมีความใส่ใจดูแลสุขภาพช่องปากมากขึ้น สามารถแปรงฟันได้ดีขึ้นและใช้ไหมขัดฟันทุกวัน สุขภาพช่องปากของผู้ป่วยดีขึ้น ผู้ปกครองเป็นผู้แปรงฟันให้ผู้ป่วย ส่วนใหญ่สามารถแปรงฟันได้สะอาด ยกเว้นด้านแก้มของฟันหลังบน จึงแนะนำผู้ปกครองอีกครั้ง การตรวจการบูรณะฟัน ทั้งวัสดุ สีเหมือนฟัน ครอบฟันโลหะไร้สนิม และเครื่องมือกันที่ฟัน อยู่ในสภาพดี (รูปที่ 6) และฟันที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี ฟัลฟ์เพคโตมี ร่วมกับครอบฟันโลหะไร้สนิม (ซี่ 85) ไม่มีอาการใด ๆ



รูปที่ 6 ภาพถ่ายในช่องปากหลังการติดตามผล 3 เดือน

Figure 6 Intraoral photographs in 3 month recall visit

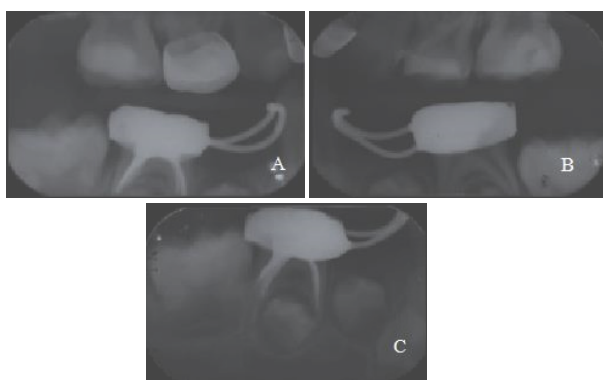
การติดตามผลหลังการรักษา 6 เดือน พบวัสดุ อุดฟันซี่ 63 หลุด ไม่มีอาการใด ๆ (รูปที่ 7) จึงทำการบูรณะ ใหม่ จากภาพถ่ายรังสีไม่พบความผิดปกติใด ๆ (รูปที่ 8) ส่วนการดูแลสุขภาพช่องปากผู้ป่วยและผู้ปกครองทำได้ ค่อนข้างดี ยกเว้นการใช้ไหมขัดฟัน ผู้ปกครองไม่ได้ทำทุกวัน จึงได้กระตุ้นให้ผู้ปกครองเห็นความสำคัญของการ ทำความสะอาดช่องปากมากขึ้น



รูปที่ 7 ภาพถ่ายในช่องปากหลังการติดตามผล 6 เดือน

Figure 7 Intraoral photographs at 6 month recall visit

จากการติดตามผลหลังการรักษา 3 และ 6 เดือน พบว่า น้ำหนักของผู้ป่วยมากขึ้น อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้มากขึ้น สภาวะโรคประจำตัวของผู้ป่วย ผู้ป่วยได้รับการรักษาและติดตามผลที่โรงพยาบาล ศิริราช จากการตรวจร่างกายก็พบว่าสุขภาพโดยรวมดีขึ้น



รูปที่ 8 ภาพถ่ายรังสีรอบปลายรากหลังการติดตามผล 6 เดือน

Figure 8 Intra-oral radiographs at 6 month recall visit

บทวิจารณ์

กลุ่มอาการอาลาจิลเป็นกลุ่มอาการของโรคทางพันธุกรรม เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนในระยะเอ็มบริโอ ทำให้การพัฒนาอวัยวะต่าง ๆ ผิดปกติ ซึ่งมักแสดงลักษณะความผิดปกติของอวัยวะ 5 ระบบหลัก คือ ตับ หัวใจ กระดูกตา และไพบรุษ⁵ ในผู้ป่วยรายนี้พบความผิดปกติของตับ คือ การคั่งของน้ำดี โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดมีการตีบของเส้นเลือดจากเวนทรีเคิลขวาไปปอด และมีขอบวงด้านในกระดูกตาหนา

การรักษาทางทันตกรรมแก่ผู้ป่วยกลุ่มอาการอาลาจิลควรคำนึงถึง ภาวะเลือดหยุดไหลช้า เนื่องจากมีความบกพร่องของการทำงานของตับ ก่อนการทำหัตถการที่เกี่ยวข้องกับเลือดออก เช่น ถอนฟัน หรือศัลยกรรมช่องปากต่าง ๆ ควรปรึกษาแพทย์ประจำตัวและตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะปัจจัยการแข็งตัวของเลือด นอกจากนี้ในการทำหัตถการควรทำให้เกิดการบาดเจ็บน้อยที่สุดและเตรียมวัสดุช่วยห้ามเลือด เช่น เซอร์จิเซล (Surgicel®) รวมไปถึงการเย็บแผล สำหรับผู้ป่วยรายนี้ได้วางแผนการรักษา คือ ถอนฟันทั้งหมด 4 ซี่ แพทย์ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าผู้ป่วยมีค่า aPTT สูงกว่าปกติ แสดงให้เห็นว่าอาจจะมีการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ จึงส่งตรวจปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเพิ่มเติม พบว่า Factors IX, VIII, XI, XII และ von willebrand factor ปกติ รวมทั้ง ค่า INR ปกติ ดังนั้นแพทย์ยืนยันว่าสามารถถอนฟันได้ตามปกติ และไม่ต้องให้ยาปฏิชีวนะก่อนการทำฟันเพื่อป้องกันการติดเชื้อ

ซึ่งสอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรม³¹ และแนวทางปฏิบัติเพื่อความปลอดภัยทางทันตกรรม ระบุว่าค่า INR < 3.5 สามารถทำหัตถการที่ไม่ยุ่งยากได้ เช่น ถอนฟันน้อยกว่า 3 ซี่³² แต่ภายหลังการถอนฟันซี่แรก พบว่าผู้ป่วยรายนี้เลือดหยุดไหลช้าภายหลังการถอนฟันไปแล้ว 6 วัน เนื่องจากฟันซี่ดังกล่าวก่อนการทำหัตถการนั้น มีอาการติดเชื้อและบวม มีหนอง มีการทำลายกระดูกรอบปลายรากฟัน แม้ว่าจะห้ามเลือดด้วยวิธีการปกติ โดยการกดก๊อช แต่ไม่ได้เย็บแผล จึงไม่มีประสิทธิภาพ เพราะแผ่นเหงือกสามารถยับยั้งได้ และผู้ป่วยอาจไม่ให้ความร่วมมือในการกดก๊อชทำให้เสี่ยงต่อการมีเลือดออกได้ และจากการทบทวนวรรณกรรมผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกได้ง่าย¹⁶ ซึ่งแพทย์ก็ได้ให้ความเห็นว่า ผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาโรคตับอาจมีเลือดออกง่ายกว่าคนปกติ แต่สามารถทำฟันได้ตามปกติ หากต้องทำหัตถการเกี่ยวกับเลือดออกให้ควบคุมการหยุดของเลือดด้วยวิธีเฉพาะที่และควบคุมการติดเชื้อก่อนทำฟัน เมื่อผู้ป่วยถอนฟันเพิ่มอีก 3 ซี่ไม่พบปัญหาเลือดหยุดไหลช้า อาจเนื่องมาจากทันตแพทย์ควบคุมการหยุดไหลของเลือดด้วยการใส่วัสดุห้ามเลือดเซอร์จิเซล แล้วเย็บบริเวณแผลถอนฟัน รวมถึงผู้ป่วยมีสภาวะอนามัยช่องปากดีขึ้น เป็นผลทำให้เชื้อในช่องปากลดลง ดังนั้นทันตแพทย์ที่จะทำหัตถการที่มีภาวะเสี่ยงต่อเลือดออกในผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้ ทันตแพทย์ควรระมัดระวังและป้องกันภาวะเลือดหยุดไหลช้าด้วยวิธีต่าง ๆ หากมีภาวะเสี่ยงทันตแพทย์ควรปรึกษาแพทย์ทางโลหิตวิทยา ก่อนให้การรักษา ซึ่งขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ชนิดของงานที่ทำ ความรุนแรงของความผิดปกติของการแข็งตัว และสิ่งที่คาดว่าจะเกิดขึ้นภายหลังการรักษา เป็นต้น

ส่วนฟันซี่ 74 มีการเปลี่ยนแผนการรักษาจากการรักษารากฟันร่วมกับครอบฟันโลหะไร้สนิมเป็นถอนฟัน เนื่องจากได้ทำการรักษาจากวันที่วางแผนการรักษาเป็นเวลาประมาณ 2 เดือน และฟันบวมเป็นหนอง มีการติดเชื้อซึ่งทันตแพทย์ได้พยายามรักษารากฟันด้วยการกำจัดเนื้อเยื่อในและใส่ยา 3-mixed แล้ว แต่ยังมีเลือดออกจากคลองรากฟันและฟันโยก จึงเปลี่ยนการรักษาเป็นถอนฟัน ก่อนการทำหัตถการจะให้ผู้ป่วยบ้วนน้ำยาบ้วนปากคลอเฮกซิดีนเพื่อลดเชื้อในช่องปาก²¹ หลังถอนฟัน ใส่วัสดุช่วยห้ามเลือดเซอร์จิเซล แล้วเย็บแผล และสังเกตการหยุดไหลของเลือดเป็นเวลา 30 นาที พบว่าเลือดหยุดไหลปกติ และให้

ทันตสุขศึกษากับผู้ปกครองเกี่ยวกับการทำความสะอาดช่องปาก และผู้ป่วยมาตรวจอีก 2 สัปดาห์ พบว่าผลถอนฟันหายเป็นปกติ

ผู้ป่วยกลุ่มอาการอาลาจิลที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดร่วมด้วย จำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อก่อนการรักษา แต่ผู้ป่วยรายนี้ เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดมีการตีบของเส้นเลือดจากเวนทริเคิลขวาไปปอด ตามข้อแนะนำของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย²⁵ ไม่จำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะก่อนการรักษาทางทันตกรรม

ผู้ป่วยรายนี้มาพบทันตแพทย์ครั้งแรกเมื่ออายุ 4 ปี ซึ่งมีฟันผุทุกซี่ในช่องปากทั้งปากและมีการติดเชื้อร่วมด้วย ผู้ปกครองไม่ได้ให้ความสำคัญเกี่ยวกับสุขภาพช่องปาก แต่ใส่ใจเฉพาะเรื่องสุขภาพร่างกายเท่านั้น เนื่องจากผู้ปกครองไม่มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับสุขภาพช่องปากที่จะส่งผลต่อสุขภาพร่างกายและคุณภาพชีวิตของบุตร การให้ทันตสุขศึกษากับเด็กและผู้ปกครองซึ่งเน้นให้เห็นความสำคัญของการดูแลสุขภาพช่องปาก ตระหนักถึงผลกระทบต่อสุขภาพร่างกาย เน้นการแปรงฟันโดยให้เด็กแปรงเองและผู้ปกครองเข้าร่วมกับใช้ไหมขัดฟันโดยผู้ปกครอง หลังจากที่ถูกผู้ปกครองได้รับความรู้ ผู้ปกครองมีความใส่ใจดูแลสุขภาพช่องปากมากขึ้น สามารถแปรงฟันได้ดีขึ้นและใช้ไหมขัดฟันทุกวัน เมื่อติดตามผลการรักษา 6 เดือน พบว่าสุขภาพช่องปากผู้ป่วยดีขึ้น รวมถึงสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วยดีขึ้น น้ำหนักขึ้นอยู่ในเกณฑ์ตามมาตรฐาน เนื่องจากผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้มากขึ้น จากการที่ไม่มีพยาธิสภาพในช่องปาก และไม่มี ความเจ็บปวด

มีการศึกษาของ Adam และคณะ กล่าวว่ากลุ่มอาการอาลาจิลมีความสัมพันธ์กับการสร้างเคลือบฟันที่ผิดปกติ ส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติของชั้นเคลือบฟัน เช่น เคลือบฟันมีความทึบ เคลือบฟันมีการสะสมแร่ธาตุน้อย และการสร้างเคลือบฟันน้อย¹ ผู้ป่วยรายนี้อาจมีความผิดปกติของเคลือบฟันหรือไม่ก็ได้ แต่ทันตแพทย์ไม่สามารถให้การวินิจฉัยความผิดปกติดังกล่าวของผู้ป่วยรายนี้ได้ เนื่องจากผู้ป่วยมีฟันผุลุกลามมาก ร่วมกับมีแผ่นคราบจุลินทรีย์เกาะตามผิวฟันมาก

จากการที่ผู้ป่วยมีฟันผุลุกลามมากทั้งปาก ในฟันหน้าล่าง 4 ซี่ ที่มีรอยผุบริเวณซอกฟัน ได้รักษาด้วยการทาซิลเวอร์ไดออกไซด์ฟลูออไรด์ ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้กรณีผู้ป่วยมีฟันผุมากหลายตำแหน่งไม่สามารถให้การรักษาได้ทั้งหมดภายใน

ครั้งเดียว ตามแนวทางการใช้ฟลูออไรด์ 2560 โดยทันตแพทยสมาคมแห่งประเทศไทย³³ เพื่อหยุดยั้งรอยผุ หลังจากทาซิลเวอร์ไดออกไซด์ฟลูออไรด์ พบว่ารอยผุหยุดยั้ง ผู้ป่วยสามารถแปรงฟันได้ดี รวมถึงรอยผุที่มีการเปลี่ยนสีเป็นสีดำ ผู้ป่วยและผู้ปกครองยอมรับ จึงไม่ได้บรูณะในฟันหน้าล่าง

ผู้ป่วยกลุ่มอาการอาลาจิลจะมีความทำงานบกพร่องของอวัยวะหลายระบบ ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถใช้ชีวิตตามปกติ และปัญหาทางทันตกรรมอาจจะไม่ใช่ปัญหาหลัก ทำให้ผู้ป่วยมักจะละเลยการดูแลสุขภาพช่องปาก แต่การรักษาทางทันตกรรมและงานทันตกรรมป้องกันนั้นก็ยังเป็นสิ่งสำคัญ ที่จะส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีสุขภาพช่องปากที่ดีขึ้น และเพิ่มคุณภาพชีวิต สำหรับผู้ป่วยรายนี้มุ่งเน้นการบำบัด ความเจ็บปวด ลดพยาธิสภาพในช่องปาก และบรูณะฟัน ให้สามารถใช้งานได้ พัฒนาคุณภาพชีวิต ภายหลังการติดตามผลระยะเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักขึ้นตามเกณฑ์ตามมาตรฐาน²⁸

บทสรุป

ผู้ป่วยกลุ่มอาการอาลาจิลเป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของอวัยวะหลายระบบและมีความรุนแรงของโรคที่หลากหลาย จึงจำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาจากสหวิชาชีพและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหลายสาขา โดยทันตแพทย์มีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมสุขภาพช่องปากที่ดีให้กับผู้ป่วยเด็กกลุ่มนี้ เพราะจะทำให้เด็กมีสุขภาพโดยรวมดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Berniczei-Royko A, Chalas R, Mitura I, Nagy K, Prussak E. Medical and dental management of Alagille syndrome: a review. *Med Sci Monit* 2014;20:476–80.
2. Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975;86(1):63–71.
3. Grochowski CM, Loomes KM, Spinner NB. Jagged1 (JAG1): Structure, expression, and disease associations. *Gene* 2016;576(1 Pt 3):381–4.
4. Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997;16(3):243–51.

5. Spinner NB, Leonard LD, Krantz ID, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. Alagille Syndrome. GeneReviews® [Internet]. 1993–2018 [cited 2018 Jan 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1273/>.
6. Mc Daniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet* 2006;79(1):169–73.
7. Kamath B, Bason L, Piccoli D, Krantz I, Spinner N. Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet* 2003;40(12):891–95.
8. Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(6):580–86.
9. Cho JM, Oh SH, Kim HJ, Kim JS, Kim KM, Kim GH, et al. Clinical features, outcomes, and genetic analysis in Korean children with Alagille syndrome. *Pediatr Int* 2015;57(4):552–7.
10. Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. *Appl Clin Genet* 2016;9:75–82.
11. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2012; 20(3):251–7.
12. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999; 29(3):822–9.
13. Mc Elhinney DB, Krantz ID, Bason L, Piccoli DA, Emerick KM, Spinner NB, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation* 2002; 106(20):2567–74.
14. Sanderson E, Newman V, Haigh SF, Baker A, Sidhu PS. Vertebral anomalies in children with Alagille syndrome: an analysis of 50 consecutive patients. *Pediatr Radiol* 2002; 32(2):114–19.
15. Olsen IE, Ittenbach RF, Rovner AJ, Leonard MB, Mulberg AE, Stallings VA, et al. Deficits in size-adjusted bone mass in children with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(1):76–82.
16. Lykavieris P, Crosnier C, Trichet C, Meunier-Rotival M, Hadchouel M. Bleeding tendency in children with Alagille syndrome. *Pediatrics* 2003;111(1):167–70.
17. Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM, Chudley AE, Booth C, Piccoli DA, et al. Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation* 2004;109(11):1354–8.
18. Al-Mutawa S, Mathews B, Salako N. Oral findings in Alagille syndrome. A case report. *Med Princ Pract* 2002;11(3):161–3.
19. Chatterjee M, Mason C. Talon cusps presenting in a child with Alagille's syndrome--a case report. *J Clin Pediatr Dent* 2007;32(1):61–3.
20. Golla K, Epstein JB, Cabay RJ. Liver disease: current perspectives on medical and dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98(5):516–21.
21. Brewer A, Correa ME. Guidelines for dental treatment of patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2005;11:504–9.
22. Douglas LR, Douglass JB, Sieck JO, Smith PJ. Oral management of the patient with end-stage liver disease and the liver transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86(1):55–64.
23. Amarapurkar DN. Prescribing Medications in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Int J Hepato* 2011;2011.
24. Cruz-Pamplona M, Margaix-Muñoz M, Pérez MG. Dental considerations in patients with liver disease; 2011.
25. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116 (15):1736–54.
26. Bales CB, Kamath BM, Munoz PS, et al. Pathologic lower extremity fractures in children with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(1):66–70.
27. Wright GZ, Kupietzky A. Behavior management in dentistry for children: John Wiley & Sons;2014.
28. Bureau of Nutrition, Department of Health, Ministry of Public Health. Growth chart [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 31]. Available from: http://nutrition.anamai.moph.go.th/images/file/2-7_boyart-web.gif.
29. Greene JG, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. *The J Am Den Assoc* 1964;68(1):7–13.
30. Dentistry AAO. Guideline on caries-risk assessment and management for infants, children, and adolescents. *Pediatric dentistry* 2013;35(5):E157.
31. Abdullah WA, Khalil H. Dental extraction in patients on warfarin treatment. *Clin Cosmet Investg Dent* 2014;6:65–9.

32. The Dental council of thailand. Dental safety Goal & Guideline 2015[Internet]. 2015[cited 2018 Aug 23]. Available from: http://www.dentalcouncil.or.th/th/dental_safety_goal.php.
33. The Dental association of Thailand. Guideline on Fluoride Therapy 2017 [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 31]. Available from: <http://www.thaidental.net/web/>.

ผู้รับผิดชอบบทความ

อรอุมา อังวรารวงศ์

สาขาวิชาทันตกรรมป้องกัน

คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

โทรศัพท์: 0 4320 2405 #45157

โทรสาร: 0 4320 2862

จดหมายอิเล็กทรอนิกส์: onaang@kku.ac.th

Dental Management for Alagille Syndrome: A Case Report

Angwaravong O* Kittiprawong R** Angwarawong T***

Abstract

Alagille syndrome is a complex genetic disorders, having high variability in severity and multi-organ system involvement, with the presence of at least three out of five major systems: liver, heart, skeletal, eye, face, and some other organs may be involved. A multidisciplinary approach is needed to manage Alagille syndrome. Dental management for patient with Alagille syndrome could be different from healthy patients due to multi-organ disorders especially the impairments of liver function and congenital heart defects. Up to date, there are few articles addressing dental management for patients with Alagille syndrome. Thus, this article aims to review literatures related to Alagille syndrome regarding the etiology, incidence, clinical features, diagnosis, treatment, and dental management with case report.

Keywords: Alagille syndrome/ Dental management/ Oral manifestations

Corresponding Author

Onauma Angwaravong
Department of Preventive Dentistry,
Faculty of Dentistry, Khon Kaen University,
Amphur Muang, Khon Kaen, 40002.
Tel.: +66 4320 2405 #45157
Fax.: +66 4320 2862
E-mail: onaang@kku.ac.th

* Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Khon Kaen University, Amphur Muang, Khon Kaen.

** Dental Department, Thabo Crown Prince Hospital, Amphur Thabo, Nong Khai.

*** Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Khon Kaen University, Amphur Muang, Khon Kaen.