



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

เรื่อง กลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงในผู้ป่วยไต สายสวนปัสสาวะ

รหัส: 1013-1-000-005-11-2561

จำนวน: 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 24 พฤศจิกายน 2561

วันที่หมดอายุ: 23 พฤศจิกายน 2562

เรียบเรียงโดย: ดร.ญญ. ปวีณา ว่องตระกูล

บทคัดย่อ

กลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยนัก มักพบในผู้ป่วยสูงอายุที่ใส่สายสวนปัสสาวะติดต่อกันเป็นเวลานาน โดยสามารถสังเกตเห็นสีม่วงในถุงปัสสาวะและสายสวนปัสสาวะของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยอาจไม่แสดงอาการทางคลินิกใดๆ เว้นแต่มีอาการของโรคที่เป็นอยู่เดิม สาเหตุของอาการถุงปัสสาวะสีม่วงเกิดจากการผสมของสารก่อสี คือ อินดิโก (Indigo) และอินดิรูบิน (Indirubin) ซึ่งเป็นเมทาโบไลต์ของกรดอะมิโนทริปโตเฟน (Tryptophan) จากอาหารที่รับประทาน ปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วง ได้แก่ เพศหญิง ภาวะท้องผูก ภาวะปัสสาวะเป็นค้าง สมองเสื่อม โรคไตเรื้อรัง ผลการตรวจทางคลินิกพบปริมาณเชื้อแบคทีเรียสูงกว่าปกติในปัสสาวะของผู้ป่วย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ทราบสาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะเป็นสีม่วง
2. เพื่อให้ทราบปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดถุงปัสสาวะเป็นสีม่วง
3. เพื่อให้ทราบอาการและการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วง

คำสำคัญ: กลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วง, การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ, ทริปโตเฟน, อินดิโก, อินดิรูบิน

Keyword: Purple Urine Bag Syndrome, Urinary Tract Infection, Tryptophan, Indigo, Indirubin

กลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วง หรือที่เรียกว่า Purple Urine Bag Syndrome (PUBS) เป็นภาวะที่พบได้ในผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะ (Indwelling catheterization) อย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วยที่เกิดอาการดังกล่าวจะสังเกตเห็นผนังถุงปัสสาวะและสายสวนปัสสาวะที่ใสอยู่มีสีม่วง กลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงได้มีการรายงานเป็นครั้งแรกในวารสาร The Lancet โดย Barlow และ Dickson ในปี ค.ศ. 1978 ส่วนสาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงได้รับการเผยแพร่ในปี ค.ศ. 1988¹

ผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงมักเป็นผู้ป่วยที่ช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมหรือผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งมีความจำเป็นต้องคาสายสวนปัสสาวะ จากการสำรวจพบว่าผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะร้อยละ 8.3 -16.7 จะเกิดภาวะถุงปัสสาวะสีม่วงได้²⁻⁴



รูปที่ 1 ถุงปัสสาวะสีม่วงของผู้ป่วย⁴

จากรายงานการวิเคราะห์ห่อถัก (Meta-analysis) ข้อมูลที่รวบรวมได้จากสื่ออิเล็กทรอนิกส์ต่างๆโดย J. Llenas-Garcia และคณะ⁵ (2017) จนถึงตุลาคม 2016 พบการรายงานผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงจำนวน 169 ราย จากรายงานจำนวน 133 รายงาน ผู้ป่วยร้อยละ 63.5 เป็นผู้ป่วยหญิง มีอายุเฉลี่ย 78 ปี โดยผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วง ร้อยละ 59.4 ไม่แสดงอาการทางคลินิก และร้อยละ 37.3 เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมกันหลายชนิด (Polymicrobial infection) นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะสมองเสื่อมมีความสัมพันธ์กับการเกิดเป็นซ้ำของภาวะถุงปัสสาวะสีม่วงในผู้ป่วย แบคทีเรียที่ตรวจพบบ่อยในปัสสาวะของผู้ป่วย คือ *E. coli*, *P. mirabilis*, และ *K. pneumoniae* โดยเป็นเชื้อที่ไม่ ได้คือต่อยาปฏิชีวนะ เช่นเดียวกับการรายงานการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดย Yang, H. และคณะ¹ (2018) ในระหว่าง ปี ค.ศ.1980 ถึง ค.ศ. 2016 เพื่อศึกษา

ระบาดวิทยา (Epidemiology) ของการเกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงในผู้ป่วยประเภทต่างๆ จากรายงานจำนวน 106 รายงาน พบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงทั้งหมด 174 ราย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 75.6 ± 12.8 ปี เป็นผู้ป่วยหญิงมากกว่าผู้ป่วยชาย (ร้อยละ 59.5 และ ร้อยละ 40.5 ตามลำดับ) คิดเป็นอัตราส่วน 1.5:1 ผู้ป่วยร้อยละ 93.1 มีปัสสาวะเป็นค่างคือ มีค่าความเป็นกรด-ด่างมากกว่า 7 ในขณะที่ปัสสาวะมีค่าความเป็นกรด-ด่างน้อยกว่า 7 พบเพียงร้อยละ 6.9 ผู้ป่วยร้อยละ 69.8 เกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงร่วมกับอาการท้องผูก นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมีโรคประจำตัว เช่น ร้อยละ 19.2 เป็นโรคเบาหวาน และร้อยละ 27 เป็นผู้สูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อม 2 นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงซึ่งเกิดร่วมกับภาวะสมองเสื่อมร้อยละ 90 มักมีประวัติติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบเป็นๆ หายๆ (recurrent urinary tract infection)⁶

สาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วง

กระบวนการเกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงเกิดจากเมทาโบไลต์ของกรดอะมิโนทริปโตเฟน (Tryptophan) เมื่อรับประทานอาหารที่มีส่วนประกอบของทริปโตเฟน ซึ่งเป็นกรดอะมิโนจำเป็นที่ร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์ได้ แบคทีเรียในลำไส้จะย่อยกรดอะมิโนทริปโตเฟน (Bacterial deamination) ได้เป็นสารอินโดล (Indole) ซึ่งจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด จากนั้นจะถูกเมทาโบไลซ์ด้วยกระบวนการคอนจูเกชันโดยเอนไซม์ที่ตับได้สารอินด็อกซิลซัลเฟต (Indoxyl sulfate) แล้วจึงถูกขับออกทางปัสสาวะ ในระหว่างการขับออกทางไต หากทางเดินปัสสาวะมีสภาวะเป็นด่างร่วมกับมีเชื้อแบคทีเรียที่สามารถสร้างและปล่อยเอนไซม์ฟอสฟาเตส (Phosphatase) หรือ ซัลฟาเตส (Sulfatase) ซึ่งจะสามารถไฮโดรไลซ์อินด็อกซิลซัลเฟต และเมื่อสัมผัสกับอากาศจะเกิดกระบวนการออกซิเดชันต่อเนื่องไปจนได้เป็นสารในกลุ่มอินดิโกและอินดิรูบิน (รูปที่ 2) ในกรณีที่ผู้ป่วยใส่สายสวนปัสสาวะ สารอินดิโกที่มีสีฟ้าและอินดิรูบินที่มีสีแดง จะจับติดบนผนังของถุงปัสสาวะและท่อของสายสวนปัสสาวะซึ่งเป็นพลาสติก การผสมของสารทั้งสองจะทำให้เกิดสีม่วงขึ้นในถุงปัสสาวะของผู้ป่วย จากการทดลองวิเคราะห์หาสารสำคัญในตะกอนที่พบในปัสสาวะของผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วง โดย David Bar-Or และคณะ⁷ (2007) ด้วยวิธี HPLC/MS พบว่าเป็นสารอินดิโก และยังพบอินด็อกซิลซัลเฟตในปัสสาวะ

อินด็อกซิลซัลเฟตเป็นสารไม่มีสี ละลายน้ำได้ดีจึงถูกขับออกทางปัสสาวะ สารดังกล่าวเมื่อถูกย่อยสลายโดยแบคทีเรียได้สารในกลุ่มอินด็อกซิลซึ่งเมื่อสัมผัสกับอากาศ เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันจึงได้สารอินดิโกและอินดิรูบินที่มีสมบัติละลายน้ำได้น้อย จึงเกิดการตกตะกอนสะสมและเกาะติดตามผนังของถุงปัสสาวะและสายสวนปัสสาวะ⁵ ทำให้สังเกตเห็นถุงปัสสาวะและสายสวนปัสสาวะเป็นสีม่วง ในขณะที่น้ำปัสสาวะของผู้ป่วยในถุงปัสสาวะยังคงมีสีเหลืองตามธรรมชาติ สีม่วงจะเข้มขึ้นเมื่อปัสสาวะสัมผัสกับผนังของถุงปัสสาวะซึ่งเป็นพลาสติกนานขึ้น⁸

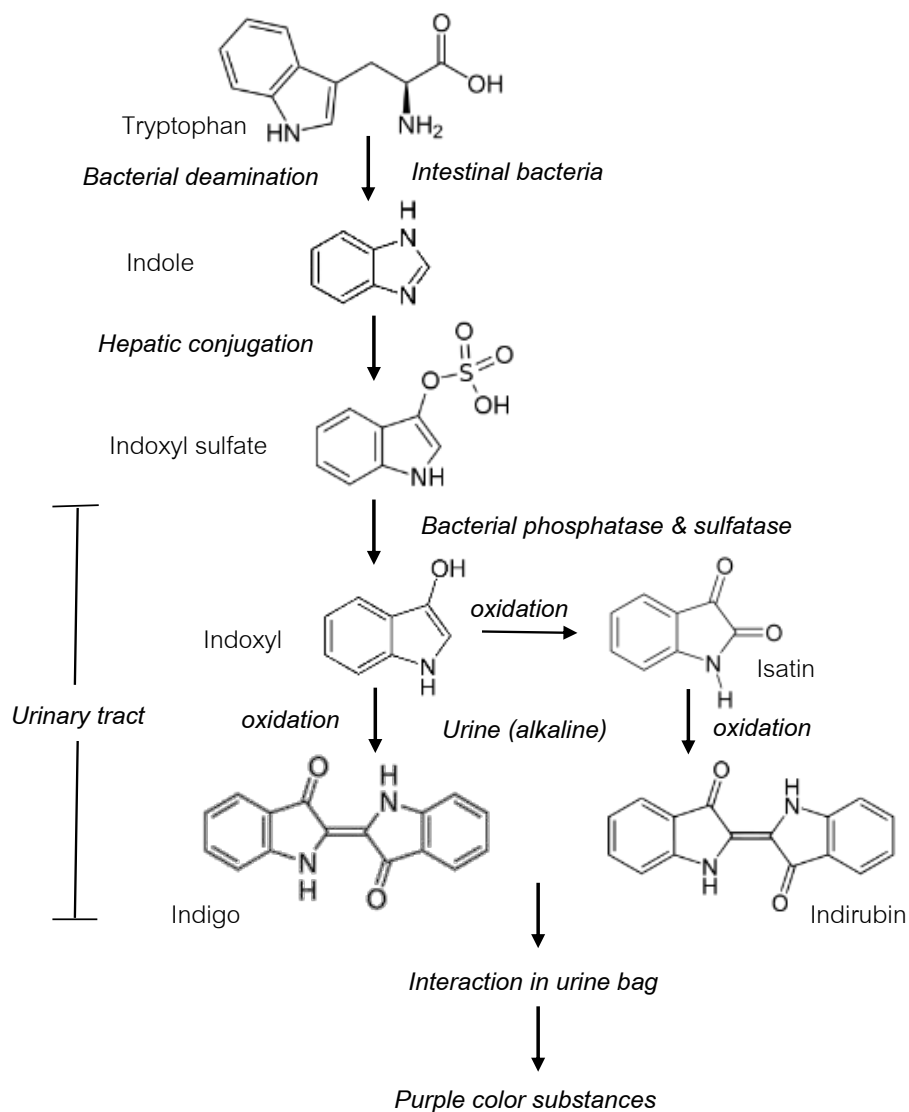
กลุ่มอาหารที่อุดมไปด้วยกรดอะมิโนทริปโตเฟน ได้แก่ เมล็ดงา เมล็ดทานตะวัน เมล็ดถั่วเหลือง นม สาหร่ายสีโปรลีน่า (Spirulina) ข้าวโอ๊ต โยเกิร์ต เนื้อแดง ไข่ เนื้อไก่ เนื้อปลา เมล็ดอัลมอนต์ เมล็ดฟักทอง ถั่วต่างๆ และซ็อกโกแลต ร่างกายจะใช้ทริปโตเฟนเป็นสารตั้งต้นเพื่อสร้างสารสื่อประสาทที่มีชื่อว่า เซโรโทนิน (Serotonin)⁹ นอกจากนี้ร่างกายยังใช้ทริปโตเฟนเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ไนอะซิน ดังนั้นผู้ป่วยที่บริโภค

อาหารกลุ่มนี้จึงมีโอกาสดีกกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงได้มากน้อยตามปริมาณของกรดอะมิโนทริปโตเฟนที่ได้บริโภค

จากรายงานการตรวจทางคลินิกพบว่า กลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงมักเกิดร่วมกับปัสสาวะที่มีสภาพเป็นด่าง มีค่าความเป็นกรด-ด่างระหว่าง 8.0 – 8.1 แต่สามารถพบกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงเกิดร่วมกับสภาวะปัสสาวะเป็นกรดได้ โดยจำนวนเชื้อแบคทีเรียที่ตรวจพบในปัสสาวะของผู้ป่วยที่แสดงอาการถุงปัสสาวะสีม่วงมักมีมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการอย่างมีนัยสำคัญ (ประมาณ 1-2 logs)^{2,10,11} แบคทีเรียที่พบว่า มีความสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงเป็นแบคทีเรียแกรมลบที่สามารถสร้างเอ็นไซม์ฟอสฟาเตสและซัลฟาเตสได้ เช่น *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas spp.*, *Providencia spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella spp.* และ *Enterococcus spp.* นอกจากนี้ยังพบได้บ้างที่เกิดจากแบคทีเรีย *Citrobacter spp.*, *Staphylococcus spp.* และ *Streptococcus spp.*¹² ทั้งนี้ยังตรวจพบปริมาณเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะของผู้ป่วยเพิ่มสูงขึ้นกว่าปกติด้วยเช่นเดียวกัน

จากรายงานพบว่า เพศหญิงมีอุบัติการณ์เกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงได้มากกว่าเพศชาย^{1,5} เนื่องจากการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะในเพศหญิงเกิดขึ้นได้ง่ายกว่าเพศชาย เนื่องจากท่อปัสสาวะ (Urethra) ของเพศหญิงสั้นกว่าและอยู่ใกล้กับปากทวารหนัก

ภาวะท้องผูกเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วง เนื่องจากการไม่ขับออกของอุจจาระทำให้เกิดการเจริญเพิ่มขึ้นของเชื้อแบคทีเรียในทางเดินอาหาร และเป็นการเพิ่มระยะเวลาในการเมทาโบไลซ์กรดอะมิโนทริปโตเฟนไปเป็นสารอินโดลโดยแบคทีเรียในลำไส้ ส่งผลให้มีระดับของสารอินโดลซัลเฟตในปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้น ทำให้เกิดสารอินโดลและอินดิรูบินปริมาณมากในปัสสาวะ¹³ ภาวะขาดน้ำจะยังทำให้ความเข้มข้นของสารอินโดลและอินดิรูบินเพิ่มสูงขึ้น ปัสสาวะจึงมีสีม่วงเข้มขึ้น ในกรณีผู้ป่วยโรคไตที่ต้องทำการฟอกไต พบว่า อินโดลซัลเฟตในเลือดมีระดับสูงขึ้น เนื่องจากสารดังกล่าวจับกับแอลบูมิน จึงมีข้อจำกัดในการขจัดออกจากเลือดโดยกระบวนการ dialysis¹



รูปที่ 2 กลไกการเกิดสารสีม่วงในถุงปัสสาวะ

แนวทางการดูแลรักษา

จากรายงานพบว่า โอกาสเสียชีวิตของผู้ป่วยจากการเกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงมีแนวโน้มลดลง เนื่องจากการใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม¹. โดยปกติแล้วกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงไม่ ส่งผลให้เกิดอันตรายถึงชีวิต จึงควรให้ความสำคัญกับการรักษาอาการของโรคที่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วง อย่างไรก็ตาม ภาวะดังกล่าวอาจก่อให้เกิดความไม่สบายใจต่อผู้ป่วยและญาติของผู้ป่วย จนต้องการให้ขจัดภาวะถุงปัสสาวะเป็นสีม่วง ซึ่งสามารถทำได้โดยการใช้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมลบ จากรายงานการวิเคราะห์ห่อภิณ ในปี 2017 พบว่า ยาปฏิชีวนะที่มีการใช้เพื่อรักษากลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงมากที่สุด คือ ยาในกลุ่มเซฟาโลส

ปอริน (Cephalosporins), ควิโนโลน (Quinolones), เบต้า-แลคแทม (Beta lactam) ร่วมกับเบต้า-แลคแทมเมส อินฮิบิเตอร์ (Beta lactamase inhibitor) และคาร์บาเพเนม (Carbapenems) ตามลำดับ⁵ แม้ว่าการรับประทานยาปฏิชีวนะจะไม่มีผลจำเป็นสำหรับผู้ป่วยทุกรายที่เกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วง แต่การใช้ยาที่มีความจำเป็นในกรณีที่ผู้ป่วยแสดงอาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะร่วมด้วย นอกจากนี้ การให้ยาระบายเพื่อลดอาการท้องผูกเป็นการช่วยเร่งการกำจัดเมทาโบไลต์ที่เป็นสารซึ่งทำให้เกิดสีและสามารถลดการกลับเป็นซ้ำได้ การใช้สายสวนปัสสาวะที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย เช่น สายสวนที่เคลือบด้วยซิลเวอร์⁵ การรักษาความสะอาดและการเพิ่มความถี่ของการเปลี่ยนถุงปัสสาวะก็เป็นการลดการสะสมของแบคทีเรียในถุงปัสสาวะได้

ปรากฏการณ์ปัสสาวะสีน้ำเงินที่มีสาเหตุของการเกิดเช่นเดียวกันกับการเกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงอาจพบได้ในทารก ทำให้ผ้าอ้อมสำเร็จรูป (Pampers) ที่ทารกสวมใส่มีสีน้ำเงิน เรียกว่า “อาการ Drummond Syndrome หรือ Blue diaper syndrome” ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรม¹⁴ เกิดจากความผิดปกติของยีนที่ อยู่บนโครโมโซม x จึงสามารถถ่ายทอดภาวะผิดปกตินี้ไปยังทารกเพศหญิงได้ ในขณะที่ทารกเพศชายอาจเป็นพาหะของโรคดังกล่าว ทารกมีความผิดปกติในการดูดซึมและเมทาโบไลซ์กรดอะมิโนทรีปโตเฟน และมักมีอาการอื่นร่วมด้วย เช่น ท้องเสีย ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (Hypercalcemia) ความผิดปกติดังกล่าวทำให้ทารกไม่สามารถดูดซึมทรีปโตเฟนจากลำไส้ได้ กรดอะมิโนทรีปโตเฟนที่สะสมในลำไส้จะถูกเมทาโบไลซ์โดยแบคทีเรียได้สารอินดิโก ซึ่งมีสีน้ำเงิน ขับออกทางปัสสาวะ การดูแลปัญหาดังกล่าวในทารกสามารถทำได้โดยการควบคุมอาหารให้มีกรดอะมิโนทรีปโตเฟนในปริมาณน้อย ร่วมกับการใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม

บทสรุป

ในภาวะสังคมปัจจุบันที่มีประชากรผู้สูงอายุเพิ่มขึ้น ประกอบกับอายุเฉลี่ยของประชากรเพิ่มสูงขึ้น โอกาสของความจำเป็นในการใช้สายสวนปัสสาวะจึงเพิ่มมากขึ้น ซึ่งอาจทำให้อุบัติการณ์ของการเกิดกลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงเพิ่มสูงขึ้นได้ในอนาคต แม้ว่ากลุ่มอาการถุงปัสสาวะสีม่วงจะไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยจนถึงชีวิต แต่อาจเป็นสัญญาณแสดงถึงภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ดังนั้นการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างปัสสาวะ เมื่อพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะถุงปัสสาวะสีม่วงและให้การดูแลรักษาที่เหมาะสม จึงอาจเป็นการป้องกันความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่รุนแรง ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดอันตรายต่อชีวิตผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคประจำตัวอยู่แล้ว

เอกสารอ้างอิง

1. Yung Hsiu-Wu and Su Yu-Jang. Trends in the epidemiology of purple urine bag syndrome: A systemic review. Biomedical Report. 2018; 8: 249-56.
2. Hadano Y., Shimizu T., Takada S., Inoue T. and Sorano S. An update on purple urine bag syndrome. International Journal of General Medicine. 2012; 5: 707-10.
3. Yadav S., Rawal G. and Singh A. Purple Urine Bag Syndrome: Are We Aware?. Journal of Integrative Nephrology and Andrology. 2016; 3(4): 133-35.

4. Karray O., Batti R., Talbi E., Ayed H., Chakroun M., Ouarda M.A., Bouzouita A.O., Cherif M., Slama M.R.B., Amel M., Abdelmoula J., Derouiche A. and Chebil M. Purple urine bag syndrome, a disturbing urine discoloration. *Urology Case Reports*. 2018; 20 : 57–9.
5. Llenas-García J., García-Lo'pez M., Pe'rez-Bernabeu A., Cepeda J.M. and Wikman-Jorgensen P. Purple urine bag syndrome: A systematic review with meta-analysis. *European Geriatric Medicine*. 2017; 8: 221–27.
6. Traynor B.P., Pomeroy E. and Niall D. Purple urine bag syndrome: a case report and review of the literature. *Oxford Medical Case Report*. 2017;11: 215–17.
7. David Bar-Or, Leonard T. Rael, Raphael Bar-Or, Michael L. Craun, and Jessica Statz, Raymond E. Garrett. Mass spectrometry analysis of urine and catheter of a patient with purple urinary bag syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2007; 378: 216–18.
8. Jones RA., Deacon HJ. and Allen SC. Two cases and a short discussion of purple urine bag syndrome. *CME Geriatr Med*. 2003; 5: 84-87.
9. Jenkins TA., Jason C. D. Nguyen, Polglaze KE. and Bertrand PP. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 2016; 8(56): 1-15.
10. Mantani N., Ochiai H., Imanishi N., Kogure T., Terasawa K. and Tamura J. A case-control study of purple urine bag syndrome in geriatric wards. *Journal of Infection Chemotherapy*. 2003; 9: 53-57.
11. Shiu-Dong Chung, Chun-Hou Liao, Hsu-Dong Sun. Purple urine bag syndrome with acidic urine. *International Journal of Infectious Diseases*. 2008; 12: 526 - 27.
12. Pillai B P., Chong V H. and Yong A M L. Purple urine bag syndrome. *Singapore Medical Journal*. 2009; 50(5): 193-94.
13. Al-Sardar H. and Haroon D. Purple Urinary Bag Syndrome. *The American Journal of Medicine*. 2009; 122(10): 1-2.
14. Distelmaier F., Herebian D., Atasever, C., Beck-Woedl S., Mayatepek E., Strom TM. and Haack TB. Blue Diaper Syndrome and PCSK1 Mutations. *PEDIATRICS*. 2018; 141(s5): e20170548.