

Genetics

สารบัญ

1.	อณูพันธุศาสตร์ล้ำสมัยกับเวชปฏิบัติของกุมารแพทย์ (Advanced Molecular Genetics to Pediatric Practice) ศ.พญ.ดร.กัญญา ศุภปิติพร ศ.นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์	5
2.	แบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (Patterns of Genetic Transmission) อ.นพ.กฤษณ พล วิชาจารย์	11
3.	เซลล์พันธุศาสตร์และโรคพันธุกรรมที่เกิดจากโครโมโซมผิดปกติ (Cytogenetics และ Chromosomal Disorders) ผศ.พญ.อัจฉรา เสถียรกิจการชัย	21
4.	พันธุศาสตร์ของโรคที่พบบ่อย (Genetics of Common Disorders) อ.นพ.กฤษณ พล วิชาจารย์	39
5.	โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก (Inherited metabolic disorders) ศ.พญ.พรสวรรค์ วสันต์	48
6.	โรคบกพร่องทางเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ผศ.นพ. นิธิวัชร วัฒนวิจารณ์ อ.นพ.กฤษณ พล วิชาจารย์	62
7.	โรคที่บกพร่องในเมตาบอลิซึมของกรดอะมิโน (Defects in Metabolism of Amino Acids) รศ.คลินิก นพ.สุทธิพงษ์ ปังคานนท์	77

8.	โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมัน นิธิวัชร วัฒนวิจารณ์	90
9.	ความผิดปกติแต่กำเนิดของข้อ (Arthrogryposis) รศ.คลินิก นพ.สุทธิพงษ์ ปังคานนท์	101
10.	Approach to Dysmorphic Children รศ.ดร.พญ.กัญญา ศุภปีติพร ศ.นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์	106
11.	ความพิการแต่กำเนิดและสารก่อวิรูป (Birth Defects & Teratogenesis) พ.อ.รศ.มัทธนา กมลศิลป์	116
12.	การตรวจกรองทารกแรกเกิด (Newborn Screening) ศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรสวรรค์ วสันต์	128
13.	การประเมินทางพันธุศาสตร์ในเด็กที่มีพัฒนาการช้า/ปัญญาอ่อน (Genetic Evaluation of Developmental Delay/Mental Retardation) พ.ญ.กิตติวรรณ โรจนเนืองนิตย์ ศ.พญ.ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล	141
14.	ความพิการใบหน้าและกะโหลกศีรษะ รศ.พญ.ดร.กัญญา ศุภปีติพร ศ.นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์	152
15.	โรครอยต่อกะโหลกศีรษะปิดก่อนกำหนด (Craniosynostosis) ผศ.พญ.อัจฉรา เสถียรกิจการชัย ศ.พญ.พรสวรรค์ วสันต์	157

16.	การวินิจฉัยก่อนคลอด(Prenatal diagnosis)	170
	พ.อ.รศ. มหัทธนา กมลศิลป์	
17.	Genetic Aspects of Growth Failure	180
	ผศ.พญ.อัจฉรา เสถียรกิจการชัย	

อณูพันธุศาสตร์ล้ำสมัยกับ เวชปฏิบัติของกุมารแพทย์ (Advanced Molecular Genetics in Pediatric Practice)

1

กัญญา ศุภปิติพร
वरศักดิ์ โชติเลอศักดิ์

บทนำ

ความก้าวหน้าทั้งทางด้านพันธุศาสตร์ชีวโมเลกุล การจัดการข้อมูลด้านชีวภาพ และชีวสถิติ ได้ทำให้การประยุกต์ใช้ความรู้ต่างๆ ด้านพันธุศาสตร์ในทางการแพทย์เป็นไปได้มากขึ้น ข้อมูลมหาศาลและเทคโนโลยีที่ได้จากโครงการถอดรหัสพันธุกรรมของมนุษย์ นำไปสู่วิทยาการทางด้านจีโนมซึ่งได้เริ่มเคลื่อนย้ายจากการวิจัยในห้องปฏิบัติการมาสู่การดูแลผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ การทดสอบทางพันธุกรรมเพื่อวินิจฉัยโรค ตรวจหาหะทำนายโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรค ได้ถูกนำมาใช้ในหลายประเทศเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วย นอกจากนี้ องค์ความรู้ทางด้านการแพทย์ได้รับการปรับเปลี่ยนและพัฒนาไปสู่แนวทางการป้องกันโรค และการดูแลรักษาแบบเฉพาะบุคคลมากขึ้น และมีความเป็นไปได้ว่า อีกไม่นาน การรักษาด้วยวิธีการทางพันธุศาสตร์ เช่น วิธีการดำนยีนบำบัด การดัดแปลงแก้ไขพันธุกรรมในเซลล์ต้นกำเนิด เป็นต้น อาจจะถูกนำมาใช้จริงในทางคลินิก

องค์ความรู้ใหม่ทางพันธุศาสตร์ที่กำลังมีผลกระทบอันเป็นประโยชน์ต่อเวชปฏิบัติของกุมารแพทย์ในปัจจุบันหรือในอนาคตอันใกล้ สามารถสรุปได้ดังนี้

1. การวินิจฉัย เทคนิคทางอณูพันธุศาสตร์ได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องและก้าวหน้าไปอย่างรวดเร็ว โดยในปี ค.ศ. 1970s เทคนิคหลักที่ใช้ คือ Southern blot and restriction enzyme digestion; ปี 1980s: Polymerase chain reaction (PCR); ปี 1990s: DNA sequencing; ปี 2000s: Microarray และในปี ค.ศ. 2010 มีเทคนิคใหม่คือ Next-Generation Sequencing (NGS) ซึ่งประกอบด้วย exome sequencing⁽¹⁾ และ genome sequencing⁽²⁾

Exome sequencing หมายถึงการหาลำดับเบสใน exon ทั้งหมดของทุกยีน ทั้งนี้มนุษย์มีลำดับเบสใน exon ทั้งหมดประมาณร้อยละ 2 ของ genome นั่นคือ human exome มีขนาดประมาณ 60 ล้านคู่เบส ส่วน genome sequencing หมายถึงการหาลำดับเบสทั้งหมดในจีโนม โดยจีโนมมนุษย์มีประมาณ 3 พันล้านคู่เบส เทคนิค NGS นี้สามารถนำมาใช้ในการหาปัจจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับโรคได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรค

พันธุกรรมที่เกิดจากยีนเดี่ยว (single gene disorders) ไม่ว่าโรคนั้นจะ พบน้อยเพียงใด หรือองค์ความรู้เกี่ยวกับพยาธิกำเนิดยังไม่ทราบแน่ชัด

นอกจากนี้ เทคนิคนี้ยังอาจนำมาใช้กับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด เพื่อหาโรคพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเดี่ยวที่ไม่มีสมาชิกอื่นในครอบครัวเป็นมาก่อน [เทียบได้กับการตรวจโครโมโซม (karyotyping) เพื่อหาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซม (chromosomal disorders) ที่ทำกันอยู่ในปัจจุบัน]

ความสำเร็จในการนำเทคนิค whole genome sequencing (การหาลำดับเบสทั้งจีโนม) และ exome sequencing (การหาลำดับเบสเฉพาะส่วนที่สร้างโปรตีน) มาใช้ในการศึกษาโรคทางพันธุกรรม ซึ่งนำไปสู่การค้นหายีนใหม่ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคทางพันธุกรรมบางชนิดได้สำเร็จ ยกตัวอย่างเช่น กลุ่มอาการ Miller⁽³⁾ กลุ่มอาการ Kabuki⁽⁴⁾ โรคกระดูกหักง่าย osteogenesis imperfect⁽⁵⁾ ภาวะที่พบว่ามีหินปูนเกาะที่เส้นเลือดแดง⁽⁶⁾ เป็นต้น

ยังมีโรคหรือความผิดปกติอีกมากมายที่มีสาเหตุหรือเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมที่จำเป็นต้องได้รับการศึกษาวิจัยเพื่อหาพื้นที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะโรคหรือความผิดปกติที่พบบ่อย ได้แก่ โรคเบาหวาน ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด โรคภูมิต้านทานตนเอง โรคมะเร็ง และโรคทางจิตเวช เป็นต้น เทคโนโลยีด้านจีโนมโดยการศึกษา whole genome association สามารถนำมาใช้หาพื้นที่เกี่ยวข้องได้⁽⁷⁾ การค้นพบยีนที่เป็นสาเหตุของโรคและการศึกษาต่อเนื่องถึงกลไกการเกิดโรค จะช่วยนำทางให้สามารถพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ได้

อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อจำกัดในด้านค่าใช้จ่าย ซึ่งในปัจจุบันราคาอยู่ในหลักหลายหมื่นบาทต่อ 1 exome นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในการพยากรณ์ความรุนแรงของโรคจากเพียงข้อมูลการกลายพันธุ์ และการประยุกต์ใช้กับโรคในกลุ่มพหุปัจจัย (multifactorial disorders) ยังมีข้อจำกัด

2. การป้องกัน นอกจากการวินิจฉัยก่อนคลอด (Prenatal Diagnosis) หรือการคัดเลือก ตัวอ่อน (Preimplantation Genetic Diagnosis: PGD) ด้วยเทคนิคทางอณูพันธุศาสตร์ ตลอดจนการป้องกันความพิการแต่กำเนิดด้วยวิตามินโฟลิกแล้ว ความก้าวหน้าอีกด้านหนึ่งคือ เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenetics) การศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่า ปัจจัยทางพันธุกรรมมีส่วนเกี่ยวข้องอย่างสำคัญในการทำนายการเกิดผลข้างเคียงหรือประสิทธิภาพของยาในการรักษา ความแตกต่างของยีนที่สร้างเอนไซม์ซึ่งทำหน้าที่ในกระบวนการเมตาบอลิซึมของยา (drug-metabolizing enzymes) อาจจะทำให้ยาหรือสารเมตาบอไลต์ (reactive metabolite) มีระดับที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล นอกจากนี้ยีนที่สร้างโปรตีนที่ทำหน้าที่ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยเฉพาะยีนในกลุ่ม major histocompatibility complex class I มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาบางชนิด⁽⁸⁾ ตัวอย่างของปัจจัยทางพันธุกรรมดังกล่าวที่ได้รับการศึกษาวิจัยมาอย่างต่อเนื่องและมีประโยชน์ที่จะนำมาใช้ในทางคลินิก ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทางพันธุกรรมที่นำมาใช้ในการทำนายการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา⁸

ยีนหรือแอลลีล	ยาที่เกี่ยวข้อง
TPMT (thiopurine S-methyltransferase)	6-Mercaptopurine
UGT1A1 (UDP-glucuronosyltransferase)	Irinotecan
HLA-B*5701	Abacavir
HLA-B*1502	Carbamazepine
HLA-B*5801	Allopurinol

ในปัจจุบันมียาหลายตัวที่องค์การอาหารและยาของหลายประเทศได้กำหนดหรือแนะนำให้มีการตรวจยีนก่อนการให้ยา เพื่อเป็นข้อมูลในการป้องกันการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง โดยตัวอย่างยาที่สำคัญ ได้แก่ carbamazepine⁽⁹⁾ และ allopurinol ข้อจำกัดเป็นเรื่องของค่าใช้จ่ายและระยะเวลาในการตรวจยีนก่อนการให้ยา

3. การรักษา ความรู้ทางพันธุศาสตร์ได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้กับการดูแลรักษาผู้ป่วยมากขึ้นเรื่อยๆ ตัวอย่างที่เห็นได้ชัด คือ การทดสอบทางพันธุกรรม ไม่ว่าจะเป็นการยืนยันการวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมที่ปรากฏในทารก เด็ก หรือผู้ใหญ่ การประเมินความเสี่ยงของการมีบุตรที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม การบ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคบางอย่างในอนาคต และการทำนายการตอบสนองต่อยาในแต่ละบุคคล⁽⁹⁻¹²⁾

เป้าหมายหลักอีกประการหนึ่งของการนำความรู้ทางด้านพันธุศาสตร์มาประยุกต์ใช้ใน ทางการแพทย์ คือ การรักษาโรค กลยุทธ์ทางพันธุศาสตร์การแพทย์ที่ได้รับการศึกษาวิจัยและมีความเป็นไปได้ในการนำมาใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ประกอบด้วย การใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์ร่างกาย (somatic stem cells) เทคนิคการส่งถ่ายยีน (gene transfer) หรือยีนบำบัด การดัดแปลงแก้ไขพันธุกรรม ดีเอ็นเอ (DNA modification) การดัดแปลงสารอาร์เอ็นเอ (RNA modification) และการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์ตัวอ่อน (embryonic stem cells) เป็นต้น⁽¹³⁾

โรคทางพันธุกรรม เกิดจากความผิดปกติของสารพันธุกรรมซึ่งอาจจะได้รับการถ่ายทอดจากรุ่นสู่รุ่น หรือเกิดขึ้นทันทีหลังจากการปฏิสนธิ ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรคทางพันธุกรรมชนิดนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพจึงมีความเป็นไปได้น้อย การพัฒนาการรักษาโรคหรือความผิดปกติทางพันธุกรรมจึงมีความสำคัญและจำเป็น การนำความรู้และเทคโนโลยีทางพันธุศาสตร์และชีวโมเลกุลรวมทั้งเซลล์ต้นกำเนิดมาประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย อาจจะเป็นหนทางหนึ่งที่น่าไปสู่การรักษาหรือบรรเทาอาการของโรคหรือความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ยังไม่มีหนทางรักษาได้

ความสำเร็จของการรักษาโรคทางพันธุกรรมบางชนิดสามารถทำได้โดยการปลูกถ่ายไขกระดูก อย่างไรก็ตามปัจจัยจำกัดที่สำคัญคือการหาผู้ให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดซึ่งมีลักษณะทางพันธุกรรมที่เข้ากันได้กับผู้ป่วย การพัฒนาเทคโนโลยีทางด้านการสร้างเซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์ร่างกายได้เปิดโอกาสให้มีการสร้างแหล่งเซลล์ต้นกำเนิดที่สามารถถูกนำมาใช้เพื่อลดข้อจำกัดดังกล่าว

การศึกษาวิจัยที่ผ่านมาได้แสดงให้เห็นถึงศักยภาพของเทคโนโลยีการสร้างเซลล์ต้นกำเนิด และการดัดแปลงแก้ไขพันธุกรรมที่จะนำมาใช้ในการรักษาโรคในอนาคตได้โดยเฉพาะโรคทางพันธุกรรมที่รุนแรงและจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูก เช่น โรค Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) เป็นโรคทาง

พันธุกรรมที่ถ่ายทอดในลักษณะยีนด้อยที่อยู่บนโครโมโซม X ผู้ป่วยที่เป็น WAS จะมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องระดับเกร็ดเลือดต่ำ ผื่นคัน และมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะภูมิคุ้มกันต้านทานตนเองและมะเร็งบางชนิด ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเสียชีวิตภายในอายุ 10 ปีจากภาวะการติดเชื้อที่เป็นบ่อยครั้ง เลือดออกง่าย หรือจากภาวะภูมิคุ้มกันต้านทานตนเอง⁽¹⁴⁾ หรือโรค X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดในลักษณะด้อยบนโครโมโซม X (X-linked recessive) เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *ABCD1* ซึ่งทำหน้าที่สร้างโปรตีนที่อยู่บนเยื่อหุ้มเพอร์ออกซิโซม (peroxisomal membrane) เป็นโปรตีนที่อยู่ในกลุ่มของ ATP-binding cassette transporter superfamily⁽¹⁵⁾ การกลายพันธุ์ดังกล่าวทำให้โปรตีนไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ ลักษณะอาการที่พบบ่อยที่สุดในเด็กที่เป็น X-ALD คืออาการทางสมองที่เรียกว่า cerebral adrenoleukodystrophy อายุที่เริ่มแสดงอาการอยู่ในช่วง 4 ถึง 8 ปี อาการเริ่มแรกมักจะมาด้วยลักษณะอาการคล้ายคลึงกับสมาธิสั้น (attention deficit hyperactivity disorder) หรือพบมีปัญหาการเรียนในด้านอื่นๆ ความผิดปกติทางระบบประสาทจะเป็นรุนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งผู้ป่วยไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ ส่วนใหญ่ภายใน 3 ปีนับจากที่เริ่มมีอาการ⁽¹⁶⁾

การพัฒนาความรู้และเทคโนโลยีการแก้ไขดัดแปลงสารพันธุกรรมอย่างต่อเนื่องได้นำไปสู่การสร้างนวัตกรรมการตัดต่อพันธุกรรม และทำให้เพิ่มโอกาสและความเป็นไปได้ของการรักษาโรคทางพันธุกรรมโดยยีนบำบัด (gene therapy) เทคโนโลยีที่เริ่มเข้ามามีบทบาทสำคัญและได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นเป็นอย่างมากเนื่องจากมีศักยภาพที่จะนำมาประยุกต์ใช้ในการแก้ไขความผิดปกติทางพันธุกรรมได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย คือ เทคโนโลยีด้าน zinc finger nucleases (ZFNs)⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ ZFNs เกิดจากการนำส่วนของ DNA-binding domain ของ zinc finger proteins (ZFPs) ที่ได้รับการดัดแปลงมาเชื่อมต่อกับส่วนของ nonspecific cleavage domain ของ restriction enzyme *FoxI* ZFPs สามารถตัดส่วนของสารพันธุกรรม ดีเอ็นเอ ในตำแหน่งที่ต้องการได้โดยอาศัยคุณสมบัติของ zinc finger domain ที่ถูกออกแบบให้สามารถจับส่วนของ ดีเอ็นเอ ในตำแหน่งเฉพาะ (sequence specific) และสามารถตัดส่วนของ ดีเอ็นเอ ทำให้เกิด DNA double-strand breaks (DSBs) โดยอาศัยส่วนของ *FoxI* cleavage domain การเกิด DSBs จะกระตุ้นกระบวนการ homologous recombination (HR) ซึ่งเป็นกระบวนการปกติของเซลล์ที่ใช้ในการซ่อมแซมสารพันธุกรรม ดีเอ็นเอ (DNA repair) เมื่อมีการทำลายสารพันธุกรรมเกิดขึ้นในเซลล์ (DNA damage) ดังนั้น ZFNs สามารถถูกออกแบบให้ตัดส่วนของ ดีเอ็นเอ ในบริเวณเป้าหมายที่ต้องการ (gene targeting) ทำให้เกิด DSBs ซึ่งจะกระตุ้นให้เซลล์เกิดกระบวนการ HR ระหว่างตำแหน่งเป้าหมายที่มี DSBs ดังกล่าวกับ donor DNA ซึ่งเป็นส่วนของ homologous DNA ที่ได้รับการใส่เข้าไปในเซลล์พร้อมกับ ZFNs ทำให้เกิดการแก้ไขความผิดปกติทางพันธุกรรมตามที่ต้องการได้

ความรู้และวิทยาการด้านเซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) ก็ได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่องเช่นกัน ซึ่งการสร้างเซลล์กำเนิดเป็นความหวังอย่างหนึ่งของมนุษยชาติที่สามารถนำไปสู่การรักษาโรคเรื้อรังที่ปัจจุบันยังไม่มีวิธีรักษาให้หายได้ การพัฒนาศาสตร์แขนงนี้ได้นำไปสู่นวัตกรรมใหม่ คือ การสร้างเซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์ร่างกาย (somatic cells) ของผู้ป่วย เรียกเซลล์ดังกล่าวนี้ว่า induced pluripotent stem (iPS) cells

Induced Pluripotent Stem cells หรือ iPS cells เป็นเซลล์ต้นกำเนิดชนิดหนึ่งที่สร้างขึ้นจากเซลล์ร่างกาย (adult somatic cells) โดยการทำให้มีคุณสมบัติ pluripotency คล้ายคลึงกับ ES cells (self-renewal และ differentiation) ในปัจจุบันความก้าวหน้าในการ reprogramming จาก somatic cells ให้มีคุณสมบัติเข้า

ใกล้ pluripotent stem cells นั้นสามารถทำในเซลล์ร่างกายของมนุษย์ (human somatic cells) ได้สำเร็จ⁽¹⁹⁾ เทคโนโลยีการสร้าง iPS cells จากเซลล์ร่างกายมนุษย์ได้เปิดโอกาสให้มีการพัฒนาการวิจัยเพื่อสร้างเซลล์ต้นกำเนิดที่เฉพาะกับผู้ป่วย (disease or patient-specific) นอกจากนี้ การสร้าง iPS cells ไม่ต้องใช้ตัวอ่อน (embryos) จึงมีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้ในอนาคตเมื่อคำนึงถึงข้อกำหนดทางกฎหมายและจริยธรรม

ดังนั้น ความคิดในการประยุกต์ใช้การแก้ไขการกลายพันธุ์ในการรักษาโรคที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมในมนุษย์โดยวิธีเซลล์บำบัด (cell therapy) ร่วมกับวิทยาการด้าน stem cells มีความเป็นไปได้ ซึ่งได้รับการพิสูจน์ในเวลาต่อมาโดยงานศึกษาวิจัยในโรค Fanconi anemia ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซม เป็นตัวอย่างของการสร้างเซลล์ต้นกำเนิดที่เฉพาะกับผู้ป่วยและเป็นเซลล์ที่ได้รับการแก้ไขหรือดัดแปลงทางพันธุกรรมให้สามารถสร้างโปรตีนที่ขาดหายไปได้ (disease-corrected and patient-specific)⁽²⁰⁾

มีโรคทางพันธุกรรมหลายโรคที่ในปัจจุบันยังไม่มีหนทางรักษา หรือมีข้อจำกัด ทำให้การรักษาไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร การนำเทคโนโลยีทั้งทางด้านการดัดแปลงแก้ไขทางพันธุกรรม เช่น เทคนิคการแก้ไขการกลายพันธุ์โดยวิธี zinc finger nuclease เป็นต้น และเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้เพื่อศึกษาและพัฒนาวิธีการรักษาโรคดังกล่าวให้ได้ผล อาจจะนำไปสู่การพัฒนาองค์ความรู้และเทคโนโลยีทางด้านการดัดแปลงแก้ไขพันธุกรรมในเซลล์ที่ได้จากผู้ป่วย ตลอดจนจนถึงการเหนี่ยวนำเซลล์ร่างกายที่ได้รับการแก้ไขการกลายพันธุ์แล้วให้กลายเป็น iPS cells ซึ่งมีคุณสมบัติในการเจริญพัฒนาเป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ต้องการ และสามารถนำกลับมาใช้รักษาผู้ป่วยได้

บทสรุป

การกำเนิดของนวัตกรรมในด้านการวินิจฉัย การรักษาโรคทางพันธุกรรม ทั้งการตัดต่อแก้ไขพันธุกรรม และการสร้างเซลล์ต้นกำเนิด และการป้องกัน เป็นตัวอย่างของการประสบความสำเร็จในการผสมผสานศาสตร์แขนงต่าง ๆ ให้เกิดความเชื่อมโยงและต่อยอด เทคโนโลยีดังกล่าวนี้เป็นความหวังอย่างหนึ่งของมนุษยชาติที่สามารถนำไปสู่การวินิจฉัย การป้องกันที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น รวมทั้งการรักษาโรคเรื้อรังที่ปัจจุบันยังไม่มีวิธีรักษาให้หายได้ ซึ่งจะมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อสังคมและประเทศชาติ ไม่ว่าจะเป็นในด้านการศึกษาและการสาธารณสุข รวมทั้งส่งผลต่อเศรษฐกิจของประเทศอย่างมากทั้งทางตรงและทางอ้อม และมีความเป็นไปได้ที่จะได้รับการพัฒนาต่อยอดให้ได้เทคโนโลยีที่เหมาะสมเพื่อรักษาโรคอื่นๆ ต่อไปในอนาคตได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet* 2010;42:30-5.
2. Lupski JR, Reid JG, Gonzaga-Jauregui C, et al. Whole-genome sequencing in a patient with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *N Engl J Med* 2010;362:1181-91.
3. Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 2010;42:790-3.
4. Becker J, Semler O, Gilissen C, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2011;88:362-71.
5. St Hilaire C, Ziegler SG, Markello TC, et al. NT5E mutations and arterial calcifications. *N Engl J Med* 2011;364:432-42.
6. Lander ES. Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature* 2011;470:187-97.
7. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers for prediction of severe adverse drug reactions. *N Engl J Med* 2008;358:637-9.
8. Lochareonkul C, Loplumlert J, Limotai C, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia* 2008;49:2087-91.
9. Suphapeetiporn K, Kongkam P, Tantivatana J, Sinthuwat T, Tongkobpetch S, Shotelersuk V. PTEN c.511C>T nonsense mutation in a BRRS family disrupts a potential exonic splicing enhancer and causes exon skipping. *Jap J Clin Oncol* 2006;36:814-21.
10. Supornsilchai V, Sahakitrungruang T, Wongjitrat N, Wacharasindhu S, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Expanding clinical spectrum of non-autoimmune hyperthyroidism due to an activating germline mutation, p.M453T, in the thyrotropin receptor gene. *Clin endocrin* 2009;70:623-8.
11. Tammachote R, Tongkobpetch S, Desudchit T, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Prenatal diagnosis of a novel mutation, c.529C>T (p.Q177X), in the BCKDHA gene in a family with maple syrup urine disease. *JIMD* 2009.
12. O'Connor TP, Crystal RG. Genetic medicines: treatment strategies for hereditary disorders. *Nat Rev Genet* 2006;7:261-76.
13. Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome. *Current opinion in hematology* 2008;15:30-6.
14. Mosser J, Douar AM, Sarde CO, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993;361:726-30.
15. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nature clinical practice* 2007;3:140-51.
16. Durai S, Mani M, Kandavelou K, Wu J, Porteus MH, Chandrasegaran S. Zinc finger nucleases: custom-designed molecular scissors for genome engineering of plant and mammalian cells. *Nucleic acids research* 2005;33:5978-90.
17. Porteus MH, Carroll D. Gene targeting using zinc finger nucleases. *Nature biotechnology* 2005;23:967-73.
18. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-76.
19. Raya A, Rodriguez-Piza I, Guenechea G, et al. Disease-corrected haematopoietic progenitors from Fanconi anaemia induced pluripotent stem cells. *Nature* 2009;460:53-9.

แบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (Patterns of Genetic Transmission)

2

กฤตพล วิชาจารย์

บทนำ

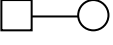
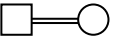
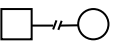
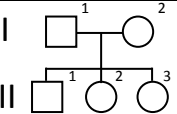
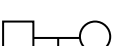
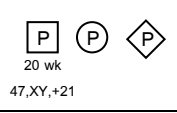
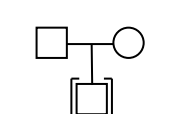
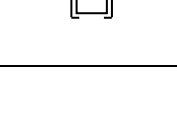
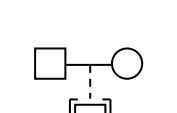
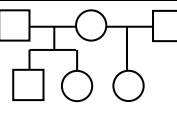
โรคพันธุกรรมในมนุษย์โดยเฉพาะโรคที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเดี่ยว มีแบบแผนในการถ่ายทอดโรคแตกต่างกันออกไป ซึ่งแบบแผนในการถ่ายทอดโรคเหล่านี้ล้วนมีความสำคัญอย่างยิ่งในการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ กุมารแพทย์ต้องมีความรู้ความเข้าใจในหลักการ เพื่อให้คำแนะนำโอกาสเกิดโรคซ้ำในครอบครัวแก่ผู้ที่มารับคำปรึกษา ซึ่งจะเป็นส่วนสำคัญในการวางแผนครอบครัว การเตรียมความพร้อมในการดูแลสมาชิกใหม่ที่จะเกิดขึ้นในอนาคตของครอบครัวผู้ป่วย ในบทนี้จะกล่าวถึงการเขียนพงศาวลี (pedigree) แบบแผนการถ่ายทอดโรคทางพันธุกรรมที่ถูกกำหนดด้วยยีนเดี่ยว และการถ่ายทอดโรคทางพันธุกรรมแบบอื่นๆที่พบได้ในมนุษย์

พงศาวลี (pedigree)

ประวัติครอบครัวเป็นสิ่งสำคัญที่ได้จากการซักประวัติซึ่งนำไปสู่การวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรม กุมารแพทย์ควรมีความเข้าใจในหลักการและสามารถเขียนพงศาวลีได้อย่างถูกต้อง สัญลักษณ์ที่ใช้ในการเขียนพงศาวลีมีการกำหนดเป็นมาตรฐานเดียวกันทั่วโลก เพื่อให้เข้าใจได้ง่าย และสามารถถ่ายทอดข้อมูลประวัติครอบครัวของผู้ป่วยได้อย่างละเอียดและเป็นมาตรฐานเดียวกัน สัญลักษณ์ที่ใช้ในการเขียนพงศาวลีแสดงในตารางที่ 1¹ การเขียนพงศาวลีควรบันทึกอย่างน้อยสามรุ่นหรือมากที่สุดเท่าที่จะสืบค้นได้ ควรระบุชื่อผู้ที่เป็นโรคและมาพบแพทย์เป็นคนแรกของครอบครัว (proband) หรือผู้ที่มารับคำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ ชื่อตระกูลผู้เขียนบันทึกพงศาวลี วันที่บันทึกหรือปรับปรุง เหตุผลที่บันทึกพงศาวลีเช่น ตรวจพบสิ่งผิดปกติ โรคเมเร็ง ในครอบครัว พัฒนาการช้า เป็นต้น พงศาวลีควรมีรายละเอียดของเชื้อชาติทั้งจากทางฝ่ายพ่อและแม่ ข้อมูลอื่นๆ เช่น อายุ ปีเกิด หรือปีที่เสียชีวิต ให้เขียนกำกับด้านล่างของสัญลักษณ์และต้องมีหมายเลขกำกับ ในแต่ละรุ่นจะใช้เลขโรมันกำกับ ส่วนลำดับของคนในครอบครัวใช้เลขอารบิกเช่น I-1, I-2, II-1 เป็นต้น การเขียนพงศาวลีนิยมให้คู่แต่งงานเพศชายอยู่ทางด้านซ้าย และเรียงลำดับบุตรตามลำดับการเกิดจากซ้ายไปขวา ผู้ที่มี

คู่ครองหลายคนในอดีตอาจไม่จำเป็นต้องแสดงในพงศาวลีทั้งหมด ถ้าไม่มีความเกี่ยวข้องกับลักษณะหรือโรคทางพันธุกรรมที่ต้องพิจารณา กุมารแพทย์ควรตระหนักเสมอว่าพงศาวลีเป็นข้อมูลที่สำคัญของผู้ป่วยควรต้องเก็บเป็นความลับ¹

ตารางที่ 1. แสดงสัญลักษณ์ที่ใช้บ่อยในการเขียนพงศาวลี¹

	เพศชาย		แต่งงาน
	เพศหญิง		แต่งงานในเครือญาติ
	ไม่ทราบเพศ		หย่าร้าง
 	ตัวเลขในสัญลักษณ์แทนจำนวนคน ถ้าไม่ทราบจำนวนใส่ n		พ่อ แม่ และลูกที่เกี่ยวข้องกันโดยสายเลือด
 	ผู้ที่เป็นโรค		แฝดร่วมไข่
 	ผู้ที่มียีนผิดปกติ แต่ยังไม่แสดงอาการ Asymptomatic/presymptomatic carrier		แฝดต่างไข่
 	ผู้ที่เป็นพาหะของโรค		แฝดไม่ทราบประเภท
	ผู้ที่มารับคำปรึกษาทางพันธุศาสตร์		ไม่มีบุตร
	ผู้ที่เป็นโรคและมาพบแพทย์คนแรก (proband)		ทารกในครรภ์ เขียนอายุครรภ์และ แคริโอไทป์ กำกับด้านล่าง
 	เสียชีวิต		ยกให้เป็นบุตรบุญธรรม (Adopt out of family)
 	แท้ง		รับมาเป็นบุตรบุญธรรม (Adopt into family)
	ยุติการตั้งครรภ์		มีคู่ครองหลายคน
	ตายคลอด		

ลักษณะทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดโดยยีนเดี่ยว (Single Gene Inheritance)

ลักษณะทางพันธุกรรมที่ถูกควบคุมโดยยีนเพียงยีนเดี่ยวจะมีลักษณะการถ่ายทอดที่มีแบบแผนจำเพาะตามแบบของเมนเดล (Mendelian Inheritance) โดยมีปัจจัยสำคัญที่นำมาใช้ในการพิจารณาการถ่ายทอด ได้แก่ ลักษณะที่แสดงออก และ โครโมโซมที่ยีนนั้นอยู่ ลักษณะที่แสดงออกแบ่งเป็นลักษณะเด่น (dominant) ซึ่งจะแสดงออกแม้ว่าการกลายพันธุ์เกิดเพียงอัลลีล (allele) เดียว ในขณะที่อีกอัลลีลหนึ่งปกติ และลักษณะด้อย (recessive) จะแสดงออกก็ต่อเมื่อมีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นทั้งสองอัลลีล ในส่วนของโครโมโซมที่ยีนนั้นอยู่อาจจะเป็นออโตโซม (autosome) ได้แก่โครโมโซมคู่ที่ 1 – 22 หรือ โครโมโซมเพศ (X, Y) แบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่ถูกกำหนดโดยยีนเดี่ยวจึงแบ่งได้ 5 ลักษณะพื้นฐานดังนี้

- Autosomal dominant inheritance
- Autosomal recessive inheritance
- X-linked dominant inheritance
- X-linked recessive inheritance
- Y-linked inheritance

Autosomal Dominant Inheritance

โรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดโดยยีนเดี่ยวมากกว่าครึ่งหนึ่งเป็นการถ่ายทอดแบบลักษณะเด่นบนออโตโซม คือมีการกลายพันธุ์ของยีนบนออโตโซมเพียงอัลลีลเดียว (heterozygous) ก็เพียงพอให้แสดงอาการได้ โรคที่เป็นลักษณะเด่นในมนุษย์ส่วนใหญ่เป็นชนิด heterozygous ส่วนผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีนทั้ง 2 อัลลีลเรียกว่า homozygous ซึ่งอาการมักจะรุนแรงกว่าผู้ป่วยที่เป็น heterozygous ลักษณะแบบนี้เรียกว่า incompletely dominant หรือ semidominant ส่วนภาวะที่ผู้ป่วยชนิด heterozygous และ homozygous มีอาการรุนแรงเท่ากันจะเรียกว่า complete dominant ซึ่งพบได้น้อยมากเช่น Huntington disease บางครั้งอาจพบลักษณะเด่นร่วมในตำแหน่งเดียวกันหรือที่เรียกว่า codominant ตัวอย่างเช่นหมู่เลือด ABO ซึ่งทั้งอัลลีลที่ควบคุมลักษณะหมู่เลือด A และ B ต่างก็เป็นลักษณะเด่นทั้งคู่ จึงมีหมู่เลือด AB ขึ้นมา แบบแผนการถ่ายทอดโรคทางพันธุกรรมแบบลักษณะเด่นบนออโตโซมมีลักษณะที่สำคัญคือ

1. พบการแสดงออกในทุกรุ่นของครอบครัว ผู้ที่เป็นโรคจะได้รับการถ่ายทอดมาจากพ่อหรือแม่ที่เป็นโรค (vertical transmission) ยกเว้นในบางกรณีที่ไม่พบการแสดงออกในทุกรุ่นดังต่อไปนี้

1.1 เกิดการกลายพันธุ์ใหม่ (new mutation) ในเซลล์สืบพันธุ์ของพ่อหรือแม่ที่ปกติ จึงพบผู้ป่วยเป็นโรคเพียงคนเดียวในครอบครัว ส่วนคนอื่นๆปกติ เช่น achondroplasia พบว่าเกิดจากการกลายพันธุ์ใหม่ได้ถึงร้อยละ 75² จึงมักพบผู้ที่เป็นโรคมีพ่อแม่ปกติ การกลายพันธุ์ใหม่ในโรคยีนเดี่ยวมักสัมพันธ์กับบิดาที่อายุมาก (ตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป)³ โรคที่มีความรุนแรงมากจนเสียชีวิตตั้งแต่วัยเด็กหรือไม่สามารถมีลูกได้จะพบว่าสาเหตุจากการกลายพันธุ์ใหม่ทั้งหมด ในบางครั้งเราอาจพบพ่อแม่ที่ปกติให้กำเนิดลูกที่เป็นโรคพันธุกรรมแบบลักษณะเด่นบนออโตโซมได้มากกว่าหนึ่งคน ซึ่งโอกาสเกิดการกลายพันธุ์ใหม่ในยีนเดียวกันถึงสองครั้งนั้นน้อยมาก ปรากฏการณ์นี้บ่งบอกว่ามีภาวะที่เรียกว่า germline mosaicism ของเซลล์สืบพันธุ์ของพ่อหรือแม่

- 1.2 ผู้ที่เป็นโรคบางรายไม่แสดงอาการ (nonpenetrance) แต่สามารถถ่ายทอดโรคได้ และมาแสดงอาการในรุ่นลูก จึงอาจพบการถ่ายทอดโรคข้ามรุ่น (skip generation)
 - 1.3 โรคพันธุกรรมบางโรคมีอาการแสดงที่หลากหลาย (variable expression) บางรายมีอาการแสดงน้อยมากจนไม่ได้รับการวินิจฉัย ทำให้มีการเขียนพงศาวลีผิดพลาดไปได้
 2. ผู้ที่เป็นโรคมีโอกาสถ่ายทอดโรคให้กับลูกได้ร้อยละ 50 ในทุกๆ การตั้งครรภ์
 3. ผู้ที่ไม่เป็นโรคจะไม่สามารถถ่ายทอดโรคให้กับลูก ยกเว้นผู้ที่เป็นโรคนั้นไม่แสดงอาการ (nonpenetrance)
 4. ชายและหญิงมีโอกาสเกิดโรคเท่ากัน และสามารถถ่ายทอดโรคไปยังลูกได้เท่าๆ กันโดยไม่ขึ้นกับเพศของลูก ยกเว้น sex-limited phenotype เช่น male-limited precocious puberty ที่ถ่ายทอดแบบลักษณะเด่นบนอโตโซม แต่แสดงอาการเฉพาะในเพศชายเท่านั้น เป็นต้น
 5. พ่อสามารถถ่ายทอดโรคให้ลูกชายได้ (male to male transmission)
นอกจากลักษณะดังกล่าวข้างต้น ยังมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อลักษณะของพงศาวลี ได้แก่
 - **Penetrance** คือความน่าจะเป็นที่ผู้ที่มียีนกลายพันธุ์จะแสดงลักษณะนั้นๆ ออกมา ถ้าความถี่ของการแสดงออกนั้นน้อยกว่าร้อยละ 100 เรียกว่า reduced penetrance ผู้ที่มียีนผิดปกติแต่ไม่แสดงออกเรียกว่า nonpenetrance สาเหตุอาจเกิดจากปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม หรือมียีนอื่นที่มีอิทธิพลต่อการแสดงออกของยีนกลายพันธุ์นั้น
 - **Variable expressivity** คือความหลากหลายในการแสดงออกทำให้ผู้ป่วยมีอาการของโรคที่รุนแรงไม่เท่ากันในผู้ที่มี genotype เหมือนกัน ตัวอย่างเช่น neurofibromatosis type I ผู้ที่เป็นโรคในครอบครัวเดียวกันอาจแสดงอาการรุนแรงต่างกันได้มาก บางรายมีแค่ café au lait spot บางรายมีอาการรุนแรงมีเนื้องอกกดทับไขสันหลัง เป็นต้น²
 - **Pleiotropy** ยีนเพียงยีนเดียวอาจให้ลักษณะที่แสดงออกมากกว่า 1 ลักษณะที่ไม่สัมพันธ์กันได้ เช่น tuberous sclerosis ผู้ป่วยเป็นโรคชัก และมีผื่นบนใบหน้าเรียกว่า adenoma sebaceum เป็นต้น
 - **Age at onset** บางครั้งในครอบครัวที่มีโรคพันธุกรรมแบบลักษณะเด่นบนอโตโซมอาจแสดงอาการให้เห็นได้ช้า เช่น Huntington disease ผู้ที่มียีนกลายพันธุ์นั้นเสียชีวิตด้วยสาเหตุอื่นไปก่อนที่จะมีอาการ และลูกของผู้เสียชีวิตอาจยังไม่ถึงอายุที่แสดงอาการได้ทั้งๆ ที่มียีนกลายพันธุ์นั้นอยู่ จึงถูกเข้าใจผิดว่าไม่มียีนกลายพันธุ์ เป็นต้น
- ตัวอย่างโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะเด่นบนอโตโซม ได้แก่ achondroplasia, Marfan syndrome, neurofibromatosis type I, Noonan syndrome

Autosomal Recessive Inheritance

การถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมแบบด้อยบนอโตโซมจะพบแสดงอาการเฉพาะในผู้ที่เป็น homozygous หรือ compound heterozygous เท่านั้นเกิดจากการที่ผู้ที่เป็นพาหะมียีนกลายพันธุ์แฝงอยู่มาแต่งงานกันและทั้งคู่ส่งต่อยีนกลายพันธุ์นั้นให้ลูก อาจได้ประวัติการแต่งงานในเครือญาติ (consanguineous) แต่บางครั้งความเกี่ยวข้องเป็นญาติกันทางสายเลือดอาจต้องสืบสาวย้อนไปไกลหลายรุ่น ทำให้รุ่นหลังๆ อาจไม่ทราบ

ได้ว่าเคยเป็นเครือญาติกันมาก่อน การที่พ่อและแม่อยู่ในภูมิภาคเดียวกันเช่นหมู่บ้านหรือตำบลเดียวกันโดยไม่มีการย้ายถิ่นฐาน อาจมีบรรพบุรุษร่วมกันก็เป็นได้ โอกาสเกิดโรคจึงสูงขึ้น ลักษณะที่สำคัญของโรคทางพันธุกรรมแบบลักษณะด้อยบนออโตโซมคือ

1. ถ้ามีคนเป็นโรคมกกว่าหนึ่งในครอบครัว มักเป็นพี่น้องท้องเดียวกันกับ proband ไม่พบว่าพ่อแม่ หรือลูกของ proband หรือญาติคนอื่น ๆ เป็นโรคด้วย (horizontal transmission)
2. ชายและหญิงมีโอกาสเกิดโรคเท่าๆกัน
3. พ่อแม่ของผู้ที่เป็นโรคจะเป็นพาหะและไม่แสดงอาการ
4. อาจพบว่าพ่อและแม่ของผู้ที่เป็นโรคเป็นเครือญาติกัน โดยเฉพาะถ้าหากว่าโรคนั้นเป็นโรคที่พบได้น้อยมากในประชากร
5. พ่อแม่ที่มีลูกเป็นโรคมีโอกาสมีลูกเป็นโรคซ้ำร้อยละ 25 ในทุกๆการตั้งครรภ์ และมีโอกาสที่ลูกจะไม่เป็นโรคร้อยละ 75 (เป็นพาหะร้อยละ 50 ไม่เป็นพาหะร้อยละ 25)

โรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะด้อยบนออโตโซมในบางครั้งอาจพบลักษณะพงสาวลีคล้ายกับลักษณะเด่น (pseudodominance) ภาวะเช่นนี้พบได้ในโรคพันธุกรรมด้อยที่มีอุบัติการณ์สูงในประชากร ทำให้มีโอกาสที่ผู้เป็นโรค (homozygous) แต่งงานกันคนที่ เป็นพาหะ (heterozygous) และมีลูกเป็นโรคเช่น ธาลัสซีเมีย (Thalassemia) ซึ่งมีความชุกสูงมากในประเทศไทย ตัวอย่างโรคพันธุกรรมแบบลักษณะด้อยบนออโตโซมได้แก่ ธาลัสซีเมีย โรคส่วนใหญ่ของ inborn errors of metabolism เช่น phenylketonuria เป็นต้น

X-linked dominant Inheritance

ร้อยละ 30 ของโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมบนโครโมโซม X เป็นการถ่ายทอดแบบลักษณะเด่น ซึ่งพบได้น้อยกว่าการถ่ายทอดแบบลักษณะด้อย⁴ ลักษณะของโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบเด่นบนโครโมโซม X ที่สำคัญมีดังนี้

1. ชายที่เป็นโรคแต่งงานกับหญิงปกติจะไม่สามารถถ่ายทอดโรคให้ลูกชายได้
2. ลูกสาวของชายที่เป็นโรคทุกคนจะเป็นโรคด้วย
3. ลูกของหญิงที่เป็นโรคไม่ว่าเพศใด มีโอกาสเป็นโรคร้อยละ 50 ของทุกๆการตั้งครรภ์
4. ลักษณะของพงสาวลีจะคล้ายคลึงกับใน autosomal dominant แต่สัดส่วนของหญิงที่เป็นโรคในครอบครัวจะพบมากกว่าชายที่เป็นโรคประมาณสองเท่า เนื่องจากผู้ชายที่เป็นโรค (hemizygous) นั้นจะมีอาการรุนแรงมากกว่าหญิงที่เป็นโรค (heterozygous)
5. ถ้าหากโรคนั้นมีความรุนแรงมาก ผู้ป่วยเพศชายมักจะเสียชีวิต อาจพบลักษณะพงสาวลีที่มีเหลือแต่ผู้หญิงที่เป็นโรคส่วนผู้ชายเสียชีวิตไปหมด

ตัวอย่างโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบเด่นบนโครโมโซม X ได้แก่ Incontinentia pigmenti, Rett syndrome, X-linked hypophosphatemic rickets

X-linked recessive Inheritance

ลักษณะของโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะด้อยบนโครโมโซม X

1. พบผู้ชายเป็นโรคมากกว่าผู้หญิง

2. หญิงที่เป็น heterozygous จะไม่แสดงอาการ ยกเว้นบางรายอาจแสดงอาการแต่ไม่รุนแรง อธิบายจากการเกิด skewed X inactivation

3. ชายที่เป็นโรคจะส่งต่ออัลลีลที่ผิดปกติให้ลูกสาวทุกคนซึ่งจะกลายเป็นพาหะของโรค

4. ลูกชายของหญิงที่เป็นพาหะของโรคมีโอกาสเกิดโรคร้อยละ 50 ส่วนลูกสาวของหญิงเหล่านั้นมีโอกาสเป็นพาหะเหมือนแม่ร้อยละ 50

5. ไม่มีการถ่ายทอดโรคจากพ่อสู่ลูกชาย

โดยปกติแล้วโรคพันธุกรรมด้อยบนโครโมโซม X มักพบในเพศชาย อย่างไรก็ตามพบว่าเพศหญิงสามารถเกิดโรคได้ด้วยกลไกต่าง ๆ ดังนี้³

- หญิงนั้นได้รับอัลลีลที่ผิดปกติมาจากทั้งพ่อและแม่ (homozygous) คือมีพ่อเป็นโรค และมีแม่เป็นพาหะ หรือมีประวัติแต่งงานในเครือญาติ

- Skewed X inactivation ปกติแล้วโครโมโซม X จะทำงานเพียงโครโมโซมเดียว ส่วนอีกโครโมโซมจะถูกระงับการแสดงออกไว้ โดยที่กระบวนการนี้จะเกิดแบบสุ่ม ไม่ได้ขึ้นกับว่าโครโมโซมนั้นมาจากฝ่ายพ่อหรือแม่ กระบวนการนี้จะเกิดขึ้นในช่วงตัวอ่อน ถ้าหากมีการระงับการแสดงออกของโครโมโซม X ที่มียีนปกติในสัดส่วนที่มากกว่าโครโมโซม X ที่มียีนกลายพันธุ์อยู่ หญิงคนนั้นอาจแสดงอาการของโรคได้ แต่ไม่รุนแรง

- หญิงคนนั้นเป็น Turner syndrome ที่มีโครโมโซม X เพียงแท่งเดียว และเป็นโครโมโซมที่มียีนกลายพันธุ์

- X-autosome translocation คือมีการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนกัน ทำให้มีบางส่วนของยีนบนโครโมโซม X ขาดหายเนื่องจากตรงกับ break-point พอดี ซึ่งทำให้ยีนไม่สามารถทำงานได้ เมื่อเกิดการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนระหว่างโครโมโซม X กับอโครโมโซม ร่างกายจะมีการปรับตัวโดยเลือกที่จะระงับการแสดงออกของโครโมโซม X ที่ปกติ เพื่อป้องกันไม่ให้ไปยับยั้งยีนของอโครโมโซมที่แลกเปลี่ยนชิ้นส่วนมาอยู่บนโครโมโซม X อีกแท่งหนึ่งเลยทำให้หญิงนั้นแสดงอาการ เนื่องจากเหลือเพียงโครโมโซม X ที่มีการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนทำงานอยู่เท่านั้น³

จากประวัติครอบครัวและพงศาวลี แพทย์จำเป็นต้องระบุให้ได้ว่า ใครในครอบครัวที่จะเป็นพาหะ เพื่อให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ โดยหญิงที่เป็นพาหะของโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะด้อยบนโครโมโซม X อย่างแน่นอน หรือ obligate carrier ได้แก่

- ลูกสาวทุกคนของชายที่เป็นโรค

- หญิงที่มีลูกชายเป็นโรคตั้งแต่สองคนขึ้นไป

- หญิงที่มีลูกชายเป็นโรค 1 คน ร่วมกับมีพี่ชาย หรือน้องชาย หรือญาติทางแม่เป็นโรคอีก 1 คน

ตัวอย่างโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบด้อยบนโครโมโซม X ได้แก่ Hemophilia A, Duchenne muscular dystrophy, ornithine transcarbamylase deficiency, Hunter syndrome

Y-linked Inheritance

การถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมบนโครโมโซม Y มีลักษณะเฉพาะคือพบในผู้ชายและถ่ายทอดจากบิดาสู่ลูกชายเท่านั้น ยีนที่อยู่บนโครโมโซม Y มีน้อยมาก ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับการเจริญพัฒนาและการสืบพันธุ์ของเพศชาย ผู้ป่วยโรคพันธุกรรมบนโครโมโซม Y ส่วนใหญ่จึงมักจะเป็นหมัน เช่นภาวะ azoospermia แต่เนื่องด้วยเทคโนโลยีช่วยเจริญพันธุ์ในปัจจุบันมีความรุดหน้าไปมาก การทำ intracytoplasmic sperm injection (ICSI) ช่วยให้ตั้งครรภ์ได้ แต่จะพบว่าถ้าได้ลูกชาย ลูกชายก็จะเป็นหมันเหมือนกับพ่อ³

แบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบอื่น ๆ

นอกจากแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังการถ่ายทอดลักษณะหรือโรคทางพันธุกรรมแบบอื่น ๆ ที่แตกต่างออกไป ไม่เป็นไปตามลักษณะของเมนเดล เช่น

Pseudoautosomal inheritance

คือการถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมของยีนที่อยู่บนตำแหน่ง pseudoautosomal region บนโครโมโซม X หรือ Y ซึ่งสามารถเกิดการแลกเปลี่ยนกัน (crossing over) ระหว่างโครโมโซมทั้งสองในช่วงการสร้างเซลล์สืบพันธุ์เพศชายได้ ทำให้พบการถ่ายทอดจากพ่อสู่ลูกชายเหมือนในลักษณะของการถ่ายทอดบนออโตโซม ตัวอย่างเช่น dyschondrosteosis

Genomic imprinting

โดยทั่วไปยีนบนออโตโซมจะแสดงออกเท่าๆกันทั้งสองอัลลีล แต่ในความเป็นจริงแล้วพบว่าบางตำแหน่งของโครโมโซมจะมีบางยีนที่เลือกแสดงออกเพียงอัลลีลเดียวเท่านั้น โดยที่อัลลีลหนึ่งจะถูกยับยั้งไม่ให้แสดงออกด้วยกระบวนการ methylation ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อการแสดงออกนั้นขึ้นกับเพศ หรืออีกนัยหนึ่งคือ บางยีนเลือกที่จะแสดงออกเฉพาะอัลลีลที่ได้รับมาจากพ่อ หรือแสดงออกเฉพาะยีนที่ได้รับมาจากแม่ ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า genomic imprinting ตัวอย่างโรคเช่น Prader-Willi syndrome หรือ Angelman syndrome ผู้ป่วยที่ได้รับโครโมโซมคู่ที่ 15 มาจากพ่อทั้งสองแท่งหรือ paternal uniparental disomy ทำให้เกิด Angelman syndrome ในทางกลับกันผู้ป่วยที่ได้รับโครโมโซมคู่ที่ 15 ทั้งสองแท่งมาจากแม่จะเกิดโรค Prader-Willi syndrome

Unstable repeat expansions

โรคทางพันธุกรรมบางโรคเกิดจากการกลายพันธุ์ที่มีการเพิ่มจำนวนของชิ้นส่วนดีเอ็นเอในยีน โดยการเพิ่มขึ้นนั้นเป็นการเพิ่มขึ้นแบบเป็นชุดๆซ้ำๆกัน อาจจะเพิ่มขึ้นครั้งละ 3 นิวคลีโอไทด์ซ้ำๆกัน เช่น CGGCGG-CGGCGG... (CGG)_n ในคนปกติจะมีการซ้ำกันของชุดนิวคลีโอไทด์ปริมาณไม่มาก เมื่อใดก็ตามที่มีการเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ (premutation) จะมีโอกาสถ่ายทอดจากรุ่นสู่รุ่น และจำนวนชุดซ้ำก็จะเพิ่มขึ้นในแต่ละรุ่นจนเมื่อถึงจุดหนึ่งก็จะแสดงอาการของโรคออกมา ตัวอย่างเช่น fragile X syndrome

Fragile X syndrome เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของภาวะสติปัญญาบกพร่องในครอบครัวที่พบมากที่สุดเพศชาย และพบเป็นอันดับสองรองจากกลุ่มอาการดาวน์ เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *FMR1* ในคนปกติจะมีลำดับเบส CGG ที่ตำแหน่ง 5' untranslated region ของ *FMR1* ซ้ำกันอยู่ระหว่าง 5-40 ชุด เมื่อมีลูกก็จะถ่ายทอดยีนนี้ให้โดยมีจำนวนชุดของ CGG ซ้ำกันเท่ากับในพ่อแม่ แต่ถ้าหากหญิงที่มี CGG ซ้ำ

กันอยู่ระหว่าง 55-200 ซด ซึ่งอยู่ในช่วง premutation หญิงนั้นจะไม่แสดงอาการของ fragile X syndrome จะไม่แสดงอาการ แต่สามารถถ่ายทอดจำนวนซดที่ซ้ำกันของ CGG ให้ลูกเพิ่มขึ้นมากกว่าของตนเอง ซึ่งการเพิ่มจำนวนซดของ CGG เกิดในช่วงของการสร้างเซลล์สืบพันธุ์เพศหญิง เมื่อใดที่ลูกชายได้รับยีน *FMR1* มาจากแม่ และโดยมีจำนวนซดของ CGG ซ้ำกันเพิ่มขึ้นจนเกิน 200 ซดก็จะทำให้เกิดโรค fragile X syndrome ในทางกลับกันชายที่มีจำนวนซดของ CGG ซ้ำกันอยู่ในช่วง premutation จะถ่ายทอดยีน *FMR1* ให้ลูกโดยมีจำนวนซดของ CGG เท่าเดิมกับที่ชายผู้นั้นมีอยู่⁵

Mitochondrial inheritance

โรคทางพันธุกรรมของมนุษย์ไม่ได้เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนบนโครโมโซมในนิวเคลียสเพียงอย่างเดียว มนุษย์ยังมียีนที่อยู่ในไมโทคอนเดรียอีกด้วย โดยปกติในแต่ละเซลล์จะมีไมโทคอนเดรียอยู่ประมาณ 1,000 ไมโทคอนเดรีย จีโนมของไมโทคอนเดรียมีลักษณะเป็นวงขนาดประมาณ 16.5 กิโลเบส ประกอบด้วย 37 การกลายพันธุ์ของยีนในไมโทคอนเดรียมีรายงานมากกว่า 100 แบบที่ทำให้เกิดโรคในมนุษย์ ซึ่งโดยส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับอวัยวะที่ต้องใช้พลังงานเป็นหลัก เช่น ระบบประสาทส่วนกลางและกล้ามเนื้อ เซลล์ที่มีไมโทคอนเดรียที่มีการกลายพันธุ์ทั้งหมด หรือไมโทคอนเดรียปกติทั้งหมดเรียกว่า homoplasmy แต่ถ้ามีไมโทคอนเดรียทั้งปกติและที่มีการกลายพันธุ์ปะปนกันในเซลล์เดียวเรียกว่า heteroplasmy มนุษย์ได้รับการถ่ายทอดไมโทคอนเดรียมาจากแม่ผ่านเซลล์ไข่ ในเซลล์สืบพันธุ์เพศชายมีไมโทคอนเดรียน้อย และจะถูกกำจัดออกเมื่อมีการปฏิสนธิ ดังนั้นในแม่ที่เป็นโรคพันธุกรรมไมโทคอนเดรียจะถ่ายทอดให้ลูกทุกคน ในขณะที่พ่อที่เป็นโรคจะไม่ถ่ายทอดโรคให้ลูก จึงอาจเรียกแบบแผนการถ่ายทอดแบบนี้ได้อีกว่า maternal inheritance อย่างไรก็ตามยังมีเอนไซม์ที่ทำงานในไมโทคอนเดรียแต่ถูกสร้างขึ้นจากยีนในนิวเคลียสอยู่ด้วย ดังนั้นความผิดปกติในการทำงานของไมโทคอนเดรียอาจมีการถ่ายทอดแบบ Mendelian Inheritance หรือถ่ายทอดแบบ maternal inheritance ก็ได้ ลักษณะของการถ่ายทอดแบบ maternal inheritance มีดังนี้²

1. ลูกทุกคนของหญิงที่เป็นโรคชนิด homoplasmy จะได้รับการถ่ายทอดโรคนั้นมาด้วย แต่ลูกของชายที่เป็นโรคจะไม่ได้รับการถ่ายทอด
2. หญิงที่เป็นโรคชนิด heteroplasmy ของการกลายพันธุ์ชนิด point mutation และ duplication จะถ่ายทอดโรคให้ลูกทุกคน แต่ความรุนแรงอาจจะแตกต่างกันขึ้นกับสัดส่วนของไมโทคอนเดรียที่กลายพันธุ์ต่อไมโทคอนเดรียที่ปกติในแต่ละเซลล์
3. การกลายพันธุ์ของไมโทคอนเดรียชนิด deletion จะไม่ถ่ายทอด
4. สัดส่วนของไมโทคอนเดรียที่มีการกลายพันธุ์จะแตกต่างกันไปในแต่ละเซลล์ ทำให้ในครอบครัวที่มีการกลายพันธุ์ในไมโทคอนเดรียแบบ heteroplasmy แสดงออกได้อย่างหลากหลาย และมีความรุนแรงแตกต่างกันไปแม้จะเป็นสมาชิกในครอบครัวเดียวกัน²

ตัวอย่างโรคพันธุกรรมไมโทคอนเดรียได้แก่ MELAS (Mitochondrial, Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episode), MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers), Kearns-Sayre syndrome

Multifactorial inheritance

โรคพหุปัจจัยประกอบไปด้วยปัจจัยทางพันธุกรรม ที่มียีนที่เกี่ยวข้องมากกว่าหนึ่งยีน และปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมเช่น อาหาร ยา สารเคมี รังสี ความเครียด เป็นต้น ลักษณะที่มีสาเหตุแบบพหุปัจจัยอาจแบ่งได้เป็นกลุ่มใหญ่ๆ 2 กลุ่มได้แก่ ลักษณะแบบต่อเนื่องเช่น ความดันโลหิต เส้นรอบศีรษะ และลักษณะแบบไม่ต่อเนื่องเช่น ภาวะหลอดประสาทไม่ปิด (neural tube defect) ปากแหว่งเพดานโหว่ (cleft lip, cleft palate) หรืออาจแบ่งเป็นกลุ่มที่พบเป็นความผิดปกติแต่กำเนิดเช่น ภาวะหลอดประสาทไม่ปิด (neural tube defect) ปากแหว่งเพดานโหว่ (cleft lip, cleft palate) โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด กับกลุ่มโรคเรื้อรังที่พบในภายหลังเมื่อเป็นผู้ใหญ่เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง เป็นต้น ลักษณะที่สำคัญของโรคพหุปัจจัยคือ

1. โอกาสเสี่ยงเกิดโรคซ้ำเป็นความเสี่ยงเฉลี่ย ซึ่งแตกต่างกันไปแต่ละครอบครัว
2. โอกาสเสี่ยงเกิดโรคซ้ำในครอบครัวที่มีผู้เป็นโรครุนแรงมาก จะสูงกว่าในครอบครัวที่มีผู้เป็นโรคที่รุนแรงน้อยกว่า ตัวอย่างเช่น ครอบครัวที่มีลูกคนแรกเป็นปากแหว่งเพดานโหว่สองข้าง (bilateral cleft lip and palate) มีโอกาสเสี่ยงที่จะมีลูกคนถัดไปเป็นโรคเช่นเดียวกันสูงกว่าครอบครัวที่มีลูกคนแรกเป็นปากแหว่งข้างเดียว (unilateral cleft lip)
3. โอกาสเสี่ยงเกิดโรคซ้ำในญาติที่มีความใกล้ชิดทางสายเลือดกับผู้เป็นโรค มากกว่าญาติที่ความสัมพันธ์ทางสายเลือดห่างออกไป
4. ถ้าหากมีญาติใกล้ชิดเป็นโรคมกกว่าหนึ่งคนในครอบครัว โอกาสเกิดโรคซ้ำก็จะสูงขึ้นกว่ามีญาติเป็นโรคเพียงคนเดียว
5. โรคที่มีอุบัติการณ์ในประชากรทั่วไปสูง โอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคซ้ำในญาติของผู้ป่วยจะน้อยกว่าในโรคที่มีอุบัติการณ์ต่ำ
6. โรคที่มีอุบัติการณ์แตกต่างกันระหว่างเพศ โอกาสเกิดซ้ำในครอบครัวของผู้ป่วยเพศที่มีอุบัติการณ์น้อยกว่าจะสูงกว่าในเพศตรงข้าม ตัวอย่างเช่น pyloric stenosis พบเพศชายเป็นโรคมกกว่าเพศหญิง ดังนั้นครอบครัวที่มีลูกคนแรกเป็นผู้หญิงที่เป็น pyloric stenosis มีโอกาสที่ลูกคนถัดไปจะเป็นโรคมกกว่าครอบครัวที่มีลูกชายคนแรกเป็นโรค

สรุป

โรคทางพันธุกรรมสามารถถ่ายทอดจากรุ่นสู่รุ่นได้ ดังนั้นความเข้าใจเกี่ยวกับแบบแผนการถ่ายทอดโรคทางพันธุกรรมจึงมีความสำคัญสำหรับกุมารแพทย์ในการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ที่เหมาะสมโดยเฉพาะโอกาสเกิดโรคซ้ำในครอบครัว กุมารแพทย์ควรเขียนพงศาวลีของครอบครัวผู้ป่วยทุกครั้ง เนื่องจากเป็นเครื่องมือที่สำคัญที่ช่วยให้กุมารแพทย์ทราบถึงแบบแผนการถ่ายทอดโรค และสามารถให้คำแนะนำกับครอบครัวผู้ป่วยได้

เอกสารอ้างอิง

1. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized Human Pedigree Nomenclature Update and Assessment of the Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2008; 17(5): 424-33.
2. Trotter TL, Hall JG; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*. 2005; 116(3): 771-83.
3. Cook J, Lam WWK, Mueller RF. Mendelian Inheritance. In: Rimoin DL, Conner JM, Pyeritz RE, Korf BR, editors. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 129-43.
4. Nussbaum, RL, McInnes RR, Willard HF. Patterns of Single-Gene Inheritance. In: Nussbaum, RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 107-32.
5. Hersh JH, Saul RA; Committee on Genetics. Health supervision for children with fragile X syndrome. *Pediatrics*. 2011; 127(5): 994-1006.

เซลล์พันธุศาสตร์และโรคพันธุกรรม ที่เกิดจากโครโมโซมผิดปกติ (Cytogenetics และ Chromosomal Disorders)

อัจฉรา เสถียรกิจการชัย

เซลล์พันธุศาสตร์ (Cytogenetics)

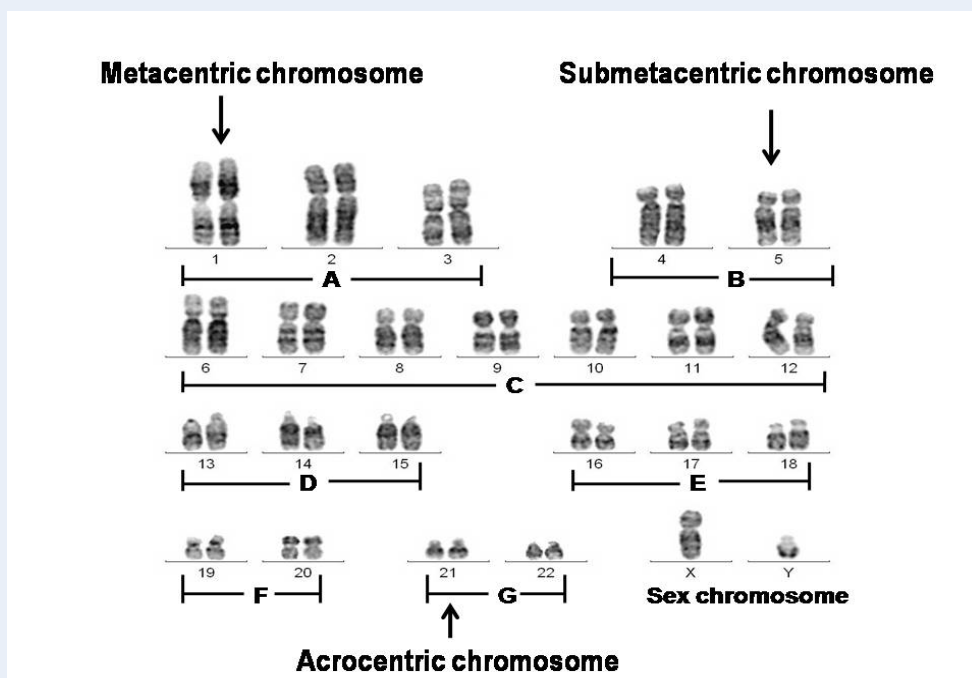
โครโมโซม (**Chromosome**) เกิดจากสายดีเอ็นเอ (DNA) ที่อัดแน่นจนเป็นแท่งพันธุกรรมทำให้สามารถบรรจุสายดีเอ็นเอ ที่ยาวถึง 1.8 เมตรหรือ 6,000 million base pairs ลงในเซลล์หนึ่งเซลล์ได้⁽¹⁾ การที่สาย DNA สามารถอัดแน่นในเซลล์ได้นั้นอาศัยโปรตีนที่เรียกว่า histones ซึ่งประกอบด้วยแปดโมเลกุล (octomer) เรียงตัวกันเป็นแกนเพื่อให้สายดีเอ็นเอขดพันรอบเป็นโครมาติน (chromatin) และจากโครมาติน จะอัดแน่นกันจนเป็นแท่งโครโมโซม

ในปี ค.ศ.1953 Dr.James D Watson และ Dr.Francis Crick เป็นผู้ค้นพบโครงสร้างของดีเอ็นเอว่ามีลักษณะเป็นแบบเกลียวคู่ (double helix) เป็นครั้งแรก ต่อมาในปี ค.ศ.1956 มีการค้นพบโดย Tijo และ Levan ว่าโครโมโซมในมนุษย์มี 46 แท่งไม่ใช่ 48 แท่งอย่างที่เคยเข้าใจมาก่อนหน้านั้น

ในหนึ่งเซลล์ร่างกายมนุษย์มีโครโมโซม 46 แท่งหรือ 23 คู่ ประกอบด้วยออโตโซม (**autosome**) 22 คู่ และโครโมโซมเพศ (**sex chromosome**) 1 คู่ โครโมโซมแต่ละคู่จะได้มาจากบิดาและมารดาอย่าง ละแท่ง ออโตโซมที่เป็นคู่กันเรียกว่า homologous หรือ homolog ในแต่ละแท่งโครโมโซมประกอบด้วยแขนสั้น (short arm, p มาจาก petit ในภาษาฝรั่งเศส) และ long arm (q) โดยมีส่วนตรงกลางที่แคบเชื่อมต่อแขนสั้นและแขนยาวของโครโมโซมเรียกว่า centromere การแยกโครโมโซมเป็นคู่ใดแยกได้จากขนาดและแถบสีเข้มจางที่ย้อมบนโครโมโซม (banding pattern) แถบสีเหล่านี้จะมีแบบแผนที่แน่นอนบนโครโมโซมแต่ละคู่ ส่วนการย้อมโครโมโซมนั้นมีหลายเทคนิค แต่ที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ Giemsa stain ถ้ามีการส่งตรวจโครโมโซมจะได้ผลกลับมาเป็นภาพถ่ายโครโมโซมที่เรียงลำดับจากคู่ที่ 1-22 และคู่สุดท้ายเป็นโครโมโซมเพศ ภาพถ่ายชุดโครโมโซมนี้เรียกว่า '**karyotype**' ทำให้บางครั้งหลายๆ ตำราและแพทย์เองใช้คำว่า karyotype แทนสลับไปมากับคำว่า chromosome (รูปภาพที่ 1)

สามารถแบ่งโครโมโซมเป็นกลุ่มตามขนาดของแท่งโครโมโซมได้ 7 กลุ่มตั้งแต่กลุ่ม A ถึง G⁽²⁾ เนื่องจากในสมัยก่อนยังไม่มีที่ย้อมแท่งโครโมโซมให้เห็นแถบสีเข้มและแถบสีจาง จะมีการย้อมแบบสีทึบ (solid

staining) เท่านั้น ทำให้แยกแ่งโครโมโซมที่ขนาดใกล้เคียงกันออกจากกันได้ยาก ดังตัวอย่างในรูปภาพที่ 1 จะเห็นว่าโครโมโซมกลุ่ม A คือ คู่ที่ 1-3 จะมีขนาดใกล้เคียงกันมาก นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งโครโมโซมออกตามขนาดความยาวของแขนสั้นและแขนยาวได้ 3 แบบดังนี้⁽³⁾

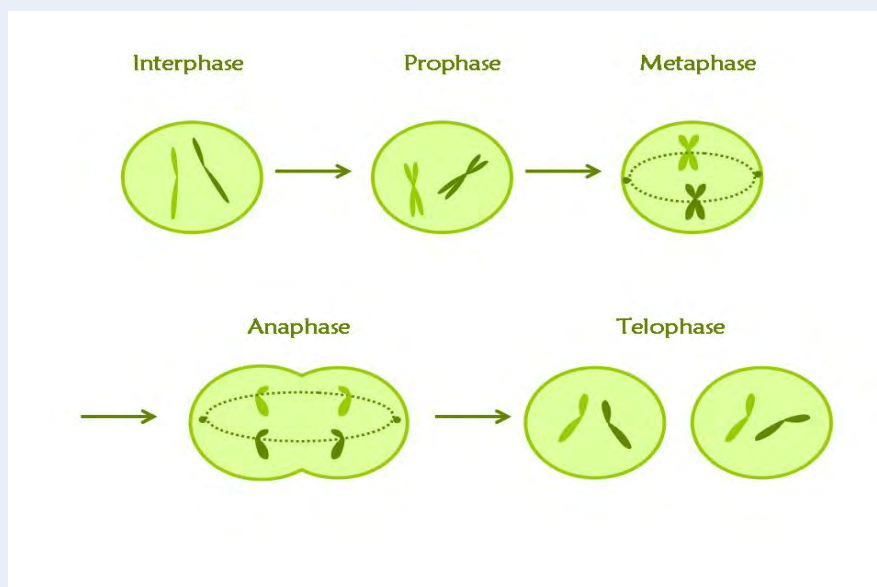


รูปภาพที่ 1 แสดง Normal male karyotype และชนิดของแ่งโครโมโซม (Courtesy of Siriraj Central Cytogenetic Laboratory, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University)

1. Metacentric chromosome จะมีแขนสั้นและแขนยาวยาวเกือบเท่ากันและ centromere อยู่ ตรงกึ่งกลาง ได้แก่ โครโมโซมคู่ที่ 1-3 (กลุ่ม A) และคู่ที่ 19-20 (กลุ่ม F)
2. Submetacentric chromosome จะมีแขนสั้นสั้นกว่าแขนยาวชัดเจน ได้แก่ โครโมโซมคู่ที่ 4-5 (กลุ่ม B) คู่ที่ 6-12 (กลุ่ม C) คู่ที่ 16-18 (กลุ่ม E) และโครโมโซม X
3. Acrocentric chromosome จะมีแขนสั้นขนาดเล็กมากยื่นเป็นติ่งที่เรียกว่า satellite ซึ่งไม่ได้ บรรจุ ยีนที่สำคัญ จะมีแต่ยีนที่แปลรหัส ribosomal RNA ได้แก่ โครโมโซมคู่ที่ 13-15 (กลุ่ม D) คู่ที่ 21-22 (กลุ่ม G) และโครโมโซม Y

ความสำคัญของ Acrocentric chromosome ก็คือ เมื่อมีการแตกหักย้ายที่กันของแ่งโครโมโซมภายในกลุ่ม acrocentric นี้ที่เรียกว่า **Robertsonian translocation** เช่นระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 21 กับคู่ที่ 13 หรือ 14 หรือ 15 เช่นที่พบในบุคคลที่เป็น Balanced translocation carrier ของ Down syndrome รอยแตกหักจะเกิดใกล้ centromere มากทำให้แขนสั้นที่มีขนาดเล็กมากนี้จะหลุดหายไปและแขนยาวของโครโมโซมแ่งที่ 21 และแ่งที่ 13 มาเชื่อมต่อกันเอง ทำให้บุคคลนั้นมีแ่งโครโมโซมเหลืออยู่ในตัว 45 แ่ง [45,XX,der(13;21)] แต่ร่างกายและสมองยังปกติ แต่เมื่อบุคคลนั้นสร้างเซลล์สืบพันธุ์เพื่อมี บุตรจะได้เซลล์สืบพันธุ์ที่ผิดปกติจนเกิดลูกที่เป็น Down syndrome ได้

จากการที่กล่าวมาข้างต้นว่าหนึ่งแท่งของโครโมโซมประกอบขึ้นจากสายดีเอ็นเอจำนวนมากที่อัดแน่นรวมกัน ดังนั้นถ้ามีความผิดปกติของโครโมโซม เช่น ขาดหายไปหรือเกินมาทั้งแท่ง หรือแม้แต่ขาดหายหรือเกินมาเพียงบางส่วนของแท่ง จะทำให้มี DNA หรือข้อมูลพันธุกรรมผิดเพี้ยนไปเป็นจำนวนมาก ส่งผลให้เด็กทารกที่มีความผิดปกติของโครโมโซมจะมีความพิการของร่างกายที่รุนแรง ปัญญาอ่อน หรือแม้แต่แท้งและตายคลอดได้



รูปภาพที่ 2: แสดงภาพ Mitosis

อีกหนึ่งที่น่าสนใจเกี่ยวกับความผิดปกติของอโครโซมนั้นก่อให้เกิดความพิการที่รุนแรงมากกว่าความผิดปกติของโครโมโซมเพศเป็นอย่างมาก เนื่องจากยีนที่อยู่ในอโครโซมมีจำนวนมากกว่าและสำคัญต่อการดำรงอยู่ของชีวิตมากกว่ายีนที่อยู่ในโครโมโซมเพศ ความผิดปกติของอโครโซมชนิดที่ขาดหายไปทั้งแท่งนั้น จะไม่สามารถทำให้ตัวอ่อนในครรภ์เติบโตได้และมักจบลงด้วยการแท้งหรือตายคลอด ในขณะที่การขาดหายไปของโครโมโซมเพศยังทำให้ทารกในครรภ์สามารถเติบโตจนคลอดได้ ตัวอย่างเช่นกลุ่มอาการเทอร์เนอร์ (Turner syndrome) ซึ่งเกิดจากโครโมโซม X หายไปหนึ่งแท่ง ส่วนการที่มีโครโมโซมเกินมาทั้งแท่งจำนวนตั้งแต่หนึ่งแท่งขึ้นไปนั้นสามารถทำให้ทารกในครรภ์แท้งไป อีกจำนวนหนึ่งเติบโตจนคลอด หากยังมีจำนวนแท่งเกินมากเท่าไรความพิการทางร่างกายและสติปัญญาก็จะมากตามไปด้วย และการที่แท่งอโครโซมเกินนั้นย่อมมีอาการที่รุนแรงกว่าแท่งโครโมโซมเพศเกิน ยกตัวอย่างเช่น trisomy 21 มีอาการที่รุนแรงกว่า 47,XXY (Klinefelter syndrome)

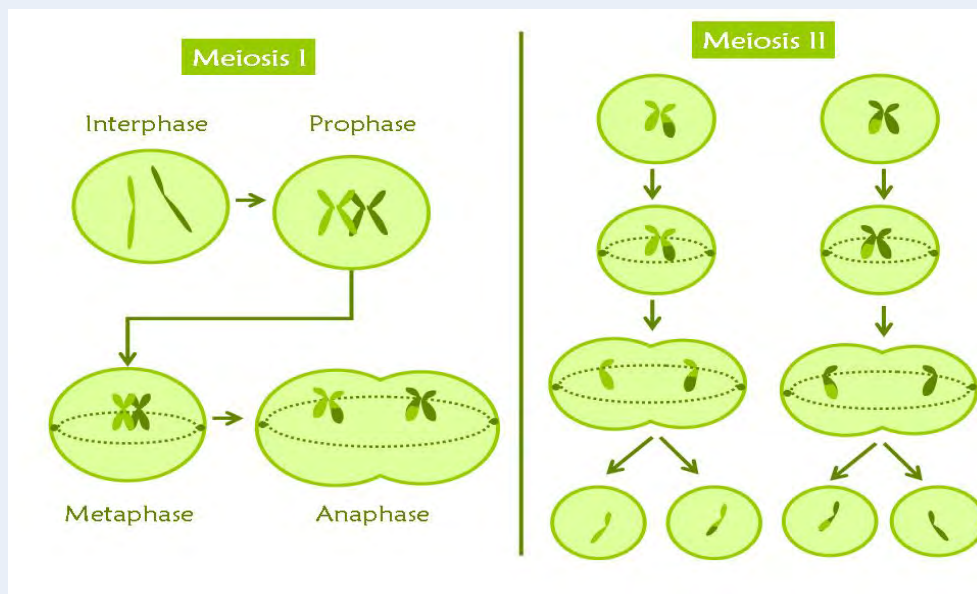
MITOSIS และ MEIOSIS

การแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์สามารถแบ่งได้สองชนิด ได้แก่ (รูปภาพที่ 2 และ 3)

1. **Mitosis** เป็นการแบ่งตัวของเซลล์ร่างกายที่ไม่ใช่เซลล์สืบพันธุ์ (somatic cell) การแบ่งตัวชนิดนี้จะได้เซลล์ลูกสองเซลล์ที่เหมือนกันและมีโครโมโซมในแต่ละเซลล์จำนวน 46 แท่ง

2. **Meiosis** เป็นการแบ่งตัวของเซลล์สืบพันธุ์ (germ cell) การแบ่งตัวชนิดนี้จะได้เซลล์สืบพันธุ์ที่มีโครโมโซม 23 แท่ง

Mitosis (รูปภาพที่ 2) แบ่งได้เป็น 4 ระยะ ได้แก่ prophase, metaphase, anaphase, และ telophase ส่วน interphase เป็นระยะเซลล์พักรอระหว่างการแบ่งตัวของเซลล์ในรอบถัดไป จะเห็นว่าระยะที่แท่งโครโมโซมหดตัวสั้นจนเห็นเป็นแท่งชัดที่สุดนั้นคือระยะ metaphase เพราะระยะ interphase นั้นโครโมโซมจะยืดยาวเหมือนเส้นด้ายพาดกันไปมาอยู่ในนิวเคลียสของเซลล์ ซึ่งไม่เหมาะสมต่อการดูแท่งโครโมโซม



รูปภาพที่ 3: แสดงภาพ Meiosis

Meiosis แบ่งเป็น Meiosis I และ Meiosis II (รูปภาพที่ 3) ข้อสำคัญที่ทำให้ meiosis แตกต่างจาก mitosis ได้แก่

มีการเข้าคู่เคียงกันของ **homologous chromosome** ในระยะ prophase ของ meiosis I ซึ่งในการแบ่งเซลล์แบบ mitosis นั้นจะไม่มี การเข้าคู่กันของ homologous chromosome

มี '**genetic recombination**' หรือการแลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมระหว่างแท่ง homologous chromosome ใน meiosis I จากการที่มี 'meiotic crossing over' ซึ่งการที่มีการแลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมนี้ทำให้แต่ละแท่ง sister chromatid ที่ส่งต่อไปในแต่ละเซลล์ gamete หลังสิ้นสุด meiosis II นั้น มีความแตกต่างของสารพันธุกรรมบ้างเล็กน้อย นำไปสู่ความหลากหลายทางพันธุกรรมในเผ่าพันธุ์มนุษย์ในรุ่นลูกหลานต่อไป

จำนวนแท่งพันธุกรรมมีการลดจำนวนลงครึ่งหนึ่งเหลือ 23 แท่ง

การแบ่งตัวของเซลล์สืบพันธุ์แบบ meiosis นั้นเรียกว่า gametogenesis ซึ่งในเพศหญิงมีข้อแตกต่างจากเพศชายก็คือ ในเพศหญิง meiosis I เกิดขึ้นตั้งแต่ยังเป็นทารกในครรภ์และหยุดที่ระยะ prophase ของ meiosis I เมื่อทารกในครรภ์อายุประมาณสี่สัปดาห์ก่อนคลอด จะได้เป็น primary oocyte และจะหยุดอยู่ระยะนี้ต่อเนื่องไปจนกว่าทารกหญิงนั้นเติบโตเข้าสู่วัยรุ่นจนมีประจำเดือนและมีการตกไข่ในแต่ละรอบประจำเดือน ดังนั้น primary oocyte ที่หยุดค้างอยู่ในระยะ prophase ของ meiosis I อยู่ยาวนานหลายสิบปี ก่อให้เกิดการไม่แยกตัวของแท่งโครโมโซมที่เข้าคู่กันที่เรียกว่า '**meiotic nondisjunction**' จนได้ oocyte ที่มีแท่งโครโมโซมเกินมา (aneuploidy) และความเสี่ยงนี้จะยิ่งมากขึ้นเมื่อหญิงตั้งครรภ์ที่อายุที่มากขึ้น ตัวอย่างเช่น การตั้งครรภ์ในหญิงที่อายุมากกว่า 35 ปี มีความเสี่ยงมากขึ้นต่อการได้ทารกในครรภ์เป็น trisomy 13, 18, 21 และ Klinefelter syndrome

ความรู้เรื่องการแบ่งตัวแบบ mitosis นี้นำไปสู่เทคนิคการตรวจโครโมโซมในห้องปฏิบัติการในปัจจุบัน (**chromosome study**)⁽²⁻³⁾ โดยมีการใส่สาร (phytohemagglutinin, PHA) เพื่อกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวในเลือดที่เจาะจากคนไข้มีการแบ่งตัวแบบ mitosis ซึ่งใช้เวลาประมาณ 72 ชั่วโมง เซลล์เม็ดเลือดขาวจะเข้าสู่ระยะ **metaphase** ซึ่งเป็นระยะที่เหมาะสมในการดูแท่งโครโมโซม จากนั้นใส่สาร colchicine เพื่อยับยั้งการสร้าง spindle fiber ทำให้เซลล์ไม่ดำเนินเข้าสู่ระยะ anaphase หลังจากนั้นเก็บเซลล์เม็ดเลือดขาวมาหยดบนสไลด์และผ่านขบวน การย้อมเพื่อดูแท่งโครโมโซมภายใต้กล้องจุลทรรศน์ขยาย 1,000 เท่าต่อไป โดยทั่วไปทางห้องปฏิบัติการจะตรวจดูแท่งโครโมโซมจำนวน 20-25 metaphases จึงจะรายงานผลที่น่าเชื่อถือได้ จะเห็นได้ว่าหลังจากเจาะเลือดคนไข้เพื่อส่งตรวจโครโมโซมนั้นต้องใช้ เวลาอย่างน้อย 3-4 วันถึงจะได้ผลโครโมโซมที่สมบูรณ์ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการตรวจโครโมโซม แต่โดยทั่วไปใช้เวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์ถึงจะรายงานผลที่สมบูรณ์ได้ ดังนั้นจึงมีการคิดค้นเทคนิคการตรวจวิธีอื่นที่สามารถบอกผลได้เร็วมากขึ้นแต่อาจไม่เที่ยงตรงทั้งหมด ซึ่งจะมีการกล่าวรายละเอียดต่อไป

การย้อมโครโมโซมนั้นมีหลายเทคนิค แต่ที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ Giemsa stain ซึ่งการย้อมโครโมโซมในระยะ metaphase นี้จะทำให้เกิด band ที่จำเพาะบนแท่งโครโมโซมรวมกันประมาณ 300-550 bands ซึ่งจะทำให้แยกได้ว่าเป็นโครโมโซมคู่ใดและมีการแห้วหายหรือเกินมาบางส่วนของแท่งโครโมโซมหรือไม่ โดยทั่วไปวิธีการตรวจโครโมโซมโดยการย้อมแบบนี้ จะบอกความผิดปกติได้เมื่อมีการขาดหรือเกินของแท่งโครโมโซมที่ใหญ่เกิน 3-5 million base pairs ข้อจำกัดของการตรวจโครโมโซมก็คือ วิธีนี้ไม่สามารถตรวจความผิดปกติของแท่งโครโมโซมขนาดเล็กกว่าตามนุษย์มองเห็นผ่านกล้องจุลทรรศน์ขยาย 1,000 เท่าได้ นั่นก็คือขนาดความผิดปกติที่เล็กกว่า 3-5 million base pairs จะไม่สามารถตรวจพบได้ด้วย routine chromosome study ดังนั้นการตรวจโครโมโซมแล้วได้ผลปกติ ไม่สามารถบอกได้ว่าคนไข้จะไม่เป็นโรคพันธุกรรมหรือไม่มีความผิดปกติของแท่งพันธุกรรมได้

โรคพันธุกรรม (Genetic Disorders)

โดยทั่วไปการแบ่งโรคทางพันธุกรรมสามารถแบ่งคร่าว ๆ ได้ดังนี้ (รูปภาพที่ 4)

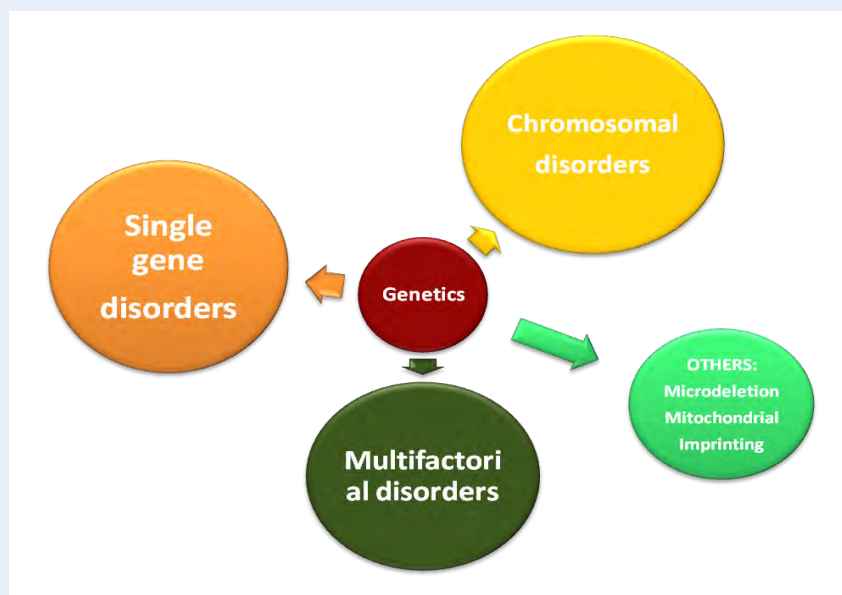
1. Chromosomal disorders (โรคที่มีความผิดปกติของโครโมโซม)

- พบได้ประมาณร้อยละ 0.5-1 ของทารกเกิดมีชีพ
- ทารกหรือเด็กที่มีความผิดปกติของโครโมโซม จะมีความผิดปกติในร่างกาย (major anomaly)

มากกว่า 2 อย่าง เช่น Down syndrome ทารกจะมีพัฒนาการสมองล่าช้าร่วมกับโรคหัวใจพิการ แต่กำเนิด

- ถ้าเป็นชนิด aneuploidy จะสัมพันธ์กับ advanced maternal age (อายุมารดาที่มากเกินไป 35 ปี ณ วันครบกำหนดคลอด)

- การวินิจฉัยยืนยันโรควิธีที่ง่ายทำได้โดยเจาะเลือดปริมาณ 3-5 ซีซี ใส่หลอดเลือดที่มีสาร heparin เพื่อส่งตรวจโครโมโซม



รูปภาพที่ 4: การแบ่งกลุ่มโรคพันธุกรรม

2. Single gene disorders (Mendelian inheritance disorders) (โรคที่มีความผิดปกติของยีนเดี่ยว)

- พบได้ประมาณร้อยละ 1-2 ของทารกเกิดมีชีพ
- ทารกหรือเด็กที่มีความผิดปกติของยีนเดี่ยว จะมีความผิดปกติในร่างกาย (major anomaly)

มากกว่า 2 อย่าง

- โรคที่ถ่ายทอดแบบยีนเด่น (autosomal dominant disorders) ที่ตรวจพบในทารกหรือเด็กที่ไม่ มีประวัติว่าบิดาและมารดาเป็นโรคเดียวกันหรือมีอาการแบบผู้ป่วย โรคนี้มักจะเกิดจากการ กลายพันธุ์ (new mutation) และสัมพันธ์กับ advanced paternal age

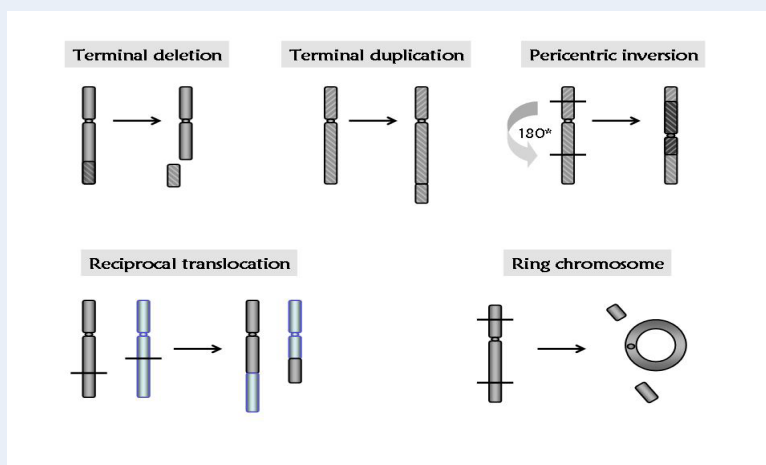
- การวินิจฉัยยืนยันโรควิธีที่ง่ายทำได้โดยเจาะเลือดปริมาณ 3-5 ซีซี ใส่หลอดเลือดที่มีสาร EDTA เพื่อส่งตรวจยีนของโรคนั้นๆ

3. Multifactorial disorders (โรคที่เกิดจากหลายปัจจัย)

- พบได้ประมาณร้อยละ 2-5 ของทารกเกิดมีชีพ
- มีสาเหตุจากพันธุกรรมกระทำร่วมกับสิ่งแวดล้อม มักมีความผิดปกติเดี่ยวๆ หรือเพียง หนึ่งเดียวในร่างกายเท่านั้น เช่น neural tube defects, isolated cleft lip and palate, congenital pyloric stenosis, congenital hip dislocation, isolated congenital heart disease, congenital club foot เป็นต้น
- โอกาสเกิดซ้ำในครรภ์ถัดไปโดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 3-5
- การส่งตรวจโครโมโซมและยีนจะไม่ได้ช่วยในการวินิจฉัยโรค และผลมักจะปกติ

4. Somatic cell mutation ได้แก่ กลุ่มโรคมะเร็งต่างๆ (malignancy)

5. Other ตัวอย่างเช่น **Microdeletion syndrome (contiguous gene syndrome)**, mitochondrial disorders, imprinting disorders เป็นต้น



รูปภาพที่ 5: ภาพแสดง Structural abnormalities ของโครโมโซม

โรคที่มีความผิดปกติของโครโมโซม (Chromosomal Disorders)

พบได้ร้อยละ 0.5-1 ของทารกเกิดมีชีพ อุบัติการณ์ของการเกิดสามารถดูรายละเอียดได้ในตาราง ที่ 1 ความผิดปกติของโครโมโซมสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลัก⁽²⁻⁶⁾ ได้แก่

1. **Structural abnormalities** คือมีความผิดปกติในโครงสร้างของแท่งโครโมโซม อาจมีขาดหรือเกินมาและต้องมีขนาดที่ใหญ่พอจนสามารถตรวจพบได้ด้วย routine chromosome study ซึ่งหมายความว่าถ้าเป็นความผิดปกติแบบ deletion หรือ duplication นั้น ขนาดที่ผิดปกติต้องมากกว่า 3-5 million base pairs ของ DNA จึงจะเห็นได้ด้วยการตรวจโครโมโซมธรรมดาได้ ดังนั้นควรระลึกไว้เสมอว่า การตรวจโครโมโซม นั้นไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติของแท่งโครโมโซมขนาดเล็กได้ซึ่งเป็นข้อจำกัดอย่างหนึ่งของการตรวจโครโมโซม ตัวอย่างของโครงสร้างผิดปกติ เช่น deletion, duplication, insertion, ring chromosome, translocation, inversion, isochromosome เป็นต้น (รูปภาพที่ 5)

การเกิดโครงสร้างผิดปกติของโครโมโซมนั้น อาจเกิดขึ้นเองหรือถูกกระตุ้นให้เกิดขึ้นโดยสารรังสี เชื้อไวรัส สารเคมี หรือยาบางชนิด ถ้าโครงสร้างที่ผิดปกตินี้มีบางส่วนของโครโมโซมขาดหรือเกินมาจากปกติ เรียกว่า Unbalanced rearrangement ซึ่งผู้ป่วยที่มีโครงสร้างโครโมโซมผิดปกติแบบ unbalanced นี้มักมีสติ

ปัญญานอ้น พัฒนาการล่าช้า หรือมีความผิดปกติของอวัยวะในร่างกายหลายระบบ แต่ถ้าโครงสร้างโครโมโซมที่ผิดปกติเป็นแบบ Balanced rearrangement เช่น Reciprocal translocation บุคคลนั้นจะไม่มีร่างกายหรือสมองที่ผิดปกติ แต่เมื่อสร้างเซลล์สืบพันธุ์เพื่อมีบุตรจะได้เซลล์สืบพันธุ์บางเซลล์ที่ผิดปกติและมี unbalanced ของสารพันธุกรรม ก่อให้เกิดการตั้งครรภ์ที่แท้ง ตายคลอด หรือทารกในครรภ์ผิดปกติได้

2. **Numerical abnormalities** คือการที่มีแท่งโครโมโซมขาดหรือเกินเป็นแท่ง ซึ่งสาเหตุมักเกิดจาก meiotic nondisjunction และ anaphase lag ในการสร้างเซลล์สืบพันธุ์ สามารถแบ่งได้เป็น

2.1 Aneuploidy คือภาวะที่มีแท่งโครโมโซมขาดหรือเกินโดยไม่สามารถหารด้วย 23 ลงตัวได้ เช่น trisomy 13, 18, 21, Turner syndrome (45,X), Klinefelter syndrome (47,XXY), Triple X

ตารางที่ 1: Incidence of chromosomal abnormalities in newborn surveys⁽⁶⁾

Type of Abnormality	Number	Approximate Incidence
Sex chromosome aneuploidy (68,159 newborns)		
• Males (43,612 newborns)		
47,XXY	45	1/1,000 male births
47,XYY	45	1/1,000 male births
Other X or Y aneuploidy	32	1/1,350 male births
Total	122	1/360 male births
• Females (24,547 newborns)		
45,X	6	1/4,000 female births
47,XXX	27	1/900 female births
Other X aneuploidy	9	1/2,700 female births
Total	42	1/580 female births
Autosomal aneuploidy (68,159 newborns)		
Trisomy 21	82	1/830
Trisomy 18	9	1/7,500
Trisomy 13	3	1/22,700
Other aneuploidy	2	1/34,000
Total	96	1/700 live births
Structural abnormalities (68,159 newborns)		
• Balanced rearrangements		
Robertsonian	62	1/1,100
Other	77	1/885
• Unbalanced rearrangements		
Robertsonian	5	1/13,600
Other	38	1/1,800
Total	182	1/375 live births
All chromosome abnormalities	442	1/154 live births

syndrome (47,XXX) เป็นต้น ทารกที่มีภาวะนี้สัมพันธ์กับ meiotic nondisjunction ในมารดา (แต่ไม่เสมอไป ส่วนน้อยอาจเกิดจาก meiotic nondisjunction ในบิดาได้) และเสี่ยงมากขึ้นในมารดาที่อายุมาก ความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดของการตั้งครรภ์คือ Trisomy 16 แต่ทารกในครรภ์ที่มี trisomy 16 จะแท้งไปทั้งหมด และไม่มีชีวิตรอดจนครบกำหนดคลอด ดังนั้น Trisomy 21 หรือ Down syndrome จึงเป็นความผิดปกติของโครโมโซมที่พบบ่อยที่สุดในทารกเกิดมีชีพ

2.2 Polyploidy คือภาวะที่มีแท่งโครโมโซมเกินแบบที่หารด้วย 23 (haploid) ลงตัว เช่น triploidy (69,XXX), tetraploidy (92,XXYY) ส่วนใหญ่ทารกในครรภ์ที่มี polyploidy ไม่สามารถมีชีวิตอยู่ได้จะแท้งไปหรือตายคลอด ส่วนน้อยที่อยู่ในครรภ์จนคลอดซึ่งกลุ่มนี้ทารกมักเป็น mosaic polyploidy

ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจโครโมโซม

- child with multiple congenital anomalies (major anomalies ≥ 2)
- child with mental retardation or developmental delay of unknown origin
- child with clinically diagnosed chromosomal disorder e.g. Down syndrome, trisomy 18
- child with ambiguous genitalia
- female with short stature or delayed puberty
- stillbirth with unknown cause
- fetus of a pregnant woman with advanced maternal age (≥ 35 years old at the time of delivery)
- fetus of a woman with previous pregnancy diagnosed with chromosomal disorder
- first-degree relative with a known or suspected structural chromosome abnormality
- couple with multiple unexplained spontaneous abortions or infertility problems
- patient with hematological malignant neoplasm e.g. leukemia

ตัวอย่างความผิดปกติของโครโมโซมที่พบบ่อย

กลุ่มอาการดาวน์ (Down Syndrome) ^(5,7-8)

รายงานครั้งแรกโดย Dr.Langdon Down เมื่อปี ค.ศ.1866 อุบัติการณ์พบได้ประมาณ 1:700-800 ของทารกเกิดมีชีพ เป็นความผิดปกติของโครโมโซมที่พบได้บ่อยที่สุดในทารกเกิดมีชีพ

ลักษณะของเด็กกลุ่มอาการดาวน์ ได้แก่ hypotonia (100%), brachycephaly, upslanting palpebral fissure, depressed nasal bridge, low-set ears, loose folds in posterior neck, protruding tongue, clinodactyly of 5th finger(50%), hypoplasia of midphalanx of 5th finger, simian crease (50%), wide gap between 1st and 2nd toes, congenital heart disease (40-50%), hypothyroidism (15%), eye problems (50-60%), hearing problem (50-60%), gastrointestinal abnormalities (15%)

การตรวจโครโมโซมพบความผิดปกติได้ 3 แบบคือ

1. Trisomy 21 (47,XX or XY,+21) พบประมาณร้อยละ 95 ของเด็กกลุ่มอาการดาวน์ทั้งหมด
2. Robertsonian translocation พบประมาณร้อยละ 4 ผลโครโมโซมจะออกมาในรูปแบบใดแบบหนึ่งต่อไปนี้ 46,XX or XY,der(13;21 or 14;21 or 15;21 or 21;21),+21
3. Mosaic trisomy 21 พบประมาณร้อยละ 1 ของเด็กกลุ่มอาการดาวน์ทั้งหมด ซึ่งเด็กกลุ่มนี้ ระดับ IQ อาจดีกว่าในสองกลุ่มแรกขึ้นกับเปอร์เซ็นต์ของเซลล์ปกติที่มีในตัว

ถ้าเด็กกลุ่มอาการดาวน์ตรวจโครโมโซมพบเป็นชนิด Robertsonian translocation ความสำคัญก็คือจำเป็นต้องส่งตรวจโครโมโซมในบิดาและมารดาด้วยเสมอ เพราะบิดาหรือมารดามีโอกาสเป็น Balanced translocation carrier ได้ 1 ใน 3 ถึง 1 ใน 4 ซึ่งถ้าบิดาหรือมารดาเป็น carrier จะมีโอกาสได้ลูกเป็นกลุ่มอาการดาวน์ซ้ำในครรภ์ถัดไปได้ร้อยละ 10-15 ในกรณีที่มารดาเป็น carrier และร้อยละ 5 ถ้าบิดาเป็น carrier แต่ถ้าเด็กกลุ่มอาการดาวน์รายนั้นผลโครโมโซมเป็นชนิด trisomy 21 ไม่จำเป็นต้องตรวจโครโมโซมใน

บิดาและมารดา ซึ่งกรณีที่มีลูกเป็นกลุ่มอาการดาวน์ชนิด trisomy 21 แล้วหนึ่งคน อัตราเสี่ยงที่จะมีลูกเป็นกลุ่มอาการดาวน์อีกในครรภ์ถัดไปคือร้อยละ 1 บวกกับอัตราเสี่ยงการได้ลูกเป็นกลุ่มอาการดาวน์ที่มารดาตั้งครรภ์ขณะอายุนั้น ตัวอย่างเช่น มารดาที่มีลูกเป็นกลุ่มอาการดาวน์แล้วหนึ่งคน จะตั้งครรภ์ใหม่ที่อายุ 45 ปี ซึ่งมีโอกาสได้ลูกเป็นกลุ่มอาการดาวน์ที่อายุ 45 ปีเท่ากับ 1 ใน 25 ดังนั้นมารดาอายุนี้อัตราเสี่ยงที่จะมีลูกเป็นกลุ่มอาการดาวน์อีกในครรภ์ถัดไปเท่ากับร้อยละ 1 บวก 1 ใน 25 ซึ่งบวกกันเท่ากับร้อยละ 5 เป็นต้น

การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดที่ noninvasive ทำได้โดย การตรวจเลือดมารดาที่เรียกว่า maternal serum screening โดยมีการตรวจสองช่วง คือใน first trimester ที่อายุครรภ์ 9-12 สัปดาห์ จะตรวจ β -hCG และ PAPP-A จากเลือดมารดาพร้อมกับตรวจอัลตราซาวด์ดูความหนาของเนื้อหลังคอ (nuchal translucency) และใน second trimester ที่อายุครรภ์ 16-20 สัปดาห์ จะตรวจเลือดมารดาที่เรียกว่า quad screen หาสาร AFP, estriol, β -hCG และ Inhibin-A ร่วมกับการอัลตราซาวด์ดู nuchal thickening โดยถ้าเด็กในครรภ์เป็นกลุ่มอาการดาวน์จะพบความหนาของเนื้อหลังคอเพิ่มขึ้นกว่าปกติ และ $AFP \downarrow$, estriol $\downarrow$, β -hCG $\uparrow$ และ Inhibin-A $\uparrow$ ในต่างประเทศพบว่าการใช้ข้อมูลการตรวจรวมกันของ first trimester และ quad screen ใน second trimester ร่วมกับอัลตราซาวด์ สามารถตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ที่เป็นกลุ่มอาการดาวน์ได้สูง โดยมี sensitivity ถึงร้อยละ 88-95 และ false-positive rate ร้อยละ 5

การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดที่ invasive ได้แก่ การเจาะเนื้อรก (chorionic villus sampling) ที่อายุครรภ์ 10-11 สัปดาห์ และการเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) ที่อายุครรภ์ 16-20 สัปดาห์ ซึ่งทั้งสองวิธีนี้จะมีความเสี่ยงต่อการแท้ง การติดเชื้อ และการตกเลือดได้ 1 ใน 200-300 ซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องบอกบิดาและมารดาก่อนเสมอ เมื่อได้เซลล์จากเนื้อรกหรือเซลล์ในน้ำคร่ำ สามารถนำมาตรวจด้วยวิธีการตรวจโครโมโซม หรือนำมาตรวจ interphase FISH (fluorescent in situ hybridization) ซึ่งสามารถได้ผลที่รวดเร็วและยังสามารถตรวจหา trisomy 13, 18, 21 และดูโครโมโซมเพศ X และ Y ได้อีกด้วย

การดูแลรักษาคนไข้โรคนี้จะเน้นการตรวจหาความผิดปกติที่พบได้ในโรคนี้และให้การรักษาไปตามระบบ เช่น การดูแลรักษาโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด การรักษาภาวะไทรอยด์บกพร่อง เป็นต้น ร่วมกับการฝึกกระตุ้นพัฒนาการตั้งแต่อายุ 1-2 เดือน (early stimulation) โดยทั่วไป IQ เฉลี่ยประมาณ 25-50 กุมารแพทย์สามารถให้การดูแลรักษาเด็กกลุ่มอาการดาวน์ โดยปรับจาก guideline ที่แนะนำโดย American Academy of Pediatrics ในปี 2001 เรื่อง Health supervision for children with Down syndrome⁽⁹⁾ นอกจากนี้ควรให้คำแนะนำทางพันธุศาสตร์แก่บิดาและมารดา รวมถึงการวางแผนครอบครัวที่เหมาะสม ให้ทางเลือกการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดในครรภ์ถัดไป

กลุ่มอาการ Trisomy 13 (Patau syndrome หรือ D1 trisomy syndrome)^(5,7-8)

อุบัติการณ์พบได้ประมาณ 1:5,000-10,000 ของทารกเกิดมีชีพ เด็กกลุ่มนี้จะมีหน้าตาที่ค่อนข้างจำเพาะ ได้แก่ microphthalmia (60-70%), holoprosencephaly (60%), microcephaly, bulbous nose, cleft lip/palate (60-70%), cutis aplasia at scalp (15%), congenital heart defect (80%), postaxial polydactyly (60-70%), omphalocele, clenched hand, rocker-bottom feet, severe to profound mental retardation, seizures, deafness

อายุเฉลี่ยของทารกกลุ่มนี้ประมาณ 7 วัน และมีเพียงร้อยละ 5-10 เท่านั้นที่มีอายุเกิน 1 ปี ส่วนใหญ่มักเสียชีวิตจาก central apnea และโรคหัวใจ ถ้าทารกมีชีวิตรอดเกิน 1 ปีจะมีปัญญาอ่อนรุนแรงมาก พูดไม่ได้และช่วยเหลือตนเองไม่ได้

การตรวจโครโมโซมพบความผิดปกติได้ 3 แบบคือ

1. Trisomy 13 (47,XX or XY,+13) พบประมาณร้อยละ 75 ของเด็กกลุ่มนี้ทั้งหมด อัตราเสี่ยงที่จะมีลูกเป็น trisomy อีกในครรภ์ถัดไปคือร้อยละ 0.5-1
2. Translocation พบประมาณร้อยละ 20 ซึ่งทารกกลุ่มนี้จำเป็นต้องแนะนำตรวจโครโมโซมใน บิดา และมารดาเพื่อดูว่าบิดาหรือมารดาเป็น balanced translocation carrier หรือไม่ ซึ่งพบ ได้ร้อยละ 5 ของทารกกลุ่มนี้ การจะบอกอัตราการเสี่ยงซ้ำในครรภ์ถัดไปขึ้นกับผลการตรวจโครโมโซมในบิดาและมารดาว่าเป็น carrier หรือไม่

3. Mosaic trisomy 13 พบประมาณร้อยละ 5 ของเด็กกลุ่มนี้ทั้งหมด
การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดที่ invasive ได้แก่ การเจาะเนื้อรก (chorionic villus sampling) ที่อายุครรภ์ 10-11 สัปดาห์ และการเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) ที่อายุครรภ์ 16-20 สัปดาห์ ซึ่งทั้งสองวิธีนี้จะมีความเสี่ยงต่อการแท้ง การติดเชื้อ และการตกเลือดได้ 1 ใน 200-300 ซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องบอกบิดาและมารดาก่อนเสมอ
กลุ่มอาการ Trisomy 18 (Edward syndrome หรือ E1 trisomy syndrome) ^(5,7-8)

อุบัติการณ์พบได้ประมาณ 1:3,000-8,000 ของทารกเกิดมีชีพ พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายถึง 3:1 เด็กกลุ่มนี้จะมีหน้าตาที่ค่อนข้างจำเพาะ ได้แก่ SGA, microcephaly, prominent occiput, micrognathia, short sternum, congenital heart defect (80-90%), clenched hand, rocker-bottom feet, nail hypoplasia, dorsiflexed short hallux, severe to profound mental retardation (รูปภาพที่ 6)

อายุเฉลี่ยของทารกกลุ่มนี้ประมาณ 4 วัน และมีเพียงร้อยละ 5 เท่านั้นที่มีอายุเกิน 1 ปี ส่วนใหญ่มักเสียชีวิตจาก central apnea และโรคหัวใจ



รูปภาพที่ 6: แสดงภาพผู้ป่วย Trisomy 18 ซึ่งมีลักษณะหน้าที่จำเพาะ micrognathia, prominent occiput, clenched hand, rocker-bottom feet, short sternum

การตรวจโครโมโซมพบความผิดปกติได้ 3 แบบคือ

1. Trisomy 18 (47,XX or XY,+18) พบประมาณร้อยละ 90 ของเด็กกลุ่มนี้ทั้งหมด อัตราเสี่ยงที่จะมีลูกเป็น trisomy อีกในครรภ์ถัดไปคือร้อยละ 0.55
 2. Translocation และอื่นๆ พบได้น้อยมาก ซึ่งทารกกลุ่มนี้จำเป็นต้องแนะนำตรวจโครโมโซมในบิดาและมารดาเพื่อดูว่าบิดาหรือมารดาเป็น balanced translocation carrier หรือไม่ การจะบอกอัตราเสี่ยงซ้ำในครรภ์ถัดไปขึ้นกับผลการตรวจโครโมโซมในบิดาและมารดาว่าเป็น carrier หรือไม่
 3. Mosaic trisomy 18 และอื่นๆ พบประมาณร้อยละ 10 ของเด็กกลุ่มนี้ทั้งหมด
- การวินิจฉัยก่อนคลอดทำได้โดยการตรวจเลือดมารดาที่เรียกว่า maternal serum screening หาสาร AFP, estriol, และ β -hCG ใน second trimester ร่วมกับการอัลตราซาวด์ดูความผิดปกติของร่างกายและหัวใจ โดยจะพบ AFP↓, estriol↓, และ β -hCG↓ โดยในต่างประเทศพบว่าสามารถตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดของทารกในครรภ์ด้วยวิธีเจาะเลือดมารดาและการอัลตราซาวด์ได้ถึงร้อยละ 80 นอกจากนี้การตรวจด้วยวิธี Chorionic villus sampling และ Amniocentesis ก็เป็นวิธีวินิจฉัยก่อนคลอดที่ดีเช่นเดียวกัน



รูปภาพที่ 7: แสดงภาพผู้ป่วย Turner syndrome ซึ่งมีลักษณะหน้าตาที่จำเพาะ webbed neck, swelling at dorsum of hands and feet

กลุ่มอาการเทอร์เนอร์ (Turner Syndrome)^(5,7-8)

อุบัติการณ์พบได้ประมาณ 1:2,000-5,000 ของทารกเพศหญิงเกิดมีชีวิต ส่วนใหญ่ของทารกในครรภ์มักแท้งไปเองได้สูงถึงร้อยละ 99 โครโมโซมที่ผิดปกติพบเป็นชนิด 45,X ประมาณร้อยละ 50-60 ที่เหลือพบเป็นความผิดปกติแบบอื่นๆ เช่น mosaic 45,X/46,XX หรือ 45,X/46,XY เป็นต้น

ลักษณะของเด็กที่เป็นกลุ่มอาการเทอร์เนอร์ มีได้หลากหลายมากตั้งแต่ผิดปกติอย่างชัดเจนตั้งแต่หลังคลอดไปจนถึงดูเหมือนเด็กผู้หญิงปกติแล้วมาพบแพทย์ด้วยเรื่อง delayed puberty ลักษณะภายนอกที่สำคัญได้แก่ webbed neck, lymphedema at dorsum of hands and feet, short stature, ptosis, broad-shield chest, short of 4th and 5th metacarpal and metatarsal bones, coarctation of aorta และ bicuspid aortic valve (30-50%), horseshoe kidney, delayed puberty, infertility, recurrent otitis media (60%), sensorineural hearing loss, autoimmune thyroiditis พบว่า 1/3 ของคนไข้ถูกวินิจฉัยในช่วง neonatal period อีก 1/3 ถูกวินิจฉัยในช่วงวัยเด็ก และอีก 1/3 ถูกวินิจฉัยตอนเป็นผู้ใหญ่ (รูปภาพที่ 7)

การดูแลรักษาคนไข้โรคนี้จะเน้นการตรวจหาความผิดปกติที่พบได้ในโรคนี้ไปตามระบบ⁽¹⁰⁾ เช่น echocardiography, ultrasound kidneys ส่งปรึกษา endocrinologist ในแง่การรักษาด้วย estrogen replacement therapy เพื่อให้เข้า puberty การตรวจ thyroid function test ทุกปีหลังอายุ 4 ปีเนื่องจากเกิด autoimmune thyroiditis ได้ การส่งตรวจ hearing test นอกจากนี้ในเด็กที่เป็นกลุ่มอาการเทอร์เนอร์ชนิดที่มีโครโมโซม Y อยู่ในตัว เช่น mosaic 45,X/46,XY จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด gonadoblastoma ได้ตั้งนั้นอาจต้องพิจารณาถึงประโยชน์จากการทำ gonadectomy และคุยกับบิดามารดาของเด็กต่อไป

กลุ่มอาการไคลน์เฟลเตอร์ (Klinefelter Syndrome)^(5,7)

อุบัติการณ์พบได้ประมาณ 1:500-1,000 ของทารกเพศชายเกิดมีชีวิต ส่วนใหญ่ของคนไข้กลุ่มนี้เป็นการตรวจพบโดยบังเอิญจากการเจาะน้ำคร่ำตรวจในหญิงตั้งครรภ์ที่อายุมาก อีกส่วนหนึ่งมาตรวจพบตอนเป็นผู้ใหญ่เนื่องจากมีปัญหา infertility ทารกที่เกิดมามีรูปร่างหน้าตาที่ปกติ ส่วนหนึ่งอาจมีลักษณะสูงผอม แขนขายาว เมื่อเข้าสู่วัยรุ่นอาจมีเต้านมโตได้ (transient gynecomastia) การเข้าสู่วัยรุ่นตามอายุปกติ แต่มีลักษณะ hypogonadism ซึ่งมีการสร้าง testosterone จากอวัยวะได้น้อยกว่าปกติ ทำให้ลักษณะภายนอกของวัยรุ่นชายไม่ว่าการขึ้นของขน เสียงแตกหนุ่ม และการกระจายตัวของไขมันนั้นน้อยกว่าวัยรุ่นชายวัยเดียวกัน นอกจากนี้ยังมีขนาดอวัยวะเล็กกว่าปกติ (hypogonitalism) มักเป็นหมัน (infertility) อาจมีปัญหาการเรียน พบว่า IQ ต่ำกว่าพี่น้อง 10-15 จุด IQ เฉลี่ยประมาณ 85-90

การตรวจโครโมโซมพบเป็นชนิด 47,XXY ประมาณร้อยละ 85 ที่เหลือพบเป็นความผิดปกติแบบอื่นๆ เช่น mosaicism (46,XY/47,XXY)

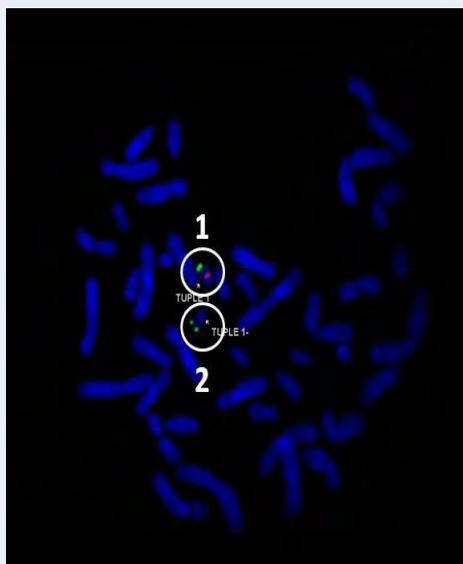
Microdeletion Syndromes (Contiguous Gene Syndromes)

เป็นการแห้วหายของโครโมโซมเพียงเล็กน้อยในระดับที่ไม่สามารถตรวจพบด้วยการตรวจโครโมโซมวิธีธรรมดา (ขนาดเล็กกว่า 3-5 million base pairs of DNA) จำเป็นต้องใช้เทคนิคพิเศษที่เรียกว่า **FISH (fluorescent in situ hybridization)** ในการตรวจวินิจฉัยโรค FISH ถือว่าเป็นวิธีการตรวจแบบ Molecular cytogenetics วิธีหนึ่งเพื่อตรวจหา small chromosomal rearrangement⁽³⁾ โดยเป็นการนำ probe ที่มีสารเรืองแสงติดอยู่และสามารถจับจำเพาะกับโครโมโซมในตำแหน่งที่สนใจ แล้วนำ probe นั้นมา hybridize กับโครโมโซมที่อยู่ในเซลล์ที่ได้จากผู้ป่วย เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาวที่ได้จากการเจาะเลือดผู้ป่วย ซึ่งการ hybridize เกิดขึ้นบนสไลด์ หลังจากนั้นนำมาดูโดยใช้กล้องจุลทรรศน์พิเศษ เพื่อดูว่า probe ที่มีสารเรืองแสงติดอยู่นั้นอยู่ครบคู่หรือไม่ (รูปภาพที่ 8) ดังนั้นคนไข้โรคกลุ่มนี้ถ้าส่งตรวจโครโมโซมธรรมดาจะได้ผลปกติ โรคกลุ่มนี้ไม่ได้จัดอยู่ใน chromosomal disorders แต่จะขอนำมาพูดในที่นี้คร่าวๆ เนื่องจากโรคในกลุ่มนี้มีความสำคัญและเป็นที่รู้จักมากขึ้นสำหรับแพทย์และกุมารแพทย์ทั่วไป ตัวอย่างโรคที่พบบ่อยในกลุ่ม Microdeletion syndromes ได้แก่

22q11.2 DELETION SYNDROME

(Velocardiofacial syndrome (VCFS), or DiGeorge syndrome)

มีอุบัติการณ์ประมาณ 1:4,000 ของทารกเกิดมีชีวิต เกิดจากการแห้วหายของโครโมโซม 22q11 ลักษณะสำคัญได้แก่ dysmorphic facies, congenital heart defects (75%) โดยเฉพาะ conotruncal heart disease, developmental delay (68%), IQ เฉลี่ยประมาณ 70-90, velopharyngeal insufficiency (32%) or cleft palate (9%), hypocalcemia (60%) และ T-cell defect



รูปภาพที่ 8: แสดงภาพถ่ายการตรวจ FISH ในคนไข้ที่เป็น 22q11.2 deletion syndrome จากภาพวงกลมหมายเลข 1 มี probe ที่มีสารเรืองแสงสีแดงติดอยู่ที่จับจำเพาะกับตำแหน่ง 22q11 แต่วงกลมหมายเลข 2 ไม่มี probe ที่มีสารเรืองแสงสีแดง แสดงว่าผู้ป่วยมีการแห้วหายไปของโครโมโซมตำแหน่ง 22q11.2 (Courtesy of Siriraj Central Cytogenetic Laboratory, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University)

จากสถิติพบว่าร้อยละ 6 ของบิดาหรือมารดาของผู้ป่วยโรคนี้จะมี 22q11.2 deletion ด้วยแต่อาจมีอาการแสดงที่น้อยมาก จึงเป็นข้อแนะนำว่าควรส่งตรวจ FISH analysis ในบิดาและมารดาของผู้ป่วยโรคนี้ด้วยเสมอ ถ้าพบว่าบิดาหรือมารดาคนใดคนหนึ่งมี 22q11.2 deletion ด้วย โอกาสเกิดซ้ำในครรภ์ถัดไปจะเป็นร้อยละ 50 ในทุกๆการตั้งครรภ์

PRADER-WILLI SYNDROME (PWS)

มีอุบัติการณ์ประมาณ 1:10,000-1:15,000 ของทารกเกิดมีชีพ ส่วนใหญ่ร้อยละ 75 เกิดจากการแห้วหายของโครโมโซม 15q11-13 แทนที่ได้มาจากบิดา อีกร้อยละ 20 เกิดจากที่ได้แท่งโครโมโซมคู่ที่ 15 มาจากมารดาทั้งสองแท่ง (maternal uniparental disomy) และประมาณน้อยกว่าร้อยละ 5 เกิดจาก mutation ของ imprinting center

ลักษณะสำคัญได้แก่ hypotonia, hypopigmentation of skin and hair, feeding difficulties น้ำหนักขึ้นน้อยในช่วงสองปีแรกของชีวิต หลังจากนั้นจะมีน้ำหนักขึ้นอย่างรวดเร็วจนเกิด severe or morbid obesity ตามมา มีปัญหาพฤติกรรมในการกินคือไม่สามารถควบคุมการกินได้ IQ เฉลี่ยประมาณ 60 นอกจากนี้ผู้ป่วยมีลักษณะหน้าตาที่จำเพาะ เช่น almond-shaped eyes, small hands and feet (micromelia), tapering fingers, small genitalia, short stature และ truncal obesity

ANGELMAN SYNDROME (AS)

มีอุบัติการณ์ประมาณ 1:12,000-1:40,000 ของทารกเกิดมีชีพ ส่วนใหญ่เกิดจากการแห้วหายของโครโมโซม 15q11-13 ตำแหน่งเดียวกับที่แห้วหายในโรค PWS แต่ใน AS เป็นการแห้วหายที่แท่งโครโมโซมที่ได้มาจากมารดา

ลักษณะสำคัญได้แก่ wide-smiling mouth ทำให้ดูคล้าย happy puppet, prominent chin, deep-set eyes, severe mental retardation, profound speech impairment, jerky gait มากกว่าร้อยละ 90 ของคนไข้จะมีชักก่อนอายุ 4 ปี



รูปภาพที่ 9: Phenotypes in patients with Williams syndrome แสดงให้เห็น hypertelorism, puffiness of upper eyelids, full-thick lips, full cheeks

WILLIAMS SYNDROME (WS)

มีอุบัติการณ์ประมาณ 1:7,500 ของทารกเกิดมีชีพ เกิดจากการแห้วหายของโครโมโซม 7q11.23 ลักษณะสำคัญได้แก่ failure to thrive, developmental delay, supravalvular aortic stenosis (75%), renal artery stenosis (40%), infantile hypercalcemia (15%), nephrocalcinosis, diverticulum of bladder หน้าตาที่จำเพาะ ได้แก่ full-thick lips, wide mouth, periorbital fullness, full cheeks (รูปภาพที่ 9)

บรรณานุกรม

1. Korf BR, Sathienkijkanhai A. Introduction to human genetics. In: Robertson D, Williams GH, editors. Clinical and translational science: principles of human research. 1st ed. London: Elsevier. 2009, 265-87.
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2007.
3. Passage E. Color atlas of genetics. New York: Thieme. 2007.
4. Korf BR. Human Genetics and Genomics. 3rd ed. Malden, MA: Blackwell. 2007.
5. Firth HV, Hurst JA. Oxford desk reference: clinical genetics. 1st ed. Oxford: Oxford University Press. 2005.
6. Hsu LYF. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In: Milunsky A, ed. Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention, and treatment. 4th ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press. 1998, 179.
7. Jones KL. Smith's Recognizable Pattern of Human Malformation, 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005.
8. Cassidy SB, Allanson JE, eds. Management of genetic syndromes. 2nd ed. New Jersey: Wiley-Liss. 2005.
9. Committee on genetics, American academy of pediatrics. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics 2001;107(2):442-9.
10. Committee on genetics, American academy of pediatrics. Health supervision for children with Turner syndrome. Pediatrics 2003;111(3):692-702.

พันธุศาสตร์ของโรคที่พบบ่อย (Genetics of Common Disorders)

4

กฤษณ วิชาจารย์

บทนำ

โรคเรื้อรังและความพิการแต่กำเนิดเป็นปัญหาสาธารณสุขที่พบบ่อยและสำคัญของประเทศไทยในอันดับต้นๆ เช่นโรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ภาวะหลอดประสาทไม่ปิด ปากแหว่ง/เพดานโหว่ ฯลฯ ซึ่งล้วนแล้วแต่มีสาเหตุมาจากปัจจัยที่หลากหลาย จึงอาจเรียกรวมกลุ่มนี้ได้ว่าโรคพหุปัจจัย (multifactorial หรือ complex disorder) การเกิดโรคประกอบไปด้วยสองปัจจัยหลักได้แก่ ปัจจัยด้านพันธุกรรมซึ่งมียีนที่เกี่ยวข้องมากกว่าหนึ่งยีน และอีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญคือสิ่งแวดล้อมเช่น อาหาร สารเคมี รังสี ความเครียดพฤติกรรมการใช้ชีวิต การออกกำลังกาย ซึ่งเป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการแสดงออกของยีนนั้นๆ (gene-environment interaction) นอกจากนี้แล้วความซับซ้อนของการแสดงออก อาจไม่ได้ขึ้นกับความสัมพันธ์ระหว่างยีนกับสิ่งแวดล้อมเพียงอย่างเดียว ยังได้รับอิทธิพลจากยีนอื่นอีกหลายๆยีนที่เข้ามาเกี่ยวข้องอีกด้วย (gene-gene interaction)

โรคพหุปัจจัยพบได้บ่อยกว่าโรคยีนเดี่ยว และส่วนใหญ่ให้ผลในการรักษาที่ต่ำกว่า ลักษณะที่สำคัญของโรคพหุปัจจัยคือ ครอบครัวที่มีคนเป็นโรคจะมีโอกาสเสี่ยงเกิดโรคซ้ำ (recurrence risk) สูงกว่าประชากรทั่วไป โดยที่แบบแผนการถ่ายทอดของโรคพหุปัจจัยจะไม่ใช่ไปตามกฎของเมนเดล ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนที่เป็นปัจจัยสัมพันธ์กับการเกิดโรคอาจไม่จำเป็นต้องมีการแสดงออกของโรคเสมอไป และความรุนแรงในการแสดงออกของโรคในแต่ละบุคคลก็จะแตกต่างกันออกไปขึ้นกับอิทธิพลของสิ่งแวดล้อม การกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคพหุปัจจัย อาจเป็นได้ทั้งปัจจัยเสี่ยง หรือปัจจัยป้องกันเช่นเดียวกับปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม ซึ่งเป็นลักษณะที่แตกต่างไปจากโรคยีนเดี่ยว ตัวอย่างโรคพหุปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 1

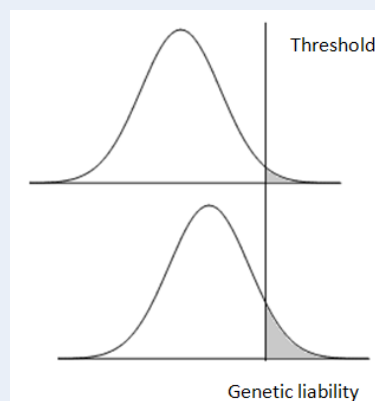
ตารางที่ 1. แสดงตัวอย่างโรคพหุปัจจัย

ความพิการแต่กำเนิด	โรคเรื้อรังในผู้ใหญ่
- ภาวะหลอดประสาทไม่ปิด - ปากแหว่ง/เพดานโหว่ - โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด - โรคข้อสะโพกหลุด - กระเพาะส่วนปลายตีบ (congenital pyloric stenosis)	- โรคเบาหวาน - โรคหลอดเลือดหัวใจ - ความดันโลหิตสูง - โรคหอบหืด - โรคจิตเภท - Alzheimer disease

โรคพหุปัจจัยสามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่มหลักได้แก่ quantitative และ qualitative traits

1. Quantitative trait คือลักษณะที่วัดได้เป็นค่าตัวเลขทั้งทางกายภาพและทางชีวเคมี เช่น ส่วนสูง ความดันโลหิต ระดับสติปัญญา ระดับคอเลสเตอรอลในเลือด เป็นต้น อาจเรียกได้อีกอย่างว่าลักษณะแบบต่อเนื่อง (continuous variation) โรคหรือภาวะที่มียีนเกี่ยวข้องหลายยีน (polygene) ในหลายตำแหน่งยิ่งมากจะยิ่งทำให้การกระจายของโรคมีลักษณะเป็นเส้นโค้งปกติ (normal distribution curve) มากขึ้น อย่างไรก็ตาม ยังมีปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมเข้ามามีอิทธิพลต่อการแสดงออกอีกด้วย ตัวอย่างเช่น ส่วนสูง พบว่าพ่อแม่ที่มีส่วนสูงมากกว่าค่าเฉลี่ยของประชากรทั่วไป มักจะมีลูกที่มีส่วนสูงน้อยกว่าค่าเฉลี่ยของพ่อแม่ แต่มากกว่าค่าเฉลี่ยของประชากร ในทางกลับกันพ่อแม่ที่เตี้ยมักจะมีลูกที่สูงกว่าค่าเฉลี่ยของพ่อแม่ แต่ก็ยังน้อยกว่าประชากรปกติทั่วไป ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า “regression to the mean”¹ ลักษณะแบบต่อเนื่องนี้จะถือว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติเมื่อวัดค่าของลักษณะนั้นๆ ได้แตกต่างจากค่าเฉลี่ยเกินกว่า 2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. Qualitative trait คือลักษณะพหุปัจจัยที่ไม่อาจจำแนกหรือวัดค่าออกมาได้เป็นตัวเลข หรืออาจเรียกว่าลักษณะแบบไม่ต่อเนื่อง (discontinuous variation) ซึ่งโรคส่วนใหญ่มักจะเป็นความพิการแต่กำเนิด เช่น ปากแหว่งเพดานโหว่ ภาวะหลอดประสาทไม่ปิด โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด เป็นต้น ทฤษฎีในการเกิดโรคจะใช้ threshold model คือประชากรที่มีความโน้มเอียงทางพันธุกรรม (genetic liability) สูงกว่า threshold จึงจะเกิดโรค ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1. แสดง threshold model ภาพบน ในประชากรทั่วไปพบว่ากลุ่มที่เกิน threshold (ระบายสีทึบ) คือประชากรที่เสี่ยงเกิดโรค ภาพล่าง ญาติของผู้ที่เป็นโรคมีความโน้มเอียงทางพันธุกรรมมากขึ้น ลักษณะของกราฟจะเลื่อนไปทางขวา ในขณะที่เส้น threshold อยู่ตำแหน่งเดิม ทำให้พื้นที่ใต้กราฟของกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดโรคมียิ่งมากขึ้น

จากสมมติฐานตาม threshold model ทำให้พบข้อสังเกตของลักษณะการถ่ายทอดโรคพหุปัจจัยได้ดังนี้

1. โอกาสเสี่ยงเกิดโรคซ้ำเป็นความเสี่ยงเฉลี่ย ซึ่งแตกต่างกันไปแต่ละครอบครัว
2. โอกาสเสี่ยงเกิดโรคซ้ำในครอบครัวที่มีผู้เป็นโรครุนแรงมาก จะสูงกว่าในครอบครัวที่มีผู้เป็นโรคที่รุนแรงน้อยกว่า ตัวอย่างเช่น ครอบครัวที่มีลูกคนแรกเป็นปากแหว่งเพดานโหว่สองข้าง (bilateral cleft lip and palate) มีโอกาสเสี่ยงที่จะมีลูกคนถัดไปเป็นโรคเช่นเดียวกันสูงกว่าครอบครัวที่มีลูกคนแรกเป็นปากแหว่งข้างเดียว (unilateral cleft lip)
3. โอกาสเสี่ยงเกิดโรคซ้ำในญาติที่มีความใกล้ชิดทางสายเลือดกับผู้เป็นโรค มากกว่าญาติที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดห่างออกไป
4. ถ้าหากมีญาติใกล้ชิดเป็นโรคมกกว่าหนึ่งคนในครอบครัว โอกาสเกิดโรคซ้ำก็จะสูงขึ้นกว่ามีญาติเป็นโรคเพียงคนเดียว
5. โรคที่มีอุบัติการณ์ในประชากรทั่วไปสูง โอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคซ้ำในญาติของผู้ป่วยจะน้อยกว่าในโรคที่มีอุบัติการณ์ต่ำ
6. โรคที่มีอุบัติการณ์แตกต่างกันระหว่างเพศ โอกาสเกิดซ้ำในครอบครัวของผู้ป่วยเพศที่มีอุบัติการณ์น้อยกว่าจะสูงกว่าในเพศตรงข้าม ตัวอย่างเช่น pyloric stenosis พบเพศชายเป็นโรคมกกว่าเพศหญิง ดังนั้นครอบครัวที่มีลูกคนแรกเป็นผู้หญิงที่เป็น pyloric stenosis มีโอกาสที่ลูกคนถัดไปจะเป็นโรคมกกว่าครอบครัวที่มีลูกชายคนแรกเป็นโรค¹

ในบทนี้จะยกตัวอย่างความพิการแต่กำเนิดและโรคเรื้อรังซึ่งเป็นโรคพหุปัจจัยที่พบบ่อยได้แก่ ภาวะหลอดประสาทไม่ปิด ปากแหว่งเพดานโหว่ โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด โรคเบาหวาน

ภาวะหลอดประสาทไม่ปิด (Neural tube defect)

ภาวะหลอดประสาทไม่ปิดเป็นความพิการแต่กำเนิดอย่างรุนแรงที่พบได้บ่อยในมนุษย์ โดยปกติหลอดประสาท (neural tube) จะปิดสนิทภายใน 28 วันหลังจากปฏิสนธิ อุบัติการณ์ของภาวะนี้ทั่วโลกแตกต่างกันไปตามแต่ละเชื้อชาติ ภูมิภาค เศรษฐฐานะ และอายุของมารดา² โดยทั่วไปอยู่ระหว่างประมาณ 1 ถึง 10 ต่อ 1000 การเกิด³ ในหลายประเทศพบว่าอุบัติการณ์และความชุกของโรคลดลงหลังจากมีการรณรงค์เสริมกรดโฟลิก (folic acid) ในอาหารอย่างกว้างขวาง ภาวะหลอดประสาทไม่ปิดแบ่งเป็นสองกลุ่มใหญ่ๆคือ an-encephaly ซึ่งมีความรุนแรงมากที่สุด ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเสียชีวิตภายในไม่กี่วันหลังคลอด และ spina bifida ซึ่งมีความรุนแรงแตกต่างกันออกไปตั้งแต่ spina bifida occulta ซึ่งพบเพียงความผิดปกติของกระดูกสันหลังเท่านั้น ไปจนถึง spina bifida aperta ที่มี meningocele หรือ myelomeningocele ร่วมด้วย⁴

ภาวะหลอดประสาทไม่ปิดส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุ และเชื่อว่าเกิดจากพหุปัจจัย ส่วนน้อยเท่านั้นที่พบสาเหตุที่จำเพาะเช่น amniotic bands sequence สาเหตุจากโรคยีนเดี่ยวเช่น Meckel-Gruber syndrome² โรคความผิดปกติของโครโมโซมเช่น trisomy 13, 18 สารก่อวิรูปได้แก่ carbamazepine, valproic acid, trimethoprim มารดาที่เป็นเบาหวานและควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี หรือขาดสารอาหารเช่น กรดโฟลิก วิตามินบี12 สังกะสี เป็นต้น^{2,5-6}

ปัจจัยด้านพันธุกรรมมีผลต่อการเกิดภาวะหลอดประสาทไม่ปิดโดยมีหลักฐานที่สนับสนุนคือมีคนเป็น

โรคหลายคนในครอบครัว (familial aggregation) ความเสี่ยงเกิดโรคซ้ำในครอบครัว (recurrence risk) อยู่ระหว่างร้อยละ 2 ถึง 5 ซึ่งสูงกว่าประชากรทั่วไป² ปัจจุบันมีการศึกษาถึงยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหลอดประสาทไม่ปิดทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์มากกว่า 200 ยีน⁷⁻⁸ ส่วนใหญ่มุ่งศึกษาถึงยีนที่เกี่ยวข้องกับการเมตาบอลิซึมของกรดโฟลิก โดยเฉพาะยีน *MTHFR* ที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง การกลายพันธุ์ของยีน *MTHFR* ทำให้ระดับการทำงานของเอนไซม์ 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) ลดลง ส่งผลให้ไม่สามารถนำ tetrahydrofolate กลับมาใช้ใหม่และรบกวนกระบวนการเปลี่ยน homocysteine ไปเป็น methionine ความแตกต่างทางพันธุกรรม (genetic variation) ของยีน *MTHFR* ที่พบบ่อยชนิดหนึ่งคือ C677T ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 1 ถึง 20 ของประชากรพบว่าจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดประสาทไม่ปิด⁹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในอดีตเกี่ยวกับปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดภาวะหลอดประสาทไม่ปิด พบว่าระดับกรดโฟลิกในซีรัมที่น้อยกว่า 200 ไมโครกรัมต่อลิตรในหญิงตั้งครรภ์จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดประสาทไม่ปิดในลูก⁴

จากความรู้เรื่องความสัมพันธ์ของระดับกรดโฟลิกในซีรัมของมารดาต่อการเกิดภาวะหลอดประสาทไม่ปิดในลูก ทำให้มีการนำกรดโฟลิกมาใช้ในการป้องกันภาวะหลอดประสาทไม่ปิดอย่างกว้างขวาง พบว่าในหลาย ๆ ประเทศที่มีการผสมกรดโฟลิกในอาหารมีความชุกของภาวะหลอดประสาทไม่ปิดลดลง แต่ในประเทศไทยยังไม่มีข้อกำหนดหรือกฎหมายที่บังคับให้มีการเติมกรดโฟลิกลงในอาหาร การให้กรดโฟลิกเสริมในขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวันในหญิงวัยเจริญพันธุ์ก่อนตั้งครรภ์อย่างน้อย 1 เดือนจนสิ้นสุดไตรมาสแรก (12 สัปดาห์) สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดประสาทไม่ปิดได้ แต่ถ้าหากมีลูกเป็นโรคหนึ่งคนแล้วการป้องกันการเกิดซ้ำแนะนำให้เสริมกรดโฟลิก 4 มิลลิกรัมก่อนตั้งครรภ์อย่างน้อย 3 เดือนจนสิ้นสุดไตรมาสแรก¹⁰

การวินิจฉัยภาวะหลอดประสาทไม่ปิดก่อนคลอด สามารถทำได้โดยการตรวจระดับ alpha-fetoprotein ในซีรัมของมารดา หรือในน้ำคร่ำ แต่ปัจจุบันไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากไม่มีความจำเพาะ การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) สามารถทำได้ในหลายโรงพยาบาล และมีความแม่นยำมากขึ้นโดยเฉพาะ anencephaly สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 13 สัปดาห์ และมากกว่าร้อยละ 90 ของ spina bifida ตรวจพบได้ในไตรมาสที่สอง หากพบความผิดปกติที่รุนแรงเช่น anencephaly สามารถพิจารณายุติการตั้งครรภ์ได้ ส่วนความผิดปกติที่ไม่รุนแรงถึงชีวิต กุมารแพทย์ควรส่งตัวมารดาเพื่อมาคลอดในสถาบันที่มีความพร้อมในการดูแลทารกอย่างต่อเนื่องหลังคลอด ทารกที่คลอดมาและมีภาวะ myelomeningocele ต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษโดยเฉพาะการดูแลหลังคลอดเน้นป้องกันการแตกของถุงหุ้มก้น ป้องกันการติดเชื้อ ปรึกษาศัลยแพทย์ระบบประสาทเพื่อผ่าตัดแก้ไขโดยเร็วที่สุด

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มี myelomeningocele ได้แก่ hydrocephalus, Chiari II malformation, neurogenic bowel/bladder การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ และข้อผิดปกติ ซึ่งรวมถึงเท้าปุก (club foot)¹¹ เป็นต้น ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามพัฒนาการ และดูแลโดยแพทย์สหสาขาวิชา ได้แก่ กุมารแพทย์ทารกแรกเกิด กุมารแพทย์ระบบประสาท กุมารแพทย์สาขาเวชพันธุศาสตร์ กุมารแพทย์โรคระบบทางเดินปัสสาวะ ศัลยแพทย์ระบบประสาท ศัลยแพทย์ระบบทางเดินปัสสาวะ แพทย์ออร์โธปิดิกส์ แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู ฯลฯ สิ่งสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยคือการให้คำแนะนำในการป้องกันการเกิดซ้ำในครรภ์ถัดไป

ปากแหว่งเพดานโหว่ (cleft lip/cleft palate)

ปากแหว่งเพดานโหว่เป็นหนึ่งในความพิการแต่กำเนิดที่พบบ่อย มักพบในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนามากกว่าประเทศที่พัฒนาแล้ว มีความสำคัญต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เพราะไม่เพียงแต่ความเจ็บป่วยทางกายที่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดแก้ไข และฟื้นฟูหลายครั้ง แต่ยังรวมไปถึงภาพลักษณ์ของผู้ป่วยและครอบครัวที่เปิดเผยต่อสังคมทั่วไป จึงส่งผลต่อสภาพจิตใจทั้งของตัวผู้ป่วยเองและครอบครัวเป็นอย่างมาก การเจริญพัฒนาของริมฝีปากเกิดขึ้นตั้งแต่ระยะเอ็มบริโอซึ่งเป็นระยะที่ตัวอ่อนเริ่มมีการสร้างอวัยวะ ช่วงที่ตัวอ่อนอายุได้ประมาณ 4-8 สัปดาห์หลังปฏิสนธิจะเริ่มมีการพัฒนาของใบหน้าโดยเฉพาะช่องปากและจมูกอย่างรวดเร็ว เนื้อเยื่อส่วน frontonasal prominence ที่อยู่บริเวณกึ่งกลางซึ่งประกอบด้วยส่วนย่อยคือ medial และ lateral nasal process ซึ่งจะเจริญไปเป็นจมูกและ philtrum ส่วน maxillary process บริเวณด้านข้างทั้ง 2 ข้างจะเจริญเป็นส่วนบนของแก้มและส่วนใหญ่ของริมฝีปากบน ในขณะที่ริมฝีปากล่างและแก้มส่วนล่างจะเจริญมาจาก mandibular process ทั้ง 2 ข้าง การเจริญของเพดานปากจะเกิดช้ากว่าเล็กน้อยโดยมีต้นกำเนิดมาจาก primary palate หรือ median palatine process ที่อยู่ในแนวกึ่งกลาง และ secondary palate ซึ่งเกิดจาก lateral palatine process ทั้ง 2 ข้างซึ่งจะยื่นมาบรรจบกันในแนวกึ่งกลางและเชื่อมต่อกับ nasal septum และส่วนหลังของ primary palate เกิดเป็นทั้งส่วนของเพดานแข็งและเพดานอ่อน การเจริญของเพดานปากจะเริ่มขึ้นประมาณปลายสัปดาห์ที่ 5 จนถึงสัปดาห์ที่ 12 โดยเฉพาะช่วงสัปดาห์ที่ 6-9 จะเป็นช่วงที่สำคัญที่สุด¹²⁻¹³ ปากแหว่งเกิดจากการที่ medial nasal process ไม่สามารถเชื่อมต่อกับ maxillary process อาจเกิดเพียงข้างเดียวหรือทั้ง 2 ข้างก็ได้ ถ้าหากมีปากแหว่งทั้งสองข้างจะพบ intermaxillary segment ยื่นออกมาทางด้านหน้า ปากแหว่งตรงกึ่งกลางพบได้น้อยมากเกิดจาก medial nasal process ไม่เชื่อมกันตรงกึ่งกลาง ส่วนเพดานโหว่เกิดจากการไม่เชื่อมกันของ lateral palatine process อาจเกิดเฉพาะเพดานอ่อนหรือทั้งเพดานอ่อนและเพดานแข็งก็ได้ ปากแหว่งเพดานโหว่มีความรุนแรงได้หลายระดับ อาจพบปากแหว่ง หรือเพดานโหว่เพียงอย่างเดียวอย่างหนึ่ง หรือพบร่วมกัน อาจเป็นข้างเดียว (unilateral) หรือ 2 ข้าง (bilateral) ก็ได้ ปากแหว่งแบ่งเป็นปากแหว่งสมบูรณ์ (complete cleft lip) รอยแหว่งจะต่อเนื่องถึงจมูก หรือปากแหว่งไม่สมบูรณ์ (incomplete cleft lip) รอยแหว่งอยู่เฉพาะริมฝีปาก ส่วนเพดานโหว่แบ่งเป็นเพดานโหว่ชนิดสมบูรณ์ (complete cleft palate) รอยแหว่งเกิดทั้งเพดานแข็งและเพดานอ่อน เพดานโหว่ชนิดไม่สมบูรณ์ (incomplete cleft palate) ส่วนใหญ่รอยแหว่งจะเกิดเฉพาะเพดานอ่อน¹⁴

ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลกพบว่า ปากแหว่งทั้งที่มีและไม่มีเพดานโหว่ร่วมด้วยโดยเฉลี่ยพบอุบัติการณ์ประมาณ 1 ต่อ 700 การเกิดมีชีพ¹⁵ ในประเทศไทยบวรศิลป์และคณะเคยทำการศึกษาอุบัติการณ์ของปากแหว่งเพดานโหว่ใน 6 จังหวัดของประเทศไทยพบเฉลี่ย 1.62 ต่อ 1,000 การเกิดมีชีพ¹⁶ ผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่มักเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิงระหว่างร้อยละ 60 ถึง 80 ในขณะที่เพดานโหว่เพียงอย่างเดียวพบในเพศหญิงมากกว่า ปากแหว่งที่เป็นข้างเดียวหรือ unilateral cleft lip พบเป็นข้างซ้ายมากกว่าข้างขวา¹⁷

สาเหตุส่วนใหญ่ของปากแหว่งเพดานโหว่มักจะเกิดขึ้นเองไม่เป็นส่วนหนึ่งของกลุ่มอาการ (isolated or non-syndromic cleft lip/palate) มีเพียงส่วนน้อยที่พบเป็นส่วนหนึ่งของกลุ่มอาการ (syndromic cleft lip-palate) ปัจจัยที่ทำให้เกิดปากแหว่งเพดานโหว่มีทั้งปัจจัยด้านพันธุกรรมซึ่งมียีนที่เกี่ยวข้องมากมาย เช่น *TGFA*, *TGFB3*, *IRF6*, *MSX1*, *MTHFR* เป็นต้น¹⁸ และอิทธิพลจากสิ่งแวดล้อมซึ่งส่งผลต่อการแสดงออกของ

ยีน ได้แก่ มารดาสูบบุหรี่ หรือดื่มแอลกอฮอล์ ภาวะที่มารดามีอุณหภูมิร่างกายสูงระหว่างตั้งครรภ์ ภาวะขาดสารอาหารบางชนิดเช่นวิตามินกรดโฟลิก สังกะสี วิตามินบี6 ยาที่มารดาใช้ระหว่างตั้งครรภ์ เช่น ยาเสพติด ยารักษาสิวที่มีส่วนประกอบของ retinoid ยาชักเช่น phenytoin, phenobarbital, benzodiazepine หรือยาเคมีบำบัด methotrexate เป็นต้น¹⁹⁻²²

การดูแลผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ไม่ได้สิ้นสุดแค่การผ่าตัดแก้ไข ผู้ดูแลไม่สามารถทำได้เพียงสาขาวิชาชีพใดเพียงวิชาชีพเดียวเท่านั้น จำเป็นต้องมีทีมสหสาขาวิชาชีพ ประกอบด้วยแพทย์เฉพาะทางเช่น กุมารแพทย์ แพทย์เวชพันธุศาสตร์ ศัลยแพทย์ตกแต่ง แพทย์โสตศอนาสิก จิตแพทย์ แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู นอกเหนือจากแพทย์แล้ว ยังต้องอาศัยความร่วมมือจากทีมสหสาขาวิชาอื่นๆ ได้แก่ ทันตแพทย์จัดฟัน พยาบาล นักอรรถบำบัด นักสังคมสงเคราะห์ เป็นต้น การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องติดตามอย่างต่อเนื่องในระยะยาว สิ่งสำคัญในการดูแลผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่คือ การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ โดยเฉพาะโอกาสเกิดซ้ำในบุตรคนถัดไป ครอบครัวควรได้รับข้อมูลและคำแนะนำที่เหมาะสม เพื่อวางแผนครอบครัว เตรียมพร้อมสำหรับโอกาสเสี่ยงที่จะมีบุตรปากแหว่งเพดานโหว่เกิดขึ้นอีก โอกาสเสี่ยงเกิดโรคซ้ำดังแสดงในตารางที่ 2²²

ตารางที่ 2 แสดงโอกาสเสี่ยงเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ หรือเพดานโหว่เพียงอย่างเดียวซ้ำในครอบครัว คัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิงที่ 32

ความสัมพันธ์	ร้อยละของโอกาสเสี่ยงเกิดซ้ำ
ปากแหว่งที่พบหรือไม่พบร่วมกับเพดานโหว่	
• ลูกคนแรกเป็นปากแหว่งข้างเดียว	2-3
• ลูกคนแรกเป็นปากแหว่งเพดานโหว่ข้างเดียว	4
• ลูกคนแรกเป็นปากแหว่งเพดานโหว่ 2 ข้าง	5-6
• มีลูกเป็นปากแหว่งเพดานโหว่ 2 คน	10
• พ่อหรือแม่ที่เป็นปากแหว่งเพดานโหว่ และมีลูกคนแรกเป็นปากแหว่งเพดานโหว่ด้วย	10
• พ่อหรือแม่เป็นปากแหว่งเพดานโหว่	4
เพดานโหว่เพียงอย่างเดียว	
• ลูกคนแรกเป็นเพดานโหว่	2-3
• พ่อหรือแม่เป็นเพดานโหว่	4

โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด Congenital heart diseases

โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดเป็นความพิการแต่กำเนิดที่พบบ่อยที่สุดและเป็นสาเหตุอันดับต้นๆ ของการเสียชีวิตในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดแบ่งได้เป็นสองกลุ่ม กลุ่มที่เป็นส่วนหนึ่งของกลุ่มอาการ หรือ syndromic congenital heart disease และกลุ่มที่พบเพียงความผิดปกติของหัวใจเพียงอย่างเดียวหรือ non-syndromic congenital heart disease ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมที่ทำให้เกิดโรคหัวใจพิการแต่

กำเนิด เช่น การติดเชื้อหัดเยอรมันตั้งแต่ในครรภ์ทำให้เกิด patent ductus arteriosus มารดาได้รับสารก่อวิรูปเช่น lithium ทำให้เกิด Ebstein's anomaly มารดาได้รับยาหรือสารที่เป็นอนุพันธ์ของวิตามินเอ หรือยากันชักเช่น dilantin มารดาที่เป็นเบาหวาน หรือ SLE เป็นต้น ส่วนปัจจัยด้านพันธุกรรมพบว่ามียีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเจริญพัฒนาของหัวใจมากมาย มีรายงานการศึกษาอย่างน้อย 40 ยีนที่เกี่ยวข้องกับความพิการแต่กำเนิดของหัวใจ ซึ่งจะถูกรับแต่งการแสดงออกด้วยปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมดังเช่น *MTHFR* polymorphisms อาจเป็นสาเหตุให้เกิดหัวใจพิการแต่กำเนิด ถ้ามีปัจจัยเสี่ยงอื่นเช่นมารดาที่สูบบุหรี่ ภาวะ hyperhomocysteinemia หรือภาวะขาดสารอาหารบางชนิดเป็นต้น²³ กลไกความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับยีนเหล่านี้ได้แก่ 1) ectomesenchymal tissue migration abnormalities ทำให้เกิดความผิดปกติชนิด conotruncal malformations และความผิดปกติของ aortic arch 2) intracardiac blood flow defects เป็นสาเหตุของความผิดปกติของผนังกันห้องหัวใจ และการอุดตันทางออกของหัวใจทั้งซ้ายและขวา 3) cell death abnormalities เกิดความผิดปกติของผนังกันห้องหัวใจและลิ้นหัวใจ 4) extracellular matrix abnormalities ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของ atrioventricular canal 5) abnormal targeted growth เป็นสาเหตุของ partial หรือ total anomalous pulmonary venous return และ cor triatriatum 6) ความผิดปกติของ situs และ looping เกิดการกลับด้านซ้ายขวาของหัวใจ²⁴ โดยที่ความผิดปกติของหัวใจจาก intracardiac blood flow defects นั้นพบโอกาสเกิดซ้ำสูงกว่าความผิดปกติชนิดอื่นๆ²⁴

โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิด non-syndromic มีโอกาสเสี่ยงเกิดโรคซ้ำในครอบครัวสูงกว่าประชากรทั่วไป ประมาณร้อยละ 2 และยังพบอีกว่ามารดาที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดมีความเสี่ยงที่จะมีลูกเป็นโรคมากกว่าบิดาที่เป็นโรคซึ่งอาจเป็นผลจาก maternal inheritance, imprinting หรือปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมของมารดาระหว่างตั้งครรภ์ แต่ยังคงขาดข้อมูลที่ยืนยันชัดเจน²³

โรคเบาหวาน (Diabetes Mellitus)

โรคเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลิน หรือ type 1 diabetes mellitus เป็นโรคพหุปัจจัยที่พบบ่อยในคน ผิวขาว ส่วนในคนเอเชียพบค่อนข้างน้อย มีปัจจัยทางพันธุกรรมมาเกี่ยวข้องอย่างมาก โอกาสเสี่ยงเกิดเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลินในแฝดไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twins) ประมาณร้อยละ 40 ส่วนแฝดต่างไข่ (dizygotic twins) นั้นพบได้น้อยกว่า โอกาสเกิดซ้ำของโรคเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลินในครอบครัวโดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 7 สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันทำลาย β cell ในตับอ่อนซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ HLA class II ที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางได้แก่ HLA DR และ DQ พบว่าใน heterozygote DR3/DR4 จะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้น ส่วน HLA DQ พบว่าที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 57 หากเป็น aspartic acid (แทนที่จะเป็น alanine, valine หรือ serine) จะเป็นปัจจัยป้องกันทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคลดลง⁴ ในคนเอเชียพบว่ามีความสมดุลกันระหว่าง *DRB1* ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคและ *DQB1* ที่เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดโรค จึงทำให้พบอุบัติการณ์ของเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลินน้อยกว่าคนผิวขาว²⁵

นอกจากปัจจัยทางด้านพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลินแล้ว ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการเกิดภูมิคุ้มกันทำลาย β cell ในตับอ่อน และเกิดภาวะขาดอินซูลินตามมาได้แก่ การติดเชื้อไวรัส เช่น หัดเยอรมัน enterovirus การได้รับ gluten ในเตรต (nitrate) ภาวะขาดวิตามินดี เป็นต้น²⁶

โรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินหรือ type 2 diabetes mellitus เกิดจากการหลั่งหรือการตอบสนองต่ออินซูลินที่ผิดปกติไป พบมากกว่าชนิดพึ่งอินซูลินถึงร้อยละ 90 และพบภาวะนี้สูงขึ้นในเด็กอ้วน เชื่อว่ามีสาเหตุจากพหุปัจจัยเช่นเดียวกับเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลิน ปัจจุบันพบว่ามียีนที่เกี่ยวข้องมากมายเกือบ 40 ยีน ยีนที่มีความสัมพันธ์กับโรคอย่างชัดเจนและมีการศึกษามากมายก่อนหน้านี้คือ *TCF7L2* พบว่าผู้ที่มี polymorphism ของ *TCF7L2* ชนิดที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินนั้น มีความเสี่ยงเกิดโรคมากกว่าคนทั่วไปประมาณ 1.5 ถึง 2.5 เท่า นอกจากนี้ยังมียีนที่เกี่ยวข้องอื่นๆอีกเช่น *PPARG*, *KCNJ11* อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องได้แก่ เพศ พบผู้ป่วยเบาหวานชนิดนี้ในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม เช่น อาหาร การออกกำลังกาย และความอ้วน ก็ล้วนมีส่วนทำให้เกิดโรคเช่นเดียวกัน^{4,27}

สรุป

โรคพหุปัจจัยเป็นโรคที่พบบ่อย และเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในปัจจุบันเนื่องจากเป็นโรคเรื้อรัง โดยมีสาเหตุจากปัจจัยด้านพันธุกรรมร่วมกับสิ่งแวดล้อม ซึ่งอาจจะเป็นปัจจัยป้องกัน หรือปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคก็ได้ โดยที่ความรุนแรงของโรคจะแตกต่างกันออกไป และโอกาสเกิดโรคซ้ำในครอบครัวจะสูงขึ้นเนื่องจากมีปัจจัยด้านพันธุกรรมเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Turnpenny PD, Ellard S. Polygenic and multifactorial inheritance. In: Turnpenny PD, Ellard S, Editors. Emery's Elements of Medical Genetics, 12th ed. London: Churchill Livingstone; 2005, p. 137-46.
2. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. Congenit Anom (Kyoto). 2006; 46(2): 55-67.
3. Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. Dev Disabil Res Rev. 2010; 16(1): 6-15.
4. Nussbaum, RL, McInnes RR, Willard HF. Genetics of Common Disorders with Complex Inheritance. In: Nussbaum, RL, McInnes RR, Willard HF, Editors. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 151-74.
5. Copp AJ, Greene ND. Genetics and development of neural tube defects. J Pathol. 2010; 220(2): 217-30.
6. De Marco P, Merello E, Mascelli S, Capra V. Current perspectives on the genetic causes of neural tube defects. Neurogenetics. 2006; 7(4): 201-21.
7. Bassuk AG, Kibar Z. Genetic basis of neural tube defects. Semin Pediatr Neurol. 2009; 16(3): 101-10.
8. Greene ND, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. Hum Mol Genet. 2009; 18(R2): R113-29.
9. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. Am J Epidemiol. 2000; 151(9): 862-77.
10. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD007950. DOI: 10.1002/14651858. CD007950.pub2.
11. Wichajarn K, Kiatchosakun P, Jirapradittha J, Ratanasiri T, Saksiruwuttho P. Long-term outcome of patients with myelomeningocele in a tertiary care center in northeastern Thailand. Thai J Pediatr. 2016; 55: 42-9.
12. Moore KL, Persaud TVN. The pharyngeal Apparatus. In: Moore KL, Persaud TVN, editors. The Developing Human: Clinical Oriented Embryology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 159-95.
13. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. Nat Rev Genet. 2011; 12(3): 167-78.
14. Muenke M. The pit, the cleft and the web. Nat Genet. 2002; 32(2): 219-20.
15. Mossey P, Castiglia E. Global registry and database on craniofacial anomalies. Geneva: World Health Organization, 2003. p. 85-9.
16. บวรศิลป์ เชาว์รัตน์, ผกาพรรณ เกียรติชูสกุล บรรณารักษ์. คู่มือปฏิบัติการ สาเหตุ การป้องกัน ภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ และความพิการแต่กำเนิดของศีรษะและใบหน้า: ทำความรู้จัก ทราบสาเหตุ ปฏิบัติการ และการป้องกัน. ขอนแก่น: โรงพิมพ์คลังนันทวิทยา; 2554.
17. Fraser FC. The genetics of cleft lip and cleft palate. Am J Hum Genet. 1970; 22(3): 336-52.
18. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. Lancet. 2009; 374(9703): 1773-85.
19. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. Bull World Health Organ. 2004; 82(3): 213-8.
20. Leite IC, Paumgarten FJ, Koifman S. Chemical exposure during pregnancy and oral clefts in newborns. Cad Saude Publica. 2002; 18(1): 17-31.
21. Wehby GL, Murray JC. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. Oral Dis. 2010; 16(1): 11-9.
22. Firth HV, Hurst JA. Cleft lip and palate. In: Firth HV, Hurst JA, editors. Oxford Desk Reference Clinical Genetics. New York: Oxford University Press, 2005. p. 74-7.
23. Wessels MW, Willems PJ. Genetic factors in non-syndromic congenital heart malformations. Clin Genet. 2010; 78(2): 103-23.
24. Huang JB, Liu YL, Sun PW, Lv XD, Du M, Fan XM. Molecular mechanisms of congenital heart disease. Cardiovasc Pathol. 2010; 19(5): e183-93.
25. Park Y, Eisenbarth GS. Genetic susceptibility factors of Type 1 diabetes in Asians. Diabetes Metab Res Rev. 2001; 17(1): 2-11.
26. Akerblom HK, Vaarala O, Hyöty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. Am J Med Genet. 2002; 115(1): 18-29.
27. Imamura M, Maeda S. Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives. Endocr J. 2011; 58(9): 723-39.

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก (Inherited Metabolic Disorders)

5

พรสวรรค์ วสันต์

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกนั้น มีผู้ประเมินไว้ว่ามีหลายร้อยโรคด้วยกัน และเป็นที่ยอมรับว่าอุบัติการณ์ของโรคกลุ่มนี้มักจะน้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการวินิจฉัยโรคทำได้ด้วยความยากลำบาก แพทย์ทั่วไปมักรู้จักค่อนข้างน้อย หรือให้การวินิจฉัยไม่ถูกต้อง ด้วยเหตุผลหลายประการ

- 1). การวินิจฉัยทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากแต่ละโรคพบได้น้อยคือ จัดเป็น rare disease ทำให้แพทย์ไม่ค่อยนึกถึงเมื่อพบผู้ป่วย จนอาการค่อนข้างมาก หรือเมื่อได้แยกโรคที่พบได้บ่อยออกไปแล้ว
- 2). การตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยเฉพาะการตรวจเลือดและปัสสาวะเบื้องต้น มักไม่ค่อยบอกโรคชัดเจน ยกเว้นส่งตรวจพิเศษบางอย่างเช่นการวิเคราะห์กรดอะมิโนในเลือด หรือ กรดอินทรีย์ในปัสสาวะ
- 3). ในทารกแรกเกิดซึ่งมีโอกาสพบโรคกลุ่มนี้ได้บ่อย มักจะมีการตอบสนองต่อ severe overwhelming illness อย่างมีขีดจำกัด หรือแสดงอาการอย่าง nonspecific เช่น poor feeding, lethargy เป็นต้น
- 4). กุมารแพทย์คิดถึงโรคกลุ่มนี้ในบางภาวะเท่านั้นเช่นภาวะปัญญาอ่อน หรือชักที่คุมได้ยาก และมองข้ามอาการแสดงบางอย่างที่อาจเป็นเงื่อนไขสำคัญในการวินิจฉัยโรค

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก ที่เรียกว่า inherited metabolic disorders หรือ inborn errors of metabolism (IEM) เป็นโรคพันธุกรรมกลุ่มหนึ่งที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว ที่มีความผิดปกติของการเรียงลำดับของเบสหรือสายดีเอ็นเอ (DNA) ก่อให้เกิดความผิดปกติของเอนไซม์ receptors, transport proteins, structural proteins หรือส่วนประกอบอื่นของเซลล์แล้วส่งผลให้เกิดความผิดปกติของขบวนการย่อยสลาย (catabolism) หรือขบวนการสังเคราะห์ (anabolism) ของสารอาหาร การเปลี่ยนแปลงที่ระดับดีเอ็นเอ ของโรคกลุ่มนี้อาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่สร้างเอนไซม์ หรือ ยีนที่สร้างสารควบคุมหรือส่งเสริมการทำงานของเอนไซม์ เช่น cofactor การทำงานที่ผิดปกติของเอนไซม์ จะทำให้เกิดการค้างของสารตั้งต้นและการขาดของผลิตภัณฑ์ ส่งผลให้การทำงานของเซลล์ผิดปกติและเกิดอาการทางคลินิกขึ้น⁽¹⁻⁵⁾

อาการและอาการแสดงของโรคทางเมตาบอลิก สามารถเลียนแบบโรคในเด็กได้เกือบทุกโรคโดยทำให้เกิดอาการในระบบเดียวหรือหลายระบบก็ได้ อาการที่พบบ่อยจะเป็นอาการทางระบบประสาท ระบบทางเดิน

อาหารและหัวใจ ผู้ป่วยในกลุ่มโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก จะเริ่มมีอาการครั้งแรกเมื่ออายุใดก็ได้ แม้จะเป็นโรคเดียวกัน ทั้งนี้ขึ้นกับระดับเอนไซม์ที่เหลือและปัจจัยเสริม ถ้าการกลายพันธุ์ (mutation) ทำให้ไม่เหลือเอนไซม์ที่ปกติเลย ผู้ป่วยอาจเกิดอาการเร็วภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังคลอด แต่ถ้าการกลายพันธุ์ทำให้ระดับเอนไซม์ลดลงแต่ยังมีอยู่บ้าง ผู้ป่วยอาจไม่แสดงอาการเลยจนกว่าจะมีปัจจัยมาเสริม อาการและอาการแสดงทางคลินิกในผู้ป่วยพันธุกรรมเมตาบอลิก มีดังนี้

1. Acute metabolic illness^(1-5,8) ผู้ป่วยที่มีอาการป่วยเฉียบพลัน แพทย์ควรวินิจฉัยแยกโรคกลุ่มพันธุกรรมเมตาบอลิก ในกรณีที่ผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกดังต่อไปนี้

1.1 ประวัติและตรวจร่างกาย

1. มีอาการคล้ายภาวะติดเชื้อ (sepsis) โดยอาการเกิดขึ้นหลังคลอดไม่นาน มักเป็นชั่วโมงหรือวัน และมีช่วงเวลาที่ปกติมาก่อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ผลการเพาะเชื้อไม่พบเชื้อใดๆ การที่ผู้ป่วยไม่มีอาการก่อนคลอดและระยะแรกหลังคลอดนั้น เนื่องจากสาร intermediates เหล่านี้มักมีโมเลกุลเล็กสามารถผ่านรกไปสู่มารดาและถูกกำจัดไปได้

2. การเจ็บป่วยเกิดในช่วงอายุอื่น แต่ความรุนแรงของการเจ็บป่วยและผลทางห้องปฏิบัติการ ไม่สัมพันธ์กับสาเหตุ เช่นผู้ป่วยเป็นไข้หวัด แต่หอบมาก ซึม ตรวจเลือดพบ metabolic acidosis with high anion gap เป็นต้น

3. ผู้ป่วยมีอาการหอบ ซึมหรืออาเจียนซ้ำๆ โดยเฉพาะเมื่อมีประวัติเป็นไข้หวัดหรือได้อาหารโปรตีนสูงก่อนเกิดอาการ ในช่วงที่ผู้ป่วยมีอาการเจ็บป่วยจะเป็นช่วงที่ผู้ป่วยได้รับสารอาหารจากการรับประทานไม่เพียงพอ เนื่องจากเบื่ออาหารหรืออาเจียน แต่ร่างกายกลับต้องการพลังงานเพิ่มขึ้นเพื่อกำจัดเชื้อโรค จึงทำให้ร่างกายต้องย่อยสลายเนื้อเยื่อของตนเองเพื่อใช้เป็นพลังงาน เนื้อเยื่อที่นำมาใช้นี้มีทั้งคาร์โบไฮเดรต ไขมันและโปรตีน ดังนั้นเอนไซม์ที่เหลืออยู่ซึ่งทำหน้าที่ได้เพียงพอในภาวะปกติไม่สามารถย่อยสลายสารอาหารเหล่านี้ได้หมดในภาวะวิกฤต จึงทำให้เกิดการสะสมของสารพิษ (toxic metabolites) และเกิดอาการทางคลินิกขึ้น

4. ในขณะเจ็บป่วยผู้ป่วยมีกลิ่นตัวและกลิ่นปัสสาวะผิดปกติ ทั้งนี้เนื่องจากสารที่คั่งใน organic acidopathies หลายโรคระเหยได้ง่าย เช่น ใน isovaleric acidemia มีกลิ่นของถุงเท้าอับเหงื่อ ใน maple syrup urine disease มีกลิ่นคล้ายน้ำตาลไหม้

5. ประวัติครอบครัวที่พบว่าพี่น้องมีอาการคล้ายผู้ป่วย หรือได้ประวัติบิดามารดาเป็นญาติกัน ทั้งนี้เนื่องจากโรคในกลุ่มพันธุกรรมเมตาบอลิก ส่วนมากมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive)

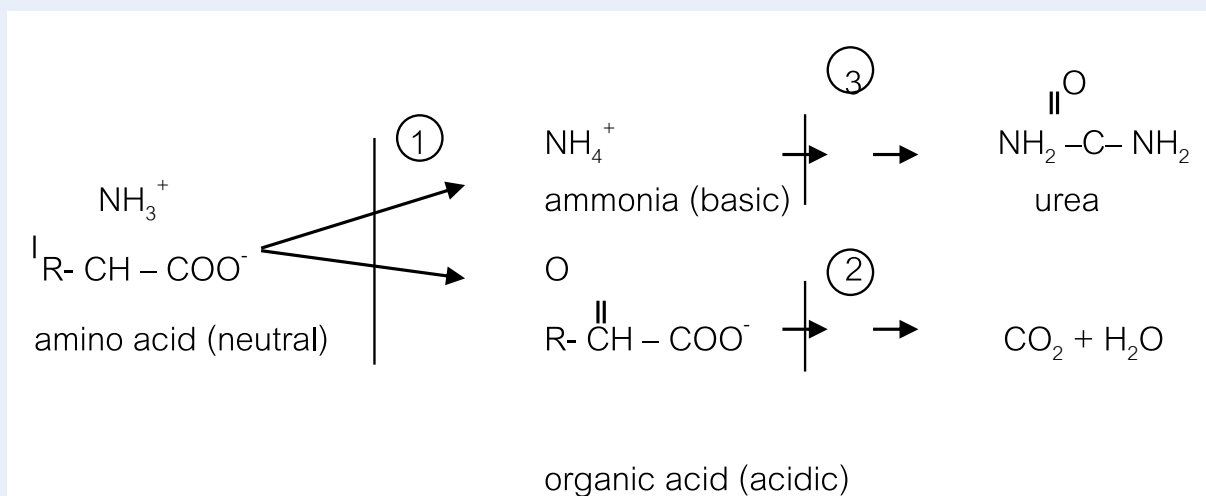
1.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น⁽⁵⁻⁸⁾ การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นในผู้ป่วยที่มีประวัติข้างต้น ผลการตรวจที่ผิดปกตินอกจากจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคแล้ว ยังช่วยแยกกลุ่มโรคเพื่อการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษที่เหมาะสมต่อไป อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในกลุ่มพันธุกรรมเมตาบอลิก อาจไม่มีประวัติบ่งชี้ดังกล่าว แพทย์จึงควรคำนึงถึงโรคกลุ่มนี้ถ้าพบความผิดปกติของการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นต่อไปนี้

1. CBC: ภาวะ neutropenia ที่เป็นอย่างต่อเนื่องหรือเป็นซ้ำๆโดยไม่ทราบสาเหตุ อาจมีสาเหตุจากไขกระดูกถูกกดในผู้ป่วย methylmalonic acidemia (MMA) และ propionic acidemia (PA)

2. Glucose: ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเกิดได้บ่อยใน organic acidemias เนื่องจากสารพิษที่สะสม (toxic metabolites) ที่เกิดขึ้นไปยับยั้งขบวนการ gluconeogenesis

3. Electrolytes และ pH: ภาวะเลือดเป็นกรดที่มี anion gap สูงร่วมด้วย ในขณะที่ผู้ป่วยไม่ได้อยู่ในภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) เป็นหลักฐานสำคัญบ่งชี้ถึงโรคในกลุ่ม organic acidopathies⁽⁶⁻⁷⁾ (ภาวะ hypoxia ไม่ว่าเกิดจากสาเหตุใด จะทำให้เกิดการคั่งของกรดแลคติก (lactic acid) เกิดภาวะเลือดเป็นกรดที่มี anion gap สูง) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเจ็บบล้นและเกิดภาวะเลือดเป็นด่าง (metabolic alkalosis) โดยไม่สัมพันธ์กับการอาเจียน แพทย์ควรคำนึงถึงโรคในกลุ่ม urea cycle defects ซึ่งเป็นความผิดปกติในขบวนการเปลี่ยน แอมโมเนีย (NH_3) ให้เป็น ยูเรีย ทำให้มีแอมโมเนียคั่ง แอมโมเนียจะจับ free hydrogen ion (H^+) กลายเป็น ammonium ion (NH_4^+) NH_4^+ ที่คั่งน้อยๆจะกระตุ้นสมองให้มีการหายใจเร็วจึงเกิดภาวะ respiratory alkalosis ในช่วงแรกได้ ต่อมาในระยะท้าย แอมโมเนียที่สูงมากจะกดการทำงานของเซลล์สมองโดยทั่วไปทำให้ผู้ป่วยซึม/โคม่า และไม่มีอาการหายใจเร็วอีกต่อไป (รูปที่ 1)

รูปที่ 1 ความผิดปกติในการย่อยสลายกรดอะมิโน ทำให้เกิดโรคทางเมตาบอลิก 3 กลุ่มคือ amino acidopathies (1) ไม่พบความผิดปกติของภาวะกรดต่าง, organic acidopathies (2) ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดและ anion gap กว้าง และ urea cycle defects (3) ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นด่างและระดับแอมโมเนียในเลือดสูง⁽¹⁻⁵⁾



4. ระดับ BUN ต่ำพบในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของวงจรยูเรีย (urea cycle defects) เนื่องจากตับไม่สามารถเปลี่ยนแอมโมเนียให้เป็นยูเรีย

5. ระดับแอมโมเนียที่สูงผิดปกติ ระดับแอมโมเนียที่สูงขึ้น 10-100 เท่า ($>1000 \mu\text{M}$) พบใน ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของวงจรยูเรีย ส่วนระดับแอมโมเนีย ที่สูงขึ้น 2-3 เท่า ($>100 \mu\text{M}$) บ่งถึง organic acidemias อย่างไรก็ตามเนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแอมโมเนีย ให้เป็นยูเรีย ในภาวะที่ตับทำงานผิดปกติจากสาเหตุใดก็ตาม ก็สามารถพบระดับแอมโมเนียที่สูงขึ้นได้

6. การตรวจหน้าที่ตับ ผู้ป่วยที่มี transaminase สูงขึ้นและมีอาการซึม โดยการตรวจน้ำไขสันหลังไม่พบเซลล์มากผิดปกติ (Reye-like syndrome) ที่เกิดในวัยทารก หรือเป็นซ้ำๆในวัยเด็ก/ผู้ใหญ่หรือมีบุคคลอื่น

ในครอบครัวมีอาการเช่นเดียวกัน อาจเป็นโรคทางพันธุกรรมเมตาบอลิก ควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษต่อไป

7. การตรวจคาร์นิทีนในพลาสมา (Plasma carnitine) การตรวจหาระดับคาร์นิทีนในพลาสมา เป็นประโยชน์ในการช่วยการวินิจฉัยโรคในกลุ่ม organic acidemias และ primary carnitine deficiency เด็กเล็กและทารกจะได้คาร์นิทีนจากอาหารจำพวกเนื้อสัตว์และนม ส่วนเด็กโตและผู้ใหญ่สร้างคาร์นิทีนเองได้ คาร์นิทีนมีหน้าที่นำกรดไขมันผ่าน inner mitochondrial membrane เข้าไปเพื่อสลายเป็นพลังงาน และยังเป็นสารที่จับกับกรดอินทรีย์ ผ่าน mitochondrial membrane ออกมาแล้ว ขับออกทางปัสสาวะ ในโรค organic acidemias จะเกิด secondary carnitine deficiency ทำให้ใช้พลังงานจากไขมันไม่ได้เต็มที่ และลดประสิทธิภาพในการขับกรดอินทรีย์ที่มากเกินไปในไมโทคอนเดรีย ซึ่งมีผลเสียหลายประการรวมทั้งยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนแอมโมเนียเป็นยูเรีย และกระบวนการสร้างกลูโคส ทำให้แอมโมเนียสูงและกลูโคสต่ำ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี free carnitine ต่ำ ($< 20 \mu\text{M}$) และ acylcarnitine/free carnitine ratio สูงขึ้น (>0.4)

8. การตรวจพบคีโตนในปัสสาวะ ในขณะที่น้ำตาลในเลือดปกติหรือพบในปัสสาวะของทารกแรกเกิด อาจเป็นผลบวกเทียมจากสารอื่นเช่น propionic acid ส่วนในภาวะที่น้ำตาลในเลือดต่ำและตรวจไม่พบคีโตนในปัสสาวะ ควรนึกถึงโรคในกลุ่ม fatty acid oxidation defects ภาวะที่น้ำตาลในเลือดต่ำและตรวจพบคีโตนในปัสสาวะ ควรนึกถึงโรคในกลุ่ม organic acidemias

9. การตรวจกรองทางเมตาบอลิกในปัสสาวะ (urine metabolic screen): การตรวจ 2,4-Dinitrophenylhydrazine test (DNPH) ถ้าให้ตะกอนขุ่น พบในโรคปัสสาวะหอม (maple syrup urine disease) ส่วนการตรวจ p-Nitroaniline test ถ้าให้สีเขียวพบในโรค methylmalonic acidemia

1.3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษ⁽⁵⁻⁸⁾ ผู้ป่วยที่มีประวัติและพบการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่ผิดปกติดังกล่าว อาจเป็นโรคในกลุ่มที่มีความบกพร่องของกรดอินทรีย์ (organic acidopathies) หรือโรคที่มีความผิดปกติของวงจรยูเรีย ควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษดังนี้

1. การตรวจวิเคราะห์กรดอะมิโนในพลาสมา (plasma amino acid analysis) การตรวจพบชนิดและปริมาณของกรดอะมิโนที่ผิดปกติ จะบ่งชี้ถึงโรคในกลุ่มที่มีความผิดปกติของวงจรยูเรีย การตรวจอาศัยเครื่อง Amino Acid Analyser (AAA) ซึ่งอาศัยหลักของ liquid chromatography การตรวจกรดอะมิโนไม่สามารถใช้ Gas chromatography/Mass spectrometry ได้เนื่องจากกรดอะมิโนไม่ระเหย

ตารางที่ 1 ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจวิเคราะห์กรดอินทรีย์ในปัสสาวะ^(6-8,15,16,19,20)

1. ภาวะเลือดเป็นกรดแบบเฉียบพลัน เรื้อรัง หรือเป็นๆหายๆ โดยเฉพาะเมื่อพบร่วมกับ ภาวะ anion gap กว้าง ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือระดับแอมโมเนียในเลือดสูง และพบว่าการติดเชื้อหรือการได้รับอาหารโปรตีนสูงเป็นปัจจัยเสริม
2. ภาวะเม็ดยืดขาวหรือเกร็ดเลือดต่ำเป็นช่วงๆ โดยเฉพาะเมื่อพบภาวะ ketoacidosis ร่วมด้วย
3. มีกลิ่นตัวหรือกลิ่นปัสสาวะผิดปกติ
4. progressive extrapyramidal disease ที่เริ่มมีอาการตั้งแต่วัยเด็ก
5. Reye syndrome เมื่อเป็นซ้ำซาก หรือเป็นในวัยทารก หรือมีประวัติในครอบครัว
6. มีอาการทางระบบประสาทร่วมกับมีผมร่วงและผื่น (Biotinidase deficiency)

2. การตรวจวิเคราะห์กรดอินทรีย์ในปัสสาวะ (urine organic acid analysis) ซึ่งมีข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจดังตารางที่ 1 การตรวจอาศัยเครื่อง Gas chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS) ซึ่งสามารถให้การวินิจฉัยโรคในกลุ่มที่มีความบกพร่องของกรดอินทรีย์ จากการตรวจพบกรดอินทรีย์ชนิดต่างๆ นอกจากนั้นยังมีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคในกลุ่มที่มีความผิดปกติของวงจรยูเรีย (ซึ่งอาจตรวจพบ orotic acid) และ โรคที่มีความบกพร่องในไมโทคอนเดรีย (mitochondrial disorders) ซึ่งอาจตรวจพบ metabolites ของ Krebs's cycle

3. การเพาะเลี้ยงเซลล์ โดยการนำ skin fibroblast culture สามารถวิเคราะห์ระดับเอนไซม์หรือการคั่งของสารพิษ และวินิจฉัยโรคได้อย่างแม่นยำ

1.4 การเก็บปัสสาวะ

ให้เก็บปัสสาวะในขณะที่มี metabolic derangement โดยเลือกเก็บวิธีใดวิธีหนึ่งดังต่อไปนี้

1. เก็บปัสสาวะ 8-10 มล. ในขวดแก้วปลอดเชื้อ (sterile) เช่นขวดที่เก็บน้ำไขสันหลัง แล้วรีบนำเข้าช่องแช่แข็ง เมื่อปัสสาวะแข็งแล้วสามารถเก็บไว้ได้นานหลายสัปดาห์ การนำส่งห้องปฏิบัติการต้องนำขวดเก็บปัสสาวะใส่ในกระติกน้ำแข็ง

2. เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ตั้งทิ้งไว้ในตู้เย็นจนตกตะกอน เทน้ำปัสสาวะส่วนบนทิ้ง ให้เทปัสสาวะที่เหลือ 50 มล. ลงในกระดาศกรองที่ใช้ในห้องปฏิบัติการขนาด 4x4 นิ้ว ให้ชุ่ม ปล่อยให้แห้งแล้วใส่เพิ่มอีก 2-3 รอบ

1.5 การเก็บเลือด

แนะนำให้เก็บเลือดเพื่อตรวจกรดอะมิโน (เลือกวิธีที่ 1 หรือ 2) และแยกดีเอ็นเอ (วิธีที่ 3)

1. เก็บ heparinized blood 3 มล. ปั่นแยกทันทีแล้วเก็บ plasma ในช่องแช่แข็ง เพื่อส่งตรวจกรดอะมิโน

2. เก็บเลือด 1-3 มล. ใส่ในกระดาศกรอง S&S 903 (ชนิดเดียวกับที่ใช้ตรวจกรองทารกแรกเกิด) ให้ชุ่มทั้งด้านหน้าและหลัง แล้วผึ่งให้แห้ง เพื่อส่งตรวจกรดอะมิโน หรือ การตรวจพิเศษอื่นๆต่อไป

3. เก็บ EDTA blood (ขวดที่ใช้ส่ง CBC) 5 มล. เพื่อส่งแยกดีเอ็นเอ

1.6 การรักษาในภาวะฉุกเฉิน (Emergency management)^(1-5,8)

1. การให้น้ำให้เพียงพอ (adequate hydration) เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีภาวะขาดน้ำอย่างรุนแรง อย่างไรก็ตามควรพิจารณาตามสภาวะของผู้ป่วย

2. แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด โดยการให้ NaHCO_3
3. หยุดการย่อยสลายสารอาหาร (catabolic state) โดยการให้สารอาหารที่มีพลังงานอย่างน้อย 50-60 kcal/kg/day ด้วยการให้ 10-12.5% glucose ในน้ำเกลือ แต่ไม่ให้โปรตีนใน 24-48 ชั่วโมงแรก เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีปัญหาในการใช้โปรตีน
4. หลังจาก stabilize ผู้ป่วยแล้ว ควรพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยภายใน 24 ชั่วโมง

2. อาการทางระบบประสาท ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาท โดยไม่พบว่าเกิดจากการติดเชื้อ ความผิดปกติทางโครงสร้าง (เช่น เนื้องอก) หรือภาวะสมองขาดออกซิเจน แพทย์ควรวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่มพันธุกรรมเมตาบอลิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีต่อไปนี้⁽¹⁻⁵⁾

2.1 ผู้ป่วยเริ่มมีอาการทางระบบประสาทเช่น ชี้นิ้วหรือ ชัก ในช่วงที่มารดาเริ่มงดนมผู้ป่วยมีอากาสนและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบ nonketotic hypoglycemia แพทย์ต้องวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่ม fatty acid oxidation defects เช่น medium-chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการเมื่อไม่ได้รับอาหารจากภายนอกเป็นเวลานาน หลังจากใช้ไกลโคเจน (glycogen) หมด ร่างกายจำเป็นต้องได้พลังงานจากการสลายไขมัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่สามารถสลายไขมันได้ตามปกติ จึงเกิดอาการขึ้น การวินิจฉัยแน่ชัดอาจได้จากการวิเคราะห์กรดอินทรีย์ในปัสสาวะ ซึ่งจะพบ dicarboxylic acids เช่น adipic acid, suberic acid, sebacic acid การรักษาทำได้ง่ายโดยการให้อาหารบ่อยๆ ซึ่งได้ผลดีมาก⁽¹³⁻¹⁷⁾

2.2 ผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้า โดยไม่สามารถอธิบายได้จากประวัติก่อนคลอด ระหว่างคลอดหรือหลังคลอด การตรวจร่างกายถ้าพบ hypopigmentation ควรนึกถึงเฟนิลคีโตนูเรีย (phenylketonuria) ถ้าพบ marfanoid habitus ควรนึกถึง homocystinuria การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่เป็นประโยชน์คือการตรวจ urine FeCl_3 test ซึ่งให้สีน้ำเงินเขียวในเฟนิลคีโตนูเรีย (phenylketonuria) และการตรวจ cyanide-nitroprusside ซึ่งให้สีม่วงใน homocystinuria การวินิจฉัยที่แน่นอนของทั้ง 2 โรค ได้จากการตรวจวิเคราะห์กรดอะมิโนในพลาสมา การรักษาผู้ป่วยเฟนิลคีโตนูเรีย ทำได้โดยการให้ phenylalanine ในปริมาณต่ำ ส่วนผู้ป่วย homocystinuria ครั้งหนึ่งจะรักษาได้ด้วยการให้วิตามิน B6 เพียงอย่างเดียว ในกรณีผู้ป่วยพัฒนาการช้าหาสาเหตุไม่ได้ แพทย์ควรส่งตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ (thyroid function test) ด้วย เนื่องจากเป็นโรคที่รักษาง่ายและได้ผลดี ในกรณีเป็นเพศชาย ควรส่งตรวจกลุ่มอาการโครโมโซมเอ็กซ์เปราะ (fragile X syndrome) ด้วย

2.3 ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการชักภายในอายุ 1-2 วันแรก หรือ 1-2 เดือนและไม่สามารถอธิบายได้จากประวัติก่อนคลอด ระหว่างคลอดหรือหลังคลอด การตรวจร่างกายไม่พบ dysmorphic features ที่เข้าได้กับกลุ่มอาการใด การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเช่น ระดับน้ำตาล ภาวะกรดต่างในเลือด ไม่พบสิ่งผิดปกติ ปกติ CT หรือ MRI อาจปกติหรือพบ agenesis of corpus callosum, EEG พบ burst suppression pattern และผู้ป่วยต้องการรักษาด้วยยากันชัก แพทย์ควรคิดถึงโรค nonketotic hyperglycinemia (NKH) การวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจ plasma และ CSF amino acid analysis ซึ่งจะพบ CSF/plasma glycine ratio สูงมากกว่า 0.08 การรักษาโรคนี้ยังไม่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ ผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายใน 1-2 สัปดาห์แรก ผู้ป่วยที่มีอาการชักร่วมกับมีผมร่วงและผื่นให้คิดถึง Biotinidase deficiency

2.4 ในผู้ป่วยที่ระดับความรู้สึกรู้ตัวผิดปกติ มีระดับ transaminase และแอมโมเนียในเลือดที่สูงขึ้น (Reye syndrome) ที่เป็นซ้ำ เป็นในวัยทารก หรือมีประวัติคนอื่นในครอบครัวเป็นด้วย ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมทางเมตาบอลิก รวมทั้งการวิเคราะห์กรดอินทรีย์ในปัสสาวะและกรดอะมิโนในพลาสมา⁽¹⁸⁾

2.5 ในทารกที่ปกติเมื่อแรกคลอดและมีพัฒนาการตามปกติไประยะหนึ่ง แล้วจึงเริ่มมีการถดถอยของพัฒนาการ สูญเสียสิ่งที่เคยทำได้ การตรวจร่างกายพบ coarse facies กล่าวคือ ผมหด คิ้วตก จมูกและริมฝีปากหนา แพทย์จะต้องวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่มที่มีการสะสมในไลโซโซม (lysosomal storage disorders) กลุ่มที่พบบ่อยคือ mucopolysaccharidoses⁽²⁰⁻²¹⁾ ซึ่งเกิดจากการขาดเอนไซม์ในไลโซโซม (lysosomal enzymes) ที่ทำหน้าที่ย่อยสลาย mucopolysaccharide สารนี้จะสะสมมากขึ้นตามกาลเวลา อาการจึงเป็นมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น การส่งเอ็กซเรย์เป็นการตรวจกรองที่ดีมาก เอ็กซเรย์ที่ควรส่งคือ กระโหลก ทรวงอก เขิงกราน กระดูกสันหลัง มือและเท้า ลักษณะเฉพาะของเอ็กซเรย์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เรียกว่า multiplex dysostosis คือพบ J-shaped sella turcica กระดูกซี่โครงกว้างขึ้นในส่วนปลายทำให้มีลักษณะคล้ายใบพาย กระดูกสันหลังส่วนหน้ายุบตัวลงทำให้หลังหักงอเป็นมุม metacarpals ส่วนต้นเรียวยาวเล็กลงเป็นตะขอในขณะที่ส่วนปลายกว้างขึ้น proximal and middle phalanges หนาขึ้นและมีลักษณะคล้ายกระดูกสันป็น การตรวจกรองทางเมตาบอลิกในปัสสาวะด้วยวิธี cetyltrimethylammonium bromide test จะให้ตะกอนขุ่น การวินิจฉัยที่แน่นอนได้จากการตรวจระดับเอนไซม์ในไลโซโซม ซึ่งอาศัยเครื่องมือ spectrofluorometer การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางกลุ่มหรือบางราย^(12,20-21)

2.6 ในเด็กที่เริ่มมีการถดถอยของพัฒนาการในช่วงอายุประมาณ 1 ปี มี involuntary movement และพฤติกรรมทำร้ายตัวเอง การตรวจร่างกายพบ hyperreflexia การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ กรดยูริก (uric acid) สูงในเลือด แพทย์ต้องนึกถึงกลุ่มอาการ Lesch-Nyhan ซึ่งการวินิจฉัยที่แน่ชัดได้จากการตรวจระดับเอนไซม์ hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase

2.7 เด็กชายที่เริ่มมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงในช่วงประมต้น และต่อมาเริ่มมีการถดถอยของพัฒนาการ เช่นเดินแล้วล้มบ่อย พูดลำบาก การมองเห็นและการได้ยินเสื่อมลง อาจได้ประวัติญาติผู้ชายทางฝ่ายแม่ มีอาการคล้ายคลึงกัน การตรวจร่างกายอาจพบ hyperreflexia, MRI พบ leukodystrophy แพทย์ควรนึกถึงโรค X-linked adrenoleukodystrophy ซึ่งเป็นโรคหนึ่งในกลุ่ม peroxisomal storage disorder การวินิจฉัยที่แน่ชัดได้จากการตรวจระดับของ very long chain fatty acids การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกในขณะเริ่มมีอาการอาจได้ผลดีในบางราย

3. อาการทางระบบทางเดินอาหาร^(9,10,13,16)

3.1 ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการตัวเหลืองและตับโตในขวบปีแรก มีสาเหตุได้จากโรคหลายกลุ่ม โรคทางเมตาบอลิกที่สำคัญและต้องการการวินิจฉัยเร่งด่วนเนื่องจากมีการรักษาที่ได้ผลดีแต่ถ้าไม่รักษาผู้ป่วย อาจเสียชีวิต คือ galactosemia, hereditary fructose intolerance และ hepatorenal tyrosinemia (tyrosinemia type I) ถ้าผู้ป่วยมีประวัติการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ E. coli หรือตรวจร่างกายพบต่อกระเจกให้นึกถึง galactosemia ถ้าตรวจร่างกายพบลักษณะของ rickets เช่น rachitic rosary ข้อมือโป่ง α -fetoprotein สูงมาก (100,000–400,000 ng/ml) และพบ glycosuria, phosphaturia, aminoaciduria ให้นึกถึง hepatorenal

tyrosinemia การตรวจกรองทางเมตาบอลิกในปัสสาวะที่มีประโยชน์คือ การตรวจหา reducing substance โดยใช้ เม็ด Clinitest หรือ ปฏิกริยา Benedict การตรวจหา กลูโคส ด้วยแถบสีซึ่งอาศัย glucose oxidase, urine FeCl_3 , และ Nitrosonaphthal test. Clinitest สามารถตรวจ reducing substance ได้ทุกตัวรวมทั้ง glucose, fructose, และ galactose ส่วนแถบสีจะตรวจได้แต่กลูโคส การได้ผลบวกจาก Clinitest และได้ผลลบจากแถบตรวจปัสสาวะ แสดงว่ามี reducing substance ที่ไม่ใช่กลูโคสให้นึกถึง galactosemia หรือ hereditary fructose intolerance ไว้ก่อนจนกว่าจะพิสูจน์ได้ว่าเป็นโรคอื่น การวินิจฉัยที่แน่ชัดได้จากการตรวจระดับเอนไซม์ galactose-1-phosphate uridylyltransferase อย่างไรก็ตามแพทย์ควรให้การรักษาเร่งด่วนไปโดยไม่ต้องรอผลการตรวจระดับเอนไซม์ โดยการเปลี่ยนนมเป็นนมที่ไม่มี lactose และ sucrose เช่น Prosobee และ Olac ใน tyrosinemia ferric chloride จะให้สีเขียวที่จางหายไปเร็วและ nitrosonaphthol test ให้สีแดงสดใส การวินิจฉัยที่แน่ชัดได้จากการตรวจวิเคราะห์กรดอินทรีย์ในปัสสาวะ พบ succinylacetone การรักษาด้วยการให้อาหารที่มี phenylalanine และ tyrosine ต่ำอาจมีประโยชน์ต่อไต แต่มักไม่มีประโยชน์ต่อดับ เมื่อไม่นานมานี้พบว่าการใช้ยา NTBC (2(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) ได้ผลดีมากในการรักษา tyrosinemia

3.2 ผู้ป่วยที่มีตับโตโดยหน้าที่ของตับปกติและไม่เหลือง ถ้าพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำร่วมด้วย แพทย์ต้องนึกถึงโรคที่มีการสะสมของไกลโคเจน (glycogen storage disorders) (GSD) จนกว่าจะพิสูจน์ได้ว่าเป็นโรคอื่น การตรวจพบ hyperlipidemia, hyperuricemia และ lactic acidemia สนับสนุนการวินิจฉัย GSD type 1A ซึ่งเป็นส่วนใหญ่ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ การทำ liver biopsy และพบไกลโคเจน เป็นการวินิจฉัยเบื้องต้น การวินิจฉัยแน่นอนได้จากการตรวจระดับเอนไซม์จากชิ้นเนื้อตับเท่านั้น ไม่สามารถตรวจจากเนื้อเยื่ออื่นได้ ทั้งนี้เนื่องจาก glucose-6-phosphatase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ผิดปกติ ใน GSD 1A แสดงออกใน hepatocytes เท่านั้น ดังนั้นเมื่อทำ liver biopsy ควรเก็บชิ้นเนื้อตับส่วนหนึ่งแช่แข็ง (-70 C) ไว้ด้วยเพื่อการตรวจหาระดับเอนไซม์ต่อไป การรักษาหลักทำโดยให้แป้งข้าวโพดดิบ 2 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อครั้ง ทุก 6 ชั่วโมง โดยผสมในน้ำเปล่า แป้งข้าวโพดจะค่อยๆถูกย่อยทำให้ผู้ป่วยได้น้ำตาลตลอดเวลา ส่วนเด็กเล็กให้ใส่สายยางแล้วหยดนมตลอดช่วงกลางวัน

3.3 ผู้ป่วยที่มีตับและม้ามโตเริ่มในช่วงปลายขวบปีแรกถึงวัยเด็ก นอกจากการติดเชื้อและ malignancies แล้ว ควรนึกถึง Gaucher disease ด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าม้ามโตกว่าตับและมี pancytopenia การพบระดับ acid phosphatase ที่สูงขึ้น พบความผิดปกติของ femur จากเอ็กซ์เรย์ (Erlenmeyer flask appearance) และพบ Gaucher cell จากการทำการเจาะไขกระดูก (bone marrow aspiration) จะช่วยการวินิจฉัยโรค การวินิจฉัยที่แน่นอนได้จากการตรวจระดับเอนไซม์ β -glucosidase ในต่างประเทศถ้าสงสัย Gaucher disease แพทย์จะส่งตรวจระดับเอนไซม์เลย โดยไม่ทำการเจาะไขกระดูก เนื่องจากการเจาะดูดไขกระดูกเป็นหัตถการที่ invasive แต่ในประเทศไทยยังตรวจวิเคราะห์เอนไซม์ไม่ได้^(12,13,16,21)

3.4 ผู้ป่วยที่อาเจียนเป็นๆหายๆ (recurrent vomiting) อาจมีสาเหตุจากความผิดปกติทางโครงสร้างของระบบทางเดินอาหารหรือ gastroesophageal reflux ความผิดปกติของระบบประสาทเช่น โรคลมชัก แพ้อาหาร สาเหตุจากจิตใจหรือเป็นอาการแสดงของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินทางเมตาบอลิก เช่นเดียวกับผู้ป่วย acute metabolic illness (ข้อ 1)

3.5 ผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการทางตับไม่ว่าลักษณะใดหลังอายุ 4 ปี Wilson disease ควรต้องอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรค

4. Cardiomyopathy⁽⁵⁻⁸⁾ ลักษณะของหัวใจมักจะไม่ใช่เฉพาะพอที่จะใช้แยกว่าสาเหตุของ cardiomyopathy เกิดจากพันธุกรรมเมตาบอลิก หรือกลุ่มโรคอื่นเช่นการติดเชื้อหรือการได้รับสารพิษ นอกจากนั้นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกต่างโรคกันก็อาจให้ลักษณะของหัวใจต่างกัน เช่น หัวใจที่โตขึ้นใน systemic carnitine deficiency เป็นผลมาจากการขยาย (dilatation) เป็นหลัก ในขณะที่หัวใจโตในโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกอื่นๆ มักเกิดจากการหนาตัวของผนังหัวใจด้านซ้าย (hypertrophy) ดังนั้นลักษณะสำคัญทางคลินิกที่บ่งชี้ว่า cardiomyopathy เป็นอาการแสดงของพันธุกรรมเมตาบอลิก คืออาการและอาการแสดงของระบบอื่นที่ไม่ใช่หัวใจ

4.1 skeletal myopathy หัวใจเป็นกล้ามเนื้อชนิดหนึ่ง โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่มีผลกับเมตาบอลิซึมของหัวใจมักมีผลกับกล้ามเนื้อลายด้วย ดังนั้นการพบ skeletal myopathy จึงเป็นข้อบ่งชี้ที่สำคัญว่า cardiomyopathy อาจมีสาเหตุจากพันธุกรรมเมตาบอลิก ในบางโรคเช่น Pompe disease อาการทางกล้ามเนื้อลายรุนแรงมาก ในขณะที่โรคอื่นเช่น long chain 3 OH acyl CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency อาการทางกล้ามเนื้อลาย มีเพียงเล็กน้อยและอาจแยกไม่ได้กับการอ่อนล้าที่ไม่จำเพาะ การทำ muscle biopsy (LM&EM) มีประโยชน์มากและอาจให้การวินิจฉัยที่แน่นอนได้

4.2 ตับโต นอกจากจะเกิดจากภาวะหัวใจวายแล้ว ยังอาจเป็นอาการแสดงของ glycogen storage disorder และ fatty acid oxidation defect^(13,14)

4.3 ตับและม้ามโต ควรนึกถึง storage disorders เช่น มิวโคโพลีแซคคาไรโดซิส (mucopolysaccharidosis)^(12,21)

4.4 หน้าท้องที่ตึงอย่างรุนแรงเป็นลักษณะของผู้ป่วย carnitine deficiency, long chain acyl CoA dehydrogenase (LCAD) deficiency และ LCHAD deficiency การเก็บปัสสาวะในขณะป่วยแล้วนำไปตรวจวิเคราะห์กรดอินทรีย์ จะพบ dicarboxylic acids^(13,14)

4.5 อาการทางระบบประสาทร่วมกับ skeletal myopathy เป็นลักษณะของโรคที่มีความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย ลักษณะของหัวใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเป็น hypertrophy และบ่อยครั้งพบการเต้นของหัวใจผิดปกติร่วมด้วย

4.6 ประวัติญาติพี่น้องมีอาการคล้ายผู้ป่วย ควรทำให้แพทย์คิดถึงโรคในกลุ่มพันธุกรรมเมตาบอลิก

5. Thromboembolism อาจเป็นอาการนำของ homocystinuria ผู้ป่วยมักมีประวัติพัฒนาการช้า ตรวจร่างกายอาจพบ marfanoid habitus, ectopia lentis การตรวจกรองทำได้โดยการตรวจ nitroprusside ในปัสสาวะ ซึ่งให้สีม่วง

6. Renal calculi ผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้อง และตรวจพบว่าอาการเกิดจากนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ โดยเป็นนิ่วที่บัสแสงรังสีที่ไม่ใช่แคลเซียม ให้นึกถึงโรค cystinuria การวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจวิเคราะห์กรด

อะมิโนในปัสสาวะ

7. Dysmorphic features มีโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกหลายกลุ่มที่มาพบแพทย์ด้วยโรคอื่นๆ ที่มีลักษณะทางกายผิดปกติได้จากรายการที่ 2

ตารางที่ 2 โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก ที่มีลักษณะทางกายผิดปกติ^(1-5,8)

ลักษณะ, อาการและอาการแสดง	โรคที่ควรนึกถึง	การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น
Coarse facies ตับม้ามโต	Lysosomal storage disorders	Skeletal survey
พัฒนาการช้า ตัวสูง แขนยาว (marfanoid habitus)	Homocystinuria	Cyanide-nitroprusside test
พัฒนาการช้า hypotonia หน้าผากสูง หน้าแบนหูหนวก ตาบอด	Peroxisomal disorders เช่น Zellweger syndrome	X-Ray เข่า
พัฒนาการช้า นิ้วเท้าที่ 2 และ 3 ติดกัน hypospadias	Smith-Lemli-Opitz syndrome	ระดับ cholesterol ในเลือดต่ำ
พัฒนาการช้า ห้วนมบอด lipodystrophy	Carbohydrate-deficient Glyco-protein syndrome	ปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง

ตารางที่ 3 โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่พบบ่อย^(1-5,8)

กลุ่มโรค	โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก
1. Amino acid disorders	- phenylketonuria , maple syrup urine disease, nonketotic hyperglycinemia , homocystinuria
2. Urea cycle disorders	- ornithine transcarbamylase deficiency (OTC), argininosuccinic acid lyase deficiency (ALD), argininosuccinic acid synthase deficiency (ASD)
3. Organic acid disorders	- isovaleric acidemia, methylmalonic acidemia , propionic acidemia, multiple carboxylase deficiency, biotinidase deficiency, alcaptonuria
4. Glycogen storage disorders	- Pompe's disease, Von Gierke's disease
5. Peroxisomal disorders	- Zellweger, Rhizomelic chondrodysplasia punctata, primary hyperoxaluria type I
6. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders	medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency , carnitine / acylcarnitine translocase deficiency, systemic carnitine deficiency
7. Lysosomal storage disorders	- mucopolysaccharidosis : Hurler , Hunter, Maroteaux-Lamy, Morquio, Sly, Scheie และ lipidoses : Gaucher, Niemann-Pick, Sandhoff, GM1 gangliosidosis, mucopolipidosis II
8. Disorders of Purine metabolism	- Lesch-Nyhan syndrome
9. Neurodegenerative disorders	- neuronal ceroid lipofuscinosis, Krabbe's leucodystrophy

แนวทางการรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก^(1-5,8,11,14-15,16-18,19)

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่พบบ่อย (ตารางที่ 3)

1. การรักษาโดยการควบคุมอาหาร (Dietary therapy) โดยจำกัดสารอาหารโปรตีนในโรคที่มีความผิดปกติของวงจรยูเรีย, เฟนิลลาคีโตนูเรีย, MSUD , homocystinuria เป็นต้น
2. หลีกเลี่ยงสารและยาที่ทำให้เกิดโรค เช่น G-6-PD deficiency หรือ acute intermittent porphyria
3. จำกัดสารพิษที่สะสมในร่างกาย เช่น โรคที่มีความผิดปกติของวงจรยูเรีย โดยใช้ sodium benzoate เพื่อกำจัดไนโตรเจน โดยรวมกับ glycine เป็น hippurate และขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ
4. Depletion of store substance เช่น ใน Wilson disease ทองแดง (copper) จะถูกจับ โดย D-penicillamine สามารถกำจัดออกไปจากร่างกายทำให้โรคทุเลาได้ หรือ isovaleric acidemia ซึ่ง isovaleric acid รวมกับ excess carnitine สามารถขับออกจากร่างกายในรูป carnitine ester ของกรดอินทรีย์ได้
5. การให้สารที่ร่างกายขาด เช่น ไทรอยด์ฮอร์โมนแก่ผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมไทรอยด์บกพร่อง

ตารางที่ 4 โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่รักษาด้วยการให้วิตามิน^(1-5,8,11,13-15,16-20)

Vitamin	Enzyme	Disorder
B ₆	Cystathionine-B-synthase	Homocystinuria
	Cystathionase	Cystathioninuria
	Glyoxylase : alpha ketoglutarate carboxylase,	Hyperoxaluria
	Ornithine aminotransferase	Gyrate atrophy
Biopterin	Dihydropteridine reductase	Hyperphenylalaninemia Type IV
	Biopterin synthesis	Hyperphenylalaninemia Type V
Biotin	Pyruvate carboxylase	Congenital lactic acidosis
	Propionyl CoA carboxylase	Propionic acidemia
	B-Methylcrotonyl CoA carboxylase	B-methylcrotonylglycinuria
	Holocarboxylase synthetase	Multiple carboxylase deficiency
	Biotinidase	Multiple carboxylase deficiency
	Branch chain ketoacid decarboxylase	Maple syrup urine disease
Thiamine	Pyruvate decarboxylase	Congenital lactic acidosis
Riboflavin	Electron transport flavoprotein dehydrogenase	Glutaric acidemia type II
	Methylmalonyl CoA mutase	
B ₁₂		Methylmalonic acidemia

จาก Gahl WA. Inborn Errors of Metabolism. In : Medical Genetics. The Foundation for Advanced Education in the Sciences, Inc. at the National Institutes of Health, USA 1987,243.

6. การให้วิตามินหรือ cofactor บางโรครักษาได้โดยการให้วิตามิน ซึ่งเป็น cofactor หรือ coenzyme ทำงานร่วมกับ apoenzyme ช่วยย่อย substrate เช่น homocystinuria รักษาด้วยวิตามิน B₆ (ตารางที่ 4)

7. การใช้สารยับยั้งทางเมตาบอลิก (metabolic inhibitor) เช่นโรค Gout มีการคั่งของกรดยูริก (uric acid) ต้องให้ allopurinol เพื่อลดกรดยูริก หรือการให้ Clofibrate เพื่อลดไขมันในโรค familial hyperlipoproteinemia type II

8. การให้เอนไซม์/โปรตีนที่ขาด เช่น การให้เอนไซม์ทดแทน (enzyme replacement) ใน Gaucher disease

9. การปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplantation) เช่น bone marrow transplantation ในกลุ่มโรคมิวโคโพลีแซคคาริโดซิส

10. การรักษาด้วยยีน (gene therapy) โดยกระบวนการนำสารพันธุกรรม ที่ขาดหายไปใส่ในเซลล์เพื่อแก้ไขความผิดปกติของยีน

การป้องกัน

1. การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ (genetic counseling) โรคที่ถ่ายทอดแบบยีนด้อย (autosomal recessive) ในการตั้งครรภ์แต่ละครั้งจะมีโอกาสได้ทารกผิดปกติถึงร้อยละ 25 แพทย์จึงมีหน้าที่แนะนำผู้ป่วยและครอบครัวให้หลีกเลี่ยงการเกิดโรคซ้ำ
2. การวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis) การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดจะบอกได้ว่าทารกในครรภ์เป็นโรคพันธุกรรมนั้นๆ หรือไม่ เพื่อให้คู่สามีภรรยาพิจารณายุติการตั้งครรภ์ (elective abortion) ต่อไป สำหรับในประเทศไทยยังตรวจวิเคราะห์เอนไซม์ของโรคกลุ่มนี้ไม่ได้

บทสรุป

การวินิจฉัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกนี้มักต้องอาศัยความตระหนัก (awareness) ในกุมารแพทย์ ที่มี high index of suspicion ร่วมกับความสามารถหรือ availability ที่จะส่งตรวจเลือดหรือปัสสาวะไปยังห้องปฏิบัติการที่มีความชำนาญพิเศษ (expert laboratory) และจำเป็นต้องประสานกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก จึงจะให้การดูแลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ

แม้ว่าโรคในกลุ่มนี้รวมๆ กันแล้วจะมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อย แต่จำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนในแต่ละโรค ต้องการการตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษเฉพาะ การไม่มีห้องปฏิบัติการในประเทศไทยจะทำให้วินิจฉัยผู้ป่วยไม่ได้ แพทย์ไม่คิดวินิจฉัยแยกโรค เกิดปฏิกิริยาลูกโซ่ที่ไม่ดีต่อไป ในทางกลับกันการตั้งห้องปฏิบัติการแบบเดียวกันหลายแห่งในประเทศไทยย่อมไม่คุ้มค่า การร่วมมือกันของสถาบันต่างๆ เพื่อจัดตั้งห้องปฏิบัติการขึ้นมาเพียง 1-2 แห่งในประเทศ ให้แพทย์ ส่งเลือด ปัสสาวะ หรือสารน้ำและเนื้อเยื่ออื่นๆ ไปยังห้องปฏิบัติการนั้น เพื่อไม่ให้เกิดความซ้ำซ้อน ย่อมทำให้เกิดความเชี่ยวชาญและเป็นผลดีต่อทุกฝ่าย ในขณะนี้ได้มีการจัดตั้งศูนย์โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก เพื่อการวิเคราะห์และรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกขึ้นแล้วในประเทศไทย และมีการรวมกลุ่มผู้เชี่ยวชาญทางพันธุกรรมเมตาบอลิกในสถาบันต่างๆ และจัดตั้งเป็นชมรมเวชพันธุศาสตร์ กุมารขึ้นเมื่อต้นปี 2000 ในอนาคตกุมารแพทย์จะสามารถวินิจฉัยโรคกลุ่มนี้ในผู้ป่วยเด็กทารกได้มากขึ้น และจะเป็นการลดอัตราการเจ็บป่วย การตาย ความพิการทางสมองและปัญญาอ่อนให้ลดลงต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Child B, Kinzler KW, and Vogelstein B, editors. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York, McGraw-Hill Companies, Inc; 2001.
2. Nyhan WL, Barshop BA and Ozand PT, editors. Atlas of Metabolic Diseases. 2nd ed. Oxford University Press, 2005.
3. Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, (Eds). Inborn Metabolic Diseases - Diagnosis and treatment. 3rd ed. Berlin, Springer – Verlag, 2000.
4. พรสวรรค์ วสันต์. โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก (inherited metabolic disorders) กุมารเวชปฏิบัติทันยุค ใน กิตติ อังสุสิงห์ , นวลอนงค์ วิศิษฐสุนทร, อัจฉรา สัมบุณณานนท์ , วาณี วิสุทธิ์โสริวงศ์ , กฤตย์วิกรม ดุรงค์พิศิษฐ์กุล , บรรณาธิการ กรุงเทพฯ ชวนพิมพ์, 2542 : 233-49.
5. Clarke JTR. Cardiac Syndromes. In: Clarke JTR, A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge University Press, 1996:73-101.
6. Goodman SI. Organic acid metabolism. In : Rimoin DL, et al. (eds): Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. Churchill Livingstone, 1996:1977-89.
7. Nyhan WL, Ozand PT. Organic Acidemias. In Nyhan WL, et al. (eds): Atlas of Metabolic Diseases, 1st ed. Spain, Chapman&Hall Medical, 1998:1-94.
8. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms. In: Scriver CR, et al. (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995:327-400.
9. Wasant P. Inborn errors of metabolism, Siriraj Hospital Medical School, Bangkok, Thai J Pediatrics 1993 ; 32:155-9.
10. Wasant P. Inborn errors of metabolism, Siriraj Hospital Medical School, Bangkok, Thailand. In : Takasugi N, Naruse H, eds. New trends in neonatal screening. Hokkaido University Press, Sapporo, Japan 1994:95-8.
11. Wasant P, Jirapinyo P, Ruenwongsa P et al. Maple syrup urine disease (MSUD) classical type in a Thai infant: case report and review of literature. Siriraj Hosp Gaz 1995;47:140-8.
12. Wasant P, Wattanawadej S, Raksadawan N, Kolodny EH. Lysosomal Storage Disorders-Siriraj Experience. Southeast Asian J Trop Med and Public Health ; vol.26 suppl 1,1995;54-8.
13. Wasant P, Liammongkolkul S, Srisomsap C, Svasti J, Naylor EW, Matsumoto I. Inherited Metabolic Disorders in Thailand-Siriraj Experience : Proceedings , 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of the International Society of Neonatal Screen. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999 ; vol 30, suppl 2 : 124-37.
14. Wasant P , Naylor EW, Liammongkolkul S. Detection of Inherited Metabolic Disorders via Tandem Mass Spectrometry in Thai Infants; Proceedings , 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of the International Society of Neonatal Screen. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999 ; vol 30, suppl 2 : 154-9.
15. Wasant P , Matsumoto I, Liammongkolkul S. Detection of Inborn Errors of Metabolism in Thai Infants via Gas Chromatography and Mass Spectrometry. Proceedings , 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of the International Society of Neonatal Screen. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999 ; vol 30, suppl 2 : 160-5.
16. Wasant P , Svasti J , Srisomsap C , Liammongkolkul S. Inherited Metabolic Disorders in Thailand. J Med Assoc Thai 2002 ; 85 (Suppl 2) : S700-S709
17. Wasant P, Naylor E , Matsumoto I , Liammongkolkul S. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders in Thai Infants : A Report of 3 Cases. J Med Assoc Thai 2002 ; 85 (Suppl 2) : S710-S719.
18. Wasant P , Srisomsap C , Liammongkolkul S , Svasti J. Urea Cycle Disorders in Thai Infants: A Report of 5 Cases. J Med assoc Thai 2002 ; 85 (Suppl 2) : S720-S731.
19. Wasant P, Liammongkolkul S, Kuptanon C, Vatanavicharn N, Sathienkijanchai A, Shinka T. Organic Acid Disorders Detected by Urine Organic Acid Analysis: Twelve Cases in Thailand over Three-Year Experience. Clinica Chimica Acta, 2008 Vol 392, Issue 1-2, 63-8.
20. Wasant P. Organizing Services for IMD in Thailand-Twenty Years Experience. Annals of the Academy of Medicine, Singapore Vol 37 (Supplement), No 12, APRM supplement. December 2008, 117-9.
21. Wasant P, Sathienkijanchai A, Vattanavicharn N, Liammongkolkul S, Keeratchamroen S, R Ketudat-Cairns J, Svasti J, H Kolodny E. Mucopolysaccharidoses in Thailand: Siriraj Experience, Japanese Journal for Inherited Metabolic Diseases 2011, Vol.27, No.1; 22-6.

โรคบกพร่องทางเมตาบอลิซึม ของคาร์โบไฮเดรต

6

นิธิวัชร วัฒนวิจารณ์

กฤษณัท วิชาจารย์

บทนำ

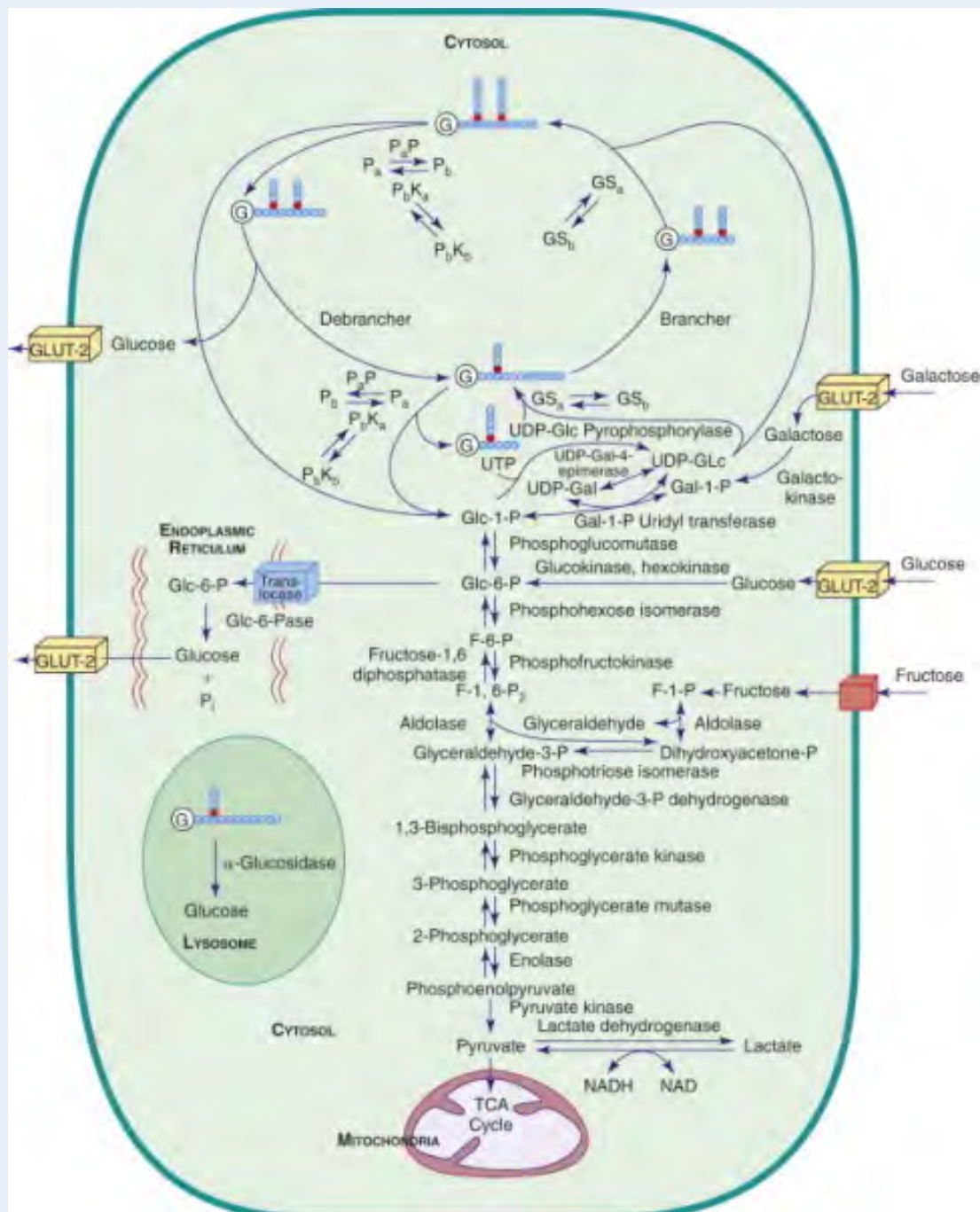
การสังเคราะห์และย่อยสลายคาร์โบไฮเดรตมีบทบาทสำคัญในการทำงานของเซลล์ โดยเป็นสารอาหารหลักที่ให้พลังงาน ความผิดปกติในกระบวนการเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตซึ่งทำให้เกิดโรคในมนุษย์ มีทั้งโรคของน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว (monosaccharides) เช่น กลูโคส กาแลกโตส และฟรุคโตส ส่วนคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อน (polysaccharides) ได้แก่ ไกลโคเจน กระบวนการเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตเหล่านี้แสดงในรูปที่ 1

กระบวนการเมตาบอลิซึมของกลูโคสซึ่งเป็นน้ำตาลที่สำคัญที่สุดในการสร้างพลังงานให้แก่เซลล์ ประกอบด้วยกระบวนการย่อยดังนี้

- การเปลี่ยนกลูโคสเป็น pyruvate ก่อนเข้าสู่ Krebs cycle (glycolysis)
- การสังเคราะห์กลูโคสจากสารอาหารประเภทอื่น เช่น กรดอะมิโน (gluconeogenesis)
- การย่อยสลายไกลโคเจนไปเป็นกลูโคส (glycogenolysis)

ทั้ง glycogenolysis และ gluconeogenesis เป็นกระบวนการที่ร่างกายใช้รักษาระดับกลูโคส ในเลือด ในช่วงที่ร่างกายไม่ได้รับอาหาร (fasting) ส่วนกาแลกโตสและฟรุคโตสจะต้องถูกเปลี่ยนเป็นกลูโคสก่อนที่จะนำไปสร้างเป็นพลังงาน ในบทนี้จะกล่าวถึงกลุ่มโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของคาร์โบไฮเดรตซึ่งแบ่งเป็นโรคสะสมไกลโคเจน (glycogen storage diseases, GSD) และโรคของน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวคือ กาแลกโตสและฟรุคโตส

รูปที่ 1 แสดง pathway ที่เกี่ยวข้องกับคาร์โบไฮเดรตเมตาบอลิซึม GSa, active glycogen synthetase; GSb, inactive glycogen synthetase; Pa, active phosphorylase; Pb, inactive phosphorylase; PaP, phosphorylase a phosphatase; PbKa, active phosphorylase b kinase; PbKb, inactive phosphorylase b kinase; G, glycogen, the primer for glycogen synthesis; UDP, uridine diphosphate; GLUT-2, glucose transporter 2; NAD/NADH, nicotinamide-adenine dinucleotide. (ดัดแปลงจาก Kishnani PS, Chen YT. Defects in Metabolism of Carbohydrates. In Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, editors: Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed, Philadelphia, 2011)



โรคสะสมไกลโคเจน (Glycogen storage diseases, GSD)

สาเหตุและพยาธิกำเนิด

เซลล์ของมนุษย์และสัตว์สะสมกลูโคสในรูปของไกลโคเจนเพื่อนำมาใช้เป็นพลังงานในสถานการณ์ต่างๆ กัน เช่น ไกลโคเจนที่อยู่ในกล้ามเนื้อจะถูกนำมาใช้เป็นพลังงานให้กับกล้ามเนื้อเมื่อออกแรงอย่างหนักในระยะเวลาดสั้นๆ แต่ไกลโคเจนที่อยู่ในตับจะถูกย่อยสลายเป็นกลูโคสและปล่อยสู่กระแสเลือดเพื่อนำไปใช้เป็นพลังงานให้กับอวัยวะอื่น เช่น สมองหรือเม็ดเลือดแดง กระบวนการย่อยสลายและสังเคราะห์ไกลโคเจนต้องอาศัยเอนไซม์ในหลายขั้นตอน (รูปที่ 1)⁽¹⁾ ความผิดปกติของแต่ละเอนไซม์ทำให้เกิดโรคสะสมไกลโคเจนซึ่งมีทั้งหมด 12 ชนิดเรียงตามลำดับเวลาการค้นพบเอนไซม์ที่เป็นสาเหตุของแต่ละโรค⁽²⁾ กลุ่มโรคสะสมไกลโคเจนสามารถแบ่งตามอวัยวะหลักที่มีการสะสมของไกลโคเจนคือ โรคสะสมไกลโคเจนในตับ (hepatic glycogenoses) ซึ่งจะมีอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและตับโต และโรคสะสมไกลโคเจนในกล้ามเนื้อ (muscle glycogenoses) ซึ่งจะมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือเป็นตะคริว (muscle cramp) อุบัติการณ์ของโรคสะสมไกลโคเจนทุกชนิดรวมกันจะเท่ากับ 1 ใน 10,000 รายของการเกิดมีชีพ⁽³⁾ โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่พบบ่อยในเด็กได้แก่ ชนิดที่ 1, 2, 3 และ 9 ส่วนชนิดที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ คือ ชนิดที่ 5 โรคสะสมไกลโคเจนส่วนใหญ่จะถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive) ยกเว้นชนิดที่ 9 ซึ่งถ่ายทอดแบบ X-linked recessive

โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 1 (von Gierke disease)⁽⁴⁾ สามารถแบ่งเป็นชนิดย่อยได้อีกเป็นชนิดที่ 1a และ 1b โดยเกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์ glucose-6-phosphatase และ glucose-6-phosphate translocase ตามลำดับ ยีน glucose-6-phosphatase (G6PC) อยู่บนโครโมโซม 17q21 และแสดงออกในบางอวัยวะคือ ตับ ไต และลำไส้ ส่วนยีน glucose-6-phosphate translocase (G6PT) อยู่บนโครโมโซม 11q23 และแสดงออกในอวัยวะและเนื้อเยื่อที่หลากหลายกว่ารวมทั้งเซลล์เม็ดเลือดขาว ความผิดปกติร่วมทางชีวเคมีของทั้งชนิดที่ 1a และ 1b เกิดจากความบกพร่องของตับซึ่งขาดเอนไซม์ที่ไปเปลี่ยน glucose-6-phosphate เป็นกลูโคส ดังนั้นจึงทำให้ไม่สามารถสร้างกลูโคสได้จากทั้งไกลโคเจน (glycogenolysis) และจากสารอาหารอื่น (gluconeogenesis) ผู้ป่วยจึงเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำภายในเวลารวดเร็ว (2-3 ชั่วโมง) หลังมีนมหรืออาหาร ร่วมกับมีกรดแลคติกคั่งในเลือด

โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 2 (Pompe disease)⁽⁵⁾ เกิดจากการสะสมไกลโคเจนในไลโซโซม (lysosome) ซึ่งต่างจากชนิดอื่นซึ่งสะสมในไซโตพลาสซึม (cytoplasm) เพราะเกิดจากการขาดเอนไซม์ในไลโซโซมคือ acid-1,4- glucosidase ดังนั้นโรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 2 จึงอาจจัดอยู่ในกลุ่มโรคสะสมในไลโซโซม (lysosomal storage disease, LSD) ก็ได้ อวัยวะที่ผิดปกติคือ กล้ามเนื้อหัวใจ กล้ามเนื้อลาย และกล้ามเนื้อเรียบ ยีนที่เป็นสาเหตุคือยีน GAA ซึ่งอยู่บนโครโมโซม 17q25.2 ตำแหน่งการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีน GAA ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยไทยและจีนคือ Asp645Glu⁽⁶⁾

โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 3 (Cori/Forbes disease)⁽³⁾ เกิดจากการขาดเอนไซม์ debranching ซึ่งทำหน้าที่ย่อยสลายไกลโคเจนตรงตำแหน่งที่แตกเป็นกิ่งก้านสาขา ดังนั้นลักษณะไกลโคเจนที่สะสมในผู้ป่วยโรคนี้จะเป็นไกลโคเจนที่มีกิ่งสั้นๆ คล้าย limit dextrin ยีนที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคคือยีน GDE ซึ่งอยู่บนโครโมโซม 1p21

โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 4 (Andersen disease)⁽³⁾ เกิดจากการขาดเอนไซม์ branching ทำให้ไกลโคเจนที่สะสมมีโครงสร้างผิดปกติต่อเป็นสายยาวและไม่ค่อยมีกิ่งก้านสาขา คล้ายกับโครงสร้างโมเลกุล

ของ amylopectin ยีนที่เป็นสาเหตุของโรคคือยีน *GBE* ซึ่งอยู่บนโครโมโซม 3p14

โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 5 (McArdle disease)⁽⁷⁾ เกิดจากการขาดเอนไซม์ muscle phosphorylase ทำให้ไม่สามารถย่อยสลายโมเลกุลกลูโคสออกมาจากสายไกลโคเจนในกล้ามเนื้อ และทำให้กล้ามเนื้อขาดพลังงาน เนื่องจากยีน *PYGM* ที่มีความผิดปกติในโรคนี้แสดงออกเฉพาะในเซลล์กล้ามเนื้อ และไม่ได้ทำหน้าที่ย่อยสลายไกลโคเจนในตับ ผู้ป่วยจึงไม่มีอาการทางตับ

อาการทางคลินิก

สามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามอาการเด่นคือ โรคสะสมไกลโคเจนในตับ (hepatic glycogenoses) และ โรคสะสมไกลโคเจนในกล้ามเนื้อ (muscle glycogenoses)

1. โรคสะสมไกลโคเจนในตับ (Hepatic glycogenoses)⁽³⁾

โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 1 ผู้ป่วยเริ่มแสดงอาการได้ตั้งแต่วัยทารกแรกเกิด แต่อายุที่มักเริ่มแสดงอาการคือ 3-4 เดือน โดยทารกจะมีการจากน้ำตาลในเลือดต่ำเช่น ซึม ชัก ร่วมกับท้องโตขึ้น เนื่องจากตับโต ผู้ป่วยอาจจะไม่แสดงอาการของน้ำตาลในเลือดต่ำ เนื่องจากสามารถใช้กรดแลคติกเป็นพลังงานให้กับสมองได้ จากประสบการณ์ของผู้เขียน ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการของน้ำตาลในเลือดต่ำ ถึงแม้ระดับกลูโคสจะลดลงเหลือ 30 mg/dl อาการแสดงภายนอกของผู้ป่วยจะพบลักษณะเฉพาะคือ ตัวเตี้ย ท้องโต ใบหน้ากลม แก้มยู่เหมือนตุ๊กตา (doll-like face) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบน้ำตาลในเลือดต่ำ กรดแลคติกและกรดยูริกในเลือดสูง ไชมันในเลือดสูงโดยเฉพาะไตรกลีเซอไรด์ ส่วนค่าเอนไซม์ของตับมักปกติหรือสูงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับชนิดที่ 3 ผู้ป่วยชนิดที่ 1b จะพบจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) นอกจากนี้ผู้ป่วยชนิดที่ 1 อาจมีการทำงานของเกร็ดเลือดผิดปกติได้ ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับจะพบว่ามีไขมันและไกลโคเจนสะสมอยู่ในตับมากผิดปกติ ภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวได้แก่ hepatic adenoma จะเริ่มตรวจพบได้ตั้งแต่อายุ 10-20 ปี ซึ่งส่วนหนึ่งอาจกลายเป็นมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ได้ ภาวะแทรกซ้อนทางไตอาจมีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะ (proteinuria) และ แคลเซียมสะสมในไต (nephrocalcinosis) กรดยูริกในเลือดสูงทำให้เกิดนิ่วในไต และโรคเกาต์ ไชมันในเลือดสูง (hypertriglyceridemia) จะทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดตับอ่อนอักเสบ ภาวะแทรกซ้อนที่พบเฉพาะในผู้ป่วยชนิดที่ 1b เกิดจาก neutropenia เช่น การติดเชื้อซ้ำซาก ลำไส้อักเสบทำให้มีท้องเสียเรื้อรัง (รูปที่ 2)

รูปที่ 2 แสดงลักษณะท้องป่องจากตับโต ใบหน้ากลม แก้มยุ้ยเหมือนตุ๊กตา (doll-like face) และใส่สายให้อาหารทางจมูกเพื่อให้นมในช่วงกลางคืน ในผู้ป่วยโรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 1



โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 3a จะมีอาการทั้งทางตับและกล้ามเนื้อ แต่ชนิดที่ 3b จะมีเฉพาะอาการทางตับ อาการทางตับในชนิดที่ 3 แยกค่อนข้างยากจากชนิดที่ 1 คือมีทั้งน้ำตาลในเลือดต่ำ ตับโต และไขมันในเลือดสูง แต่กรดแลคติก และกรดยูริกปกติ ผลการตรวจพยาธิในชิ้นเนื้อตับนอกจากจะพบการสะสมของไกลโคเจนแล้วจะพบการเกิดพังผืด (fibrosis) และไม่พบการสะสมของไขมันในตับเหมือนที่พบในชนิดที่ 1 โดยทั่วไปอาการทางตับของโรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 3 จะไม่รุนแรงเท่าชนิดที่ 1 ผู้ป่วยมักทนต่อการอดอาหาร (fasting tolerance) ได้ดีกว่าเนื่องจากไม่มีความบกพร่องของ gluconeogenesis เหมือนชนิดที่ 1 อาการทางตับจะค่อยๆ ดีขึ้นจนหายไปเอง อาการทางกล้ามเนื้อเป็นลักษณะของ myopathy ทั้งกล้ามเนื้อส่วนต้นและส่วนปลาย ส่วนอาการทางกล้ามเนื้อหัวใจพบไม่มาก แต่ก็มีรายงานผู้ป่วยที่มี cardiomyopathy ที่รุนแรงจนต้องทำการปลูกถ่ายหัวใจ

โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 4 มีอาการทางคลินิกหลากหลายมาก ทั้งอาการทางตับ (hepatic form) และอาการทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular form) ในผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการทางตับซึ่งจะต่างจากชนิดที่ 1 และชนิดที่ 3 ตรงที่ไม่มีอาการน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นอาการเด่น แต่จะเป็นอาการจากภาวะตับแข็ง (cirrhosis) ภายในอายุ 18 เดือน เช่น ตับม้ามโต การเจริญเติบโตล้มเหลว และเมื่อภาวะตับแข็งรุนแรงมากขึ้นจนเกิดภาวะ portal hypertension ผู้ป่วยอาจมี ascites หรือเส้นเลือดโป่งพองในหลอดอาหาร (esophageal varices) หรือในบางรายกลายเป็นมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ผู้ป่วยถ้าไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับมักจะเสียชีวิตภายในอายุ 5 ปี แต่ในผู้ป่วยบางรายอาการทางตับไม่รุนแรง ผู้ป่วยจะมีเฉพาะอาการตับโตและเอนไซม์ในตับสูง โดยไม่กลายเป็นภาวะตับแข็ง ส่วนผู้ป่วยอีกกลุ่มจะมีอาการทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อซึ่งมีอาการทางคลินิกและอายุที่เริ่มแสดงอาการหลากหลายกว่าอาการทางตับ ถ้ามีอาการตั้งแต่ในครรภ์จะ

รุนแรงมาก มีอาการของข้อติดยึดแต่กำเนิด (arthrogryposis) อาการบวมน้ำทั้งตัวในทารกในครรภ์ (hydrops fetalis) และเสียชีวิตหลังคลอด ถ้ามีอาการตอนช่วงทารกแรกเกิด จะมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง hypotonia และ cardiomyopathy หรืออาจเริ่มมีอาการตอนช่วงในวัยเด็กจนไปถึงวัยผู้ใหญ่ ซึ่งมีอาการทั้งทางระบบส่วนกลางและส่วนปลาย (central and peripheral nervous system) เรียกว่า “adult polyglucosan body disease”

โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 9 ข้อมูลจากต่างประเทศพบว่าชนิดนี้เป็นชนิดที่มีอาการทางตับที่พบบ่อยที่สุด แต่ในประเทศไทยยังไม่มีรายงาน ซึ่งอาจเกิดจากข้อจำกัดในการยืนยันการวินิจฉัยในระดับเอนไซม์หรืออณูพันธุศาสตร์ อาการของโรคนี้คล้ายกับชนิดที่ 1 และ 3 แต่ความรุนแรงน้อยกว่ามาก โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีเพียงแค่ตับโต ร่วมกับการเจริญเติบโตช้า ส่วนน้ำตาลในเลือดมักไม่ต่ำและไขมันในเลือดอาจสูงเล็กน้อย ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักหายเป็นปกติเองเมื่อโตขึ้น

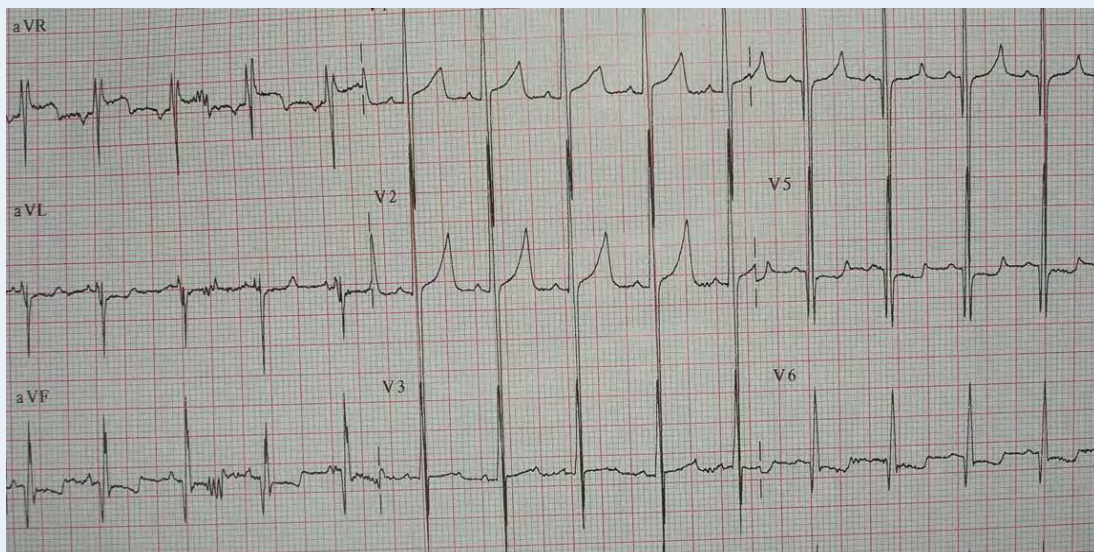
2. โรคสะสมไกลโคเจนในกล้ามเนื้อ (Muscle glycogenoses)^(5,7)

โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 2 สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มตามอายุที่เริ่มแสดงอาการ อวัยวะที่แสดงอาการ และความรุนแรงของโรค กลุ่มแรกคือ Infantile Pompe disease เป็นชนิดที่พบบ่อยในผู้ป่วยไทยและเอเชีย ผู้ป่วยจะเริ่มแสดงอาการตัวอ่อนปวกเปียก (floppy infant) ตั้งแต่ 2-3 เดือนแรก (รูปที่ 3) ดุนนมลำบาก กล้ามเนื้ออ่อนแรง และมักมาพบแพทย์ด้วยอาการของภาวะหัวใจล้มเหลวจาก hypertrophic cardiomyopathy ผู้ป่วยมักเสียชีวิตจากภาวะหัวใจหรือหายใจล้มเหลวภายใน 1 ปีแรก กลุ่มที่ 2 late-onset Pompe disease ไม่มีอาการทางหัวใจมีเฉพาะอาการทางกล้ามเนื้อลาย อาการเริ่มหลัง 1 ปีจนถึงวัยผู้ใหญ่ ผู้ป่วยจะมีอาการค่อยๆอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้น (proximal muscle weakness) กล้ามเนื้อหลัง (truncal involvement) และกล้ามเนื้อกระบังลม ดังนั้นสุดท้ายแล้วผู้ป่วยมักจะต้องนั่งรถเข็นและเสียชีวิตจากภาวะหายใจล้มเหลว ใน Infantile Pompe disease ซึ่งมี cardiomyopathy จะพบขนาดหัวใจโตมากในเอ็กซเรย์ ส่วนคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบลักษณะเฉพาะคือ high-voltage QRS complex และ shortened PR interval (รูปที่ 4) การตรวจ echocardiogram จะพบกล้ามเนื้อหัวใจหนาและการอุดตัน ventricular outflow tract การตรวจทางพยาธิสามารถทำในกล้ามเนื้อหรือตับ โดยจะพบไกลโคเจนเพิ่มขึ้นและสะสมอยู่ใน vacuoles ถ้าดูจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะพบว่า vacuoles นั้นเป็นถุงที่มี single membrane ล้อมรอบซึ่งก็คือไลโซโซม ในผู้ป่วย late-onset จะพบลักษณะเฉพาะของ myopathy จากการตรวจ electromyography (EMG)

รูปที่ 3 แสดงอาการตัวอ่อนปวกเปียก (floppy infant) และต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ในผู้ป่วย infantile Pompe disease



รูปที่ 4 แสดงลักษณะ high-voltage QRS complex และ shortened PR interval ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ของ ผู้ป่วย infantile Pompe disease



โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 5 ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการตอนวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่โดยมีอาการกล้ามเนื้อเป็นตะคริว (muscle cramp) และปวดกล้ามเนื้อมากหลังออกกำลังกาย โดยเฉพาะการออกกำลังกายที่หนักๆ ในช่วงเวลาสั้นๆ เช่น วิ่งแข่งระยะสั้นๆ หรือยกน้ำหนัก หรืออาจเป็นการออกแรงที่ไม่หนักมากแต่ทำอยู่นานๆ เช่น เดินขึ้นเขา ลักษณะอาการที่จำเพาะสำหรับโรคนี้คือ ปรากฏการณ์ “second wind” คือ หลังจากมีอาการ ถ้าผู้ป่วยหยุดพักจะสามารถออกกำลังกายต่อไปได้นื่องจากกล้ามเนื้อสามารถสร้างกลูโคสจาก gluconeogenesis แทนการย่อยสลายไกลโคเจน ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยมีกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis) และมี myoglobinuria หลังจากออกกำลังกายซึ่งทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ ระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ (creatine kinase) ในเลือดจะสูงมากหลังจากมีอาการและไม่ลดลงมาถึงระดับปกติ ถึงแม้จะไม่ออกกำลังกาย

โรคสะสมไกลโคเจนชนิดอื่นนอกจากที่กล่าวมาแล้วพบน้อยมากและยังไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัย

ได้ในประเทศไทย จึงจะไม่กล่าวถึงในที่นี้ ผู้อ่านสามารถหาอ่านรายละเอียดได้จากเอกสารอ้างอิง

การวินิจฉัย

เนื่องจากโรคสะสมไกลโคเจนจะมาด้วยอาการของตับหรือกล้ามเนื้อ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องแยกโรคตามอาการของอวัยวะ 2 ระบบนี้

1. อาการทางตับ⁽⁸⁾ จะมาด้วยอาการของน้ำตาลในเลือดต่ำและตับโต ดังนั้นจึงจำเป็นต้องแยกจากโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกลุ่มอื่นที่มีอาการคล้ายกัน เช่น fatty acid oxidation disorders (FAOD) โรคกลุ่มนี้จะมีลักษณะสำคัญ คือ nonketotic hypoglycemia และตับโตจากการที่ไขมันสะสมในตับ (liver steatosis) ประสพการณ์ของผู้เขียนพบผู้ป่วยโรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 1 ซึ่งมี nonketotic hypoglycemia และไขมันสะสมในตับคล้ายกับ FAOD แต่สามารถแยกโรคได้จากผล acylcarnitines ที่ปกติ ภาวะ nonketotic hypoglycemia ในโรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 1 สามารถอธิบายได้จาก gluconeogenesis ที่บกพร่องทำให้ acetyl CoA ในเซลล์สูงขึ้น และนำไปใช้สังเคราะห์ malonyl CoA ซึ่งเป็นสารที่ไปยับยั้ง fatty acid oxidation การวินิจฉัยแยกชนิดของโรคสะสมไกลโคเจนในตับอาศัยอาการแสดงทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางพยาธิของชิ้นเนื้อตับเป็นหลัก การแยกชนิดที่ 1 จากชนิดที่ 3 สามารถใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่น กรดแลคติกและกรดยูริกในเลือดจะสูงในชนิดที่ 1 แต่จะปกติในชนิดที่ 3 นอกจากนี้โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 3a จะพบ creatine kinase ในเลือดสูงได้ การทดสอบโรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 1 ทำโดยการฉีด glucagon จะไม่พบระดับน้ำตาลสูงขึ้น แต่จะทำให้กรดแลคติกในเลือดเพิ่มมากขึ้น การวินิจฉัยโรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 4 อาศัยการตรวจทางพยาธิพบ amylopectin ซึ่งย้อมติด PAS และทนต่อการย่อยสลายด้วย diastase สะสมอยู่ในอวัยวะต่างๆ ส่วนการวินิจฉัยในระดับเอนไซม์ และอนุพันธุศาสตร์ขณะนี้ยังทำได้จำกัดในประเทศไทย

2. อาการทางกล้ามเนื้อหัวใจจาก hypertrophic cardiomyopathy ใน Pompe disease⁽⁵⁾ จะต้องแยกจากโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกกลุ่มอื่น เช่น FAOD ซึ่งสามารถแยกโดยการตรวจ tandem mass spectrometry เพื่อดู acylcarnitines หรือใช้การตรวจทางพยาธิของตับหรือกล้ามเนื้อ จะพบไขมันสะสมแทนที่จะเป็นไกลโคเจน ส่วน mitochondrial oxidative phosphorylation defects จะพบกรดแลคติกสูงในเลือด และมักมีอาการของสมองและระบบประสาทร่วมด้วย การวินิจฉัย Pompe disease สามารถทำได้โดยการตรวจเอนไซม์ acid-glucosidase ในเม็ดเลือดขาวหรือหยดเลือดบนกระดาษซับเลือด (Guthrie's card) หรือการตรวจหาการกลายพันธุ์ในยีน GAA

3. อาการของกล้ามเนื้อลายจะแบ่งเป็นกลุ่มอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ⁽⁹⁾ และ rhabdomyolysis จากการออกกำลังกาย อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อใน late-onset Pompe disease จะต้องแยกจากกลุ่มโรคกล้ามเนื้อเสื่อมพันธุกรรม (muscular dystrophies) เช่น โรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน (Duchenne muscular dystrophy) สามารถแยกโรคได้โดยผู้ป่วย Pompe disease จะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อลำตัวมากกว่า แต่ควรใช้การตรวจทางพยาธิของกล้ามเนื้อเพื่อแยกโรค 2 กลุ่มนี้ได้ชัดเจน ส่วน rhabdomyolysis หลังการออกกำลังกาย ซึ่งพบในโรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 5 จะต้องแยกจากโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกอื่น ได้แก่

carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2) deficiency และ AMP-deaminase deficiency การทดสอบที่ใช้ช่วยแยกโรคเหล่านี้คือ forearm ischemic test ซึ่งกรดแลคติกและแอมโมเนียในเลือดหลังทำการทดสอบจะแตกต่างกันในแต่ละโรค นอกจากนี้ประวัติอาการที่สัมพันธ์กับลักษณะการออกกำลังกายจะสามารถแยกโรคได้คร่าวๆ เช่นหลังจากหยุดออกกำลังกายชั่วคราวแล้วอาการตะคริวดีขึ้น จนสามารถออกกำลังกายต่อไปได้ในโรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 5 ส่วนอาการตะคริวหลังจากออกกำลังกายเป็นเวลานาน เช่นวิ่งมาราธอน หรือหลังจากการติดเชื้อ อาจต้องนึกถึง CPT2 deficiency มากกว่า

การรักษา⁽¹⁰⁾

การรักษาหลักในโรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 1 คือการรักษาด้วยอาหารเพื่อรักษาระดับน้ำตาลในเลือดให้ปกติมากที่สุด ซึ่งในกรณีเด็กเล็กจะใช้วิธีให้นมทุก 2-3 ชั่วโมง ส่วนในเวลากลางคืนจะให้นมหรือกลูโคสโพลีเมอร์ทางสายให้อาหาร (nasogastric หรือ gastrostomy tube) ตลอดทั้งคืน (continuous nocturnal infusion) ซึ่งทำได้ลำบากถ้าครอบครัวผู้ป่วยไม่มีเครื่อง infusion pump ดังนั้นจึงมีการให้ผู้ป่วยทานแป้งข้าวโพดดิบ (uncooked carnestonch) เพื่อให้ปล่อย amyase ค่อยๆ ปล่อยสลายโมเลกุลน้ำตาลออกมาและรักษาระดับน้ำตาลในเลือดได้นาน 4 ชั่วโมงสำหรับเด็กเล็กและ 6 ชั่วโมงสำหรับผู้ใหญ่ อายุของผู้ป่วยที่จะเริ่มให้แป้งข้าวโพดดิบได้ควรจะมากกว่า 9 เดือนขึ้นไป เพื่อให้ลำไส้มี amyase มากพอที่จะย่อยแป้งข้าวโพดดิบได้ ขนาดของแป้งข้าวโพดดิบให้เริ่มที่ขนาดน้อยๆ 0.5 กรัม/กก. ทุก 4 ชั่วโมง แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้นเป็น 1.5-2 กรัม/กก. ทุก 4 ชั่วโมง ผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงอาหารที่มีซูโครส ฟรุคโตส และแลคโตส เนื่องจากน้ำตาลเหล่านี้ไม่สามารถเปลี่ยนเป็นกลูโคสได้โดยตรงต้องเปลี่ยนเป็น glucose -6- phosphate ก่อนซึ่งทำให้ความผิดปกติทางชีวเคมีของผู้ป่วยรุนแรงขึ้น ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้นมถั่วเหลือง (soy-based formulas) หรือนมที่ไม่มีน้ำตาลแลคโตส ในกรณีที่ต้องงดอาหารหรือผู้ป่วยไม่สามารถทานนมหรืออาหารได้เนื่องจากไม่สบายจะต้องให้สารน้ำที่มี 10% dextrose การติดตามอาการทางคลินิกประกอบด้วย การเจริญเติบโต ขนาดของตับ ความดันโลหิต การติดตามโดยอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การเจาะระดับน้ำตาลก่อนอาหารที่บ้านโดยเครื่องวัดระดับน้ำตาล (glucometer) เป็นระยะ การเจาะเลือดระดับกรดแลคติก ไขมัน กรดยูริก และโปรตีนในปัสสาวะเมื่อมาพบแพทย์ นอกจากนี้เนื่องจากผู้ป่วยมักต้องจำกัดอาหารบางประเภทเช่น นมวัว และผลไม้ จึงจำเป็นต้องเสริมแคลเซียมและวิตามินรวมร่วมด้วย ในผู้ป่วยโรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 1b ซึ่งมีภาวะ neutropenia ร่วมด้วย สามารถใช้ granulocyte-colony stimulating factors (G-CSF) แก้ไขภาวะนี้ได้ การปลูกถ่ายตับสามารถรักษาความผิดปกติทางชีวเคมีของผู้ป่วยให้หายขาด แต่มีข้อบ่งชี้เฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นมะเร็งตับ หรือ hepatic adenomas หลายก้อน หรือการรักษาด้วยอาหารและยาไม่ได้ผล การรักษาโรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 3 คล้ายคลึงกับชนิดที่ 1 แต่ไม่ยุ่งยากเท่า เนื่องจากชนิดที่ 3 ไม่มีความบกพร่องของ gluconeogenesis จึงไม่จำเป็นต้องจำกัดฟรุคโตสหรือกาแลคโตส นอกจากนี้การให้อาหารที่มีโปรตีนสูงจะทำให้รักษาระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีขึ้น จากกรดอะมิโนสามารถถูกนำไปเปลี่ยนเป็นกลูโคส โดยกระบวนการ gluconeogenesis โรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 4 ยังไม่มีการรักษาจำเพาะ การให้แป้งข้าวโพดดิบไม่ได้ทำให้อาการทางตับดีขึ้น การปลูกถ่ายตับมีข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับวาย

การรักษา Pompe disease ในประเทศไทย ยังคงเป็นการรักษาประคับประคองได้แก่ การให้ยารักษา

ภาวะหัวใจล้มเหลว การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการทำกายภาพบำบัด แต่ในประเทศที่พัฒนาแล้วมีการรักษาด้วยการให้เอนไซม์ทดแทน (enzyme replacement therapy, ERT) คือการให้ α -glucosidase ทางหลอดเลือดดำทุก 2 อาทิตย์ อย่างไรก็ตาม ERT ในประเทศไทยยังมีข้อจำกัด คือ ค่าใช้จ่ายต่อปีสูงมากและต้องให้ไปตลอดชีวิต นอกจากนี้การรักษาให้ได้ผลดีผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยและรักษาแต่เนิ่นๆ ซึ่งประสบการณ์การรักษาผู้ป่วย infantile Pompe disease 2 รายที่ โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งได้รับการวินิจฉัยค่อนข้างช้า และผู้ป่วยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจแล้วขณะที่เริ่มรักษา ถึงแม้ขนาดของหัวใจจะเล็กลงหลังให้เอนไซม์ แต่ผู้ป่วยไม่สามารถหายใจได้เองและเสียชีวิตก่อนอายุ 3 ปี การรักษาโรคสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 5 ผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงการออกกำลังกายหนักๆ แต่สามารถออกกำลังกายเบาๆ ถึงปานกลางได้ ก่อนออกกำลังกายควรรับประทานน้ำหวาน การรับประทานอาหารที่มีโปรตีนสูงหรือเสริมด้วย creatine จะทำให้ผู้ป่วยออกกำลังกายได้นานขึ้น

โรคเหตุบกพร่องทางเมตาบอลิซึมของกาแลคโตส

กาแลคโตส (galactose) เป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว ได้จากการย่อยสลายน้ำตาลแลคโตส (lactose) ในนม กาแลคโตสส่วนใหญ่จะผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมอย่างรวดเร็วผ่าน Leloir pathway ได้เป็น glucose 1-phosphate เอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการนี้คือ galactokinase (GALK), galactose 1-phosphate uridyltransferase (GALT) และ UDP-galactose-4'-epimerase (GALE) ซึ่งทำหน้าที่ตามลำดับดังนี้ GALK จะเปลี่ยนกาแลคโตสเป็น galactose 1-phosphate หลังจากนั้น GALT จะทำการแลกเปลี่ยนระหว่าง galactose 1-phosphate กับ UDP glucose ทำให้ได้ UDP galactose และ glucose 1-phosphate ซึ่งจะนำเข้าสู่ Krebs cycle ต่อไป ส่วน UDP galactose จะถูกเปลี่ยนกลับเป็น UDP glucose ด้วย GALE⁽¹¹⁾ ดังแสดงในรูปที่ 1

นอกจากนี้ยังมี pathway อื่นที่เกี่ยวข้องกับกาแลคโตสได้แก่ 1) pyrophosphorylase pathway เปลี่ยน galactose 1-phosphate เป็น UDP galactose ซึ่งจะนำไปใช้ในการสังเคราะห์ glycoprotein และ glycolipid 2) polyol pathway อาศัยเอนไซม์ aldose reductase เปลี่ยนกาแลคโตสเป็น galactitol และ 3) pentose phosphate pathway จะย่อยสลายกาแลคโตสได้เป็น galactonate^(11,12)

ความผิดปกติในกระบวนการเมตาบอลิซึมกาแลคโตสเกิดจากการพร่องเอนไซม์ที่สำคัญ 3 เอนไซม์คือ

1. Galactose 1-phosphate uridyltransferase (GALT) deficiency
2. Galactokinase (GALK) deficiency
3. UDP-galactose-4'-epimerase (GALE) deficiency

1. Galactose 1-phosphate uridyltransferase (GALT) deficiency

Classical galactosemia เกิดจากการพร่องเอนไซม์ galactose 1-phosphate uridyltransferase (GALT) อย่างรุนแรง มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive) พบการกลายพันธุ์ได้มากกว่า 230 แบบและมีความรุนแรงแตกต่างกันออกไป⁽⁸⁾ อุบัติการณ์ในประเทศแถบทวีปยุโรปอยู่ที่ประมาณ 1:23,000-1:44,000 การศึกษาในประเทศญี่ปุ่นพบอุบัติการณ์ประมาณ 1:1,000,000⁽¹¹⁾

อาการทางคลินิก

ทารกจะแสดงอาการภายใน 1-2 สัปดาห์แรกของชีวิตหลังได้รับนมแม่หรืออาหารที่มีแลคโตส ทารกจะ

เริ่มมีปัญหาคัดกลืน อาเจียน ถ่ายเหลว ซึม กล้ามเนื้ออ่อนนุ่ม ตัวเหลือง ตับโต บวมหน้า มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติจากตับวาย กระหม่อมโป่งจากภาวะ pseudotumor cerebri ตรวจตาพบต้อกระจก (cataract) จากการสะสมของ galactitol ในเลนส์ตา ทารกอาจเสียชีวิตจากการติดเชื้อรุนแรง โดยเฉพาะ *E. coli* หากไม่ได้รับการรักษาระยะยาวจะพบอาการทางระบบประสาทได้แก่ ataxia, tremor, apraxia และเกิดสมองพิการ⁽⁸⁾ ผู้ป่วยหญิงมีความเสี่ยงที่จะเกิด premature ovarian failure ได้แต่ไม่พบความผิดปกติในการเจริญของต่อมเพศในชาย⁽¹³⁾ ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ระยะเริ่มแรกเมื่อจนมและให้อาหารประเภทอื่นทดแทนจะลดอาการทางคลินิกลงได้ มีการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดในบางประเทศ ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่ตรวจพบได้แก่ ระดับบิลิรูบินและเอนไซม์ transaminase สูงขึ้น ค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ renal tubular dysfunction, metabolic acidosis, galactosuria, phosphaturia, amino aciduria ตรวจพบ galactose 1-phosphate, galactitol และ galactonate ในปัสสาวะ⁽¹¹⁾

การวินิจฉัยโรค

- การตรวจหา reducing substance ในปัสสาวะ บ่งบอกว่ามีน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวได้แก่กลูโคส ฟรุคโตส และกาแลคโตส ดังนั้นการตรวจ reducing substance ที่ให้ผลบวกพร้อมกับตรวจไม่พบกลูโคสในปัสสาวะด้วย glucose dipstick test ช่วยให้นึกถึงโรคนี้มากขึ้น
- การวัดปริมาณกาแลคโตส และ galactitol ในปัสสาวะด้วยวิธี gas chromatography
- การวิเคราะห์เอนไซม์ galactose 1-phosphate uridylyltransferase ในเม็ดเลือดแดงพบ activity น้อยกว่าร้อยละ 5 ของคนปกติ ควรเก็บตัวอย่างก่อนได้รับเลือด หากทารกได้รับเลือดไปแล้วควรเลื่อนการตรวจวิเคราะห์ออกไปประมาณ 3 เดือน⁽⁸⁾

การรักษา

การรักษาเบื้องต้นคือหยุดอาหารที่มีกาแลคโตสเป็นส่วนประกอบทันทีที่สงสัย โดยไม่ต้องรอผลการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการ อาการทางคลินิกทั้งเรื่องเหลือง การทำงานของตับ และต้อกระจกจะดีขึ้นหลังจากงดอาหารที่มีกาแลคโตส หลักสำคัญในการรักษาคืองดนมและอาหารที่มีนมหรือกาแลคโตสเป็นส่วนประกอบไปตลอดชีวิต แพทย์ต้องให้คำแนะนำอาหารที่ควรหลีกเลี่ยงให้กับผู้ป่วยและผู้ปกครอง⁽¹⁴⁾

2. Galactokinase (GALK) deficiency

Galactokinase (GALK) เป็นเอนไซม์แรกในกระบวนการเมตาบอลิซึมของกาแลคโตส มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย อาการไม่รุนแรง พบได้บ่อยกว่าภาวะพร่องเอนไซม์ GALT อุบัติการณ์อยู่ระหว่าง 1:40,000 ถึง 1:50,000⁽¹⁵⁾

อาการทางคลินิก

ต้อกระจกเป็นอาการทางคลินิกที่พบได้บ่อยที่สุดถึงร้อยละ 75 ความผิดปกติทางระบบประสาทส่วนกลางพบได้ประมาณร้อยละ 18 เช่นปัญญาอ่อน ชัก pseudotumor cerebri เป็นต้น ความผิดปกติอื่นที่พบน้อยได้แก่ คลอดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดน้อย เลี้ยงไม่โต ตับม้ามโต เป็นต้น⁽¹⁵⁾

การวินิจฉัยโรค

ยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจวิเคราะห์เอนไซม์ galactokinase

การรักษา

งดนมและอาหารที่มีนมหรือแลคโตสเป็นส่วนประกอบ ถ้าเริ่มรักษาเร็วต่อกระจกอาจหายไปได้เองโดยไม่ต้องผ่าตัด

3. UDP-galactose-4'-epimerase (GALE) deficiency

UDP-galactose-4'-epimerase (GALE) deficiency เป็นภาวะพร่องเอนไซม์ในกระบวนการเมตาบอลิซึมกาแลคโตสที่พบได้น้อยที่สุด มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย พบความผิดปกติได้ 3 แบบ peripheral form พบความผิดปกติเฉพาะในเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว ตรวจพบจากการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด อาการไม่รุนแรง intermediate form ตรวจพบเอนไซม์พร่องในเม็ดเลือดแดง และเม็ดเลือดขาว ส่วนเซลล์อื่นๆจะพบ activity ของเอนไซม์ต่ำกว่าร้อยละ 50 และ generalized form เกิดภาวะพร่องเอนไซม์อย่างรุนแรงในทุกเซลล์ของร่างกาย อาการจะคล้ายกับใน classical galactosemia⁽¹²⁾

อาการทางคลินิก

ทารกที่พร่องเอนไซม์รุนแรงจะซึม ไม่ค่อยดูดนม อาเจียน น้ำหนักลด ตัวเหลือง กล้ามเนื้ออ่อนนุ่ม ตับโต ตาเป็นต่อกระจก การทำงานของตับผิดปกติและมีกรดอะมิโนออกมาทางปัสสาวะ

การวินิจฉัยโรค

ยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจวิเคราะห์เอนไซม์ UDP-galactose epimerase

การรักษา

ในทารกที่มีอาการรุนแรงยังมีความต้องการกาแลคโตสในปริมาณน้อย ต่างจากผู้ป่วย classical galactosemia เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถสังเคราะห์กาแลคโตสเองได้ทำให้ขาด galactoprotein และ galactolipid แต่ถ้าหากผู้ป่วยได้รับกาแลคโตสมากเกินไปก็จะเกิดอาการ อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบแน่ชัดว่าปริมาณการกาแลคโตสที่ควรได้รับเป็นเท่าใด จึงเป็นการยากที่จะให้การรักษาอย่างเหมาะสม ทารกที่อาการไม่รุนแรงอาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา แต่ต้องติดตามและประเมินพัฒนาการเป็นระยะ⁽¹⁴⁾

โรคเหตบกพร่องทางเมตาบอลิซึมของฟรุกโตส

ฟรุกโตส (fructose) เป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว เป็นสารให้ความหวาน พบมากในน้ำผึ้ง ผลไม้ ผัก ฟรุกโตสจับคู่กับกลูโคสได้น้ำตาลซูโครส ซึ่งใช้ประกอบอาหารและในเครื่องดื่มหลายชนิด sorbitol พบได้ในผักผลไม้ และจะถูกเปลี่ยนเป็นฟรุกโตสด้วยเอนไซม์ sorbitol dehydrogenase ในตับ เนื้อเยื่อที่มีการเมตาบอลิซึมฟรุกโตสได้แก่ตับ ไตส่วนนอก และเยื่อบุลำไส้เล็ก โดยมีเอนไซม์ fructokinase, aldolase B และ triokinase ทำหน้าที่เปลี่ยนฟรุกโตสไปเป็นสารตัวกลางใน glycolytic และ gluconeogenic pathway นอกจากนี้ยังมีเอนไซม์ fructose 1, 6-bisphosphatase ที่มีการทำงานในเนื้อเยื่อตับที่มี gluconeogenesis สูง และไตส่วนนอก⁽¹⁶⁾ เมตาบอลิซึมของฟรุกโตสแสดงดังรูปที่ 1

ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของฟรุกโตสที่พบมีสาเหตุจาก 3 เอนไซม์ได้แก่

1. Essential fructosuria จากภาวะพร่องเอนไซม์ fructokinase
2. Hereditary fructose intolerance จากภาวะพร่องเอนไซม์ aldolase B
3. Fructose 1,6-bisphosphatase (FBP) deficiency

1. Essential fructosuria

เป็นภาวะที่พบได้น้อยไม่ถูกจัดเป็นโรค เกิดจากภาวะพร่องเอนไซม์ fructokinase ตรวจพบระดับฟรุกโตสสูงในเลือดและในปัสสาวะ (benign fructosuria) อุบัติการณ์ประมาณ 1:130,000 มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย มักตรวจพบโดยบังเอิญจากการตรวจพบ reducing substance ในปัสสาวะ ฟรุกโตสที่คั่งจะถูกเอนไซม์ hexokinase ในเนื้อเยื่อไขมันและกล้ามเนื้อเปลี่ยนเป็น fructose 6-phosphate^(16,17) ผู้ที่มีภาวะนี้ไม่มีความจำเป็นต้องให้การรักษาด้วยการจำกัดอาหาร⁽⁸⁾

2. Hereditary fructose intolerance

Aldolase B เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน fructose 1-phosphate เป็น dihydroxyacetone phosphate และ glyceraldehydes หากมีภาวะพร่องเอนไซม์นี้ จะพบการคั่งของ fructose 1-phosphate อุบัติการณ์อยู่ระหว่าง 1:20,000 ถึง 1:30,000 ในทวีปยุโรป⁽¹⁷⁾ มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย

อาการทางคลินิก

ทารกที่ได้รับนมแม่จะยังไม่แสดงอาการเนื่องจากในนมแม่ไม่มีฟรุกโตส อาการจะเริ่มปรากฏเมื่อได้รับนมผสม อาหารอื่นที่มีซูโครส หรือเมื่อเริ่มให้ผัก ผลไม้ ทารกจะมีอาการไม่สุขสบายท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ชีต เหงื่อแตก ตัวสั่น ชีมี ซัก บางครั้งมารดาอาจให้ประวัติว่าทารกมักจะมีอาการเมื่อได้อาหารบางอย่าง และอาการจะหายไปเมื่อหลีกเลี่ยงอาหารเหล่านั้น หากไม่ได้รับการรักษาจะมีการเจริญเติบโตล้มเหลว proximal renal tubular acidosis การทำงานของตับผิดปกติ ตับโต ตัวเหลือง การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ บวม ascites ในเด็กโตอาจเกิดปัญหาทางจิตใจและอารมณ์เนื่องจากการปฏิเสธอาหารที่มีฟรุกโตส ปกติมนุษย์จะได้รับฟรุกโตสประมาณ 1-2 ก./กก. น้ำหนักตัว/วัน ผู้ป่วยจะมีความไวต่อการได้รับฟรุกโตสที่แตกต่างกันบางรายอาจจะไวมาก หรือบางรายสามารถทนต่อการได้รับฟรุกโตสถึง 250 มก./กก. น้ำหนักตัว/วัน⁽¹⁶⁾

Fructose 1-phosphate ที่คั่งในเซลล์ตับทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำได้ 3 กลไกคือขัดขวางกระบวนการ glycogenolysis ยับยั้ง gluconeogenesis และเพิ่มการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ตับ เกิดภาวะ fructose-induced hypoglycemia ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการให้ glucagon นอกจากนี้ยังเกิดการขาดฟอสเฟต และ ATP ซึ่งเป็นแหล่งพลังงานทำให้เซลล์เสียหายที่ไป มีการคั่งของแมกนีเซียมและกรดยูริก fructose 1-phosphate ในปริมาณสูงๆทำให้เกิดตับวายและไตวายได้^(16,18)

การวินิจฉัยโรค

- Fructose tolerance test งดอาหารที่มีฟรุกโตสอย่างน้อย 6-8 สัปดาห์ก่อนตรวจ ให้สารละลายฟรุกโตสความเข้มข้นร้อยละ 20 ขนาด 200 มก./กก. น้ำหนักตัวทางหลอดเลือดใน 2 นาที ไม่ให้สารละลายฟรุกโตสทางปากเพราะผลที่ได้มักไม่น่าเชื่อถือ เจาะเลือดส่งตรวจกลูโคส และฟอสเฟตก่อนให้และที่ 5, 10, 15, 30, 45, 60 และ 90 นาทีหลังให้ฟรุกโตส คนปกติจะพบกลูโคสในเลือดสูงขึ้นเล็กน้อยไม่เกินร้อยละ 40 ส่วนในผู้ป่วยระดับกลูโคสและฟอสเฟตในเลือดจะลดต่ำลงอย่างรวดเร็วใน 10-20 นาที การทำการทดสอบต้องทำโดยผู้เชี่ยวชาญเท่านั้นเพราะอาจเกิดผลข้างเคียงรุนแรงได้^(16,19)

- การยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจวิเคราะห์เอนไซม์ aldolase B จากตับ ไตส่วนนอก และลำไส้เล็ก อย่างไรก็ตามการนำชิ้นเนื้อมาตรวจเป็นหัตถการที่ค่อนข้างเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน การตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอจากเม็ดเลือดขาวจึงเป็นอีกวิธีหนึ่งที่ปลอดภัยกว่า

การรักษา

หยุดอาหารที่มีฟรุกโตส ซูโครส หรือ sorbitol เป็นส่วนประกอบ แพทย์ควรแนะนำผู้ป่วยและผู้ปกครองว่ามีอาหารอะไรที่สามารถทานได้บ้าง ต้องระมัดระวังยาและนมผสมซึ่งอาจมีฟรุกโตสเป็นส่วนประกอบ ผู้ป่วยอาจมีตับโตได้หลายเดือนหรือเป็นปีหลังได้รับการรักษา หากไม่ได้รับการควบคุมอาหารผู้ป่วยจะมีการเจริญเติบโตล้มเหลว

3. Fructose 1,6-bisphosphatase (FBP) deficiency

Fructose 1,6-bisphosphatase เป็นเอนไซม์ที่สำคัญใน gluconeogenesis พบในตับ ไต และลำไส้เล็กส่วน jejunum⁽¹⁶⁾ ทำหน้าที่เปลี่ยน fructose 1,6-bisphosphate เป็น fructose 6-phosphate ภาวะพร่องเอนไซม์ทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำโดยเฉพาะผู้ที่มีการกลายพันธุ์แบบ recessive เช่นในทารก หรืออยู่ในภาวะอดอาหาร โรคนี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย อุบัติการณ์ประมาณ 1 ต่อ 350,000⁽⁸⁾

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยจะมีอาการรุนแรงโดยเฉพาะในทารกแรกเกิด ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยจะแสดงอาการภายใน 2-3 วันหลังเกิดด้วยอาการหอบจากกรดแลคติกคั่งและน้ำตาลในเลือดต่ำ เด็กที่แสดงอาการภายหลังพบว่า มีช่วงที่มีอาการสลับกับช่วงปกติ ภาวะไข้ อาเจียน กินได้ลดลง หรือได้รับฟรุกโตสปริมาณมากหลังจากงดอาหารจะกระตุ้นให้เกิดอาการขึ้น อาการได้แก่กระสับกระส่าย ซึม หายใจหอบ หัวใจเต้นเร็ว กล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก ตับโต ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่างจาก Hereditary fructose intolerance เนื่องจากสามารถทนต่อการได้รับฟรุกโตสและซูโครสปริมาณปกติในอาหารได้^(16,19)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการช่วงที่มีอาการจะพบกลูโคสในเลือดต่ำ น้อยกว่า 40 มก./ดล. กรดแลคติกคั่งอาจสูงได้ถึง 20 มิลลิโมล มีภาวะเลือดเป็นกรด pH น้อยกว่า 7.1 สัดส่วนแลกเตทต่อไพรูเวทสูงขึ้น ได้ถึง 30 เท่า ตรวจพบคีโตน กรดยูริก และ alanine สูงขึ้นทั้งในเลือดและในปัสสาวะ⁽¹⁶⁾

การวินิจฉัยโรค

การตรวจวิเคราะห์เอนไซม์จากเม็ดเลือดขาวไม่ช่วยในการวินิจฉัย เพราะความผิดปกติอยู่ที่ตับ ไตส่วนนอก และเยื่อบุลำไส้เล็ก การตรวจเอนไซม์จากเนื้อเยื่อตับจึงให้ผลแม่นยำกว่า การทดสอบ fructose loading test ไม่ควรทำในช่วงที่มีอาการเนื่องจากอาจทำให้เกิดอาการรุนแรงถึงเสียชีวิตได้

การรักษา

ช่วงที่มีอาการให้การรักษาโดยให้กลูโคสทางปาก หรือทางหลอดเลือด ถ้าอาการรุนแรงให้ 20% กลูโคสทางหลอดเลือดตามด้วยกลูโคสด้วยอัตรา 10-12 มก./กก./นาที่ และให้การแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดด้วยไบคาร์บอเนต ระยะยาวหลีกเลี่ยงการอดอาหารโดยเฉพาะช่วงที่เจ็บป่วย ให้ผู้ป่วยทานบ่อยๆ หรือใช้แป้งข้าวโพดดิบซึ่งดูดซึมช้าให้ผ่านทางสายยางถ้าจำเป็น เด็กเล็กควรจำกัดอาหารที่มีฟรุกโตส ซูโครส และ sorbitol ในปริมาณเท่ากับไขมัน (15-20% ของพลังงานที่ต้องการในแต่ละวัน)⁽⁸⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Kishnani PS, Chen YT. Defects in metabolism of carbohydrates. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th ed. Philadelphia: Elsevier. 2011, 492-509.
2. Smit GPA, Rake JP, Akman HO, DiMauro S. The glycogen storage diseases and related disorders. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn Metabolic Diseases*, 4th ed. Heidelberg: Springer. 2006, 101-19.
3. Kishnani PS, Koerber D, Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Valle D, et al, eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 8th ed. New York: McGraw-Hill. 2009. www.ommbid.com
4. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:27. www.ojrd.com
5. Bembi B, Cerini E, Danesino C, et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology* 2008;71:S4-11.
6. Amarinthukrowh P, Tongkobpetch S, Kongpatanayothin A, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. p.D645E of acid α -glucosidase is the most common mutation in thai patients with infantile-onset pompe disease. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14:835-7.
7. Gordon N. Glycogenosis type V or McArdle's disease. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:640.
8. Mayatepek E, Hoffmann B. Inborn errors of carbohydrate metabolism. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:607-18.
9. Burr ML, Roos JC, Ostor AJK. Metabolic myopathies: a guide and update for clinicians. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:639-47.
10. Weinstein DA, Roth KS, Wolfsdorf JL. Glycogen storage diseases. In: Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. New York: McGraw-Hill. 2009, 71-82.
11. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:516-25.
12. Leslie ND. Insights into the pathogenesis of galactosemia. *Annu Rev Nutr*. 2003;23:59-80.
13. Rubio-Gozalbo ME, Gubbels CS, Bakker JA, Menheere PP, Wodzig WK, Land JA. Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia. *Hum Reprod Update*. 2010;16:177-88.
14. พรสวรรค์ วสันต์. โรคเหตุนกพร่องทางเมตาบอลิซึมของกาแลคโตส (Disorders of Galactose Metabolism). ใน: พรสวรรค์ วสันต์. (บรรณาธิการ) *ตำรากุมารเวชศาสตร์ พันธุกรรมเมตาบอลิกในเด็ก เล่ม 1 พิมพ์ครั้งที่ 1*. กรุงเทพมหานคร: พี.เอ.ลีฟวิ่ง; 2546. หน้า 167-78.
15. Bosch AM, Bakker HD, van Gennip AH, van Kempen JV, Wanders RJ, Wijburg FA. Clinical features of galactokinase deficiency: a review of the literature. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25:629-34.
16. Van den Berghe G. Inborn errors of fructose metabolism. *Annu Rev Nutr*. 1994;14:41-58.
17. Hommes FA. Inborn errors of fructose metabolism. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(5 Suppl):788S-795S.
18. Bouteldja N, Timson DJ. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33:105-12.
19. Steinmann B, Santer R, Van den Berghe G. Disorders of Fructose Metabolism In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 4th revised ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 135-42.

โรคที่บกพร่องในเมตาบอลิซึม ของกรดอะมิโน (Defects in Metabolism of Amino Acids)

สุทธิพงษ์ ปังคานนท์

บทนำ

โปรตีนทุกชนิดประกอบไปด้วยกรดอะมิโนจำนวน 20 ชนิด ซึ่งโปรตีนชนิดต่างๆ จะมีสัดส่วนของกรดอะมิโนแต่ละชนิดแตกต่างกันไป ในจำนวนกรดอะมิโน 20 ชนิดนี้พบว่า 9 ชนิด เป็นกรดอะมิโนชนิดจำเป็นซึ่งได้แก่ histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan และ valine ซึ่งกรดอะมิโนเหล่านี้ร่างกายไม่สามารถสร้างขึ้นมาเองได้จำเป็นต้องได้รับจากสารอาหารที่กินเข้าไป ส่วนกรดอะมิโนอีก 11 ชนิดเป็นชนิดไม่จำเป็นซึ่งร่างกายสามารถสร้างขึ้นมาเองได้ กรดอะมิโนชนิดไม่จำเป็นนี้ได้แก่ alanine, arginine, asparagine, aspartic acid, cysteine, glutamic acid, glutamine, glycine, proline, serine และ tyrosine สารอาหารโปรตีนที่รับประทานเข้าไปจะถูกย่อยสลายที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น โดยเอนไซม์ที่หลั่งมาจากตับอ่อนจะได้ผลผลิตเป็นกรดอะมิโนซึ่งจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายเพื่อใช้ในการเจริญเติบโต ซ่อมแซมส่วนที่สึกหรอ และเป็นแหล่งพลังงานของร่างกาย กรดอะมิโนประกอบด้วย 2 ส่วนคือ amino group และโครงสร้างคาร์บอน เมื่อกรดอะมิโนถูกย่อยสลายส่วนของ amino group จะถูกย่อยสลายผ่านวงจรยูเรียได้เป็นพลังงานและสารแอมโมเนีย ส่วนของกรดอะมิโนที่เป็นโครงสร้างคาร์บอนเมื่อถูกย่อยสลายจะได้ผลผลิตที่เข้าสู่วงจรเครบ (Kreb's cycle) เพื่อสร้างเป็นพลังงานให้แก่ร่างกาย นอกจากนี้กรดอะมิโนบางตัวร่างกายสามารถนำไปสร้างเป็นน้ำตาล (gluconeogenesis) และกรดอะมิโนบางตัวร่างกายยังสามารถนำไปสร้างเป็นสารคีโตนได้ด้วย (ketogenesis) กระบวนการย่อยสลายกรดอะมิโนแต่ละชนิดมีวิธีการย่อยสลายที่แตกต่างกัน ความผิดปกติในกระบวนการเมตาบอลิซึมของกรดอะมิโนมีหลายอย่างและทำให้เกิดโรคที่มีอาการและอาการแสดง รวมถึงวิธีการรักษาที่แตกต่างกัน โรคในกลุ่มนี้มีหลากหลาย ในบทความนี้แบ่งเนื้อหาตามชนิดของกรดอะมิโน กรดอะมิโนชนิดหนึ่งสามารถทำให้เกิดโรคมากกว่า 1 โรคได้เนื่องจากในกระบวนการเมตาบอลิซึมของกรดอะมิโนบางชนิดอาจมีความผิดปกติของเอนไซม์ที่ใช้ในการย่อยสลายมากกว่า 1 ชนิด

1. เฟนิลอะลานีน (Phenylalanine)

เฟนิลอะลานีน (Phenylalanine) เป็นกรดอะมิโนชนิดจำเป็นซึ่งร่างกายไม่สามารถสร้างเองได้ เป็นส่วนประกอบประมาณร้อยละ 5 ของสารโปรตีน เฟนิลอะลานีนถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ phenylalanine hydroxylase (PAH) ได้เป็นไทโรซีน (tyrosine) การขาดเอนไซม์ PAH หรือ tetrahydrobiopterin (BH_4) ซึ่งเป็น cofactor ของเอนไซม์ PAH จะทำให้เกิดการสะสมของสาร เฟนิลอะลานีนในร่างกายเรียกว่าภาวะ hyperphenylalaninemia การขาดเอนไซม์ PAH เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะ hyperphenylalaninemia (ประมาณร้อยละ 98 ของผู้ป่วย) ส่วนที่เหลือเกิดจากความผิดปกติของ BH_4 ภาวะ hyperphenylalaninemia ที่มีสาเหตุมาจากการขาดเอนไซม์ PAH ชนิดรุนแรงโดยมีระดับของ phenylalanine มากกว่า 20 mg/dL (1200 μ mol/L) เรียกว่า classic phenylketonuria (PKU) ภาวะ hyperphenylalaninemia เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดแบบยีนด้อย ยีนที่ควบคุมการทำงานของ PAH อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 12q24.1 ปัจจุบันพบว่ายีนดังกล่าวมีการกลายพันธุ์มากกว่า 500 ตำแหน่ง⁽¹⁾ อุบัติการณ์พบในคนผิวขาว 1:15,000 คนญี่ปุ่น 1:60,000 คนฟินแลนด์ 1:1,000,000^(2,3)

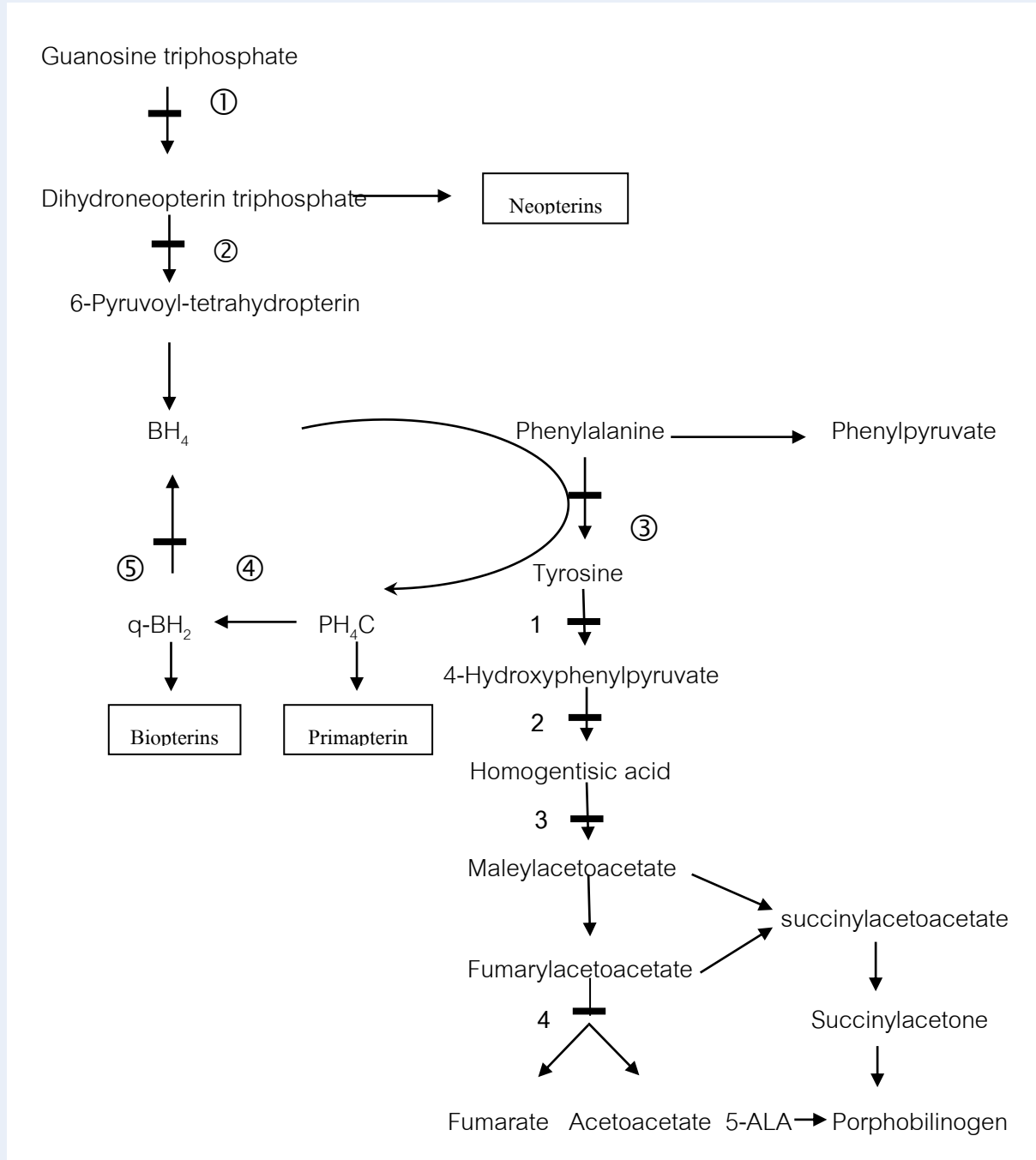
อาการแสดงทางคลินิก

เด็กที่เป็นโรค PKU แรกเกิดจะปกติ ในเด็กที่ไม่ได้รับการรักษามีพัฒนาการช้า ปัญญาอ่อน ขันรุนแรง ศีรษะเล็ก ชัก มีผื่นที่คล้ายกับ eczema สีของผิวหนังและเส้นผมจางกว่าปกติ กลิ่นปัสสาวะผิดปกติ ถ้าอาศัยอาการทางคลินิกมักจะให้การวินิจฉัยได้หลังอายุ 6 เดือนไปแล้ว^(1,4) ในเด็กโตพบว่ามีปัญหาทางพฤติกรรมได้บ่อย โดยมี hyperactivity, destructiveness, self-injury, autistic features ความผิดปกติทางระบบประสาทอื่นๆ ได้แก่ pyramidal signs, tremor, parkinson, abnormal gait, tics และ athetosis โดยทั่วไปความผิดปกติจะคงที่หลังช่วง early childhood ไปแล้ว แต่หลังจากนี้อาจจะยังมี intellectual regression และ neurological deterioration ได้

ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม

เฟนิลอะลานีนจะถูกเปลี่ยนไปเป็น ไทโรซีนในตับ โดยเอนไซม์ PAH (ดูรูปที่ 1) ซึ่งต้องการ tetrahydrobiopterin (BH_4) เป็น cofactor ซึ่ง BH_4 จะถูกเปลี่ยนไปเป็น tetrahydropterin carbinolamine ซึ่งจะถูกนำกลับมาใช้ใหม่โดยเปลี่ยนไปเป็น quinonoid dihydrobiopterin ก่อนที่จะเปลี่ยนเป็น BH_4 โดยอาศัยเอนไซม์ dihydropteridine reductase (DHPR) ความผิดปกติในขั้นตอนต่างๆ ใน pathway นี้จะส่งผลให้ระดับของเฟนิลอะลานีนในเลือดสูงขึ้น ซึ่งเฟนิลอะลานีนที่สูงผิดปกติจะถูกเปลี่ยนไปเป็น phenylpyruvate และถูกขับออกทางปัสสาวะต่อไป ระดับของเฟนิลอะลานีนที่สูงจะไปยับยั้งการผ่าน blood brain barrier ของกรดอะมิโนชนิด neutral (tyrosine และ tryptophan) และมีผลต่อ dendritic proliferation และ myelination ของเซลล์ประสาท นอกจากนี้ยังไปยับยั้งการสร้าง dopamine และ serotonin อีกด้วย

รูปที่ 1 แสดงเมตาบอลิซึมของ phenylalanine และ tyrosine



คำย่อ BH₄: tetrahydrobiopterin; PH₄C: tetrahydropterin carbinolamine; q-BH₂: quinonoid dihydrobiopterin; ① guanosine triphosphate cyclohydrolase; 6-② pyruvoyltetrahydropterin synthase; ③ phenylalanine hydroxylase; ④ pterin carbinolamine dehydratase; dihydropteridine reductase

1: Tyrosine aminotransferase (ทำให้เกิด tyrosinemia type II); 2: 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (ทำให้เกิด tyrosinemia type III และ hawkinsinuria); 3: homogentisic acid dioxygenase (ทำให้เกิด alcaptonuria); 4: fumarylacetoacetate hydroxylase (ทำให้เกิด tyrosinemia type I)

(ดัดแปลงจาก Walter JH, Lee PJ, Burgard P. Hyperphenylalaninemia. Chakrapani A, Holme E. Disorders of tyrosine metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. 4th ed. Berlin: Springer, 2006, 222-34)

การวินิจฉัยโรค

ปัจจุบันผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจกรองทารกแรกเกิด (newborn screening) การตรวจกรองดังกล่าวเป็นการตรวจหาเด็กที่มีภาวะ hyperphenylalaninemia โดยการเก็บตัวอย่างเลือดแล้วหยดลงบนกระดาษซับกรอง วิธีทดสอบที่ใช้กันมาตั้งแต่เดิมคือ Guthrie test ซึ่งในปัจจุบันถูกแทนที่ด้วยวิธี fluoro-metry หรือ tandem mass spectrometry(MS/MS) ถ้า newborn screening test ให้ผลบวก จะทำการตรวจยืนยันซ้ำ โดยใช้วิธี HPLC (high performance liquid chromatography)

ถ้าค่าเฟนิลอะลานีนสูงมากกว่า 20 mg/dL ก็วินิจฉัยว่าเป็นโรค PKU ถ้าระดับของ เฟนิลอะลานีนน้อยกว่า 20 mg/dL เรียกว่า hyperphenylalaninemia ซึ่งแนะนำให้การรักษาถ้าระดับของเฟนิลอะลานีนในเลือดสูงมากกว่า 6 mg/dL (360 $\mu\text{mol/L}$)^(5,6,7,8)

การรักษาโรค

จุดประสงค์ของการรักษาเพื่อลดระดับของเฟนิลอะลานีนและเมตาบอไลต์ของมันเพื่อป้องกันความเสียหายต่อเซลล์สมอง ควรเริ่มต้นให้การรักษาทันทีหลังการวินิจฉัย โดยควบคุมให้ระดับของ เฟนิลอะลานีนอยู่ในช่วงที่เหมาะสมคือ 2-6 mg/dL ในช่วงทารกแรกเกิดจนถึงอายุ 12 ปี และ 2-15 mg/dL ในเด็กที่อายุมากกว่า 15 ปี^(1,5) เนื่องจากเฟนิลอะลานีนเป็นกรดอะมิโนชนิดจำเป็น เพราะฉะนั้นการจำกัดปริมาณของเฟนิลอะลานีนมากเกินไปจะทำให้การเจริญเติบโตและพัฒนาการผิดปกติได้ โดยผู้ป่วยจะมีอาการแสดงทางคลินิกคือมีอาการซึม เบื่ออาหาร มีอาการชืด ถ่ายเหลว ผื่นตามร่างกาย และอาจทำให้เสียชีวิตได้ เพราะฉะนั้นควรควบคุมระดับของเฟนิลอะลานีน ไม่ให้ต่ำกว่า 2 mg/dL ในเด็กที่โตขึ้นมักจะมีความยากลำบากในการควบคุมอาหาร เนื่องจากอาหารที่มีเฟนิลอะลานีนต่ำมักจะมิกลิ้นและรสชาติที่ไม่น่ารับประทาน ปัจจุบันมีการนำเอายา Sapropterin ซึ่งเป็น tetrahydrobiopterin (BH4) มาใช้ในการรักษาภาวะ hyperphenylalaninemia พบว่าได้ผลในผู้ป่วยที่เกิดจากการขาดเอนไซม์ PAH ชนิดที่ไม่รุนแรงโดยระดับของเฟนิลอะลานีนลดลงจนไม่ต้องควบคุมอาหารอย่างเข้มงวดเหมือนเดิม ก่อนหน้านี้นี้เคยเชื่อกันว่าสามารถที่จะหยุดการควบคุมอาหารได้หลังจากเด็กอายุ 6 ขวบซึ่งเป็นช่วงที่สมองเจริญเติบโตเต็มที่แล้ว พบว่าเด็กที่ไม่ได้ควบคุมระดับของเฟนิลอะลานีนต่อเนื่องมีระดับของสติปัญญาลดลงและมีปัญหาทางพฤติกรรมเพิ่มขึ้นด้วย ข้อแนะนำในขณะนี้คือให้ควบคุมอาหารไปตลอดชีวิต^(1,2,5,6)

Maternal Phenylketonuria

พบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของทารกที่คลอดจากมารดาที่เป็นโรค PKU โดยที่มารดาไม่ได้ควบคุมระดับของเฟนิลอะลานีนในระหว่างการตั้งครรภ์จะทำให้ลูกที่เกิดมามีศีรษะเล็ก ปัญญาอ่อน โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดและน้ำหนักแรกเกิดน้อย รูปลักษณะของใบหน้าผิดปกติโดยมี short palpebral fissures, epicanthal folds, long philtrum, thin upper lip^(1,6,9) โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของทารกจะเป็นสัดส่วนกับระดับของเฟนิลอะลานีนในเลือดแม่ โดยเฉพาะในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ จากการศึกษาพบว่าเฟนิลอะลานีนจะผ่านจากแม่ไปสู่ลูกแบบ active transport ดังนั้นความเข้มข้นของ เฟนิลอะลานีนของทารกในครรภ์จะสูงเป็น 1.5 เท่าของมารดา สามารถป้องกันภาวะดังกล่าวได้โดยการควบคุมอาหาร โดยให้สารอาหารที่มีเฟนิลอะลานีนต่ำตั้งแต่ก่อนการตั้งครรภ์ไปจนกระทั่งคลอด โดยควบคุมให้ระดับของเฟนิลอะลานีนให้อยู่ในช่วง 2-6 mg/dL (120-360 $\mu\text{mol/L}$)⁽¹⁰⁾ จะลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติดังกล่าวข้างต้นได้ การให้คำปรึกษาแนะนำ ควรจะเริ่มตั้งแต่ทารกเพศหญิงที่เกิดมาเป็นโรค PKU โดยให้คำปรึกษาแนะนำกับบิดา มารดา เมื่อเด็กโตขึ้นโดย

เฉพาะเมื่อเด็กเข้าสู่วัยรุ่น ควรให้คำปรึกษากับผู้ป่วยโดยตรง โดยเน้นให้เห็นถึงโอกาสเสี่ยงต่อความผิดปกติของทารกที่จะคลอดออกมาถ้าไม่ได้ทำการควบคุมอาหารตั้งแต่ก่อนการตั้งครรภ์ ในผู้ป่วยที่หยุดการควบคุมอาหารไปหลายปีการที่จะทำให้ผู้ป่วยกลับมาควบคุมอาหารอีกครั้งเป็นเรื่องที่ยาก เนื่องจากผู้ป่วยที่เคยได้อาหารปกติแล้วจะเปลี่ยนกลับมารับประทานอาหารที่มีเฟนิลอะลานีนต่ำซึ่งมีรสชาติและกลิ่นที่ไม่ชวนรับประทานเป็นสิ่งที่ปฏิบัติได้ยาก ในบางรายอาจต้องควบคุมอาหารอย่างใกล้ชิดหรืออาจต้องให้อยู่ในโรงพยาบาล เพื่อให้แน่ใจว่าจะได้รับสารอาหารที่มีเฟนิลอะลานีนในระดับที่ต้องการ

Tetrahydrobiopterin (BH₄) Deficiency

มีผู้ป่วย hyperphenylalaninemia จำนวนหนึ่งหลังจากที่ให้การรักษาแบบโรค PKU แล้ว แต่ผู้ป่วยเหล่านี้ยังคงมี progressive neurologic deterioration ซึ่งจากการศึกษาต่อมาพบว่าเกิดจากความผิดปกติของ tetrahydrobiopterin ซึ่งทำหน้าที่เป็น cofactor ของเอนไซม์ phenylalanine hydroxylase ความผิดปกติดังกล่าวพบได้น้อย อุบัติการณ์พบประมาณร้อยละ 1-3 ของภาวะ hyperphenylalaninemia^(2,5)

ความผิดปกติของ tetrahydrobiopterin (BH₄) มีสาเหตุมาจาก (ดูรูปที่ 1)

1. ความผิดปกติของการสร้าง BH₄ เกิดจาก

Guanosine triphosphate cyclohydrolase (GTPCH) deficiency

6-Pyruvoytetrahydropterin synthase (PTPS) deficiency

2. ความผิดปกติของการนำ BH₄ กลับมาใช้ใหม่ เกิดจาก

Dihydropteridine reductase (DHPR) deficiency

Pterin carbinolamine dehydratase (PCD) deficiency

ความผิดปกติของการสร้างและการนำ BH₄ กลับมาใช้ใหม่เป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะ hyperphenylalaninemia แต่เนื่องจาก BH₄ นอกจากทำหน้าที่เป็น cofactor ของเอนไซม์ PAH แล้วยังเป็น cofactor ของเอนไซม์ tyrosine hydroxylase และ tryptophan hydroxylase อีกด้วย ซึ่งเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิดนี้เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้าง neurotransmitters (dopamine และ serotonin) เพราะฉะนั้นผู้ป่วยนอกจากจะมีภาวะ hyperphenylalaninemia แล้ว ยังมีความผิดปกติของระบบประสาทที่เกิดจากการขาด neurotransmitters รวมด้วย

อาการแสดงทางคลินิก

ในรายที่รุนแรงจะมีพัฒนาการช้า ปัญญาอ่อนขั้นรุนแรง มี progressive neurological deterioration ซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตในวัยเด็ก ลักษณะของความผิดปกติทางระบบประสาทค่อนข้างมีลักษณะเฉพาะได้แก่อาการของ parkinsonism (hypokinesia, drooling, difficult swallowing, gastro-esophageal reflux, sweating, pin-point pupils, oculogyric crises, truncal hypotonia, increased limb tone, myoclonus, choreic or dystonic limb movements, very brisk tendon jerks และอาจพบ infantile spasms, grandmal fits, hyperpyrexia และ disturbance of sleep pattern ได้ อาการแสดงดังกล่าวมักจะพบหลังอายุ 2-3 เดือนไปแล้ว ในรายที่ไม่รุนแรงอาจมีเพียงพัฒนาการช้าเล็กน้อย หรือมีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ

การวินิจฉัยโรค

ผู้ป่วยที่เกิดจากความผิดปกติของ tetrahydrobiopterin อาจมีระดับของ phenylalanine ที่อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือสูงเทียบเท่ากับผู้ป่วย classic PKU ก็ได้ ซึ่งจากระดับของ phenylalanine เพียงอย่างเดียว ไม่สามารถ

แยกผู้ป่วยเหล่านี้ออกจากผู้ป่วย PKU ได้ ต้องอาศัยการตรวจอย่างอื่น ๆ ประกอบคือการตรวจหา neopterin และ biopterine ในปัสสาวะ ร่วมกับการวัดระดับการทำงานของเอนไซม์ DHPR ในเลือด^(6,11,12) จะสามารถแยกความผิดปกติชนิดต่าง ๆ ดังกล่าวได้ (ดูตารางที่ 1) การตรวจหาสารดังกล่าวข้างต้นปัจจุบันสามารถตรวจจากกระดาษชั้กรองได้ นอกจากนี้การตรวจน้ำไขสันหลังจะพบว่าระดับของ dopamine, serotonin และ neurotransmitter metabolites ซึ่งได้แก่ 5-hydroxyindoleacetic acid (5 HIAA) และ homovanillic acid (HVA) จะต่ำทั้งหมด

การตรวจอีกวิธีหนึ่งที่สามารถใช้ในการทดสอบว่าภาวะ hyperphenylalaninemia เกิดจากการขาด BH_4 หรือไม่คือ BH_4 loading test^(1,5,6) โดยให้ผู้ป่วยรับประทาน BH_4 ขนาด 20 mg/kg ถ้าระดับของเฟนิลอะลานีน กลับมาเป็นปกติได้ภายในเวลา 4-8 ชั่วโมงแสดงว่าเกิดจากการขาด BH_4 ในผู้ป่วยที่เป็น BH_4 -responsive PKU ที่เกิดจากการขาดเอนไซม์ PAH ระดับของเฟนิลอะลานีนในเลือดอาจจะลดลงในระหว่างการทดสอบ แต่หลังจากนั้นจะเพิ่มสูงขึ้นในเวลาต่อมาถึงแม้ว่าจะให้ BH_4 ต่อก็ตาม

ตารางที่ 1 การแปลผลความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมของ biopterins

Deficiency	Blood PHE Umol/L	Blood or urine biopterin	Blood or urine neopterin	Bloo DHPR activity	CSF 5HIAA and HVA
PAH	>120	↑	↑	N	N
GTPCH	90-1200	↓↓	↓↓	N	↓
PTPS	240-2500	↓↓	↑↑	N	↓
DHPR	180-2500	↓↓	N or	↓	↓
PCD	180-1200	↓	↑	N	

คำย่อ CSF: cerebrospinal fluid; DHPR: dihydropterin reductase; GTPCH: guanosine triphosphate cyclohydro-
lase; 5HIAA: 5-hydroxy
indole acetic acids; HVA: homovanelic acid; N: normal; PAH: phenylalanine hydroxylase; PCD: pterin-4a-car-
binolamine dehydratase;
PHE: phenylalanine; PTPS: 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase,

(ดัดแปลงจาก Walter JH, Lee PJ, Burgard P. Hyperphenylalaninemia. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. 4th ed. Berlin: Springer, 2006, 230)

การรักษาโรค

การรักษาผู้ป่วย hyperphenylalaninemia ที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของ BH_4 deficiency นอกจากให้การรักษาโดยการควบคุมอาหารแบบเดียวกับที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย PKU แล้วยังต้องแก้ไขเรื่องความผิดปกติของ neurotransmitters ด้วย โดยให้ L-dopa และ 5-hydroxytryptophan (5HT) ซึ่งสามารถแก้ไขความผิดปกติของ neurotransmitters ในน้ำไขสันหลังให้กลับมาเป็นปกติและสามารถควบคุมความผิดปกติทางระบบประสาทได้

2. ไทโรซีน (Tyrosine)

ไทโรซีน (Tyrosine) เป็นกรดอะมิโนที่ได้จากอาหารและได้จากการเปลี่ยนเฟนิลอะลานีนเป็น ไทโรซีน ขบวนการย่อยสลายของไทโรซีนเกิดขึ้นในซัยโตพลาสซึม ซึ่งส่วนใหญ่เกิดที่เซลล์ของตับ ไทโรซีนเป็นสารตั้งต้นของการสร้าง dopamine, norepinephrine, epinephrine, melanin pigment และ thyroxine

ภาวะ hypertyrosinemia เกิดจากการขาดเอนไซม์หลายชนิดในขบวนการย่อยสลายของไทโรซีนได้แก่ (ดูรูปที่ 1)

1. ขาดเอนไซม์ fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) ทำให้เกิดโรค tyrosinemia type I
2. ขาดเอนไซม์ tyrosine aminotransferase ทำให้เกิดโรค tyrosinemia type II
3. ขาดเอนไซม์ 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (4-HPPD) ทำให้เกิดโรค tyrosinemia type III และ hawkinsinuria
4. ขาดเอนไซม์ homogentisic acid dioxygenase ทำให้เกิดโรค alcaptonuria

Tyrosinemia type I

โรค tyrosinemia type I หรือ hepatorenal tyrosinemia เป็นโรคที่มีการถ่ายทอดแบบยีนด้อยเกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์ fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) ยีน FAH อยู่บนโครโมโซม ที่ 15q23-25 ปัจจุบันพบการกลายพันธุ์ (mutation) มากกว่า 40 ตำแหน่ง อุบัติการณ์พบ 1:100,000 พบบ่อยในรัฐ Quebec ของประเทศแคนาดาซึ่งพบอุบัติการณ์สูงถึง 1:1,846 ของทารกแรกเกิด^(13,14)

อาการแสดงทางคลินิก

อาการแสดงของโรคนี้ค่อนข้างกว้างมากและผู้ป่วยอาจมีอาการขณะอายุเท่าใดก็ได้ ตั้งแต่ แรกเกิด ไปจนถึงผู้ใหญ่ ซึ่งสามารถแบ่งตามอาการแสดงได้เป็น 2 ชนิดด้วยกันคือ

1. อาการชนิดเฉียบพลัน (acute form): ผู้ป่วยจะมีอาการผิดปกติตั้งแต่สัปดาห์แรกๆ หลังคลอด หรือมักมีอาการก่อนอายุ 6 เดือน โดยจะมีอาการของภาวะตับวายได้แก่ อาการกระสับกระส่าย อาเจียน ถ่ายเหลว ตับโต ตัวเหลือง ascites และ hemorrhage (melena, hematemesis, hematuria) เอนไซม์ transaminases สูง ผู้ป่วยอาจมีอาการของ hypophosphatemic rickets ขึ้นเริ่มต้น อันเป็น ผลเนื่องมาจาก renal tubular dysfunction ผู้ป่วยในช่วงวัยเด็กอาจมาด้วยอาการของตับ ม้ามโต ภาวะตับวาย rickets, bleeding tendency หรือ การเจริญเติบโตช้า โดยมีลักษณะสำคัญคือ

- ภาวะตับวายในผู้ป่วยเหล่านี้มักจะมีอาการตัวเหลืองไม่มากถึงแม้ว่าโรคจะมีอาการรุนแรงก็ตามและพบน้อยที่จะมีภาวะตัวเหลืองในระยะแรกๆ ของโรค เอนไซม์ transaminases มักจะปกติ หรือเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยพบน้อยรายที่จะมีระดับที่สูงมากๆ ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดเป็นลักษณะเด่นของโรคนี้ ผู้ป่วยมักจะมีคามผิดปกติมากถึงแม้ว่าจะมีอาการแสดงของโรคตับเพียงเล็กน้อยก็ตาม ค่า prothrombin time (PT) และ partial prothrombin time (PTT) จะผิดปกติ ซึ่งไม่สามารถ แก้ได้ด้วยการให้ vitamin K

- ผู้ป่วยเกือบทุกรายมักจะมีคามผิดปกติของไตร่วมด้วย อาจมีอาการตั้งแต่ mild tubular dysfunction ไปจนถึง renal failure อาจเกิดได้ทั้ง tubular และ glomerular dysfunction ความผิดปกติของ proximal tubular dysfunction ทำให้เกิด hypophosphatemic rickets (vitamin D-resistant rickets), hyperphosphat-

turia, hypophosphatemia, generalized aminoaciduria และ glucosuria (renal Fanconi syndrome)

- ผู้ป่วยบางรายมีภาวะ neurological crisis ความผิดปกติของระบบประสาทในโรคนี้จะคล้ายกับอาการที่พบใน acute porphyria โดยมีอาการปวดท้องและอาการของ peripheral neuropathy ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยพบร่วมกับอาการ weakness หรือ paralysis ถ้ามี paralysis ของระบบทางเดินหายใจอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

2. อาการชนิดเรื้อรัง (chronic form): อาการและอาการแสดงจะน้อยกว่าชนิดเฉียบพลันโดยผู้ป่วยอาจมีตับโตเพียงเล็กน้อย การเจริญเติบโตช้า และมีอาการของโรคกระดูกอ่อน (rickets) ชนิดที่ไม่รุนแรง บางรายอาจมีอาการของโรคตับเพียงเล็กน้อย โดยตรวจพบเฉพาะความผิดปกติทางชีวเคมีหรือภาพทางรังสี เช่น จาก CT scan หรืออัลตราซาวนด์ ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มักจะมี renal tubular dysfunction และ rickets ร่วมด้วย อาจพบว่าไตมีขนาดโตผิดปกติและพบ nephrocalcinosis ได้ บางรายอาจมีภาวะไตวายร่วมด้วย

ภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่พบในผู้ป่วยโรค tyrosinemia type I ไม่ว่าจะเป็นอาการแบบเฉียบพลันหรือแบบเรื้อรังได้แก่การเกิด hepatocellular carcinoma ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงของโรคตับเพียงเล็กน้อยก็ตาม อาจเกิดได้ตั้งแต่วัยทารกแต่ที่พบบ่อยคือเกิดในช่วงเด็กโตและวัยรุ่น

ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม

โรคนี้เกิดจากการขาดเอนไซม์ fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) ทำให้เกิดการสะสมของ fumarylacetoacetate (FAA) และ maleylacetoacetate (MAA) ซึ่งทั้งคู่เป็น alkylating agents ซึ่งคิดว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความเสียหายที่ตับและไต นอกจากนี้ทั้งคู่ยังเป็นสารตั้งต้นของ succinylacetone ซึ่งเป็น potent inhibitor ของ 5-aminolevulinic acid dehydratase ซึ่งจะมีผลทำให้ระดับของ 5-aminolevulinic acid (5-ALA) เพิ่มขึ้น 5-ALA เป็น neurotoxic ทำให้เกิดอาการของ porphyria-like ในผู้ป่วยโรคนี้

การวินิจฉัยโรค

จากการตรวจกรดอะมิโนในพลาสมาจะพบว่าระดับของไทโรซีนสูง อาจพบว่า methionine สูงร่วมด้วยการตรวจพบ succinylacetone ในพลาสมาหรือในปัสสาวะเป็นลักษณะที่เฉพาะของโรคนี้ ในกรณีที่ มี renal tubular dysfunction ร่วมด้วยอาจพบภาวะ renal Fanconi syndrome (generalized aminoaciduria, glucosuria และ hyperphosphaturia) จากการตรวจทางชีวเคมีดูการทำงานของตับ มักพบว่า vitamin K dependent coagulopathy จะผิดปกติมากในผู้ป่วยที่มีอาการเฉียบพลันและผิดปกติเกือบทุกรายในผู้ป่วยที่มีอาการแบบเรื้อรัง ระดับของ α -fetoprotein มักจะสูงในผู้ป่วยที่มีอาการแบบเฉียบพลันแต่อาจจะปกติในผู้ป่วยที่มีอาการแบบเรื้อรัง ตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรคโดยการตรวจ วัดระดับการทำงานของเอนไซม์ FAH หรือตรวจหาการกลายพันธุ์

การรักษาโรค

โรคนี้สามารถให้การรักษาด้วยวิธีดังนี้

1. NTBC treatment

2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC) เป็น potent inhibitor ของเอนไซม์ 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (4-HPPD) โดย NTBC ไป inhibit 4-HPPD ทำให้เมตาบอไลต์ที่อยู่ถัดไป เช่น succinylacetone, 5-ALA, MAA และ FAA ลดลง ในปี ค.ศ.1992 ได้เริ่มมีการนำเอา

NTBC มาใช้ซึ่งพบว่าได้ผลดี⁽¹⁵⁾ ปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย NTBC จากประเทศต่างๆ ทั่วโลกจำนวนกว่า 300 ราย⁽¹⁶⁾ โดยให้ NTBC ในขนาด 1 mg/kg/day และอาจเพิ่มขนาดของยาได้ถ้ายังตรวจพบ succinylacetone ในปัสสาวะ จากการศึกษาผลของการรักษาในเด็กทารกที่เป็นโรคชนิดเฉียบพลันพบว่าได้ผลประมาณร้อยละ 90 ดังนั้นจึงทำให้ความจำเป็นในการเปลี่ยนถ่ายตับลดลงมาก นอกจากนี้ NTBC ยังใช้ได้ผลในการรักษา porphyria-like symptoms และ renal tubular dysfunction จากการศึกษาจนถึงปัจจุบันพบว่าโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด hepatocellular carcinoma ลดลงถ้าเริ่มให้การรักษาแต่เนิ่น ๆ ผลข้างเคียงของ NTBC พบได้น้อยได้แก่ transient thrombocytopenia, neutropenia, transient eye symptoms (burning, photophobia, corneal erosion และ corneal clouding) อย่างไรก็ตามแม้ให้การรักษาด้วย NTBC แต่ยังคงควบคุมระดับของ tyrosine ในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติโดยการให้อาหารที่มีไทโรซีนและเฟนิลอะลานีนต่ำ เพื่อป้องกันความผิดปกติที่เกิดจากภาวะไทโรซีนสูงซึ่งจะทำให้เกิดโรค tyrosinemia type II⁽¹⁷⁾

2. Dietary therapy

การรักษาด้วยการจำกัดไทโรซีนและเฟนิลอะลานีนในอาหาร พบว่าทำให้อาการแสดงแบบเฉียบพลันของผู้ป่วยดีขึ้นและสามารถแก้ไขความผิดปกติของ renal tubular dysfunction ได้อย่างสมบูรณ์ ทำให้การดำเนินของโรคช้าลงแต่ไม่ได้ป้องกัน acute หรือ chronic complication รวมทั้งการเกิด hepatocellular carcinoma ผลการรักษาในระยะยาวไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรค โดยพบว่าผู้ป่วยยังอาจเกิดภาวะ cirrhosis ได้ แม้ว่าจะควบคุมให้ระดับของไทโรซีนอยู่ในเกณฑ์ปกติก็ตามปัจจุบัน การรักษาโรคนี้มักใช้วิธีการควบคุมอาหารร่วมกับการให้ NTBC

3. Liver transplantation

การเปลี่ยนถ่ายตับเพื่อรักษาโรคนี้มีการทำกันมานานกว่า 20 ปี การผ่าตัดดังกล่าวมีอัตราการตายร้อยละ 5-10 หลังการเปลี่ยนถ่ายตับต้องให้ยากดภูมิคุ้มกันไปตลอดชีวิต หลังจากทำการเปลี่ยนถ่ายตับแล้ว จะไม่มีความผิดปกติของเอนไซม์ FAH ที่ตับ ดังนั้นความผิดปกติทางชีวเคมีในเลือดจะหายไปรวมทั้งความผิดปกติของ renal tubule ดังนั้นผู้ป่วยจึงไม่จำเป็นต้องจำกัดอาหารที่มีเฟนิลอะลานีนและ ไทโรซีนต่ำอีกต่อไป สามารถรักษาภาวะแทรกซ้อนของตับและความผิดปกติของระบบประสาทให้หายขาดได้ แต่พบว่าในผู้ป่วยบางรายยังมี succinylacetone ถูกขับออกมาในปัสสาวะ หลังจากที่มีการนำเอา NTBC มาใช้ทำให้ลดความจำเป็นของการเปลี่ยนถ่ายตับลงไปมาก ข้อบ่งชี้ในปัจจุบันเหลือเพียงผู้ป่วยที่มีอาการเฉียบพลันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย NTBC และผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็น hepatocellular carcinoma

4. การพยากรณ์โรค

อายุที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญ ยังมีอาการแสดงเร็วเท่าใดพยากรณ์โรคยิ่งไม่ดี พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการแสดงก่อนอายุ 2 เดือนจะมีอัตราการตายประมาณร้อยละ 60 ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงหลังอายุ 6 เดือนจะมีอัตราการตายประมาณร้อยละ 4 สาเหตุการเสียชีวิตพบว่าร้อยละ 69 ของผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะตับวายและความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด ส่วนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก hepatocellular carcinoma พบร้อยละ 16⁽¹⁸⁾ แต่เดิมผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะเสียชีวิตตั้งแต่อายุน้อย ๆ หลังจากที่มีการตรวจกรองทารกแรกเกิดทำให้เริ่มการรักษาได้แต่เนิ่น ๆ ด้วยการจำกัดไทโรซีนและเฟนิลอะลานีนในอาหารทำให้อัตราการตายลดลง โดยเฉพาะเมื่อมีการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายตับและการรักษาด้วย NTBC

Tyrosinemia type II

โรค tyrosinemia type II หรือ oculocutaneous tyrosinemia เป็นโรคที่มีการถ่ายทอดแบบยีนด้อย ปัจจุบันมีรายงานมากกว่า 50 ราย ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีเชื้อสายอิตาเลียน โรคนี้เกิดจากความผิดปกติของยีนของเอนไซม์ tyrosine aminotransferase ซึ่งอยู่บนโครโมโซม 16q22.1-q22.3 ปัจจุบันพบการกลายพันธุ์มากกว่า 12 ตำแหน่ง⁽¹⁶⁾

อาการแสดงทางคลินิก

โรคนี้ทำให้เกิดอาการทาง ตา ผิวหนัง และ อาการทางระบบประสาท ผู้ป่วยบางรายอาจพบอาการดังกล่าวร่วมกันได้ อาการแสดงมักพบตั้งแต่ในช่วงทารกแต่อาจมีอาการแสดงของโรคเมื่อใดก็ได้ ความผิดปกติทางตามักเป็นปัญหาที่พบแต่แรกเริ่มโดยอาจมีอาการแสดงตั้งแต่เดือนแรกๆ หลังคลอด ผู้ป่วยจะมีอาการกลัวแสง น้ำตาไหล ตาแดง และมีอาการเจ็บตาาร่วมด้วย จากการตรวจด้วย split-lamp จะพบ herpetic-like corneal ulceration แต่มีลักษณะที่ต่างจาก herpetic ulcers ตรงที่มักเป็นที่ตาข้างเดียว แต่ในโรค tyrosinemia จะเป็นทั้ง 2 ข้าง ถ้าไม่ได้รับการรักษาจะทำให้เกิด corneal scar, visual impairment, nystagnus และ glaucoma ตามมาได้ อาการทางผิวหนังจะจำกัดอยู่เฉพาะบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้าโดยเริ่มต้นจาก blisters หรือ erosions with crusts ต่อมาจะกลายเป็น hyperkeratotic with erythematous rim อาจมีอาการเจ็บร่วมด้วย อาการแสดงของระบบประสาทมีความหลากหลายมาก ผู้ป่วยบางคนอาจจะปกติ บางคนมีความผิดปกติของ fine co-ordination และทางด้านภาษา ในรายที่เป็นรุนแรงอาจมีภาวะปัญญาอ่อนได้ พบน้อยรายที่จะมีอาการชักและคีรีชะเล็กร่วมด้วย

ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม

โรค tyrosinemia type II เกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์ tyrosine aminotransferase (TAT) ทำให้ระดับของไทโรซีนในพลาสมา น้ำไขสันหลังและในปัสสาวะสูงมาก ส่วนกรดอะมิโนชนิดอื่น ๆ ปกติ การทำงานของตับและไตปกติ ความผิดปกติของตาและผิวหนังอาจเกิดเนื่องมาจากการเกิด tyrosine crystals ในเซลล์ ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวจะหายไปหลังจากที่ระดับของไทโรซีนในพลาสมาลดลง ส่วนความผิดปกติของระบบประสาทยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดแต่คาดว่าอาจเกิดจากระดับของไทโรซีนที่สูงมากผิดปกติ

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยอาศัยอาการทางคลินิกดังกล่าวข้างต้นร่วมกับตรวจพบว่าระดับของไทโรซีนในพลาสมาสูงเกินกว่า 1,200 $\mu\text{mo/L}$ ระดับของเฟนิลอะลานีนปกติและพบเมตาบอไลต์ของไทโรซีน ถูกขับออกมาทางปัสสาวะ ตรวจยืนยันโดยการตรวจวัดระดับการทำงานของเอนไซม์ TAT หรือตรวจหาการกลายพันธุ์

การรักษาโรค

ให้การรักษาโดยการจำกัดไทโรซีน และเฟนิลอะลานีนในอาหาร ซึ่งจะทำให้ความผิดปกติของตาและอาการทางผิวหนังดีขึ้นภายในเวลา 2-3 สัปดาห์ โดยทั่วไปถ้าสามารถควบคุมไม่ให้ระดับของไทโรซีน สูงกว่า 800 $\mu\text{mo/L}$ จะไม่ทำให้เกิดอาการทางตาและทางผิวหนัง ถ้าเริ่มให้การรักษาแต่เนิ่นๆ อาจป้องกันความผิดปกติทางระบบประสาทได้

Tyrosinemia type III

Tyrosinemia type III เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้น้อย โรคนี้มีการถ่ายทอดแบบยีนด้อย จนถึงปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยเพียง 13 ราย⁽¹⁶⁾ อาการของโรคนี้ได้แก่ พัฒนาการช้า ชัก ataxia และมีพฤติกรรมทำร้ายตัวเอง ผู้ป่วยทุกรายไม่พบว่ามีอาการแสดงของโรคตับและไต

โรคนี้เกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์ 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (4-HPPD) ซึ่งมีอยู่ที่ตับและไต ยีน 4-HPPD ซึ่งอยู่บนโครโมโซมที่ 12q24-qter เกิดการกลายพันธุ์ชนิด homozygous (ถ้าเป็นการกลายพันธุ์แบบ heterozygous ทำให้เกิดโรค Hawkinsinuria)⁽¹⁹⁾ จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่าระดับของไทโรซีนในพลาสมาสูง พบ 4-hydroxyphenylpyruvate, 4-hydroxyphenyllactate, และ 4-hydroxyphenylacetate ในปัสสาวะ ตรวจยืนยันโดยวัดการทำงานของเอนไซม์ 4-HPPD หรือโดยการตรวจหาการกลายพันธุ์ (mutation) โรคนี้ให้การรักษาโดยการจำกัด ไทโรซีนและเฟนิลอะลานีนในอาหาร อาจลองให้การรักษาด้วยวิตามินซี ซึ่งเป็น cofactor ของ 4-HPPD แต่ผลการรักษายังไม่ทราบชัดเจน

Hawkinsinuria

โรค Hawkinsinuria เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้น้อย มีการถ่ายทอดแบบยีนเด่น มีรายงานโรคนี้เพียง 4 ครอบครัว⁽¹⁶⁾ โดยผู้ป่วยมีอาการของ failure to thrive ร่วมกับภาวะกรดคั่ง (metabolic acidosis) ในช่วงทารก แต่หลังจากอายุ 1 ปีไปแล้วจะไม่มีอาการผิดปกติ การหยุดกินนมแม่จะเป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิดอาการ ในเด็กที่ได้รับนมแม่จะไม่มีอาการของโรคนี้

โรคนี้เกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์ 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (4-HPPD) ซึ่งไม่สามารถเปลี่ยน 4-hydroxyphenylpyruvate ไปเป็น homogentisic acid ได้อย่างสมบูรณ์ การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่าระดับของไทโรซีนในเลือดมักจะปกติร่วมกับพบ 4-hydroxycyclo-hexylacetate ในปัสสาวะ ความผิดปกติดังกล่าวจะพบเฉพาะในช่วงขวบปีแรก โรคนี้ให้การรักษาโดยให้ทารกกินนมแม่หรือให้อาหารที่มีโปรตีนต่ำร่วมกับการให้วิตามินซีขนาดสูง หลังจากอายุ 1 ปีไปแล้วโรคนี้จะหายเองโดยไม่พบว่ามีพัฒนาการผิดปกติ

Alcaptonuria

โรค Alcaptonuria อาจตรวจพบได้ในช่วงวัยทารกเนื่องจากปัสสาวะเปลี่ยนเป็นสีดำเมื่อสัมผัสกับอากาศ แต่อาการแสดงของโรคจะเริ่มปรากฏในผู้ใหญ่ โดย sclera จะมีสีเทา เรียกว่า ochronosis ซึ่งเป็นคำที่ใช้อธิบายเนื้อเยื่อที่เป็นสีดำคล้ำเนื่องจากการสะสมของ homogentisic acid ต่อมาสีของผิวหนังจะคล้ำ โดยเฉพาะบริเวณงอข้อ แขน รักแร้และหัวไหล่ ต่อมาจะมีอาการข้ออักเสบ ซึ่งอาจจะเป็นรุนแรงจนทำให้เคลื่อนไหวลำบาก มักเป็นที่ข้อใหญ่ ๆ เช่น ข้อสะโพก และ ข้อเข่า เป็นต้น อาการมักจะเป็นรุนแรงในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง โรคนี้เกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์ homogentisic acid dioxygenase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีอยู่ในตับและไต ทำให้เกิดการคั่งของ homogentisic acid เมื่อถูก oxidised จะกลายเป็น benzoquinone acetic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นที่ทำให้เกิด dark pigment ไปเกาะตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ซึ่งคิดว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดข้ออักเสบ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การทำให้ปัสสาวะของผู้ป่วยเป็นด่างจะทำให้สีของปัสสาวะเปลี่ยนเป็น

สีน้ำตาลคล้ำ การตรวจปัสสาวะด้วยวิธี gas chromatography and mass spectrometry (GC/MS) จะพบ homogentisic acid ในระดับที่สูง ส่วนระดับของไทโรซีนปกติ ข้ออักเสบในโรคนี้ยังไม่มีวิธีการรักษาที่ได้ผล การให้วิตามินซีในขนาดที่สูงอาจทำให้การอักเสบของข้อเกิดได้ซ้ำลง⁽²⁰⁾ โรคนี้มีการถ่ายทอดแบบยีนด้อย ยีนอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 3q2 อุบัติการณ์พบ 1:250,000 พบบ่อยในคนโตมินิกันและสโลวาเกีย⁽¹⁴⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Schwahn BC. Hyperphenylalaninemia. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 22nded. New York: McGraw-Hill, 2011,561-3.
2. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8thed. New York: McGraw-Hill. 2001,1667-724.
3. Pangkanon S, Charoensirawatana W, Janejai N, Boonwanich W, Chaisomchit S. Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2009;40(3):525-9.
4. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 1996;98:473-501. Reaffirmed January 2011. *Pediatrics* 2011;127:e857.
5. Rezvani I, Melvin JJ. Phenylalanine. In: Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW, Schor NF, Berhrman RE, eds. *Nelson textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011, 418-21.
6. Walter JH, Lee PJ, Burgard P. Hyperphenylalaninemia. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 4th ed. Heidelberg: Springer. 2006, 221-32.
7. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1993;68:426-7.
8. NIH Consensus Statement on Phenylketonuria: Practice Guidelines. *Am Fam Physician* 2001;63:1430-2.
9. Rouse Bobbye, Matalon R, Koch R, et al. Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes. *J Pediatr* 2000;136:57-61. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Maternal phenylketonuria. *Pediatrics* 2008;122:445-9.
10. Blau N, Thony B, Cotton RGH, Hyland K. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8thed. New York: McGraw-Hill 2001, 1725-76.
11. Giovannini M, Biasucci G, Brioschi M, et al. Cofactor defects and PKU: diagnosis and treatment. *Int Pediatr* 1991;6:26-31.
12. Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8thed. New York: Mc Graw-Hill. 2001, 1777-805.
13. Mitchell GA, Rezvani I. Tyrosine. In: Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme JW, Schor NF, Berhrman RE, eds. *Nelson textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011, 422-3.
14. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, et al. Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992;340:813-7.
15. Chakrapani A, Holme E. Disorders of tyrosine metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 4th ed. Heidelberg: Springer. 2006, 233-43.
16. Hoffmann GF, Engelmann G. Liver disease. In: Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL, eds. *Inherited metabolic diseases: a clinical approach*. Berlin: Springer. 2010, 97-9.
17. van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GPA, et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994;20:187-91. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
18. Holme E. Disorders of tyrosine degradation. In: Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke
19. JTR, eds. *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases*. Berlin:
20. Springer. 2006, 49-4.

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก ของกรดไขมัน

8

นิธิวัชร วัฒนวิจารณ์

บทนำ

กรดไขมันเป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญของเซลล์ โดยเฉพาะช่วงที่ร่างกายอดอาหาร จะใช้พลังงานจากกรดไขมันถึงร้อยละ 80 สมองเป็นอวัยวะที่ถึงแม้จะไม่สามารถใช้พลังงานจากกรดไขมันได้โดยตรง แต่ในช่วงอดอาหารซึ่งไม่สามารถใช้พลังงานจากกลูโคสได้ เซลล์สมองจะได้พลังงานจากคีโตนซึ่งเป็นผลผลิตจากกระบวนการเผาผลาญกรดไขมัน กระบวนการเผาผลาญกรดไขมันเกิดขึ้นใน 2 organelles คือ ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) และ เพอร์ออกซิโซม (peroxisome) แต่ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในไมโทคอนเดรีย โดยกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันในไมโทคอนเดรีย (mitochondrial fatty acid oxidation) แสดงในรูปที่ 1¹

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันในไมโทคอนเดรีย ประกอบด้วย

1. ความผิดปกติของการนำพากรดไขมันเข้าสู่ไมโทคอนเดรียซึ่งต้องอาศัยคาร์นิทีน (carnitine)
2. ความผิดปกติของกระบวนการเผาผลาญชนิดเบต้า (β -oxidation)
3. ความผิดปกติของการนำพาอิเล็กตรอน (electron transport defect)
4. ความผิดปกติของการสร้างคีโตน

เมื่อเซลล์มีความผิดปกติในขั้นตอนเหล่านี้ จะทำให้เซลล์หรืออวัยวะนั้นขาดพลังงานและสูญเสียการทำงานที่ไปในที่สุด ผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันจึงมีอาการผิดปกติของอวัยวะที่ต้องใช้พลังงานมาก เช่น สมอง กล้ามเนื้อหัวใจ และกล้ามเนื้อลาย เป็นต้น โดยเฉพาะช่วงที่ร่างกายขาดพลังงานหรือต้องใช้พลังงานมากกว่าปกติ เช่น อดอาหาร ภาวะเจ็บป่วย การออกกำลังกาย เป็นต้น ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดอาการที่ผิดปกติ แต่ความผิดปกติของกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันในเพอร์ออกซิโซม ทำให้เกิดอาการทางคลินิกที่แตกต่างออกไป ผู้ป่วยโรคเพอร์ออกซิโซมไม่มีอาการของเซลล์ขาดพลังงาน เนื่องจากกรดไขมันสายยาวมาก (very long-chain fatty acids) ไม่ได้เป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญของเซลล์ แต่การคั่งของกรดไขมันสายยาวมากในอวัยวะต่างๆ เช่น white matter หรือ ต่อมหมวกไต (adrenal gland) เป็นต้น จะทำให้อวัยวะนั้นๆ เกิดการอักเสบหรือความผิดปกติของการสร้างฮอร์โมน อาการแสดงทางคลินิกจึงไม่สัมพันธ์กับภาวะขาดพลังงาน²

ความบกพร่องของกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันในไมโทคอนเดรีย (Mitochondrial fatty acid oxidation defects, MFAOD)

ถึงแม้โรคกลุ่มนี้จะมีประมาณสิบกว่าโรค แต่อาการทางคลินิก การวินิจฉัย และหลักการรักษาล้วนคล้ายกัน ส่วนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของทุกโรคเป็นแบบยีนด้อย (autosomal recessive)

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยมักแสดงอาการภายใน 2 ปีแรก และประมาณร้อยละ 25 จะแสดงอาการภายในสัปดาห์แรก อาการที่แสดงในช่วงทารกแรกเกิดได้แก่ หัวใจเต้นผิดปกติ (cardiac arrhythmia) และเสียชีวิตกะทันหัน ทารกอาจมีความผิดปกติแต่กำเนิด เช่น ลักษณะใบหน้าผิดปกติ (facial dysmorphism) ไตเป็นถุงน้ำ (renal cystic dysplasia) เป็นต้น อาการที่แสดงในวัยทารกหรือเด็กเล็กจะมีอาการทางตับ หัวใจ หรือกล้ามเนื้อ อาการทางตับได้แก่ ภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดโดยไม่พบคีโตน (nonketotic hypoglycemia) หลังอดอาหารเป็นเวลานาน หรือมีการติดเชื้อ หรืออาการคล้ายกับกลุ่มอาการ Reye (Reye-like symptoms) อาการทางหัวใจได้แก่ หัวใจเต้นผิดจังหวะ กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) ทั้งชนิดหนาตัว (hypertrophic) หรือชนิดขยายตัว (dilated) อาการทางกล้ามเนื้อได้แก่ กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis) หลังการออกกำลังกายหรืออดอาหาร

การวินิจฉัยโรค³

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญคือ การตรวจน้ำตาลในเลือด ถ้าระดับน้ำตาลต่ำในเลือด ควรส่งตรวจคีโตนในเลือดหรือปัสสาวะ จะไม่พบคีโตนหรือพบคีโตนต่ำ นอกจากนี้อาจพบแอมโมเนีย แลกเตท และเอนไซม์ creatine kinase (ซึ่งเป็นเอนไซม์ในกล้ามเนื้อ) สูงได้ จากการตรวจทางพยาธิของอวัยวะที่ผิดปกติ มักจะพบไขมันสะสมผิดปกติในตับหรือกล้ามเนื้อ การยืนยันการวินิจฉัยโรคในกลุ่ม MFAOD ส่วนใหญ่ต้องอาศัยการตรวจ acylcarnitine esters ในเลือดด้วยเครื่องมือ tandem mass spectrometry (TMS) ซึ่งขณะนี้ยังไม่มีในประเทศไทย ดังนั้นจึงต้องส่งเลือดไปต่างประเทศ เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคกลุ่มนี้

Acylcarnitine esters เกิดจากการที่กรดไขมัน หรือกรดอินทรีย์ที่มีความยาวของคาร์บอนและมวลที่แตกต่างกัน จับกับคาร์นิทีนที่ร่างกายสร้างขึ้นมา ดังนั้นความผิดปกติของการเผาผลาญกรดไขมันซึ่งมักมีความจำเพาะกับขนาดของกรดไขมัน จะทำให้มีลักษณะ acylcarnitine esters ที่ผิดปกติจำเพาะต่อโรคนั้นๆ หรือที่เรียกว่า “acylcarnitine profile” การตรวจทางพันธุกรรมเมตาบอลิกด้วยวิธีอื่น เช่น การตรวจกรดอินทรีย์ในปัสสาวะ (urine organic acids) เป็นต้น อาจบ่งชี้ถึงโรคกลุ่มนี้ได้คร่าวๆ ถ้าพบ dicarboxylic acids นอกจากนี้ อาจมีการตรวจยืนยันโดยการตรวจวิเคราะห์เอนไซม์ หรือการตรวจยีนที่สงสัย

การรักษา⁴

ในระยะฉุกเฉินสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองแบบเฉียบพลัน (acute encephalopathy) จาก hypoketotic hypoglycemia รักษาด้วยการให้สารน้ำกลูโคส ความเข้มข้นอย่างน้อยร้อยละ 10 และคาร์นิทีน หลีกเลี่ยงการให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ การรักษาในระยะยาวประกอบด้วย การให้คาร์นิทีนและป้องกันการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด ด้วยการให้นมและอาหารบ่อยๆ หรือการให้แป้งข้าวโพดดิบ

รายละเอียดของอาการทางคลินิกและการดูแลรักษาในแต่ละโรคมีดังนี้

ความผิดปกติของการดูดซึมกลับของคาร์นิทีน (Carnitine uptake defect)⁵

ความผิดปกติของการดูดซึมกลับของคาร์นิทีน หรือเรียกอีกอย่างว่า primary carnitine deficiency เป็นความผิดปกติของโปรตีนขนส่ง (transporter) ที่อยู่บนผิวเซลล์ (plasma membrane) ทำหน้าที่นำพาคาร์นิทีนเข้าสู่เซลล์หัวใจ กล้ามเนื้อและไต ดังนั้นจึงสามารถรักษาระดับคาร์นิทีนในเซลล์ให้สูงกว่าระดับคาร์นิทีนในเลือดได้ถึง 20-50 เท่า และทำให้ไตสามารถดูดซึมคาร์นิทีนกลับเข้าสู่ร่างกาย ไม่ร่วออกมาในปัสสาวะ ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดคาร์นิทีนแบบปฐมภูมิ (primary carnitine deficiency) ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน OCTN2 จะมีการขาดคาร์นิทีนในร่างกายอย่างรุนแรง และไม่มีคาร์นิทีนที่จะนำพากรดไขมันชนิดสายยาว (long-chain fatty acids) เข้าสู่ไมโทคอนเดรีย ทำให้ไม่สามารถสร้างพลังงานจากเมตาบอลิซึมของกรดไขมันได้

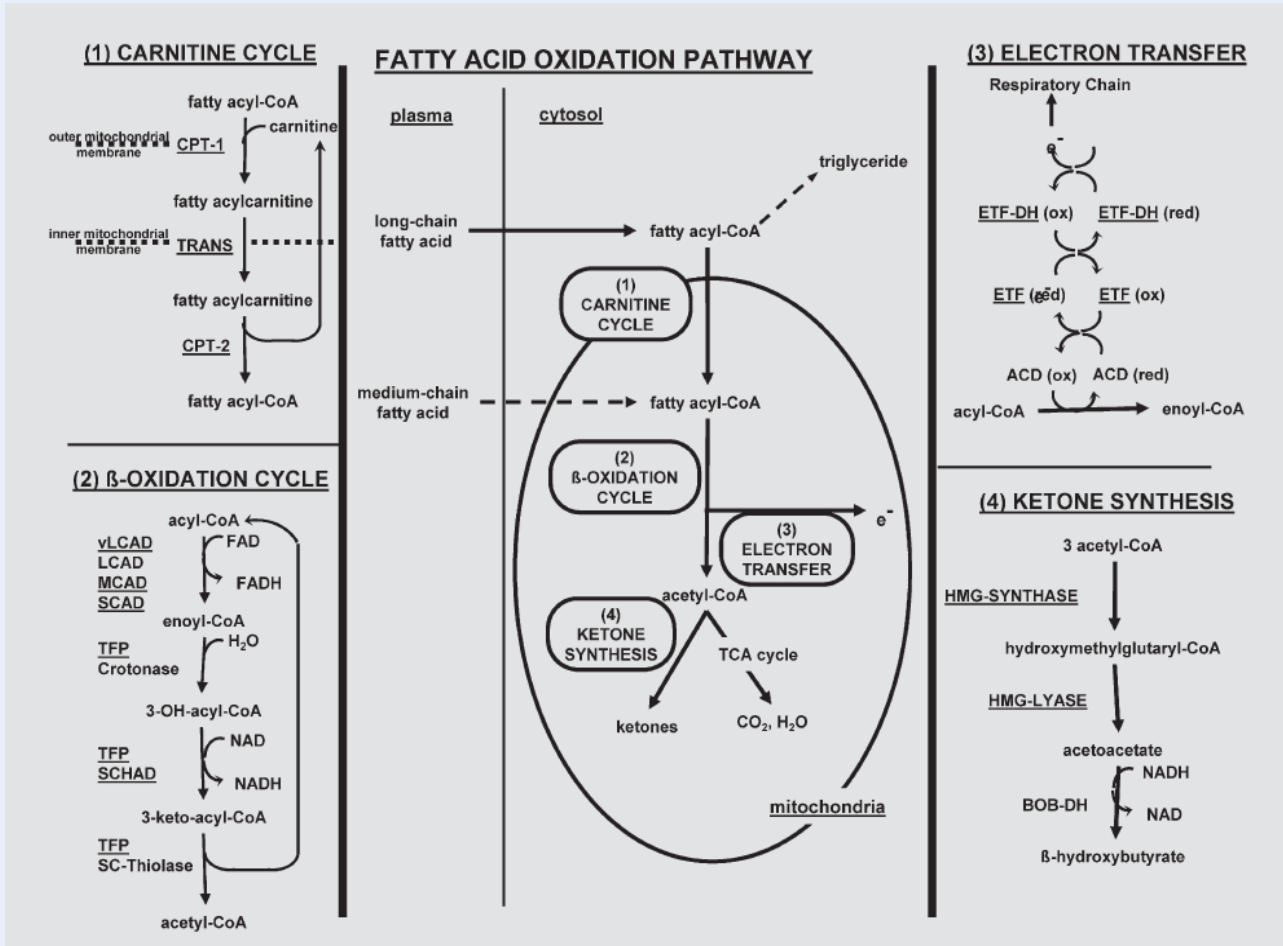
อาการทางคลินิกส่วนใหญ่มักเป็นอาการของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ เริ่มมีอาการตอนอายุ 1-4 ปี อาการระบบอื่นได้แก่ กล้ามเนื้ออ่อนแรง และภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดโดยไม่พบคีโตน ในช่วงอายุ 1 ปีแรก การวินิจฉัยด้วย acylcarnitine profile จะพบระดับคาร์นิทีนอิสระ (free carnitine) ต่ำมากคือร้อยละ 1-2 ของค่าปกติ การรักษาด้วยการให้คาร์นิทีนขนาดสูง (100-200 มก./กก./วัน) ตลอดชีวิต สามารถแก้ไขภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ และภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด ให้กลับมาเป็นปกติ และมีการพยากรณ์โรคดี

ความผิดปกติของวงจรคาร์นิทีน (Carnitine cycle defects)⁵

วงจรคาร์นิทีนมีหน้าที่หลักในการนำพากรดไขมันชนิดสายยาวเข้าสู่ไมโทคอนเดรีย เพื่อเข้าสู่กระบวนการเผาผลาญชนิดเบต้า ส่วนกรดไขมันชนิดสายกึ่งกลาง (medium-chain fatty acids) สามารถเข้าสู่ไมโทคอนเดรียได้โดยตรง ไม่ต้องอาศัยวงจรคาร์นิทีน วงจรคาร์นิทีนประกอบด้วยการทำงานของเอนไซม์ 3 ชนิดคือ carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1), carnitine/acylcarnitine translocase (CACT) และ carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2) (รูปที่ 1)

รูปที่ 1 กระบวนการเผาผลาญกรดไขมันในไมโทคอนเดรีย ประกอบด้วย 1) การนำพากรดไขมันเข้าสู่ไมโทคอนเดรียซึ่งต้องอาศัยคาร์นิทีน (carnitine cycle); 2) กระบวนการเผาผลาญชนิดเบต้า (-oxidation); 3) การนำพาอิเล็กตรอน (electron transport defect); และ 4) การสร้างคีโตน

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1



CPT1 ทำหน้าที่เปลี่ยน CoA ester ของกรดไขมันชนิดสายยาว (long-chain acyl-CoA esters) เป็นสารประกอบคาร์นิทีน (long-chain acylcarnitines) เอนไซม์ CPT1 มี 3 isoforms ตามแต่ละอวัยวะที่มีการทำงานของเอนไซม์คือ CPT1A ในตับและไต CPT1B ในหัวใจและกล้ามเนื้อ และ CPT1C ในสมอง ปัจจุบันมีรายงานเฉพาะผู้ป่วยที่ขาดเอนไซม์ CPT1A แต่ยังไม่มียาความผิดปกติของเอนไซม์ในอวัยวะอื่น ดังนั้นผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเอนไซม์ CPT1A จึงมีอาการเฉพาะทางตับและไตเท่านั้น อาการทางตับคือน้ำตาลต่ำในเลือด ตับโตในช่วงที่ผู้ป่วยอดอาหารหรือติดเชื้อ ส่วนอาการทางไตจะเป็น renal tubular acidosis (RTA) ลักษณะ acylcarnitine profile จะมีลักษณะเฉพาะคือ ระดับคาร์นิทีนอิสระและคาร์นิทีนรวมในเลือดสูงกว่าปกติ ดังนั้นการรักษาโรคนี้จึงไม่จำเป็นต้องเสริมคาร์นิทีน

CACT ทำหน้าที่นำ long-chain acylcarnitines เข้าสู่ไมโทคอนเดรีย และนำคาร์นิทีนที่แยกออกจาก long-chain acyl CoA esters ออกมานอกไมโทคอนเดรีย อาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเอนไซม์ CACT มักจะรุนแรงมาก คือ แสดงอาการตั้งแต่แรกเกิด มีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด ชี้น โคม่า และหัวใจหยุดเต้นจากกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ ผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายในอายุ 3 เดือนแรก

CPT2 ทำหน้าที่แยกคาร์นิทีนที่ออกมาจากกรดไขมัน เพื่อทำให้กลับเป็น long-chain acyl-CoA esters ดังเดิม ก่อนเข้ากระบวนการเผาผลาญชนิดเบต้า อากาทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเอนไซม์ CPT2 ก่อนข้างหลากหลาย ชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ อากาที่ปรากฏในวัยผู้ใหญ่ ซึ่งจะมีอาการทางกล้ามเนื้อลายเท่านั้น ผู้ป่วยจะมีอาการกล้ามเนื้อสลายตัวหลังออกกำลังกายนานๆ การอดอาหารหรือการติดเชื้อทำให้กล้ามเนื้อเป็นตะคริว ปวดกล้ามเนื้อ และปัสสาวะเป็นสีน้ำตาลจาก myoglobinuria ซึ่งทำให้เกิดภาวะไตวายได้ ระดับเอนไซม์ creatine kinase สูงมากกว่า 100 เท่าของค่าปกติ ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเอนไซม์ CPT2 ชนิดที่รุนแรงที่สุดจะมีอาการตั้งแต่แรกเกิด เช่น ตัวเย็นจากการที่ไขมันสีน้ำตาล (brown fat) ไม่สามารถสร้างความร้อนจากการเผาผลาญกรดไขมันให้ร่างกายทารก เป็นต้น รวมถึงอาการอื่นๆ ที่คล้ายกับภาวะขาดเอนไซม์ CACT บางครั้งอาจพบภาวะรูปร่างผิดปกติแต่กำเนิด (congenital malformation) ของสมองหรือไตได้ ผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายในเวลารวดเร็วเช่นเดียวกัน ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการไม่รุนแรงเท่าชนิดที่มีอาการตั้งแต่แรกเกิด แต่จะมีอาการทางตับและหัวใจภายในอายุ 1 ปีแรก ลักษณะ acylcarnitine profile ของภาวะขาดเอนไซม์ CACT และ CPT2 ไม่สามารถแยกจากกันได้ เพราะมีการเพิ่มขึ้นของ long-chain acylcarnitines (C16, C18, C18:1) และมีการลดลงของคาร์นิทีนอิสระ (C0)

การรักษาในระยะฉุกเฉิน คล้ายกับหลักการรักษาทั่วไป ร่วมกับการให้น้ำมันชนิด medium-chain triglycerides (MCT) เพราะไม่ต้องใช้คาร์นิทีนในการนำพาเข้าเซลล์ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะกล้ามเนื้อสลายตัวจะต้องให้ปริมาณสารน้ำในปริมาณมาก รวมทั้งทำให้ปัสสาวะเป็นด่างด้วยการเติมไบคาร์บอเนต เพื่อป้องกันไม่ให้ myoglobin ตกตะกอนในไตและเกิดภาวะไตวาย

ความผิดปกติของกระบวนการเผาผลาญชนิดเบต้า (Mitochondrial β -oxidation defects)¹

ความผิดปกติของกระบวนการเผาผลาญชนิดเบต้า มีหลายโรค เนื่องจากในกระบวนการเผาผลาญชนิดเบต้า จะมีเอนไซม์จำเพาะสำหรับการย่อยสลายกรดไขมันที่มีความยาวแตกต่างกัน

- **Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency** จริงๆ แล้ว โรคนี้เป็นความผิดปกติของเอนไซม์ที่ใช้ย่อยกรดไขมันชนิดสายยาว ผู้ป่วยมีอาการหลากหลายคล้ายกับ ภาวะขาดเอนไซม์ CPT2 แต่ไม่มีภาวะรูปร่างผิดปกติแต่กำเนิด ลักษณะ acylcarnitine profile พบ C14:1 สูง

- **Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency** เป็นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันที่พบบ่อยที่สุดในประเทศทางตะวันตก มีอุบัติการณ์ 1 ใน 10,000 ของการเกิดมีชีพ และเป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้มีการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดด้วยวิธี TMS ในประเทศทางตะวันตก ในประเทศแถบเอเชีย มีรายงานผู้ป่วยโรคนี้ แต่อาจพบบ่อยเท่าประเทศทางตะวันตก

อาการทางคลินิกจะมีเฉพาะอาการทางตับเหมือนผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเอนไซม์ CPT1A อาการทางคลินิกของโรคนี้เริ่มเมื่อผู้ป่วยดุนมห่างขึ้น และนอนหลับตลอดคืน โดยไม่ต้องลุกขึ้นมาดุนมกลางดึก หรือผู้ป่วยเริ่มมีการติดเชื้อซึ่งบางครั้งเป็นการติดเชื้อไวรัสที่ไม่รุนแรง แต่ทำให้ผู้ป่วยเบื่ออาหาร อาเจียน และไม่ยอมดุนม เมื่อผู้ป่วยไม่ได้รับนมหรืออาหารนานกว่า 12 ชั่วโมง จะเริ่มสลายกรดไขมันเพื่อนำมาสร้างคีโตนเป็นพลังงานให้แก่สมอง แต่เนื่องจากความผิดปกติของเอนไซม์ทำให้ไม่สามารถนำกรดไขมันมาใช้เป็นพลังงานและสร้างคีโตนได้ ผู้ป่วยจึงมีอาการทางสมอง เช่น ชี้น ชัก และโคม่า เป็นต้น ในเวลารวดเร็ว 1-2 ชั่วโมง

จนเสียชีวิต บางครั้งอาการรวดเร็วจนผู้ป่วยเสียชีวิตกระทันหันเหมือนผู้ป่วยที่มีภาวะ sudden infant death syndrome (SIDS)

การตรวจกรดอินทรีย์ในปัสสาวะ จะพบกรด dicarboxylic เช่น กรด adipic และ suberic เป็นต้น และพบ suberylglycine และ hexanoylglycine ส่วน acylcarnitine profile จะพบระดับ C8 และ C6 สูงขึ้น

- Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency เป็นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันที่อาการรุนแรงน้อยที่สุด ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจกรองทารกแรกเกิดพบว่า ส่วนใหญ่ไม่มีอาการผิดปกติ ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่า จะต้องมีการปัจจัยจากยีนอื่นที่ทำให้ผู้ป่วยบางรายมีอาการผิดปกติ เช่น การเจริญเติบโตล้มเหลว เลือดเป็นกรด หรือน้ำตาลต่ำในเลือด เป็นต้น การตรวจกรดอินทรีย์ในปัสสาวะ จะพบกรด ethylmalonic และ acylcarnitine profile พบระดับ C4 สูงขึ้น

- Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) และ mitochondrial trifunctional protein (TFP) deficiency เอนไซม์ TFP เป็นเอนไซม์เชิงซ้อน (complex enzyme) ซึ่งประกอบด้วย หน่วยย่อย (subunit) หลายหน่วยและทำหน้าที่ของเอนไซม์ 3 ชนิดคือ long-chain enoyl-CoA hydratase, LCHAD และ long-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase (LKAT) ผู้ป่วยมีทั้งภาวะขาดเฉพาะเอนไซม์ LCHAD หรือขาดทั้ง 3 เอนไซม์จะเรียกว่า trifunctional protein deficiency แต่ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีอาการคล้ายกัน โดยมีอาการหลากหลายตั้งแต่อาการทางตับคล้ายภาวะขาดเอนไซม์ MCAD หรืออาการทางหัวใจคล้ายภาวะขาดเอนไซม์ VLCAD แต่อาการที่พบเฉพาะในโรคนี้ คือจอประสาทตาเสื่อม (retinal degeneration) และประสาทส่วนปลายผิดปกติ (peripheral neuropathy) ซึ่งเป็นผลจากการสะสมกรดไขมันที่ผิดปกติและเป็นพิษต่อเซลล์ การตรวจกรดอินทรีย์ในปัสสาวะพบ 3-hydroxydecanedioic acid หรือ 3-hydroxy adipic acid ส่วน acylcarnitine profile จะพบ 3-hydroxyacid derivatives ของ C16, C18 และ C18:1

- Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (SCHAD) deficiency เป็นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันที่พบน้อย แต่อาการหลากหลาย และอาการบางอย่างจะไม่พบในโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันโรคอื่น ผู้ป่วยอาจมีอาการกล้ามเนื้อสลายตัว น้ำตาลต่ำในเลือด โดยพบว่าบางรายมีคีโตนสูงร่วมด้วย หรือบางรายสัมพันธ์กับภาวะอินซูลินสูง (hyperinsulinism)

การรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของกระบวนการเผาผลาญชนิดเบต้า ส่วนใหญ่จะคล้ายกับการรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันกลุ่มอื่น แต่การให้คาร์นิทีนยังมีข้อโต้แย้งว่า จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเอนไซม์ MCAD หรือ SCAD หรือไม่ หรือการให้คาร์นิทีนในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเอนไซม์ LCHAD มีรายงานว่า ทำให้อาการทางหัวใจเลวลงจาก long-chain 3-hydroxyacylcarnitine ที่เป็นพิษต่อเซลล์ นอกจากนี้ถ้าเป็นความผิดปกติของกระบวนการเผาผลาญชนิดเบต้าของกรดไขมันชนิดสายยาว ควรจำกัดไขมันในอาหาร และเสริมด้วยน้ำมัน MCT แต่การรักษาภาวะขาดเอนไซม์ MCAD หรือ SCAD จะเน้นการหลีกเลี่ยงการอดอาหารเป็นหลัก และไม่จำเป็นต้องเสริมน้ำมัน MCT

ความผิดปกติของการถ่ายทอดอิเล็กตรอน (Electron transfer defects)⁷

ความผิดปกติทางชีวเคมีของโรคกลุ่มนี้ อยู่ที่กระบวนการรับอิเล็กตรอนจากเอนไซม์ acyl-CoA dehydrogenase ในกระบวนการเผาผลาญชนิดเบต้า ส่งไปที่ electron transport chain โดยมีเอนไซม์ที่เกี่ยวข้อง 2 เอนไซม์ คือ electron transport flavoprotein (ETF) และ ETF dehydrogenase (ETF-DH) เนื่องจากเอนไซม์ทั้ง 2 ตัวนี้มีหน้าที่รับส่งอิเล็กตรอนในเมตาบอลิซึมของกรดอะมิโนชนิด branched chain และไลซีน กรดอินทรีย์ที่ออกมาในปัสสาวะของผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้คือ กรด glutaric ดังนั้นโรคนี้จึงมีชื่อเรียกอีกอย่างว่า glutaric aciduria type 2 หรือ multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบการกลายพันธุ์ในยีน *ETFDH*⁸

โรคนี้มีอาการทางคลินิกหลากหลายคล้ายกับภาวะขาดเอนไซม์ CPT2 คือมีภาวะรูปพิการแต่กำเนิด และเสียชีวิตตั้งแต่วัยทารกแรกเกิด จนถึงอาการแสดงออกตอนเป็นเด็กโต หรือวัยผู้ใหญ่ ซึ่งจะมาด้วยอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง จากกล้ามเนื้อสลายตัวหลังการติดเชื้อ ซึ่งในบางครั้ง อาการจะคล้ายกับกล้ามเนื้ออักเสบจากเชื้อไวรัส (polymyositis) การวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มนี้อาศัยการตรวจกรดอินทรีย์ในปัสสาวะ ซึ่งจะพบ 2-hydroxy glutarate, isovalerate, ethylmalonate, adipate และ suberate ส่วน acylcarnitine profile จะพบ acylcarnitines ขนาดต่างๆ ทั้ง short-, medium- และ long-chain

การรักษาโดยทั่วไปคล้ายกับการรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันอื่นๆ ทั้งการให้ คาร์นิทีน หลีกเลี่ยงการอดอาหาร และจำกัดอาหารไขมัน ในผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้บางราย มีการตอบสนองที่ดีต่อการให้วิตามินบี 2 (riboflavin) ซึ่งเป็น cofactor ของเอนไซม์ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่แสดงอาการตอนโตและอาการไม่รุนแรง

กลุ่มความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของคีโตน (รูปที่ 2)⁹

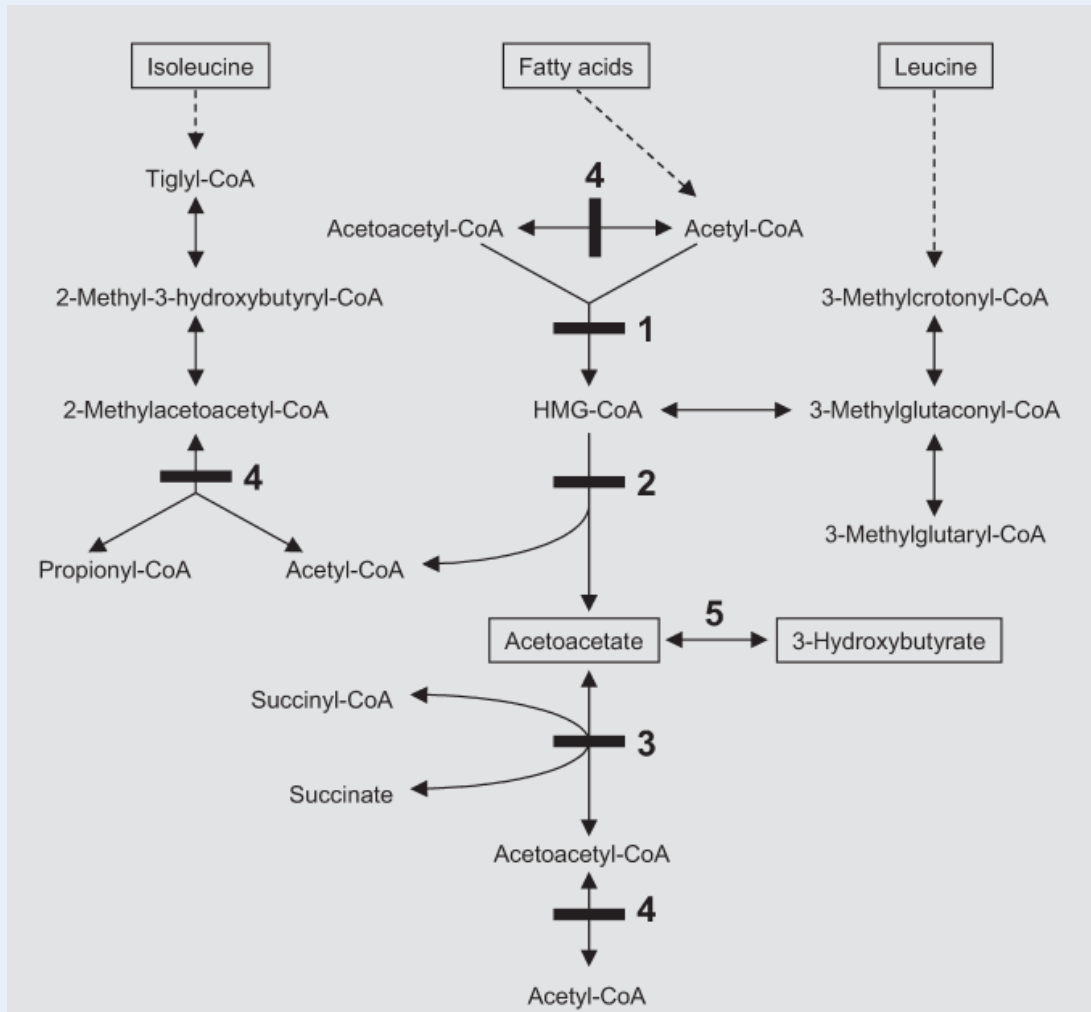
ดังที่ได้กล่าวในตอนต้นแล้วว่า คีโตนเป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญโดยเฉพาะสมองในช่วงที่ร่างกายอดอาหาร คีโตนส่วนใหญ่ถูกสังเคราะห์โดยกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเผาผลาญในไมโทคอนเดรีย แต่บางส่วนถูกสังเคราะห์จากกรดอะมิโนซึ่งได้แก่ ลิวซีน (leucine) และไอโซลิวซีน (isoleucine) (รูปที่ 2) คีโตนที่ถูกสังเคราะห์จากตับจะถูกเปลี่ยนเป็น acetyl-CoA ในเซลล์ของอวัยวะอื่นเพื่อนำไปใช้สร้างพลังงานต่อไป ดังนั้นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของคีโตนจึงรวมทั้งความบกพร่องของการสังเคราะห์และย่อยสลายคีโตน ในบทนี้จะกล่าวเฉพาะโรคที่สำคัญและพบบ่อย ได้แก่

รูปที่ 2 เมตาบอลิซึมของคีโตนที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์และย่อยสลายคีโตน

1) HMG-CoA synthase; 2) HMG-CoA lyase; 3) SCOT; 4) mitochondrial acetoacetyl-CoA thio-
lase; 5) 3-hydroxybutyrate dehydrogenase

HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; SCOT, succinyl-CoA 3-oxoacid-CoA
transferase

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 9



- 3-Hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA lyase deficiency เอนไซม์ HMG-CoA lyase ทำหน้าที่เปลี่ยน HMG-CoA ไปเป็น acetyl-CoA และ acetoacetate ซึ่งเป็นคีโตนตัวหนึ่ง ดังนั้นโรคนี้จึงเป็นความผิดปกติของการสังเคราะห์คีโตน ตัว HMG-CoA ถูกสังเคราะห์มาจาก กระบวนการเผาผลาญกรดไขมันในไมโทคอนเดรีย และการอินทรีย์ของลิพิด ซึ่งคือ 3-methylglutaconyl-CoA ดังนั้นอาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ จึงคล้ายกับอาการของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันร่วมกับโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดอินทรีย์ ผู้ป่วยมักเริ่มมีอาการภายในอายุ 1 เดือน ด้วยอาการอาเจียน ซึม ตับโต ระดับน้ำตาลต่ำในเลือด เลือดเป็นกรด และแอมโมเนียสูงในเลือด ซึ่งเป็นอาการของโรคกรดอินทรีย์ แต่คีโตนกลับต่ำร่วมกับกรดแลคติกสูง ซึ่งเป็นลักษณะของกรดไขมัน บางครั้งผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการ Reye การวินิจฉัย

อาศัยการตรวจกรดอินทรีย์ในปัสสาวะ โดยพบ กรด 3-hydroxy-3-methylglutarate, 3-hydroxyisovalerate และ 3-methylglutaconate

- **Succinyl-CoA 3-oxoacid-CoA transferase (SCOT) deficiency** เอนไซม์ SCOT มีหน้าที่เปลี่ยน acetoacetate ไปเป็น acetoacetyl-CoA โดยการแลกเปลี่ยน coenzyme A กับ succinate ดังนั้นความผิดปกติของโรคนี้คือการย่อยสลายคีโตน อาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้จึงเกิดจากการมีเลือดเป็นกรดและคีโตนซ้ำซาก (recurrent ketoacidosis) ทำให้ผู้ป่วยมีอาการซึม หอบ อาเจียน เป็นพักๆ จนบางครั้งถูกวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการ cyclic vomiting แต่ระดับน้ำตาล กรดแลคติก และแอมโมเนียในเลือดปกติ ลักษณะที่ช่วยวินิจฉัยโรคนี้แยกจากโรคอื่นๆ คือ ถึงแม้ผู้ป่วยจะสบายดีแล้ว แต่คีโตนในเลือดและปัสสาวะจะยังสูงอยู่ ส่วนการตรวจกรดอินทรีย์จะพบแค่คีโตน โดยไม่พบกรดอินทรีย์ที่ผิดปกติตัวอื่น

- **Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (MAT) หรือ β -ketothiolase deficiency** เอนไซม์ MAT เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของคีโตน 2 ขั้นตอน คือ 1) ย่อยสลาย 2-methylacetoacetyl-CoA ซึ่งเป็นกรดอินทรีย์ของไอโซลิวซีนไปเป็น propionyl-CoA และ acetyl-CoA 2) เปลี่ยน acetoacetyl-CoA เป็น acetyl-CoA ซึ่งเป็นขั้นตอนของการย่อยสลายคีโตนต่อจากขั้นของเอนไซม์ SCOT ดังนั้นโดยรวมแล้วเอนไซม์ MAT เกี่ยวข้องกับการย่อยสลายหรือใช้คีโตนมากกว่าการสร้างคีโตน และเกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของไอโซลิวซีน อาการทางคลินิกคล้ายกับผู้ป่วยที่เป็นโรคขาดเอนไซม์ SCOT คือมีกรดคีโตนคั่งซ้ำซาก และระดับน้ำตาลแอมโมเนีย กรดแลคติกในเลือดปกติ การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้แยกจากภาวะขาดเอนไซม์ SCOT คือ การตรวจกรดอินทรีย์ในปัสสาวะ โดยจะพบกรดอินทรีย์ของไอโซลิวซีน ได้แก่ 2-methylacetoacetate, 2-methyl-3-hydroxy-butyrate และ tiglylglycine นอกเหนือจากคีโตน

การรักษา

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของคีโตนมักมีอาการรุนแรงตอนช่วงแรก ซึ่งต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล โดยให้สารน้ำที่มีความเข้มข้นของกลูโคสอย่างน้อยร้อยละ 10 และแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง (pH น้อยกว่า 7.1) ด้วยไบคาร์บอเนต ซึ่งต้องระวังภาวะโซเดียมเกินที่ทำให้สมองบวมและเสียชีวิตได้ การให้คาร์นิทีนอาจมีประโยชน์ในการแก้ไขภาวะขาดคาร์นิทีนแบบทุติยภูมิ (secondary carnitine deficiency) หลังจากผู้ป่วยพ้นจากภาวะวิกฤติแล้ว ควรหลีกเลี่ยงการอดอาหาร และให้อาหารพลังงานสูงจากคาร์โบไฮเดรต โดยเฉพาะช่วงภาวะ catabolic stress เช่น การติดเชื้อ เป็นต้น ผู้ป่วยควรจำกัดปริมาณโปรตีนในอาหาร แต่ไม่ต้องจำกัดมากเหมือนกลุ่มโรคกรดอินทรีย์ ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเอนไซม์ β -ketothiolase บางรายมีภาวะวิกฤติทางเมตาบอลิก (metabolic crisis) เพียงครั้งเดียว แล้วไม่เป็นอีกเลย จึงทำให้การพยากรณ์โรคในกลุ่มนี้ดี ถ้าภาวะวิกฤติครั้งแรกไม่กระทบต่อสมอง

แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันในประเทศไทย¹⁰

เนื่องจากในประเทศไทยยังไม่มีเครื่อง tandem mass spectrometry ไว้ตรวจวินิจฉัยโรคกลุ่มนี้และไม่มี การตรวจคัดกรองโรคกลุ่มนี้ในทารกแรกเกิด ในอดีตผู้ป่วยโรคกลุ่มนี้จึงไม่ได้รับการวินิจฉัย ที่ถูกต้อง แพทย์มักให้การวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการ Reye หรือ SIDS หรือกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ แต่จากประสบการณ์ที่สถาบันของผู้เขียน ได้วินิจฉัยผู้ป่วยใหม่โรคกลุ่มนี้ปีละ 2-3 ราย¹¹ ซึ่งน่าจะเป็นส่วนน้อยของผู้ป่วยทั่วประเทศ เพราะ

ส่วนใหญ่จะไม่ได้รับการวินิจฉัย และเสียชีวิตก่อนถูกส่งตัวมาโรงพยาบาล

ดังนั้น ควรนึกถึงโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันในผู้ป่วยที่มีอาการต่อไปนี้ เช่น ผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองเช่น ซึมหรือชักแล้วตรวจพบว่ามีน้ำตาลต่ำในเลือด เป็นต้น ควรตรวจคีโตนในเลือดหรือปัสสาวะ ซึ่งถ้าไม่พบคีโตนหรือพบคีโตนต่ำ จะต้องนึกถึง 2 กลุ่มโรคคือ ภาวะอินซูลินสูง และโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมัน ซึ่งถ้าตรวจร่างกายพบตับโตหรือภาพรังสีพบหัวใจโต อาจทำให้นึกถึงโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมัน ผู้ป่วยที่สงสัยโรคกลุ่มนี้ควรได้รับการตรวจบันทึกภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiogram) เพื่อตรวจหาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ

ถ้าผู้ป่วยมาด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวและพบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ ควรจะตื่อนึกถึง 3 กลุ่มโรคคือ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) โรคกล้ามเนื้อหัวใจที่ถ่ายทอดในครอบครัว (familial cardiomyopathy) และโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมัน การแยกโรคทั้ง 3 กลุ่มนี้ อาศัยการตรวจหาเชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุของกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ การซักประวัติครอบครัว และการตรวจหาความผิดปกติของอวัยวะระบบอื่น

เนื่องจากโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันมักมีผลกระทบต่ออวัยวะระบบอื่นด้วย เช่น สมอง ทำให้มีพัฒนาการช้า กล้ามเนื้อลายทำให้มีกล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือตับทำให้มีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด หรือการตรวจการทำงานของตับ (liver function test) ผิดปกติ เป็นต้น ดังนั้นควรตรวจหาความผิดปกติของอวัยวะเหล่านี้ นอกจากนี้ในทารกที่เป็นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันชนิดสายยาวอาจได้ประวัติมารดามีภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ เช่น acute fatty liver of pregnancy (AFLP) หรือกลุ่มอาการ hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count (HELLP)

ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ นอกจากการตรวจระดับน้ำตาลและคีโตนแล้ว ควรตรวจการทำงานของตับ เอนไซม์ creatine kinase แอมโมเนีย และกรดแลคติก ซึ่งอาจพบความผิดปกติได้ การตรวจทางพยาธิถึงแม้จะค่อนข้าง invasive เพราะต้องตัดชิ้นเนื้อตับหรือกล้ามเนื้อ แต่มักช่วยในการวินิจฉัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันถ้าพบไขมันสะสมในเนื้อเยื่อ ส่วนการตรวจทางพันธุกรรมเมตาบอลิก เช่น การตรวจกรดอินทรีย์ในปัสสาวะ เป็นต้น อาจพบกรด dicarboxylic แต่ในบางโรคก็อาจไม่พบกรดเหล่านี้ ดังนั้นการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายคือ การตรวจ acylcarnitine profile ด้วยวิธี TMS ซึ่งต้องส่งตรวจต่างประเทศ

ระหว่างที่รอการยืนยันการวินิจฉัย ควรให้การดูแลรักษาเบื้องต้นไปก่อน เช่น ในระยะฉุกเฉิน ให้สารน้ำที่มีกลูโคสที่มีความเข้มข้นร้อยละ 10 หลีกเลียงการให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ และให้คาร์นิทีนขนาด 100 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง ถึงแม้ในปัจจุบันคาร์นิทีนจะยังไม่เข้าบัญชียาหลัก แต่ร้านขายยาใหญ่ๆ หรือร้านขายผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพมักมีคาร์นิทีนขายในราคาที่ไม่แพงมาก หลังจากผู้ป่วยพ้นภาวะวิกฤติแล้ว ควรป้องกันภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด โดยให้นมทุก 3-4 ชั่วโมงในเด็กเล็ก และทุก 4-6 ชั่วโมงในเด็กโต ร่วมกับให้อาหารไขมันต่ำ เช่น นมไขมันต่ำ หรือนมที่มีน้ำมัน MCT สูง เช่น Pregestimil® เป็นต้น หลังจากได้รับการวินิจฉัยแล้ว ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาและติดตามโดยแพทย์พันธุกรรมและโภชนาการตลอดชีวิต และควรให้คาร์นิทีนต่อเนื่อง จนกว่าจะได้การวินิจฉัย

เอกสารอ้างอิง

1. Stanley CA, Bennett MJ, Mayatepek E. Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation and Related Metabolic Pathways. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH, editors. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. 4th revised ed. Heidelberg: Springer-Verlag. 2006, 177-88.
2. Wanders RJA. Inborn errors of Peroxisome Biogenesis and Function. In: Sarafogou K, Hoffmann GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. New York: McGraw-Hill Companies. 2009, 323-38.
3. Nyhan WL. Metabolic Emergencies. In: Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL, editors. Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach. Heidelberg: Springer-Verlag. 2010, 25-60.
4. De Baulny HO, Superti-Furga A. Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation and Ketone Body Metabolism. In: Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR, editors. Physician's Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases. Heidelberg: Springer-Verlag. 2006, 147-60.
5. Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006;142C:77-85.
6. Inborn errors of Peroxisome Biogenesis and Function. In: Sarafogou K, Hoffmann GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. New York: McGraw-Hill Companies. 2009, 323-38.
7. Strauss AW, Andresen BS, Bennett MJ. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Defects. In: Sarafogou K, Hoffmann GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. New York: McGraw-Hill Companies; 2009, 51-70.
8. Wasant P, Kuptanon C, Vattanavicharn N, et al. Glutaric aciduria type 2, late onset type in Thai siblings with myopathy. Pediatr Neurol 2010;43:279-82.
9. Morris AAM. Disorders of Ketogenesis and Ketolysis. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH, editors. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. 4th revised ed. Heidelberg: Springer-Verlag. 2006, 191-6.
10. คณะอนุสาขาวิชาพันธุศาสตร์ ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย. โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก (inherited metabolic disorders). ใน: อุไรวรรณ โชติเกียรติ, รัตโนทัย พลับพลา, อุษา ทิสยากร บรรณาธิการ. แนวทางเวชปฏิบัติกุมารแพทย์ไทย เล่มที่ 3. กรุงเทพฯ: บริษัท ฮั่วน้ำ ฟรินดิง จำกัด, 2545; 74-96.
11. Wasant P, Naylor E, Liammongkolkul S, et al. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders in Thai infants: A report of 3 cases. J Med Assoc Thai 2002;85 Suppl 2:S710-9.

ความผิดปกติแต่กำเนิด ของข้อ (Arthrogryposis)

สุทธิพงษ์ บังคานนท์

บทนำ

Arthrogryposis หรือ arthrogryposis multiplex congenita (AMC) หรือ multiple congenital joint contractures ทั้ง 3 คำเป็นคำที่มีความหมายเดียวกัน (ศัพท์บัญญัติราชบัณฑิตยสถานหมายถึง ข้ออึด) Arthrogryposis เป็นคำซึ่งอธิบายลักษณะของความผิดปกติแต่กำเนิดของข้อซึ่งพบตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไปในส่วนที่ต่างกันของร่างกาย เป็นความผิดปกติซึ่งตรวจพบทางคลินิกไม่ใช่เป็นการวินิจฉัยโรค เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อย อุบัติการณ์ประมาณ 1:3,000 ของทารกแรกเกิด^(1,2,3) เพศชายและเพศหญิงพบเท่าๆ กัน ประมาณร้อยละ 50-60 ของทารกที่มี arthrogryposis จะมีความผิดปกติของแขน-ขา ทั้ง 4 ข้าง ร้อยละ 30-40 จะมีความผิดปกติของขาเพียงอย่างเดียว และร้อยละ 10-15 จะมีความผิดปกติของแขนเพียงอย่างเดียว⁽⁴⁾ arthrogryposis พบว่าเป็นส่วนหนึ่งของโรคกว่า 300 ชนิด^(1,2) ซึ่งแต่ละโรคมีการดำเนินโรค ความเสี่ยงในการเกิดโรคซ้ำและการดูแลรักษาแตกต่างกัน ชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ amyoplasia ที่พบรองลงมาคือ distal arthrogryposis

สาเหตุการเกิด

ความผิดปกติดังกล่าวจะเกิดขึ้นได้ต่อเมื่อการเคลื่อนไหวของทารกในครรภ์ลดน้อยลง ไม่ว่าจะมิสาเหตุจากตัวทารกเองหรือเกิดจากความผิดปกติของมารดา^(5,6) การเคลื่อนไหวของทารกขณะอยู่ในครรภ์ ที่ยิ่งน้อยร่วมกับมีระยะเวลาที่ยาวนานยิ่งขึ้นเท่าใดก็จะเพิ่มความรุนแรงมากขึ้นเท่านั้น arthrogryposis อาจไม่ได้เกิดขึ้นในช่วงแรกของการตั้งครรภ์ แต่อาจเกิดขึ้นในช่วงไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์ก็ได้ขึ้นอยู่กับสาเหตุการเกิดของโรคและความผิดปกติดังกล่าวอาจเกิดขึ้นหลังจากที่เด็กคลอดออกมาแล้วก็ได้ เช่นในเด็กที่มีกระดูกหักต้องใส่เฝือกโดยไม่มีการเคลื่อนไหวของข้อเป็นเวลานาน 6-8 สัปดาห์ หลังจากที่ถูกถอดเฝือกแล้วจะพบว่ามีภาวะข้อติดซึ่งต้องทำกายภาพบำบัดเพื่อให้ข้อกลับมาที่มีการเคลื่อนไหวตามปกติอีกครั้ง ซึ่งคล้ายกับภาวะ contracture ที่เกิดขึ้นในทารกที่อยู่ในครรภ์ซึ่งไม่มีการเคลื่อนไหวของข้อ

สาเหตุที่ทำให้ทารกในครรภ์มีการเคลื่อนไหวลดลงได้แก่^(1,4,5)

1. ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ ซึ่งอาจเกิดจากไม่มีการสร้างกล้ามเนื้อหรือกล้ามเนื้อไม่ทำงานตามปกติ เช่น congenital muscular dystrophies, congenital myopathies และ mitochondrial disorders
2. ความผิดปกติของระบบประสาท อาจเป็นความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) หรือระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system) เช่น meningocele, anencephaly, hydranencephaly, holoprosencephaly และ spinal muscular atrophy ซึ่งมีผลทำให้ทารกในครรภ์ลดการเคลื่อนไหวของแขน-ขาทำให้เกิดภาวะ contracture ขึ้นมาได้
3. ความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disorders) ซึ่งอาจเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของกระดูก เช่น diastrophic dysplasia, osteochondroplasia หรือเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ห่อหุ้มข้อซึ่งสามารถทำให้เกิด arthrogryposis ในทารกที่อยู่ในครรภ์ได้ เช่น multiple pterygium syndrome
4. ทารกในครรภ์อยู่ในที่คับแคบไม่มีที่เคลื่อนไหว สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวเช่น oligo-hydramnios, chronic amniotic fluid leakage, multiple births และ abnormal uterine shape เป็นต้น
5. ภาวะที่ทำให้ขาดเลือดไปเลี้ยง โดยเฉพาะถ้าขาดเลือดไปเลี้ยงที่ระบบประสาทส่วนกลางของทารก อาจทำให้เกิด arthrogryposis ได้ เช่น การทำแท้งหรือแม่ที่ประสบอุบัติเหตุขณะอายุครรภ์ระหว่าง 8-14 สัปดาห์ ซึ่งเป็นช่วงที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าวมากที่สุด
6. Teratogenic exposures แม่ที่ได้รับสารบางอย่างขณะตั้งครรภ์เช่น alcohol, curare, methocarbamol, phenytoin หรือยาคลายกล้ามเนื้อ ซึ่งอาจก่อให้เกิดภาวะ arthrogryposis ในทารกได้ แม่ที่มีไข้สูงมากกว่า 39°C หรือภาวะ hyperthermia ขณะตั้งครรภ์อาจทำให้การเจริญเติบโตและการพัฒนาการของระบบประสาทผิดปกติได้ มารดาที่มีการติดเชื้อในระหว่างตั้งครรภ์เช่น rubella และ coxsackievirus อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด arthrogryposis ได้
7. ความเจ็บป่วยของมารดา โรคที่มารดาเป็นเช่น myotonic dystrophy, diabetes mellitus, myasthenia gravis และ multiple sclerosis อาจทำให้ทารกในครรภ์เกิด arthrogryposis ได้

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัย arthrogryposis สามารถให้การวินิจฉัยจากการตรวจร่างกายได้ทันทีหลังคลอด ปัจจุบันสามารถให้การวินิจฉัยก่อนคลอดได้โดยวิธีการตรวจอัลตราซาวด์ มีความผิดปกติกว่า 300 ชนิดที่พบ arthrogryposis เป็นส่วนหนึ่งของโรค ในทางคลินิกสามารถแบ่ง arthrogryposis เป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ คือ⁽¹⁾

1. เด็กที่มีความผิดปกติเฉพาะแขน-ขาเพียงอย่างเดียวเช่น amyoplasia, distal arthrogryposis type 1 และ popliteal pterygium syndrome เป็นต้น
2. เด็กที่มีความผิดปกติของแขน-ขาร่วมกับความผิดปกติของร่างกายส่วนอื่นๆ เช่น myotonic dystrophies, congenital myopathies, myasthenia gravis, connective tissue disorders (เช่น Larsen syndrome และ Marfan syndrome), distal arthrogryposis type 2A (Freeman Sheldon syndrome) และ type 3 (Gordon syndrome) เป็นต้น
3. เด็กที่มีความผิดปกติของแขน-ขาร่วมกับความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) เช่น

Trisomy 18, congenital muscular dystrophies, lethal multiple pterygium syndrome, Miller-Dieker (lissencephaly) syndrome และ Zellweger syndrome เป็นต้น

อย่างไรก็ตามประมาณร้อยละ 30 ของ arthrogryposis จะไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่แน่นอนได้ในวัยทารกแรกเกิด⁽⁴⁾

การรักษาโรค

ในอดีตเด็กที่มี arthrogryposis มักจะถูกใส่เฝือกเพื่อแก้ไขความผิดปกติของข้อ แต่พบว่ายิ่งทำให้ข้อติดและทำให้กล้ามเนื้อลีบมากยิ่งขึ้น ต่อมาพบว่าการทำกายภาพบำบัดอย่างจริงจังตั้งแต่แรกเกิดเพื่อป้องกันภาวะข้อติดและกล้ามเนื้อฝ่อให้ผลการรักษาที่ดี โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น amyoplasia และ distal arthrogryposis ยกเว้นในผู้ป่วยที่เป็น diastrophic dysplasia (เพราะอาจทำให้กระดูกอ่อนภายในข้อเกิดความเสียหายและข้อเกิด ankylosis ได้ซึ่งผู้ป่วยโรคนี้มักต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดแก้ไข) เด็กที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการทำกายภาพบำบัดมักจะเห็นผลภายในเวลา 4-6 เดือนหลังคลอด หลังจากนั้นแล้วการรักษาโดยการทำกายภาพบำบัดมักจะไม่ค่อยได้ผล^{1,4} อาจต้องให้การรักษาต่อด้วยการผ่าตัดแก้ไขหรือการใส่เฝือก เป้าหมายในระยะยาวของการรักษาคือเพิ่มการเคลื่อนไหวของข้อและเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเคลื่อนไหว และช่วยเหลือตัวเองในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันได้ ในรายที่สามารถให้การวินิจฉัยได้ตั้งแต่ก่อนคลอด การเพิ่มการเคลื่อนไหวของทารกในครรภ์ไม่ว่าจะโดยให้มารดาเพิ่มการออกกำลังกาย หรือการกินยาหรือสารกระตุ้นเพื่อเพิ่มการเคลื่อนไหวของทารกในครรภ์ ซึ่งอาจช่วยทำให้ภาวะ arthrogryposis ของทารกในครรภ์ดีขึ้นได้ การดูแลรักษาเด็กที่เป็นโรคนี้ควรเป็นแบบสหวิชาชีพ (multidisciplinary team) ซึ่งประกอบด้วยกุมารแพทย์ นักพันธุศาสตร์ แพทย์ศัลยกรรมกระดูกและข้อ นักกายภาพบำบัด นักกิจกรรมบำบัดและนักจิตวิทยา

การพยากรณ์โรค

โดยทั่วไปการพยากรณ์โรคขึ้นกับสาเหตุการเกิดและความรุนแรงของโรค ประมาณ 1 ใน 3 ของทารกที่มีภาวะ arthrogryposis จะมีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางร่วมด้วย ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้พยากรณ์โรคไม่ดี กว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะเสียชีวิตตั้งแต่แรกเกิด^(4,6) ในขณะที่เด็กที่เป็น arthrogryposis ชนิดที่ไม่มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางร่วมด้วยมักไม่ค่อยเสียชีวิต อัตรารอดของผู้ป่วยที่เป็น amyoplasia ที่อายุ 20 ปีเท่ากับร้อยละ 94 ส่วน distal arthrogryposis มีอายุยืนยาวเท่ากับคนทั่วไป ร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่เป็น amyoplasia สามารถมี functional ambulation ในขณะที่ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดของ distal arthrogryposis สามารถทำได้ ถ้าได้รับการรักษาที่เหมาะสมจากการทำกายภาพบำบัด กิจกรรมบำบัดและได้รับการผ่าตัดแก้ไขในช่วงเวลาที่เหมาะสมร่วมกัน^(2,6,7)

โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคซ้ำขึ้นอยู่กับว่า arthrogryposis เกิดจากสาเหตุใดถ้าเป็น amyoplasia มักพบเพียงรายเดียวในครอบครัว แต่ถ้าเป็น distal arthrogryposis ซึ่งถ่ายทอดแบบยีนเด่น โอกาสเกิดซ้ำเท่ากับร้อยละ 50 แต่มีผู้ป่วย arthrogryposis ประมาณร้อยละ 20 จะไม่ทราบสาเหตุของโรคเกิดจากอะไร ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดซ้ำโดยอาศัยข้อมูลทางสถิติ (empirical risk) มีเสี่ยงเท่ากับร้อยละ 3-5⁽⁴⁾

Amyoplasia

เป็นความผิดปกติชนิดที่พบบ่อยคิดเป็น 1 ใน 3 ของผู้ป่วย arthrogryposis ทั้งหมด พบอุบัติการณ์ 1:10,000 ของทารกแรกเกิด⁽³⁾ ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมักพบเพียงรายเดียวในครอบครัว (sporadic case) โดยมีลักษณะความผิดปกติที่เฉพาะคือ บริเวณหัวไหล่จะลีบเล็กและบิดเข้าด้านใน ข้อศอกเหยียดตรง ข้อมือพับและบิดออกด้านข้าง ข้อเข่ามักจะเหยียดตรงและพบเท้าปุกร่วมด้วย อาจพบว่ามีข้อสะโพกหลุดในบางราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักพบว่ามีปานแดงบริเวณส่วนกลางของใบหน้า สติปัญญามักจะปกติ ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยพบว่ามีความผิดปกติของร่างกายส่วนท้องเช่น gastroschisis หรือลำไส้ดูดตันได้² ร้อยละ 84 ของผู้ป่วยมีความผิดปกติของทั้งแขนและขาเท่ากันทั้ง 2 ข้าง ร้อยละ 11 ของผู้ป่วยมีความผิดปกติของขาเพียงอย่างเดียว และร้อยละ 5 ของผู้ป่วยพบว่ามีความผิดปกติของแขนเพียงอย่างเดียว⁽⁶⁾

Distal arthrogryposis

ความผิดปกติชนิดนี้ไม่ใช่หมายถึงโรคเพียงโรคเดียว แต่เป็นกลุ่มของโรคซึ่งมีข้อมือและข้อเท้าที่ผิดปกติ พบร่วมเป็นส่วนหนึ่งของโรค โรคในกลุ่มนี้แบ่งย่อยเป็นชนิดต่างๆ กว่า 10 ชนิดด้วยกัน (ตาม classification ของ Hall หรือ Bamshad)^(8,9) ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวจะพบเฉพาะบริเวณข้อมือและเท้าส่วนข้ออื่นๆ มักจะปกติ ลักษณะของมือที่ผิดปกติมักมีลักษณะของนิ้วมือที่กำและบิดออกด้านข้างร่วมกับข้อเท้าที่ผิดปกติซึ่งอาจเป็น clubfoot ชนิดต่างๆ เช่น talipes equinovarus, calcaneovalgus หรือ metatarsus adductus ความผิดปกติชนิดนี้ถ่ายทอดแบบยีนเด่น สติปัญญามักจะปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Hall JG. Arthrogryposis. In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. Management of Genetic Syndromes. 3rd ed. New Jersey: Wiley-Blackwell. 2010, 81-96.
2. Bamshad M, Van Heest AE, Pleasure D. Arthrogryposis: A review and update. J Bone Joint Surg Am 2009;91:40-4.
3. Herring JA. Arthrogryposis (arthrogryposis multiplex congenita). In: Herring JA, ed. Tachdjian's Pediatric Orthopaedics. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008, 1,871-1,91.
4. Hall JG. Arthrogryposis (multiple congenital contractures). In: Stevenson RE, Hall JG, eds. Human Malformations and Related Anomalies. 2nd ed. New York: Oxford University Press. 2006, 925-33.
5. Hall JG. Arthrogryposes (multiple congenital contractures). In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, eds. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc. 1997, 2,869-915.
6. Bevan WP, Hall JG, Bamshad M, Staheli LT, Jaffe KM, Song K. Arthrogryposis multiplex congenita (amyoplasia): An orthopaedic perspective. J Pediatr Orthop 2007;27:594-600.
7. Alman BA, Goldberg MJ. Syndromes of orthopaedic importance. In: Morrissy RT, Weinstein SL, eds. Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006, 251-313.
8. Hall JG, Reed SD, Greene G. The distal arthrogryposes: delineation of new entities-new view and nosologic discussion. Am J Med Genet 1982;11:185-239.
9. Bamshad M, Jorde LB, Carey JC. A revised and extended classification of the distal arthrogryposes. Am J Med Genet 1996;65:277-81.

Approach to Dysmorphic Children

กัญญา ศุภปีติพร
วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์

บทนำ

ความผิดปกติทางรูปร่างหรือความผิดปกติแต่กำเนิด เป็นปัญหาที่พบบ่อยในเด็กทุกเชื้อชาติ วัฒนธรรม และสังคม โดยมีอุบัติการณ์การเกิดสูง ถ้าพิจารณาความผิดปกติทางรูปร่างแต่กำเนิดชนิดหลัก (major anomalies) ทารกแรกเกิด 100 คน ประมาณ 2 ถึง 3 คน จะพบมีความผิดปกติดังกล่าว ซึ่งมีผลกระทบต่อร่างกาย และจิตใจของผู้ป่วยและครอบครัวเป็นอย่างมาก จากการพัฒนาองค์ความรู้ทางด้านนี้อย่างต่อเนื่อง ร่วมกับความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีและความสะดวกรวดเร็วในการเข้าถึงข้อมูล ทำให้แพทย์มีความรู้ ความเข้าใจ เกี่ยวกับสาเหตุ กลไกการเกิดโรค และการพยากรณ์โรคในกลุ่มนี้มากขึ้น นำไปสู่การค้นหาวิธีการดูแลรักษา การป้องกันความผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นอย่างมีประสิทธิภาพ ช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น สามารถได้รับการพัฒนาตามศักยภาพที่เป็นไปได้มากที่สุดและอยู่ร่วมในสังคมได้อย่างมีความสุข ซึ่งมีผลกระทบอย่างสำคัญต่อสมาชิกอื่นๆ ในครอบครัว บุคลากรทางการแพทย์จึงมีความจำเป็นที่จะต้องทราบหลักในการประเมิน และแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้แบบองค์รวม

Dysmorphology

Dysmorphology เป็นแขนงวิชาทางพันธุศาสตร์คลินิกที่ศึกษาเกี่ยวกับลักษณะการเจริญเติบโตของมนุษย์และความผิดปกติทางโครงสร้าง ที่เกิดขึ้นจากการที่ขบวนการดังกล่าวไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ การพัฒนาศาสตร์แขนงนี้ นำไปสู่การวินิจฉัย การดูแลรักษาและการป้องกันความผิดปกติหรือความพิการแต่กำเนิดได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

ความผิดปกติหรือความพิการแต่กำเนิดแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ ความพิการแต่กำเนิดชนิดหลัก (major anomalies) หมายถึง ความพิการที่มีผลกระทบอย่างสำคัญต่อการทำหน้าที่ของอวัยวะนั้น ๆ รวมถึงความสวยงามของผู้ที่มีความผิดปกติซึ่งมีผลต่อการเข้าสังคม จำเป็นต้องได้รับการรักษา เช่น ภาวะที่มีรอยต่อของกะโหลกศีรษะปิดก่อนกำหนด ปากแหว่ง เพดานโหว่ และการไม่มีรูก้น เป็นต้น พบอุบัติการณ์ในทารกแรก

เกิดประมาณร้อยละ 2-3 สำหรับความผิดปกติที่ไม่ได้มีผลกระทบอย่างสำคัญต่ออวัยวะในร่างกาย หรือความสวยงาม เรียกว่า ความพิการแต่กำเนิดชนิดรอง (minor anomalies) เช่น รูปร่างหน้าหู รอยบุ๋มที่บริเวณก้นกบ และนิ้วก้อยคด เป็นต้น พบอุบัติการณ์ในทารกแรกเกิดประมาณร้อยละ 10⁽¹⁾ อย่างไรก็ตามการรู้จักและการตรวจหา minor anomalies ในทารกแรกเกิด มีความสำคัญเช่นกัน ดังจะเห็นได้จากกลุ่มอาการหรือโรคทางพันธุกรรมหลายโรคประกอบด้วยความผิดปกติชนิดรองที่พบร่วมกันเป็นลักษณะเฉพาะของกลุ่มอาการนั้นๆ นำไปสู่การวินิจฉัยโรคได้ เช่น ความผิดปกติชนิดรองที่พบบริเวณใบหน้า และมือในกลุ่มอาการดาวน์ เป็นต้น

สาเหตุ

ความผิดปกติหรือความพิการแต่กำเนิด อาจจะเป็นลักษณะเดี่ยวหรือเป็นเพียงอวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง ไม่เป็นกลุ่มอาการ (isolated anomalies) หรือ เป็นส่วนหนึ่งของกลุ่มอาการซึ่งมีความผิดปกติในหลายอวัยวะ ในรูปแบบที่จำเพาะ (syndrome) ความผิดปกติหรือความพิการแต่กำเนิดมีสาเหตุจากปัจจัยทางพันธุกรรม และ/หรือสิ่งแวดล้อม เช่น ยา สารเคมีและโรคติดเชื้อ สำหรับความพิการแต่กำเนิดที่เกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรม สามารถแบ่งตามสาเหตุได้เป็น 3 กลุ่มหลัก ดังนี้

1. ความผิดปกติของโครโมโซม

เป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นหรือการขาดหายไปของโครโมโซมทั้งโครโมโซมหรือเพียงบางส่วนของโครโมโซม เนื่องจากโครโมโซมแต่ละโครโมโซมประกอบไปด้วยยีนหลายร้อยถึงหลายพันยีน ดังนั้น ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ประกอบด้วยความผิดปกติที่รุนแรง ผู้ป่วยมักจะมีการเจริญเติบโตทางร่างกายช้า พัฒนาการช้า และมีความผิดปกติที่ชัดเจนหลายอวัยวะ ตัวอย่างที่สำคัญของโรคในกลุ่มนี้ ได้แก่ กลุ่มอาการดาวน์ กลุ่มอาการ trisomy 18 กลุ่มอาการ trisomy 13 กลุ่มอาการ Turner กลุ่มอาการ Williams และกลุ่มอาการที่เกิดจาก del22q11 เป็นต้น

2. ความผิดปกติของยีนเดี่ยว

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนใดยีนหนึ่ง โรคในกลุ่มนี้มีมากกว่า 1,000 โรค ถึงแม้ว่าในแต่ละโรคจะพบได้น้อย ถ้าพิจารณาทั้งหมดจะพบว่ามีอุบัติการณ์ค่อนข้างสูง และมีบางโรคที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ ตัวอย่างโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยวที่พบได้บ่อยในประเทศไทย ได้แก่ โรคโลหิตจาง thalassemia ซึ่งมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะด้อยบนออโตโซม เป็นต้น สำหรับกลุ่มอาการที่ทำให้เกิดความผิดปกติที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว ได้แก่ กลุ่มอาการ achondroplasia กลุ่มอาการ Van der Woude⁽²⁾ เป็นต้น

3. ความผิดปกติชนิดพหุปัจจัย

เกิดจากความผิดปกติของยีนหลายยีนร่วมกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ตัวอย่างของความพิการแต่กำเนิดที่เกิดจากความผิดปกติชนิดพหุปัจจัย ได้แก่ โรคหัวใจแต่กำเนิด โรคที่มีความผิดปกติของหลอดประสาท (neural tube defects) และโรคปากแหว่ง เพดานโหว่ เป็นต้น

สิ่งแวดล้อมที่หญิงตั้งครรภ์ได้รับโดยเฉพาะในช่วงสามเดือนของการตั้งครรภ์ เป็นสาเหตุสำคัญอีกอย่างหนึ่งของการเกิดภาวะผิดปกติหรือพิการแต่กำเนิด สารก่อวิรูป (teratogen) มีผลกระทบต่อการเจริญเติบโตและพัฒนาการของตัวอ่อนที่อยู่ในครรภ์ ทำให้ได้โครงสร้างที่ไม่สมบูรณ์หรือผิดปกติ สารก่อวิรูปที่เป็นสาเหตุของ

ความพิการแต่กำเนิดที่พบได้บ่อย สรุปได้ดังในตารางที่ 1⁽³⁾

ถึงแม้ว่ายังมีโรคหรือกลุ่มความผิดปกติแต่กำเนิดจำนวนหนึ่ง ที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด ความพยายามอย่างดีที่สุดของบุคลากรทางการแพทย์ในการให้การวินิจฉัยกลุ่มความผิดปกติแต่กำเนิดได้อย่างถูกต้องเหมาะสมมีความจำเป็นอย่างยิ่ง ในยุคข่าวสารข้อมูลที่มีการพัฒนาไปอย่างรวดเร็วทั้งการเข้าถึง ปริมาณและคุณภาพ แพทย์สามารถนำความรู้ ประสบการณ์ที่ได้รับจากการดูแลผู้ป่วยในกลุ่มโรคเดียวกัน และข้อมูลต่างๆจากการศึกษาวิจัยของผู้เชี่ยวชาญ มาช่วยในการดูแลรักษา ป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้น รวมทั้งการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมแก่ผู้ป่วยและครอบครัวได้

แนวทางการวินิจฉัย

1. การซักประวัติ

ประวัติที่ครบถ้วนและถูกต้องเป็นสิ่งที่สำคัญมาก ในขั้นตอนการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีความพิการแต่กำเนิด ประวัติที่ดีควรครอบคลุมตั้งแต่พงศาวลี อายุบิดาและมารดาขณะให้กำเนิดบุตร บิดาอายุมากทำให้บุตรมีอัตราเสี่ยงที่สูงขึ้นต่อการเป็นโรคพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบยีนเด่นบนออโตโซมหลายโรค เช่น กลุ่มอาการ achondroplasia⁽⁴⁾, Apert⁽⁵⁾, Crouzon และ Pfeiffer⁽⁶⁾ เป็นต้น ส่วนมารดาอายุมากทำให้บุตรมีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมสูงขึ้น เช่น trisomy 21, trisomy 18 และ trisomy 13 เป็นต้น ประวัติการแต่งงานในเครือญาติ การที่บิดามารดาเกี่ยวข้องกัน ทางสายเลือดจะทำให้บุตรมีโอกาสรiskต่อการเกิดโรคพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบยีนด้อยบนออโตโซมสูงขึ้น เช่น โรคส่วนใหญ่ในกลุ่มพันธุกรรมเมตาบอลิก⁽⁷⁾ ประวัติการเจ็บป่วยของญาติลำดับที่ 1 (first degree relatives) ซึ่งหมายถึงญาติที่มียีนร้อยละ 50 เหมือนผู้ป่วยอันได้แก่ บิดามารดา พี่น้อง และบุตร การตรวจร่างกายญาติที่ใกล้ชิดเหล่านี้โดยแพทย์มีความจำเป็นในกลุ่มโรคบางอย่างที่อาการแสดงมีความรุนแรงได้แตกต่างกัน บิดาหรือมารดาอาจจะมีอาการแสดงที่น้อยจนไม่เป็นที่สังเกต ในขณะที่บุตรมีอาการที่รุนแรง เช่น กลุ่มอาการ tuberous sclerosis⁽⁸⁾ กลุ่มอาการ neurofibromatosis ชนิดที่ 1⁽⁹⁾ ประวัติแท้งของมารดา ประวัติภาวะแทรกซ้อนระหว่างการจัดครรภ์ เช่น ภาวะเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ การติดเชื้อ การได้รับสารเคมีหรือยา สารก่อวิรูป และเครื่องดื่มน้ำที่มีแอลกอฮอล์ เหล่านี้อาจส่งผลให้ผู้ป่วยเด็กมีความพิการแต่กำเนิดได้ เช่น กลุ่มอาการ fetal hydantoin⁽¹⁰⁾ และกลุ่มอาการ fetal alcohol⁽¹¹⁾ ประวัติช่วงคลอดและระยะแรกหลังคลอด เด็กที่มีความพิการแต่กำเนิดอาจจะมีปัญหาในระหว่างคลอดและ มีภาวะแทรกซ้อนหลังคลอดได้

2. การเขียนพงศาวลี

การเขียนพงศาวลี ช่วยทำให้การบรรยายลักษณะและจำนวนบุคคลในครอบครัวเป็นไปได้สะดวกและแปลผลได้ง่าย ในแต่ละพงศาวลีควรจะเขียนอย่างน้อย 3 รุ่นขึ้นไป พงศาวลีที่ดีสามารถช่วยแพทย์ในการวินิจฉัยโรค การบอกลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรม และการหาบุคคลอื่นๆ ในครอบครัวที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหรือในการให้กำเนิดบุตรที่มีความผิดปกติ⁽¹²⁾

ตารางที่ 1 แสดงตัวอย่างสารก่อวิรูปที่พบได้บ่อยและความพิการแต่กำเนิดที่พบ

สารก่อวิรูป	ความพิการแต่กำเนิดที่พบ
ยา - Phenytoin - Valproic acid - Retinoids - Warfarin	- Cleft lip/palate, cardiac defects, nail hypoplasia - Microcephaly, septo-optic dysplasia, hypertelorism, cleft lip/palate, limb defects - Brain malformation, eye and ear anomalies, cleft lip/palate, cardiac defects - Eye anomalies, nasal hypoplasia, hypoplastic phalanges
เชื้อก่อโรค - Rubella - Varicella zoster	- Microcephaly, microphthalmia, cataract, cardiac defects - Microcephaly, limb hypoplasia
โรคที่พบในมารดา - Diabetes - Phenylketonuria	- Cardiac defects, neural tube defects, caudal regression syndrome - Microcephaly, maxillary and mandibular hypoplasia, cleft lip/palate, cardiac defects

3. การตรวจร่างกาย

การตรวจร่างกายอย่างละเอียดเป็นส่วนที่จำเป็นและสำคัญในการประเมินผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางรูปร่างแต่กำเนิด ถึงแม้การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการทางพันธุศาสตร์ เช่น การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนต่าง ๆ จะก้าวหน้าไปอย่างรวดเร็ว สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิกเพื่อให้การวินิจฉัยโรคได้อย่างแน่นอนในโรคพันธุกรรมหลายโรค และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในอนาคต การวินิจฉัยโรคพันธุกรรมจำนวนหนึ่ง เช่น กลุ่มอาการ neurofibromatosis ชนิดที่ 1⁽¹³⁾, tuberous sclerosis⁽⁸⁾ และ Marfan⁽¹⁴⁾ ยังคงต้องอาศัยลักษณะทางคลินิกเป็นหลัก ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญที่จะนำไปสู่การวินิจฉัยที่แน่ชัดอาจได้จากการสังเกตหาความผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ ตั้งแต่เส้นผมจนถึงฝ่าเท้า รวมทั้งน้ำหนัก ความยาวหรือส่วนสูง และความยาวรอบศีรษะ เช่น ผู้ป่วยทารกเพศชายที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึง ตัวน้อย (hypotonia) มีปัญหาในการดูดกลืน มืองอขาคขนาดเล็ก (micropenis) หรือ อัณฑะค้าง (cryptorchidism) เส้นผมและผิวหนังมีสีจาง (hypopigmentation) นิ้วมือและนิ้วเท้ามีขนาดเล็ก ทำให้นึกถึงโรคกลุ่มอาการ Prader-Wili หรือผู้ป่วยเด็กที่พบมีปากแหว่ง และ/หรือเพดานโหว่ และรอยบุ๋มบนริมฝีปาก (lip pit) ทำให้นึกถึงกลุ่มอาการ Van der Woude เป็นต้น อย่างไรก็ตาม การแปลผลลักษณะทางคลินิกเหล่านี้ต้องระลึกร่วมว่าโรคหนึ่ง ๆ อาจมีการแสดงออกที่แตกต่างกันได้ (variable expression) ขึ้นอยู่กับอายุ เชื้อชาติ และปัจจัยอื่น ๆ ที่ยังไม่ทราบแน่ชัด นอกจากนี้ ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยควรต้องเปรียบเทียบกับลักษณะของบิดามารดา พี่น้อง และญาติคนอื่นๆตามความเหมาะสม

การถ่ายรูปผู้ป่วยเด็กที่มีความพิการทางรูปร่างเป็นระยะๆ มีความสำคัญในการให้การวินิจฉัย เปรียบเทียบ ประเมินและติดตามอาการ บางครั้งลักษณะความผิดปกติยังไม่ชัดเจนในทารกหรือเด็กเล็ก เมื่อเวลาผ่านไป หน้าตาและรูปร่างมีการเปลี่ยนแปลงและลักษณะบางอย่างเริ่มปรากฏชัดขึ้น ทำให้แพทย์สามารถให้การวินิจฉัยและให้การดูแลรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมต่อไปได้ นอกจากนี้แพทย์ผู้ดูแลสามารถนำภาพถ่ายไปสอบถามผู้รู้ หรือผู้เชี่ยวชาญ และแลกเปลี่ยนความรู้และประสบการณ์ แพทย์จึงควรให้คำอธิบายแก่ผู้ป่วย หรือผู้ปกครองถึงความจำเป็นและความสำคัญของการถ่ายรูปเป็นระยะๆ และผู้ป่วยหรือผู้ปกครองยินยอมให้ความร่วมมือก่อนที่จะทำการถ่ายรูป

ในกรณีที่ความผิดปกติหรือความผิดปกติทางรูปร่างของผู้ป่วยไม่เข้ากับกลุ่มอาการที่รู้จักหรือคุ้นเคยมาก่อน แพทย์สามารถค้นหาจากแหล่งข้อมูลในเว็บไซต์ต่างๆ ซึ่งเก็บรวบรวมกลุ่มอาการต่างๆ ที่ได้มีการรายงานจากทั่วโลก เว็บไซต์ที่ทันสมัย มีข้อมูลเป็นจำนวนมากและมีการปรับปรุงเพิ่มเติมข้อมูลใหม่ อย่างสม่ำเสมอ ไม่เสียค่าใช้จ่ายและใช้ง่าย โดยผู้ใช้พิมพ์ลักษณะที่สำคัญของผู้ป่วยลงไป โปรแกรมจะหากลุ่มอาการที่มีลักษณะความผิดปกติที่ใกล้เคียงกับข้อมูลที่ป้อนเข้าไปให้มากที่สุด เว็บไซต์ดังกล่าวนี้คือ OMIM(Online Mendelian Inheritance in Man) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>

ดังนั้นแพทย์จำเป็นต้องบรรยายลักษณะและใช้คำศัพท์ทางการแพทย์ให้ถูกต้อง เพื่อที่จะได้กลุ่มอาการหรือความผิดปกติที่ใกล้เคียงที่สุด

4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการได้ถูกนำมาใช้มากขึ้นเรื่อยๆ ในการช่วยยืนยันการวินิจฉัยกลุ่มความผิดปกติทางรูปร่างที่มีสาเหตุจากปัจจัยทางพันธุกรรม อย่างไรก็ตามควรเลือกตรวจเฉพาะที่จำเป็นเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคหรือช่วยในการดูแลรักษา เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย

4.1 การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไป

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไปอาจช่วยในการวินิจฉัยโรคบางอย่างได้ เช่น

- การตรวจเม็ดเลือด (CBC) ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของแขนและนิ้วหัวแม่มือ ตัวเล็ก มีพัฒนาการทางสมองช้า กลุ่มอาการ Fanconi anemia ควรอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรค การตรวจเม็ดเลือดพบลักษณะ macrocytic anemia จะช่วยในการวินิจฉัย
- การตรวจปัสสาวะ ในผู้ป่วยชายที่มีพัฒนาการช้าและต่อกระเจก การตรวจพบปัสสาวะมีสภาวะเป็นด่าง มีโปรตีนและเกลือแร่ต่างๆ ในปัสสาวะจะช่วยในการวินิจฉัยโรคกลุ่มอาการ Lowe
- การตรวจทางรังสี ในผู้ป่วยที่เตี้ยหรือสูงที่มีสัดส่วนผิดปกติ การตรวจทางรังสีมีประโยชน์มาก และอาจให้การวินิจฉัยที่แน่ชัดได้ เช่น ผู้ป่วยเตี้ยที่มีช่วงต้นแขนสั้น (rhizomelia) ควรส่งตรวจทางรังสีของกระดูกสันหลังบริเวณเอว (lumbar spine) ในกรณีที่พบว่าระยะห่างระหว่าง peduncle ของกระดูกสันหลัง (interpeduncular distance) แคบลงเรื่อยๆ (caudal narrowing) จะสนับสนุนการวินิจฉัยโรค achondroplasia

4.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษทางพันธุศาสตร์

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษทางพันธุศาสตร์แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม

4.2.1 การตรวจโครโมโซม (chromosomal analysis) เนื้อเยื่อที่นิยมนำมาตรวจโครโมโซม ได้แก่ เม็ดเลือดขาว การตรวจโครโมโซมแบบดั้งเดิมนี้สามารถตรวจพบความผิดปกติที่เกิดจากการเพิ่มขึ้น

หรือการขาดหายไปของโครโมโซม การสับเปลี่ยนโครโมโซม (translocation) ซึ่งทำให้ลักษณะของซีตบนโครโมโซมเปลี่ยนแปลงไป

FISH (Fluorescence in situ hybridization) เป็นนวัตกรรมที่ต่อเนื่องของวิธีทาง cytogenetics เป็นการนำ probe มาจับ (hybridize) กับโครโมโซมเฉพาะจุดที่เราสนใจ วิธีการนี้นำมาใช้กันมากในการวินิจฉัยกลุ่มอาการที่เกิดจากการขาดหายไปของบางส่วนของโครโมโซมที่ไม่สามารถตรวจพบได้โดยวิธีการตรวจโครโมโซมแบบดั้งเดิม เช่น การยืนยันการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกเข้าได้กับกลุ่มอาการ Williams กลุ่มอาการ del22q11 เป็นต้น

4.2.2 การตรวจทางชีวเคมี การตรวจทางชีวเคมีมักเป็นการตรวจหาระดับเอนไซม์ หรือการตรวจหาระดับสารตั้งต้น (substrate) หรือผลิตภัณฑ์ (product) เช่น ผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้า การเจริญของอวัยวะเพศไม่สมบูรณ์ และมีนิ้วเท้าที่ 2 และ 3 ติดกัน การตรวจพบระดับ cholesterol ที่ต่ำลงช่วยในการวินิจฉัยโรคกลุ่มอาการ Smith-Lemli-Opitz เป็นต้น

4.2.3 การตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ การตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ช่วยในการยืนยันการวินิจฉัยโรคพันธุกรรมบางโรคและสามารถใช้เป็นวิธีการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดได้ เช่น ผู้ป่วยเด็กเล็กที่มีพัฒนาการช้า ศีรษะโต แก้วตาขุ่น ตับและม้ามโต กระดูกสันหลังโก่ง (kyphosis) แพทย์ควรนึกถึงโรคกลุ่มอาการ mucopolysaccharidosis ซึ่งสามารถยืนยันการวินิจฉัยได้โดยวิธีการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์⁽¹⁵⁾ ผู้ป่วยเด็กทารกที่พบมีการบวมของขา หรือ แขน เป็นข้างเดียวหรือ 2 ข้างก็ได้ ลักษณะอาการคล้ายกับ การติดเชื้อ แต่ภาพทางรังสีเข้าได้กับ cortical hyperostosis อาการดังกล่าวมักจะหายไปได้เอง เด็กอาจจะมึนหรือขาดสติได้ มักจะพบสมาชิกอื่นๆ ในครอบครัวมีประวัติการเจ็บป่วยในลักษณะเดียวกัน แพทย์ควรนึกถึงกลุ่มอาการ infantile cortical hyperostosis หรือ Caffey ซึ่งสามารถยืนยันการวินิจฉัยโดยวิธีการตรวจทางอณูชีววิทยาเพื่อหาการกลายพันธุ์ในยีน *COL1A1*⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ อย่างไรก็ตาม ภาวะ infantile cortical hyperostosis อาจเกิดจากการได้รับยา prostaglandin E เป็นระยะเวลานานในการรักษาโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดบางอย่าง โดยที่ผู้ป่วยไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน *COL1A1*⁽¹⁸⁾ ดังนั้น ประวัติการได้รับยามีความสำคัญและช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้

แนวทางการดูแลรักษาและการป้องกันความพิการแต่กำเนิด

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความจำเป็นที่จะต้องได้รับการดูแลรักษาจากทีมแพทย์ที่ประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญหลายสาขา ซึ่งขึ้นอยู่กับความผิดปกติที่พบ การดูแลรักษาและการติดตามอย่างต่อเนื่องมีความจำเป็นในการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะพบร่วมด้วยได้ การอธิบายให้ผู้ป่วยและผู้ปกครองเกิดความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับโรค การดำเนินโรคและการดูแลรักษา เป็นหัวใจสำคัญเช่นเดียวกับการดูแลรักษาโรคอื่นๆ

โดยทั่วไปแล้ว ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางรูปร่างหรือพิการแต่กำเนิดจะถูกส่งมาให้แพทย์ทางพันธุกรรมเพื่อรับการดูแลรักษาเพิ่มเติม นอกจากการช่วยยืนยันการวินิจฉัย การให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม และการช่วยประสานการดูแลรักษาของทีมแพทย์เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยแล้ว การช่วยเหลือสมาชิกคนอื่น ๆ ในครอบครัว ค้นหาสมาชิกที่มีความเสี่ยง การดูแลสภาวะจิตใจของสมาชิกทุกคนในครอบครัว การหาแหล่งหรือองค์กรที่ครอบครัวของผู้ป่วยสามารถไปรับความช่วยเหลือได้ไม่ว่าจะเป็นทางด้านสังคม การศึกษา

และการเงิน มีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยสรุปแล้วขั้นตอนการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม ประกอบด้วย

1. การให้การวินิจฉัยโรคหรือความผิดปกติที่พบ
2. การประเมินอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคซ้ำในครอบครัว
3. การให้ข้อมูลเกี่ยวกับโรค การพยากรณ์ของโรค การดูแลรักษา ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรม และโอกาสการเกิดซ้ำ

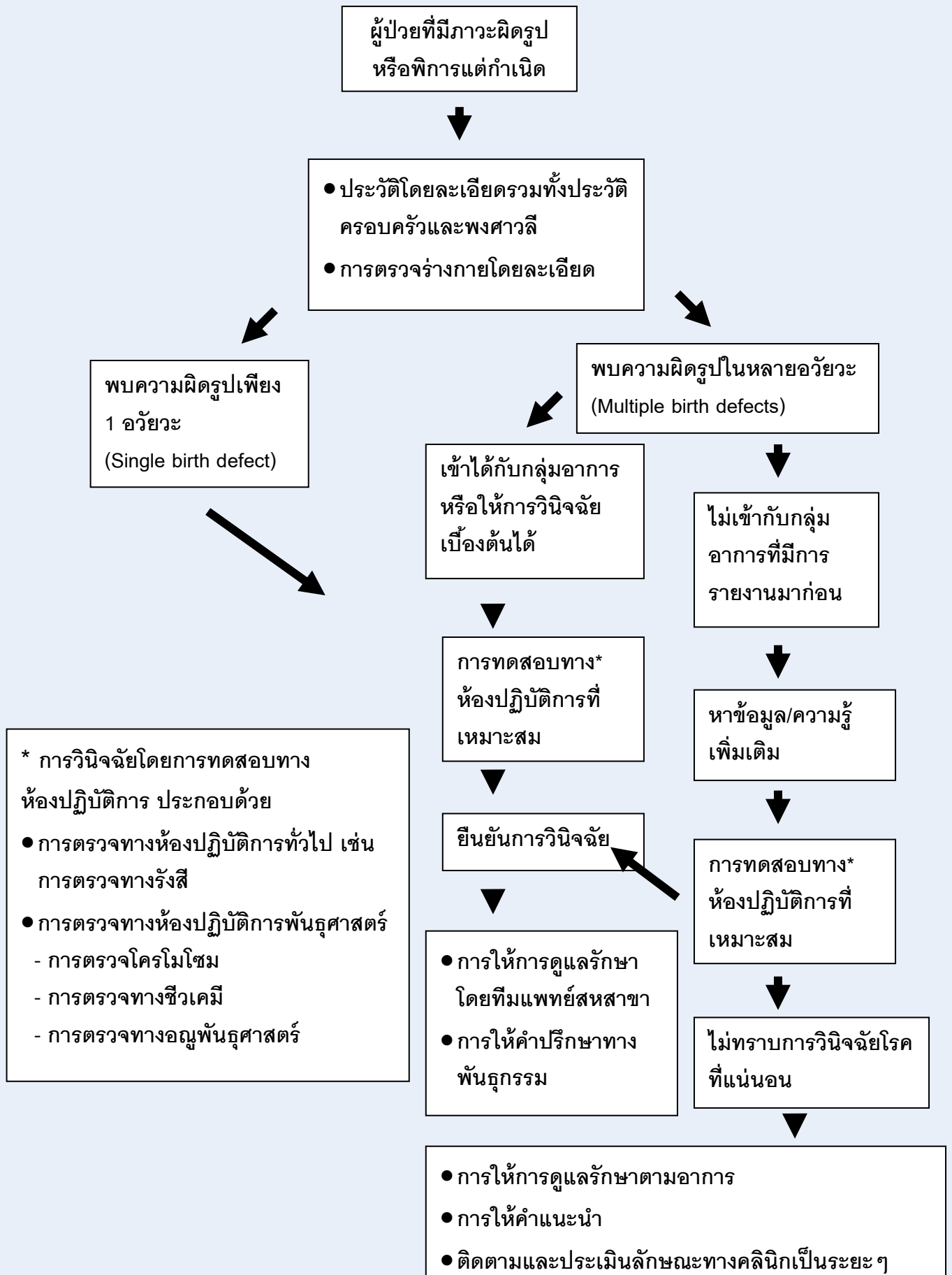
4. การพูดคุยเกี่ยวกับทางเลือกต่างๆ ทั้งทางด้านการดูแลรักษา และแนวทางการป้องกันการเกิดซ้ำในครอบครัว โดยผู้ป่วยหรือผู้ปกครองเป็นผู้ตัดสินใจเพื่อให้เหมาะสมกับสถานะของครอบครัวนั้นๆ

5. การติดตามให้ความช่วยเหลือเป็นระยะๆ การส่งผู้ป่วยไปยังแหล่งหรือองค์กรที่ให้ความช่วยเหลือต่างๆ เช่น กลุ่มครอบครัวที่มีสมาชิกมีความผิดปกติในลักษณะเดียวกัน ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่เป็น Prader-Willi เป็นต้น สำนักงานส่งเสริมและพิทักษ์คนพิการ เพื่อส่งเสริมให้คนพิการได้รับสิทธิและโอกาสในการฟื้นฟูสมรรถภาพทางการแพทย์ การศึกษา อาชีพ และสังคม ผู้ป่วยที่จดทะเบียนคนพิการแล้วจะได้รับสมุดประจำตัวคนพิการ ซึ่งสามารถนำไปแสดงเพื่อรับการช่วยเหลือต่างๆ รวมทั้งการดูแลรักษาในโรงพยาบาลของรัฐโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

ดังที่ได้กล่าวแล้วว่า ความพิการแต่กำเนิดมีมากมายหลายโรค และมีสาเหตุได้หลายประการ ในจำนวนนี้มีไม่น้อยที่สามารถป้องกันได้ เช่น

1. เมื่อคู่สมรสวางแผนจะมีบุตร ควรปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อลดอัตราเสี่ยงที่บุตรจะมีความพิการแต่กำเนิด เช่น งดดื่มเหล้า งดสูบบุหรี่เพื่อป้องกันโรคที่อาจก่อให้เกิดความพิการแต่กำเนิด เช่น วัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมัน และตรวจกรองภาวะพาหะของโรคเลือด thalassemia ซึ่งเป็นโรคเลือดที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบบ่อยในประเทศไทย

แผนภูมิการตรวจวินิจฉัย และการดูแลรักษา



2. การที่ฝ่ายหญิงรับประทานกรดโฟลิกวันละ 400 ไมโครกรัม เป็นเวลา 1 เดือนก่อนตั้งครรภ์ไปจนถึงสิ้นสุดไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ สามารถลดอุบัติการณ์ของความผิดปกติของหลอดประสาทหลังได้มากถึงร้อยละ 70⁽¹⁹⁾ และอาจสามารถลดโอกาสการเกิดโรคปากแหว่งเพดานโหว่ลงได้ด้วย⁽²⁰⁾
3. เมื่อทราบว่าตั้งครรภ์ควรรีบฝากครรภ์ เพื่อที่จะได้รับการตรวจสุขภาพทั้งมารดาและทารกในครรภ์ ควรระวังไม่ให้เกิดการติดเชื้อโดยเฉพาะช่วงต้นๆของการตั้งครรภ์
4. เมื่อตั้งครรภ์ได้ประมาณ 16 สัปดาห์ สูติแพทย์อาจแนะนำมารดาเกี่ยวกับการตรวจทารกในครรภ์ว่าเป็นกลุ่มอาการดาวน์หรือไม่ โดยถ้ามารดาอายุมากกว่า 35 ปี แพทย์จะแนะนำให้เจาะตรวจน้ำคร่ำ แต่ถ้ามารดาอายุน้อยกว่า 35 ปี แพทย์อาจแนะนำให้ตรวจเลือดในมารดา เพื่อประเมินอัตราเสี่ยงที่ทารกในครรภ์จะเป็นกลุ่มอาการดาวน์
5. ในกรณีที่คู่สมรสมีประวัติครอบครัวของโรคพันธุกรรมหรือความพิการแต่กำเนิด ควรปรึกษาแพทย์ก่อนตั้งครรภ์ เพื่อรับคำแนะนำทางพันธุศาสตร์ ให้ทราบถึงโอกาสเสี่ยงทางเลือก การป้องกันและข้อมูลอื่นๆ เพื่อให้ประกอบการตัดสินใจในการมีบุตร

เอกสารอ้างอิง

1. Turnpenny PD, Ellard S. Congenital abnormalities and dysmorphic syndromes. 12 ed. Philadelphia: Elsevier. 2005, 247-8.
2. Yeetong P, Mahatumarat C, Siriwan P, Rojvachiranonda N, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Three novel mutations of the IRF6 gene with one associated with an unusual feature in Van der Woude syndrome. *Am J Med Genet A* 2009 Nov;149A:2489-92.
3. Holmes LB. Human teratogens: Update 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011 Jan 6.
4. Wilkin DJ, Szabo JK, Cameron R, Henderson S, Bellus GA, Mack ML, et al. Mutations in fibroblast growth-factor receptor 3 in sporadic cases of achondroplasia occur exclusively on the paternally derived chromosome. *Am J Hum Genet* 1998;63:711-6.
5. Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M, Wall SA, Sahlin P, Stenman G, et al. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. *Nat Genet* 1996;13:48-53.
6. Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, et al. Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet* 2000;66:768-77.
7. Tammachote R, Tongkobpetch S, Desudchit T, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Prenatal diagnosis of a novel mutation, c.529C>T (p.Q177X), in the BCKDHA gene in a family with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 2009 Feb 24.
8. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008;372:657-68.
9. Carey JC, Viskochil DH. Neurofibromatosis type 1: A model condition for the study of the molecular basis of variable expressivity in human disorders. *Am J Med Genet* 1999;89:7-13.
10. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-38.
11. Spohr HL, Willms J, Steinhausen HC. Prenatal alcohol exposure and long-term developmental consequences. *Lancet* 1993;341:907-10.
12. Supornsilchai V, Hiranras Y, Wacharasindhu S, Mahayosnond A, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Two siblings with a novel nonsense mutation, p.R50X, in the vitamin D receptor gene. *Endocrine* 2011 Mar 18.
13. Hersh JH, Committee on G. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis. *Pediatrics* 2008;121:633-42.
14. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. *Ann Rev Med* 2000;51:481-510.
15. Prommajan K, Ausavarat S, Srichomthong C, Puangricharern V, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. A novel p.E276K IDUA mutation decreasing alpha-L-iduronidase activity causes mucopolysaccharidosis type I. *Mol Vis* 2011;17:456-60.
16. Gensure RC, Makitie O, Barclay C, Chan C, Depalma SR, Bastepe M, et al. A novel COL1A1 mutation in infantile cortical hyperostosis (Caffey disease) expands the spectrum of collagen-related disorders. *J Clin Invest* 2005;115:1250-7.
17. Suphapeetiporn K, Tongkobpetch S, Mahayosnond A, Shotelersuk V. Expanding the phenotypic spectrum of Caffey disease. *Clin Genet* 2007;71:280-4.
18. Suphapeetiporn K, Tongkobpetch S, Mahayosnond A, Shotelersuk V. Reversible prostaglandin-induced cortical hyperostosis in an infant without 3040C>T mutation in COL1A1. *Asian Biomedicine* 2008;2:67-70.
19. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999;341:1485-90.
20. Shotelersuk V, Ittiwut C, Siriwan P, Angspatt A. Maternal 677CT/1298AC genotype of the MTHFR gene as a risk factor for cleft lip. *J Med Genet* 2003;40:e64.

ความพิการแต่กำเนิด และสารก่อวิรูป (Birth Defects & Teratogenesis)

มหัทธนา กมลศิลา

บทนำ

ความพิการแต่กำเนิด หมายถึง ความผิดปกติของโครงสร้างร่างกาย หน้าตาของอวัยวะ และความผิดปกติของเมตาบอลิซึม ที่มีมาแต่กำเนิด ความพิการแต่กำเนิดของอวัยวะต่างๆ ที่เห็นชัดแต่แรกเกิดจะพบประมาณร้อยละ 2-3 ของทารกคลอดมีชีวิต อีกประมาณร้อยละ 2-3 จะพบความพิการเพิ่มภายในอายุ 5 ปี ⁽¹⁾

อุบัติการณ์ในประเทศไทย ได้มีผู้รายงานอุบัติการณ์ความพิการแต่กำเนิดในประเทศไทยตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ประมาณร้อยละ 1-2 ของทารกคลอดมีชีวิต โดยมีรายละเอียดตามตารางที่ 1 , 2 และ 3

ตารางที่ 1 แสดงอุบัติการณ์ความพิการแต่กำเนิดในประเทศไทย
จากโรงพยาบาลขนาดใหญ่หลายแห่ง ตั้งแต่ปี พ.ศ.2501-2547 ^(2,3,4,5,6,7,8,9)

โรงพยาบาล/สถาบัน	ปีที่รายงาน	จำนวนทารกแรกคลอดมีชีวิต	จำนวนความพิการ	ร้อยละ
รพ.หญิง ⁽²⁾	2501	43,142	400	0.9
รพ.รามาริบัติ ⁽³⁾	2519	15,187	371	2.4
รพ.เด็ก ⁽⁴⁾	2530	45,989	437	1
รพ.ศิริราช ⁽⁵⁾	2536	18,958	161	0.9
รพ.ภูมิพล ⁽⁶⁾	2538	8,725	87	1
รพ.สงขลานครินทร์ ⁽⁷⁾	2546	27,061	337	1.2
รพ.ศรีนครินทร์ ⁽⁸⁾	2547	5,420	120	2.2
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ⁽⁹⁾	2556	67,813	1,772	2.6

**ตารางที่ 2 ความพิการแต่กำเนิดในประเทศไทยที่พบบ่อยเรียงจากมากไปน้อยตามลำดับ
(ตามเกณฑ์การจำแนกโรคของสถาบันที่ทำการศึกษ โดยมีความสัมพันธ์กับตารางที่ 1)**

รพ.สังกัดกระทรวง สาธารณสุข 17 แห่ง รายงาน ปี พ.ศ.2530 ⁽⁴⁾	รพ.ศิริราช รายงาน ปี พ.ศ.2536 ⁽⁵⁾	รพ.สงขลานครินทร์ รายงาน ปี พ.ศ.2546 ⁽⁷⁾	รพ.ศรีนครินทร์ รายงานปี พ.ศ. 2547 ⁽⁸⁾	สถาบันสุขภาพเด็ก แห่งชาติมหาราชินี รายงานปีพ.ศ. 2556 ⁽⁹⁾
1. พิการะบบกล้ามเนื้อ และกระดูก	1. พิการะบบกล้ามเนื้อ และกระดูก	1. ความผิดปกติของ โครโมโซม	1. พิการะบบทางเดิน อาหาร	1. พิการของหัวใจ
2. ปากแหว่ง เพดานโหว่	2. พิการะบบสมองและ ประสาท	2. พิการะบบกล้ามเนื้อ และกระดูก	2. พิการะบบหัวใจ และหลอดเลือด	2. ความพิการของ แขนขา
3. พิการะบบประสาท	3. พิการะบบทางเดิน อาหาร	3. พิการใบหน้า	3. ความผิดปกติของ โครโมโซม	3. ภาวะปากแหว่ง- เพดานโหว่
4. พิการแบบ minor anomalies	4. ความผิดปกติของ โครโมโซม	4. กลุ่มอาการ	4. พิการะบบกล้ามเนื้อ และกระดูก	4. โรคกลุ่มอาการ ดาวน์
5. พิการเตี้ย	5. พิการะบบตา หู จมูก คอ	5. พิการะบบอวัยวะ เพศ	5. พิการะบบสมอง และประสาท	5. ภาวะน้ำคั่งในสมอง แต่กำเนิด
6. พิการะบบทางเดิน อาหาร	6. พิการะบบหัวใจและ หลอดเลือด	6. พิการสมองและระบบ ประสาท	6. พิการะบบผิวหนัง	6. ผื่นหน้าท้องมี ลำไส้ไฝลื่น
7. ความผิดปกติของ โครโมโซม	7. พิการะบบทางเดิน ปัสสาวะและอวัยวะเพศ	7. พิการะบบทางเดิน อาหาร	7. พิการะบบ ตา หู คอ จมูก	7. ปลายท่อน้ำปัสสาวะ เปิดต่ำ
8. พิการะบบทางเดิน ปัสสาวะและอวัยวะเพศ	8. กลุ่มอาการ	8. พิการะบบหัวใจและ หลอดเลือด	8. พิการะบบทางเดิน ปัสสาวะและอวัยวะ เพศ	8. รูทวารหนักไม่เปิด/ ตีบ
9. พิการะบบหัวใจและ หลอดเลือด	9. ความพิการผิวหนัง	9. พิการผื่นหน้าท้อง	9. ระบบอื่นๆ	9. หลอดประสาทไม่ ปิด
10. ความพิการร่วม หลายอย่าง	10. พิการทรวงอกและ ปอด	10. พิการะบบทางเดิน ปัสสาวะและไต		10. ลำไส้เล็กตีบ/อุดตัน

ความพิการแต่กำเนิดของโครงสร้างร่างกายที่พบบ่อยในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ของประเทศไทยได้แก่ ความพิการของระบบกล้ามเนื้อและกระดูก ความพิการระบบทางเดินอาหาร (ซึ่งรวมภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ ด้วย) ความพิการของระบบหัวใจและหลอดเลือด ความผิดปกติของโครโมโซม และความพิการของระบบประสาท เป็นต้น

ความพิการในหน้าที่ของอวัยวะ เช่น ภาวะปัญญาอ่อน โรคออทิสติก ภาวะหูตึง หูหนวก ภาวะตาบอดแต่กำเนิด โรคธาลัสซีเมีย โรคฮีโมฟีเลีย เป็นต้น ภาวะปัญญาอ่อนประมาณว่ามีประมาณร้อยละ 1 ของประชากร ประเทศไทยเรามีคนปัญญาอ่อนประมาณ 6 แสนคน⁽¹⁰⁾ ในจำนวนนี้ ส่วนใหญ่เป็นระดับน้อย โดยมีบุคคลปัญญาอ่อนระดับปานกลางและรุนแรงมีร้อยละ 0.4 ของประชากรทั้งประเทศ ส่วนภาวะ

ตารางที่ 3 ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมที่รวบรวมจาก รพ.ศิริราช รพ.จุฬาลงกรณ์ รพ.รามธิบดี รพ.พระมงกุฎเกล้า และ รพ.เด็ก ระหว่าง ปี 2544-2547 โดย ศาสตราจารย์แพทย์หญิง พรสวรรค์ วสันต์ สาขาเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

กลุ่มโรค	จำนวนผู้ป่วย
ความผิดปกติของคาร์โบไฮเดรต (GSD , galactosemia)	13
ความผิดปกติโปรตีน (PKU ,MSUD , tyrosinemia)	44
ความผิดปกติการสร้างยูเรีย	9
ความผิดปกติสารออร์แกนิก	14
โรคไมโทคอนเดรีย	3
โรค peroxisome	4
โรคลิปิดิซิส (Lipidosis)	17
มิวโคโพลีแซคคาริโดซิส (Mucopolysaccharidosis)	39
โรคความผิดปกติของสารพิวรีน	1
ความผิดปกติของสารทองแดง	4
โรคสมองเสื่อมพันธุกรรม (Leucodystrophy)	17

หูหนวก หูตึง แต่กำเนิดในประเทศไทยยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์ที่แน่ชัด แต่ที่มีสาเหตุจากพันธุกรรมที่เกิดจากยีนมีประมาณ 70 ยีนที่เกี่ยวข้อง ซึ่งมีการถ่ายทอดทั้งแบบยีนเด่น ยีนด้อย(พบเป็นส่วนใหญ่) และ ยีนที่อยู่บนโครโมโซมเพศ

ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมในประเทศไทยโดยรวมยังไม่ทราบอุบัติการณ์ที่แท้จริง แต่มีผู้รวบรวมการตรวจพบโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในประเทศไทยตามตารางที่ 3

การจำแนกความพิการแต่กำเนิด

ความพิการแต่กำเนิดแบ่งตามลักษณะความพิการออกเป็น 4 แบบ

1. Malformation หมายถึงอวัยวะหรือส่วนของร่างกายผิดปกติ เนื่องจากความผิดปกติในกระบวนการสร้าง โดยส่วนใหญ่มีสาเหตุเกิดขึ้นระหว่างกระบวนการสร้างอวัยวะของร่างกาย ช่วงเป็นทารกในครรภ์มารดาในสัปดาห์ที่ 3-8

2. Deformation หมายถึงส่วนของร่างกายเปลี่ยนรูปไปจากปกติ เนื่องจากมีแรงจากภายนอกมากระทำต่อทารกเป็นเวลานาน โดยเกิดภายหลังจากระยะที่มีการสร้างอวัยวะของร่างกายเสร็จเรียบร้อยแล้ว มักพบในการตั้งครรภ์แรกหรือในภาวะที่มีน้ำคร่ำน้อย การเปลี่ยนรูปมักเกิดที่บริเวณกะโหลก ข้อเท้าและสะโพก

3. Disruption เป็นความพิการที่เป็นผลจากขบวนการทำลาย ทำให้อวัยวะหรือส่วนของร่างกายซึ่งเดิมมีขบวนการสร้างได้ปกติเกิดความไม่สมบูรณ์หรือขาดหายไป เช่น amniotic band disruption

4. Dysplasia เป็นความพิการแต่กำเนิดที่เกิดจากการสร้างระดับเซลล์ภายในเนื้อเยื่อผิดปกติ เช่น skeletal dysplasia, chondroectodermal dysplasia

ความหมายอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับความพิการแต่กำเนิด

Malformation sequence เป็นความพิการหลายอย่างที่เกิดตามมาจากความพิการที่เกิดแต่แรก เช่น Poland anomaly sequence , Pierre Robin sequence , Klippel-Feil sequence

Malformation syndrome เป็นความพิการหลายอย่างที่พบเป็นแบบแผนและมีสาเหตุที่ชัดเจน เช่น Down syndrome , Turner syndrome , Klinefelter syndrome

Malformation association เป็นความพิการมากกว่า 2 อย่างขึ้นไปที่เกิดร่วมกันโดยบังเอิญ แต่มักพบร่วมกันได้บ่อย เช่น CHARGE association , VATER association

Major anomaly หมายถึงความพิการที่มีความสำคัญหรือรุนแรง มีความจำเป็นต้องได้รับการแก้ไขรักษาทางการแพทย์ มิฉะนั้นจะเกิดผลกระทบทางสังคมในด้านความสวยงาม เช่น ปากแหว่ง เพดานโหว่ ผันหัวใจรั่ว นิ้วเกิน

Minor anomaly หมายถึงความผิดปกติที่ไม่มีความสำคัญต่อสุขภาพ ไม่ค่อยมีผลต่อความสวยงาม ไม่มีผลกระทบทางสังคม เช่น ไหล่ค่อม ตาเฉียงขึ้น เส้นลายมือขาด

สาเหตุของความพิการแต่กำเนิด

สาเหตุของความพิการแต่กำเนิดประมาณร้อยละ 40-60 ไม่สามารถหาสาเหตุได้ ร้อยละ 15 มีสาเหตุจากความผิดปกติของพันธุกรรม ร้อยละ 10 เกิดจากภัยจากสิ่งแวดล้อม ร้อยละ 20-25 เกิดจากหลายปัจจัย และร้อยละ 0.5-1 เกิดจากการตั้งครรภ์แฝด⁽¹⁰⁾

สาเหตุทางพันธุกรรม

สาเหตุทางพันธุกรรมแบ่งจากลักษณะความพิการได้ 2 อย่าง

1. ความพิการที่เกิดอย่างเดี่ยว (single malformation) เช่น neural tube defect , cleft lip/palate , congenital heart disease , club feet , congenital hip dislocation , congenital megacolon, congenital pyrolic stenosis เป็นสาเหตุจาก multifactorial inheritance พบได้ร้อยละ 20-25

2. ความพิการหลายอย่าง (multiple malformation) อาจมีสาเหตุจาก single gene inheritance ตามตารางที่ 4 หรือ chromosomal abnormality สาเหตุทั้ง 2 ประการพบได้ร้อยละ 15 หรือมีสาเหตุจากสิ่งแวดล้อม (การติดเชื้อหรือสาร์ก้อความพิการ)

ตารางที่ 4 ตัวอย่างของความผิดปกติของยีนที่เป็นสาเหตุของโรคที่มีโครงสร้างร่างกายผิดปกติ⁽¹¹⁾

ความผิดปกติของยีน	ตำแหน่งยีน	โรคที่มีโครงสร้างร่างกายผิดปกติ
FGFR1	8p12	Pfeiffer syndrome
FGFR2	10q26	Apert syndrome, Crouzon syndrome, Pfeiffer syndrome
FGFR3	4p16	Achondroplasia, Thanatophoric dysplasia, Hypochondroplasia
Fibrillin (FBN)	15q15-21	Marfan syndrome
EPHRIN-B1	Xq12	Craniofrontonasal dysplasia syndrome
EDA หรือ EDAR		Hypohidrotic ectodermal dysplasia
HOXA 13	7p15.2	Hand-foot-genital syndrome
HOXD13	2q31	Synpolydactyly
MSX2	5q35	Boston-type craniosynostosis
RUNX 2		Cleidocranial dysplasia
SOX 9	17q23	Campomelic dysplasia
TBX 5	12q24.1	Upper limb and heart defects

FGFR: fibroblast growth factor receptor EDA : ectodysplasin EDAR: ectodysplasin receptor HOX : homeobox genes MSX : muscle segment homeobox RUNX = Transcription factor SOX : sry-box TBX= T- box transcription factor

สาเหตุจากสิ่งแวดล้อม

สาเหตุจากสิ่งแวดล้อม (การติดเชื้อหรือสาร์ก้อความพิการ) ทำให้เกิดความพิการขึ้นอยู่กับ

1. พันธุกรรมของตัวอ่อนมีความตอบสนองต่อการติดเชื้อโรคหรือสาร์ก้อความพิการมากน้อยเพียงใด
2. ช่วงเวลาที่ตัวอ่อนกำลังพัฒนา เป็นระยะที่กำลังสร้างอวัยวะใด สร้างมากน้อยเพียงใด
3. ปริมาณของเชื้อหรือปริมาณสาร์ก้อความพิการ และ ความยาวนานในการสัมผัส(ยังมีปริมาณมาก

และยาวนาน ยิ่งก่อให้เกิดความพิการมาก หรือ รุนแรง)

4. เชื้อโรคหรือสาร์ก้อความพิการมีความจำเพาะต่อเซลล์ เนื้อเยื่อ หรืออวัยวะ

5. ผลของการกระทำจากการติดเชื้อหรือสาร์ก้อความพิการ อาจก่อให้เกิดการตาย พิการ หรือเซลล์เนื้อเยื่อ อวัยวะ เกิดการเจริญเติบโตช้าลง

ตารางที่ 5 สรุปสาร์ก่อความพิการแต่กำเนิดและผลต่อความพิการในทารก⁽¹⁰⁾

สาร์ก่อความพิการ	ความพิการ
Infectious agents	
Rubella virus	Cataracts, glaucoma, heart defects, deafness, tooth abnormalities
Cytomegalovirus	Microcephaly, cerebral periventricular calcifications , blindness, mental retardation, fetal death
Herpes simplex virus	Microphthalmia, microcephaly, retinal dysplasia
Varicella virus	Limb hypoplasia, mental retardation, muscle atrophy
HIV	Microcephaly, growth retardation
Toxoplasmosis	Hydrocephalus, cerebral calcifications, microphthalmia
Syphilis	Mental retardation, deafness
Physical agents	
X-rays	Microcephaly, spina bifida, cleft palate, limb defects
Hyperthermia	Anencephaly, spina bifida, mental retardation, facial defects, cardiac abnormalities, omphalocele , limb defects
Chemical agents	
Thalidomide	Limb defects, heart malformation
Aminopterin	Anencephaly, hydrocephaly , cleft lip and palate
Diphenylhydantoin	Fetal hydantoin syndrome : facial defects, mental retardation
Vaproic acid	Neural tube defects ; heart , craniofacial and limb anomalies
Trimethadione	Cleft palate, heart defects, urogenital and skeletal abnormalities
Lithium	Heart malformations
Amphetamines	Cleft lip and palate, heart defects
Warfarin	Chondrodysplasia, microcephaly
ACE inhibitors	Growth retardation, fetal death
Cocaine	Growth retardation, microcephaly, behavioral abnormalities, gastroschisis
Alcohol	Fetal alcohol syndrome : short palpebral fissures, maxillary hypoplasia heart defects, mental retardation
Isotretinoin (vitamin A)	Vitamin A embryopathy : small, abnormally shaped ears, mandibular hypoplasia, cleft palate, heart defects
Industrial solvents	
Organic mercury	Low birth weight, craniofacial and neural tube defects
Lead	Neurological symptoms similar to cerebral palsy Growth retardation, neurological disorders
Hormones	
Androgenic agents	Musculinization of female genitalia : fused labia, clitoral hypertrophy
Diethylstilbestrol	Malformation of uterus , uterine tubes and upper vagina ; vaginal cancer; malformed testes
Maternal diabetes	Various malformations; heart and neural tube defects most common
Maternal obesity	Heart defects, omphalocele , neural tube defects

ตารางที่ 6 แสดงระยะของการตั้งครรภ์ที่เสี่ยงต่อการก่อให้เกิดอันตรายต่อตัวอ่อนหรือทารกในครรภ์

ระยะก่อน สร้างอวัยวะ (สัปดาห์)		ระยะตัวอ่อน (สัปดาห์)					ระยะทารก (สัปดาห์)						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	20	38
		ระบบประสาทส่วนกลาง											
		ระบบหัวใจ											
		หู											
		แขน											
		ขา											
		ริมฝีปาก											
		เพดานปาก											
		อวัยวะเพศภายนอก											
ตาย		เกิดความพิการของอวัยวะ					เสียหายที่ของอวัยวะ						

(จาก Sadler TW, Langman's Medical Embryology 6th ed.Lippincott & Wilkins ,Baltimore1989)

แนวทางการปฏิบัติต่อครอบครัวที่มีทารกหรือผู้ป่วยพิการแต่กำเนิด

1. การซักประวัติ ที่สำคัญประกอบด้วย

ประวัติการตั้งครรภ์ในอดีต : มีแท้งติดต่อกันหลายท้องหรือไม่ ถ้ามีควรนึกถึงความผิดปกติของโครโมโซมในทารกซึ่งอาจได้รับการถ่ายทอดมาจากบิดาหรือมารดาที่มีโครโมโซมผิดปกติแบบแฝง

ประวัติครอบครัว : ดูพันธุประวัติ (pedigree) ว่าลักษณะการถ่ายทอดพันธุกรรมเป็นแบบใด มีการแต่งงานในเครือญาติหรือไม่

สุขภาพของมารดาขณะตั้งครรภ์ : เป็นโรคเบาหวาน SLE ลมชัก โรคหัวใจพิการ โรคเส้นเลือดในสมองตีบ มีไข้สูงมาก ไข่ออกผื่น ต้มเครื่องต้มแอลกอฮอล์ สูบบุหรี่ และมีอาการในช่วงใดของการตั้งครรภ์ ได้รับการรักษาด้วยยาอะไร

ประวัติการตรวจพบความผิดปกติระหว่างตั้งครรภ์ ปริมาณน้ำคร่ำผิดปกติ การตรวจพบความผิดปกติ

จากการวินิจฉัยก่อนคลอด

2. การตรวจร่างกาย

- ทำทางและกำลังกล้ามเนื้อ : กล้ามเนื้ออ่อนแรง เช่น พบในโรคกลุ่มอาการดาวน์ , Prader Willi syndrome: กล้ามเนื้อเกร็ง พบใน trisomy 18
- การเคลื่อนไหวและพฤติกรรม เช่น เด็กหญิงมีการเคลื่อนไหวของมือซ้ำๆ ลักษณะเข้าได้กับ Rett syndrome กอดรัดตัวเอง เข้าได้กับ Smith-Magenis syndrome
- การแสดงออกของใบหน้า : mask-like face นึกถึงโรค myotonic dystrophy ใบหน้ายิ้มตลอดเวลา นึกถึง Angelman syndrome
- บุคลิก อุปนิสัย: เป็นมิตรและพูดเก่ง นึกถึง Williams syndrome
- สัดส่วนร่างกาย : ส่วนสูง น้ำหนัก ให้เปรียบเทียบกับค่ามาตรฐานและดูแนวโน้มการเจริญเติบโตต่อเนื่อง

: upper / lower ratio และ arm span บอกเกี่ยวกับกลุ่มโรค skeletal dysplasia

- Major / minor anomalies : การตรวจพบ major anomaliesให้นำมาจัดลำดับความผิดปกติเพื่อเทียบหาว่าเข้าได้กับโรคกลุ่มอาการหรือไม่ ถ้าพบ minor anomalies ให้พิจารณาว่าเป็น ความผันแปรตามปกติหรือเป็นส่วนหนึ่งของโรคกลุ่มอาการ อาจเทียบกับบิดามารดามีหรือไม่
- การถ่ายรูป : ให้เปรียบเทียบรูปตั้งแต่เกิดจนถึงปัจจุบันเพื่อดูความเปลี่ยนแปลงร่างกาย
- ตรวจร่างกายบิดา มารดา : เพื่อดูว่าเป็นลักษณะประจำครอบครัวหรือเป็นความผิดปกติที่เกิดเฉพาะผู้ป่วย

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจทำอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่างดังนี้

- ตรวจโครโมโซม : ในกรณีผู้ป่วยมีความพิการแต่กำเนิดหลายอวัยวะ มีภาวะปัญญาอ่อนไม่ทราบสาเหตุ อวัยวะเพศกำกวม มีประวัติแท้งหรือตายคลอดซ้ำๆ มีประวัติในครอบครัวมีโครโมโซมผิดปกติ เป็นหมัน ในกรณีมีลักษณะเข้าได้กับความผิดปกติแบบ microdeletion syndrome เช่น Prader Willi syndrome , Angelman syndrome , DiGeorge syndrome เป็นต้น ต้องส่งตรวจแบบ fluorescence in situ hybridization (FISH)
- Molecular genetic testing : ปัจจุบันสามารถตรวจได้หลายโรค เช่น fragile X syndrome , Duchenne /Becker muscular dystrophy, spinal muscular atrophy เป็นต้น
- ตรวจกรองการติดเชื้อในครรภ์ (TORCH infection) : ในกรณีที่มีลักษณะเข้าได้กับการติดเชื้อในครรภ์ เช่น คีรัลเล็ก มีhydrocephalus มีแคลเซียมสะสมในสมอง ตามีต่อกระจกหรือต้อหินแต่กำเนิด หูหนวกแต่กำเนิด มีหัวใจพิการ พัฒนาการช้า เป็นต้น เพื่อหาสาเหตุความพิการที่แน่ชัดและการให้คำปรึกษาแนะนำ
- การตรวจทางรังสี : ในกรณีที่เข้าได้กับskeletal dysplasia การติดเชื้อในครรภ์ เป็นต้น

4. การให้การดูแลรักษา

การให้การดูแลและแนะนำทางเวชพันธุศาสตร์ให้คำนึงถึงความรู้สึกของครอบครัวที่ยังมีภาวะ shock denial หรือ guilt ซึ่งครอบครัวจะแสดงอาการตกใจ สับสน เครียด โกรธ ดังนั้นแพทย์ต้องแสดงความเห็นใจแก่ครอบครัวที่เกี่ยวข้องทุกคน แจ้งการวินิจฉัยโรค สาเหตุ และแนวทางการรักษาเบื้องต้นให้ทราบ

การให้การรักษาดังกล่าวต้องจัดลำดับความเร่งด่วนให้เหมาะสม และครอบคลุมทั้งร่างกาย จิตใจ ในกรณีที่ มีความพิการหลายอย่าง ต้องอาศัยแพทย์เฉพาะทางหลายสาขา จะต้องมีการที่ดูแลผู้ป่วยเป็นหลักอย่าง น้อยหนึ่งท่านที่จะเฝ้าติดตามการรักษาและส่งต่อให้แพทย์อื่นที่เกี่ยวข้อง

การศึกษา บางกรณีผู้ป่วยสามารถเรียนร่วมกับเด็กปกติได้ก็ควรทำ แต่บางกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อจำกัด มากๆ การเข้าโรงเรียนพิเศษที่ตรงกับโรคอาจเป็นการดีกว่า

ข้อแนะนำเกี่ยวกับการป้องกันความพิการแต่กำเนิด

1. การมีบุตรในช่วงวัยเจริญพันธุ์โดยเฉพาะบิดาและมารดาอายุไม่เกิน 35 ปีจะช่วยลดความเสี่ยง การกลายพันธุ์ของพันธุกรรมและความผิดปกติของจำนวนโครโมโซมในบุตร สำหรับบิดาและหรือมารดา ที่ มีอายุมากกว่า 35 ปี ควรได้รับการให้คำปรึกษาทางเวชพันธุศาสตร์และการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดอย่าง เหมาะสม เช่น การตรวจ maternal serum screening test หรือ ultrasonography หรือ amniocentesis
2. ในกรณีที่ครอบครัวมีความเสี่ยงต่อความผิดปกติของพันธุกรรม ทั้งแบบ multifactorial inheritance single gene inheritance และ chromosomal disorder ครอบครัวควรได้รับคำปรึกษาอย่างใกล้ชิดจากแพทย์ พันธุศาสตร์และสูติแพทย์เพื่อวางแผนแนวทางการลดความเสี่ยง
3. หญิงที่ต้องการมีบุตรควรมีการเตรียมตัวก่อนตั้งครรภ์ โดยพบแพทย์พันธุศาสตร์หรือสูติแพทย์ เพื่อการตรวจเลือดหาพาหะโรคธาลัสซีเมีย หรือตรวจพันธุกรรมของโรคที่มีคนในครอบครัวเป็น และ ควรได้ รับวัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมันก่อนการตั้งครรภ์
4. การได้รับยา สัมผัสสารเคมี รังสี หรือ มีความเจ็บป่วยในหญิงตั้งครรภ์ ต้องได้รับคำปรึกษาและ ดูแลอย่างใกล้ชิดจากสูติแพทย์ตลอดการตั้งครรภ์
5. การเตรียมการเพื่อลดความพิการของบุตรในครรภ์ กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย แนะนำให้ผู้ หญิงได้รับสารโฟเลต สารไอโอดีน และธาตุเหล็ก ตามตารางที่ 8 เนื่องจาก โฟเลต จะลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด ความผิดปกติของหลอดประสาทของทารกในครรภ์ร้อยละ 50-75 ลดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ ได้ประมาณ 1 ใน 3 ลดโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ร้อยละ 25-50 ลดความผิดปกติของแขนขาประมาณร้อยละ 50 และยังลด ความพิการของระบบทางเดินปัสสาวะ ภาวะไม่มีหูรูดทวารหนัก โดยรวมแล้วสามารถลดความพิการแต่กำเนิดได้ ร้อยละ 25-50⁽¹³⁾ ช่วงเวลาการเสริมกรดโฟลิกให้ได้ผลต้องให้อย่างน้อย 1 เดือน ก่อนปฏิสนธิจะเป็นช่วงที่ดีที่สุด ไปจนตลอดช่วงระยะเวลาการตั้งครรภ์ รับประทานวิตามินรวมหรือวิตามินเสริม Folic Acid จำนวน 400 ไมโครกรัม (0.4 มิลลิกรัม) รับประทานอาหารที่อุดมด้วยกรดโฟลิกเช่น ผักใบเขียว ผักขม และรับประทานอาหารที่มีโฟเลต สูง^(14,15) ไอโอดีนมีบทบาทในการควบคุมการเจริญเติบโตและการพัฒนาการ ของสมองและประสาท ตั้งแต่ปฏิสนธิ จนถึงคลอด ส่วนธาตุเหล็กหากหญิงตั้งครรภ์มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก จะเกิดความเสี่ยงขณะตั้ง ครรภ์และการคลอดของมารดา ทำให้ทารกที่คลอดมีน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์⁽¹³⁾

ตารางที่ 7 ยาที่อาจทำให้เด็กในครรภ์พิการ⁽¹²⁾

ชื่อยา	ผลเสียต่อเด็ก
1. แอนติฮีสตามีน หรือ ยาแก้แพ้ กลุ่มปีเปอราซีน (Piperazine) และ กลุ่มซัยคลิซีน (Cyclizine)	ทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิดในหนู ในคนยังไม่มีรายงาน แต่ก็ไม่ควร ใช้ยากลุ่มดังกล่าวในหญิงมีครรภ์
2. สาร Nicotine ในบุหรื	มารดาที่สูบบุหรี่มาก Nicotine สามารถซึมผ่านรกเข้าสู่กระแสโลหิตของ เด็ก จะทำให้แท้ง และคลอดก่อนกำหนด ลูกที่ออกมาตัวเล็ก น้ำหนัก น้อย หัวใจเต้นเร็วกว่าเด็กปกติ บางครั้งอาจทำให้เกิดความพิการที่ รุนแรงได้
3. วัคซีนที่ทำจากเชื้อไวรัสที่ยังมีชีวิต แต่อ่อนแรง (Lived Virus Vaccine) เช่น วัคซีนป้องกันฝีดาษ คางทูม หัด และ หัดเยอรมัน	แม้จะพบว่ามียันตรายต่อเด็กน้อย แต่ถ้าหญิงแต่งงานที่ยังไม่ตั้งครรภ์ จะต้องคุมกำเนิด 3 เดือน หลังจากได้รับวัคซีนเหล่านี้ โดยเฉพาะวัคซีน ป้องกันหัด-เยอรมัน และวัคซีนบางอย่างอาจทำให้มีโอกาสแท้ง สูงขึ้น หรืออาจทำให้เด็กเกิดอาการ Congenital Rubella Syndrome คือ มีลิ้นหัวใจรั่ว ตาบอด หูหนวก
4. แอมเฟตามีน (Amphetamine)	เด็กในครรภ์มีโอกาสพิการตั้งแต่กำเนิด โดยเฉพาะระบบหลอดเลือดและ หัวใจ ทางเดินน้ำดี
5. ยารักษาโรคเบาหวาน เช่น อินซูลิน หรือ พวกลูคอสโฟนิลยูเรีย (Sulfonylurea)	ถ้ามารดาใช้ในจำนวนที่มากเกินไป จนเกิดอาการช็อค หรือน้ำตาลใน เลือดต่ำมาก จะทำให้เกิดพิการแต่กำเนิดได้
6. ยาด้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulants) เช่น เฟนิอินไดโอน (Phenindione), อินดานิไดโอน (Indanidione) และคูมาริน (Coumarin)	ในระยะ 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ ไม่ควรใช้ยาพวกนี้ เพราะอาจ ทำให้เกิดความพิการ เช่น การเจริญของจมูกน้อยลง แต่ยังไม่มียืนยัน แน่นอน นอกจากนี้ยาบางกลุ่มอาจไปทำให้เด็กในครรภ์หรือเด็กแรก คลอดมีเลือดออกในระหว่างการคลอด
7. สเตียรอยด์ (Steroid) เช่น เพร็ดนิโซโลน, เดก ซาเมทาโซน, กลูโคติคอยด์	ทำให้โอกาสแท้งเพิ่มมากขึ้น หรือเด็กในครรภ์มีความพิการแต่กำเนิด เช่น เพดานโหว่
8. ฟูโรซีไมด์ (Furosemide) เช่น ลาซิกซ์ (Lasix) ยาขับปัสสาวะลิเทียม-คาร์โบเนต (lithiumcarbon- ate)	ในสัตว์ทดลองทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิด โดยเฉพาะเส้นเลือดและ หัวใจ ยาพวกนี้ห้ามใช้ในคนตั้งครรภ์ 3 เดือนแรก
9. วิตามิน เอ และ บี	ถ้าใช้ในปริมาณมากจะเกิดความพิการของไตและระบบขับถ่ายปัสสาวะ, ระบบประสาทแต่กำเนิดไม่ควรให้มากกว่าจำนวนที่แพทย์สั่ง
10. วิตามิน ซี	ถ้าให้มากเกินไป จะทำให้เด็กในครรภ์คลอดออกมาแล้วเป็นโรคเลือด ออกตามไรฟัน หรือที่เรียกว่าโรคลักปิดลักเปิด ในบางรายอาจทำให้เด็ก ในครรภ์มีโอกาสพิการตั้งแต่เกิด
11. วิตามิน ดี	ถ้ามารดาได้รับมากเกินไป จะทำให้เกิดความผิดปกติในระบบหลอดเลือด ของทารก และอาจทำให้เด็กปัญญาอ่อนได้
12. วิตามิน เค โดยเฉพาะวิตามิน เค3 เช่น มานาดีน (Manadine)	ถ้าให้ก่อนคลอดจะเกิดเลือดออกในเด็กแรกคลอดทำให้เกิดอาการช็อคและ เหลืองมาก และทำให้หน้าที่ของตับผิดปกติ
13. ยาคุมกำเนิดชนิดกิน	อาจพบความพิการของหลอดเลือดใหญ่ และแขนขาทุติยภูมิในทารกได้ มากกว่าปกติเล็กน้อย
14. คาเฟอีน (Caffeine) ในกาแฟ, น้ำชา, โคล่า, น้ำอัดลม	อาจทำให้ทารกน้ำหนักน้อยกว่าปกติ, คลอดก่อนกำหนดได้

ตารางที่ 8 ความต้องการ โฟเลต ไอโอดีน และธาตุเหล็ก ต่อวัน⁽¹³⁾

กลุ่มบุคคล	ปริมาณความต้องการ / วัน		
	โฟเลต (ไมโครกรัม/วัน)	ไอโอดีน (ไมโครกรัม/วัน)	ธาตุเหล็ก (มิลลิกรัม)
หญิงวัยเจริญพันธุ์	400	150	60 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง
หญิงตั้งครรภ์	600	250	60 มิลลิกรัม

เอกสารอ้างอิง

1. Birth defects and prenatal diagnosis. In Sadler TW, ed. Langman' Medical Embryology 11th ed. Philadelphia:Lippincott & Wilkins 2010 : 116-20.
2. เสม พริงพวงแก้ว. Congenital anomalies among the Thai children. แพทยสารทหารอากาศ 2501 7: 241-314.
3. Siripoonya P, Tejavej A.Congenital anomalies in early neonatal period.J Med Ass Thailand 1976;59:444-7.
4. ประมวล สุนากร, อนันต์ สุวัฒน์วิโรจน์.Epidemiology of congenital malformation in Thailand. วารสารสมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย 2532 ; 28 : 36-49.
5. พรสวรรค์ วสันต์ , มหัทธนา กมลศิลป์ การศึกษาความพิการแต่กำเนิดในทารกแรกเกิดของโรงพยาบาล ศิริราช พ.ศ.2533-2534 สารศิริราช 2536 ; 45 : 11 : 749 -58.
6. สมจิตต์ จิตไพฑูรย์, อุทราณิน บวรรัตนเวช. อุบัติการณ์การเกิดทารกที่มีความพิการแต่กำเนิดในโรงพยาบาลภูมิพล.แพทยสารทหารอากาศ 2538 ; 4 : 1-6.
7. สุภาภรณ์ ดิสันเวทย์, สมจิตร์ จารุรัตนศิริกุล, ประสิน จันทน์วิทัน และคณะ. ความพิการแต่กำเนิดของทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์. สงขลานครินทร์เวชสาร. 2546 ; 21 : 4 : 267-76.
8. ถวัลย์วงศ์ รัตนศิริ. ความชุกของความพิการแต่กำเนิดที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ (Prevalence of congenital anomalies at Srinagarind hospital.) ศรีนครินทร์เวชสาร. 2004 ;19: 4 : 205-14.
9. สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โครงการจดทะเบียนความพิการแต่กำเนิด.สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี กรุงเทพฯ; 2556 : 14-15
10. วรวิมล เจริญศิริ. ความพิการแต่กำเนิด ศูนย์ข้อมูลสุขภาพกรุงเทพ 2011.
[อ้างถึง 5 ก.ค. 2011]. ที่มา: health.com /index .
11. Principles and mechanisms of morphogenesis and dysmorphogenesis. In Schoenwolf GC, Bleyl SB, BrauerPR et al. ed. Larsen's Human Embryology 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2009: 133-62.
12. สำนักคณะกรรมการอาหารและยา. ยาที่อาจทำให้เด็กในครรภ์พิการ
[อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2010.
[อ้างถึง 5 ก.ค. 2011]. ที่มา: <http://www.fda.moph.go.th/fda-net/html/product/drug/drug2.htm>.
13. Kondomelo ลูกครบ 32 สมองดีด้วยโฟเลท ไอโอดีนและธาตุเหล็ก
[อินเทอร์เน็ต]. ฉะเชิงเทรา: สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดฉะเชิงเทรา; 2011.
[อ้างถึง 5 ก.ค. 2011]. ที่มา: www.cco.moph.go.th/hp_group/article/kondomelo/32.html.
14. Scoop@ nacwna.com. ฝ่าวิกฤติทารกเสี่ยงพิการในครรภ์เสริมโฟเลท ไอโอดีน ให้แม่ก่อนตั้งท้อง 6 สัปดาห์
[อินเทอร์เน็ต]. [กรุงเทพฯ]: Spidayday.com; [2011].
[อ้างถึง 5 ก.ค. 2011]. ที่มา: <http://ealth.spiceday.com/redirect.php?tid=158875&goto=lastpost&sid...>
15. กรดโฟลิกช่วยป้องกันความพิการแต่กำเนิด
[อินเทอร์เน็ต]. [กรุงเทพฯ]:Thaiparents.com; 2000.
[อ้างถึง 5 ก.ค. 2011]. ที่มา: www.thaiparents.com/news002.html.

การตรวจกรองทารกแรกเกิด (Newborn Screening)

12

พรสวรรค์ วสันต์

บทนำ

การตรวจกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในทารกแรกเกิด เป็นแนวทางการดูแลสุขภาพในเด็ก/ทารกที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเป็นนโยบายของกระทรวงสาธารณสุขในนานาประเทศทั่วโลก มากกว่า 50 ประเทศเป็นเวลาร่วม 40 ปี ซึ่งนับเป็นมาตรฐานสากล เนื่องจากโรคที่ทำการตรวจคัดกรองนั้นเป็นโรคที่พบได้บ่อยในประชากร เช่นภาวะต่อมไทรอยด์บกพร่องแต่กำเนิดหรือแม่แต่โรคที่อาจพบได้ไม่บ่อยเท่าโรคดังกล่าวเช่นเฟนิลคีโตนูเรีย แต่โรคเหล่านี้สามารถก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อระบบสมองประสาทของทารกแรกเกิด ทำให้มีภาวะปัญญาอ่อน สมรรถภาพการจนถึงแก่เสียชีวิตได้ ซึ่งเป็นภาระอันหนักยิ่งต่อผู้ป่วย ครอบครัวของผู้ป่วย ตลอดจนสังคมและประเทศชาติ ในอันที่จะต้องรับภาระดูแลและสร้างสถานสงเคราะห์หรือศูนย์บริการสำหรับเด็กเหล่านี้ นับเป็นการสูญเสียทางทรัพยากรบุคคลและทรัพย์สินของประเทศชาติ เป็นอย่างมาก แต่ในทางตรงกันข้ามถ้าทารกแรกเกิดเหล่านี้ได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็วและได้รับการรักษาตั้งแต่วัยทารกแรกเกิด จะทำให้การรักษาได้ผลดีและสามารถป้องกันภาวะปัญญาอ่อนและสมรรถภาพการได้ นอกจากนี้การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด เป็นวิธีการตรวจที่ง่าย ได้ผลแม่นยำ ราคาไม่แพง สามารถตรวจได้แต่เนิ่นๆก่อนที่จะมีอาการแสดงของโรค เมื่อพบว่าเป็นโรคก็มีการรักษาที่ได้ผลอย่างชัดเจน ซึ่งในต่างประเทศได้มีการศึกษาเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายในการตรวจกับค่าใช้จ่ายของรัฐในการดูแลรักษาภาวะปัญญาอ่อน พบว่าการตรวจคัดกรองให้ประโยชน์มากกว่าและสามารถลดภาระของรัฐได้อย่างชัดเจน

ในสหรัฐอเมริกาการตรวจกรองเฟนิลคีโตนูเรียหรือ พี.เค.ยู. ซึ่งเป็นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกโรคแรกที่มีการตรวจกรองและนำไปสู่การวินิจฉัยที่รวดเร็ว ตามมาด้วยการรักษาด้วยอาหาร/นมพิเศษเฉพาะโรคตั้งตั้งแต่ปี ค.ศ. 1963 เป็นต้นมา หลังจาก Dr.Robert Guthrie ซึ่งเป็นแพทย์คนแรกที่ได้พัฒนางานด้านการตรวจวิเคราะห์ bacterial inhibition assay (BIA) เพื่อตรวจหาระดับ phenylalanine จากหยดเลือดที่เจาะจากสันเท้าของทารกแรกเกิดใส่กระดาษซับ (filter paper)^(1,4,10) ต่อมาการตรวจกรองทารกแรกเกิดได้ขยายออกไป โดยมีการตรวจภาวะไทรอยด์บกพร่อง (congenital hypothyroidism) และโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกอื่นๆ ในประเทศ

ที่พัฒนาแล้วหลายประเทศทั่วโลก โดยเฉพาะทวีปอเมริกาเหนือ ทวีปยุโรป และออสเตรเลีย สำหรับในทวีปเอเชีย ประเทศญี่ปุ่นเป็นประเทศแรกที่ได้เริ่มมีการตรวจกรองทารกแรกเกิดโดยเป็นนโยบายระดับประเทศในปี ค.ศ. 1977 ต่อมาประเทศจีนและประเทศอื่นๆ ในทวีปเอเชียก็ได้มีการตรวจกรองทารกแรกเกิด จุดประสงค์หลักก็คือการป้องกันภาวะปัญญาอ่อนและสมองพิการในเด็ก/ทารกแรกเกิด สำหรับอุบัติการณ์ของเฟนิลคีโตนูเรีย ในประเทศจีน 1 ต่อ 15,000 ทารกเกิดมีชีพ ซึ่งคล้ายคลึงกับสหรัฐอเมริกา สำหรับประเทศไทยยังไม่ทราบอุบัติการณ์ ส่วนอุบัติการณ์ของ congenital hypothyroidism 1 ต่อ 3,000- 4,000 ทารกเกิดมีชีพ (2,3,5-9,13-15)

สำหรับประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุขได้มีการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดตั้งแต่ปีพ.ศ. 2536 โดยเป็นโครงการนำร่องในหลายจังหวัดทั่วประเทศ และได้พัฒนาเป็นนโยบายระดับชาติตั้งแต่ปีพ.ศ. 2539 เป็นต้นมา โดยเป็นการให้บริการประชาชนแบบไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย ทั้งนี้เป็นไปตามนโยบายของรัฐบาลที่เน้นคุณภาพประชากรเป็นหลัก และเพื่อลดภาระของรัฐในระยะยาวตามแผนพัฒนาเศรษฐกิจแห่งชาติฉบับที่ 8 (ปี พ.ศ. 2539-2545) ทั้งนี้ทางกระทรวงสาธารณสุขได้ดำเนินการตรวจคัดกรองจำนวน 2 โรค คือ ภาวะต่อมไทรอยด์บกพร่องแต่กำเนิดและเฟนิลคีโตนูเรีย⁽²⁰⁾

หลักการของการตรวจกรองทารกแรกเกิด

การตรวจกรองทารกแรกเกิด (newborn screening) เป็นกระบวนการทางสาธารณสุขของประเทศ ในปัจจุบันทารกแรกเกิดทุกคนที่เกิดมาในประเทศที่พัฒนาแล้วเช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกา จะได้รับการตรวจกรองหลังคลอดได้เพียง 2-3 วัน โดยการเจาะเลือดส้นเท้าเพื่อตรวจวิเคราะห์โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกรวมทั้งการตรวจกรองการได้ยิน มีการพัฒนาโครงการตรวจกรองทารกแรกเกิดและการรักษาภายในแต่ละรัฐ เนื่องจากเป็นโครงการในความรับผิดชอบของกระทรวงสาธารณสุข จะมีการดำเนินงานที่เป็นระบบ โดยมีการตรวจวิเคราะห์ การติดตาม การวินิจฉัยและการรักษา โดยมีการประเมินเป็นระยะ ดังนั้น การตรวจกรองทารกแรกเกิดจึงไม่ใช่การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบความผิดปกติจากเลือดของทารกเท่านั้น แต่มีความสำคัญที่จะต้องมีการยืนยันการวินิจฉัยโรคและส่งต่อไปให้ผู้เชี่ยวชาญเพื่อการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมต่อไป^(3,5-9)

การตรวจกรองทารกแรกเกิดมีองค์ประกอบที่สำคัญ 5 ส่วนด้วยกันและกุมารแพทย์มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่ง⁽⁵⁻⁹⁾

1. Newborn testing
2. Follow-up of abnormal screening results to facilitate timely diagnostic testing and management
3. Diagnostic testing
4. Disease management which requires coordination with the medical team and genetic counseling
5. Continuous evaluation and improvement of the newborn screening system

1. Testing of Newborn infants (การตรวจวิเคราะห์ในทารกแรกเกิด)

กุมารแพทย์และสูติแพทย์มีบทบาทสำคัญในการให้ความรู้แก่บิดามารดาของทารกแรกเกิดเกี่ยวกับการตรวจกรอง ผลประโยชน์ที่ทารกจะได้รับหากได้รับการวินิจฉัยรวดเร็ว และผลเสียร้ายแรงที่ทารกได้รับจากการตรวจกรองล่าช้า รวมทั้งกระบวนการของการตรวจกรองและการติดตาม กุมารแพทย์มีหน้าที่อธิบายให้พ่อแม่เข้าใจและเห็นความสำคัญของ consent form โดยปกติการตรวจกรองมักกระทำภายใน 2-3 วันหลังคลอดในเด็กทารกคลอดครบกำหนดที่สบายดี กุมารแพทย์ควรตระหนักถึงปัจจัยต่างๆที่เกี่ยวข้องหรือมีผลกระทบต่อผลของการตรวจกรอง เช่น อายุของทารกแรกเกิดคลอดครบหรือก่อนกำหนด การจำหน่ายทารกเร็วกว่าปกติ อาหารหรือนมที่ได้รับ การให้เลือดและการให้อาหารทางหลอดเลือด ปัจจัยต่างๆเหล่านี้ควรได้รับการบันทึก ซึ่งบางครั้งอาจมีปัญหาได้ในบางโรงพยาบาลที่มีทารกแรกเกิดจำนวนมาก หรือมีบุคลากรทางการแพทย์และพยาบาลไม่เพียงพอ และขาดการสนับสนุนทางด้านเทคนิคเพียงพอ

2. Follow-up (การติดตาม)

การติดตามทารกแรกเกิดที่มีผลของการตรวจกรองที่ “ไม่ปกติ” มีความสำคัญอย่างยิ่งยวด หากเราต้องการหลีกเลี่ยงไม่ให้เกิดความพิการทางสมอง ภาวะปัญญาอ่อนหรือเสียชีวิต หน้าที่อันสำคัญของกุมารแพทย์คือ การติดตามทารกแรกเกิดเหล่านี้เพื่อนำมาสู่การวินิจฉัยยืนยันโรค และการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมต่อไป ระยะเวลาที่เหมาะสมจะแตกต่างกันในแต่ละโรคและความรุนแรงของผลการตรวจกรอง ตัวอย่างเช่น Maple syrup urine disease, congenital adrenal hyperplasia และ galactosemia เป็น 3 โรคที่ทำให้ทารกเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว เว้นแต่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที กุมารแพทย์ควรเป็นบุคคลแรกหรือด่านแรก ที่ทารกแรกเกิดที่มีผลการตรวจกรองที่ผิดปกติมาพบเพื่อดำเนินการตรวจวินิจฉัยยืนยันและรักษาต่อไป กุมารแพทย์ควรมีความรู้ในการรักษาเบื้องต้นและทราบว่าจะส่งต่อผู้ป่วยไปที่ใด รวมทั้งติดตามการวินิจฉัยยืนยันโรคในทารกนั้นๆด้วย กุมารแพทย์ควรมีความพร้อมที่จะอธิบายให้ครอบครัวของทารกทราบถึงผลการตรวจกรองที่ให้ผลผิดปกติ ตลอดจนผลบวกлож (false-positive) และขั้นตอนที่จะดำเนินการต่อไป

3. Diagnostic Testing (การตรวจวินิจฉัยยืนยันโรค)

มีหลายโรคที่ตรวจพบโดยการตรวจกรองทารกแรกเกิด และมีความหลากหลาย (heterogeneous) ความหลากหลายนี้เองที่ทำให้ต้องมีการตรวจในห้องปฏิบัติการที่มีความชำนาญพิเศษ (specialized laboratory testing) รวมทั้งการแปลผลและการรักษา กุมารแพทย์ควรทำงานร่วมกับห้องปฏิบัติการดังกล่าวและแพทย์ที่ให้การรักษาในเบื้องต้น โดยติดตามประสานงานเกี่ยวกับการดูแลทารก เมื่อได้การวินิจฉัยยืนยันโรคแล้ว

4. Disease Management (การรักษาโรค)

โดยปกติทารกที่เป็นโรคที่ตรวจพบจากการตรวจกรองทารกแรกเกิด มักต้องการการรักษาตลอดชีวิต เด็กทุกคนควรได้รับการประสานงานในการรักษา โดยต้องมีความต่อเนื่องและโดยแพทย์ที่มีความชำนาญและเชี่ยวชาญเฉพาะทาง มีการประสานงานที่ดี มีความเข้าใจเข้าใจรอบรู้เป็นอย่างดี โดยคำนึงถึงวัฒนธรรมท้องถิ่นเป็นหลัก กุมารแพทย์มีบทบาทเป็นศูนย์กลางในการพัฒนาครอบครัวให้มีความรู้เกี่ยวกับโรคที่ลูกเป็น หรือได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ จำเป็นต้องมีผู้เชี่ยวชาญเฉพาะโรคซึ่งเข้าใจสาเหตุของโรคนั้นๆ เข้าใจพยาธิวิทยาและสรีรวิทยาของโรค รวมทั้งมีความรู้เกี่ยวกับความหลากหลายของโรค และประเด็นที่เกี่ยวข้องกับด้านจิตใจอารมณ์และสังคมเกี่ยวกับโรคนั้นๆ การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ รวมทั้งการตรวจหาพาหะ

ของโรคในสมาชิกในครอบครัว ตลอดจนการวินิจฉัยก่อนคลอดในครรภ์ต่อไปด้วย

5. Evaluation (การประเมิน)

การตรวจกรองทารกแรกเกิดควรเป็นระบบ และได้รับความร่วมมือจากองค์กรประกอบต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งหมายความว่าต้องมีความสม่ำเสมอ การสื่อสารที่ดีและรวดเร็วระหว่างห้องเด็ก (nursery) ห้องปฏิบัติการ หน่วยงานของกระทรวงสาธารณสุข กุมารแพทย์และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เพื่อให้ระบบดังกล่าวทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทุกส่วนที่เกี่ยวข้องสมควรได้รับการประเมินอย่างต่อเนื่อง โดยการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล รวมทั้งผลลัพธ์ของโครงการทั้งหมด กุมารแพทย์ควรเป็นศูนย์กลางในการดำเนินงาน (implementation) และสามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลของโครงการตรวจกรองอย่างครบวงจร

กฎเกณฑ์ในการตรวจกรองทารกแรกเกิด^(14,18,19,20-22)

1. ต้องมีการรักษาที่ได้ผลอย่างชัดเจน
2. หากไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้องและทันท่วงทีจะเกิดผลเสียอย่างร้ายแรงต่อทารก
3. อุบัติการณ์ของโรคค่อนข้างสูง ถึงแม้ส่วนใหญ่จะเป็นกลุ่มโรคที่ค่อนข้างพบได้น้อย
4. สามารถตรวจพบได้แต่เนิ่นๆ ก่อนที่จะมีอาการแสดงของโรค
5. วิธีการตรวจต้องง่าย แม่นยำและราคาไม่แพง
6. การตรวจวินิจฉัยและการรักษาต้องกระทำโดยเร็ว
7. จะต้องมีการติดตามผลของการรักษาและประเมินผลทั้งระหว่างและหลังการรักษา

การตรวจกรองทารกแรกเกิดในสหรัฐอเมริกา^(1-10,14-19,20-22)

เนื่องจากการตรวจกรองทารกแรกเกิดเริ่มต้นที่สหรัฐอเมริกาเป็นประเทศแรกในโลก จึงสมควรเล่าประวัติความเป็นมา โดยแบ่งได้เป็น 3 ระยะ

ระยะแรก (early phase : establishing newborn screening in the public health sector)

ในปี ค.ศ. 1934 Dr.Ashborn Folling ได้รายงาน phenylketonuria (PKU) เป็นสาเหตุของภาวะปัญญาอ่อนในเด็กคนหนึ่งซึ่งมารดายืนยันให้หาสาเหตุของภาวะปัญญาอ่อน ต่อมาในปี ค.ศ. 1954 Dr. Horst Bickel พบว่าโรคนี้สามารถให้การรักษาได้ด้วยการให้อาหารที่มี phenylalanine ต่ำ ถ้าให้การรักษาก่อนที่ผู้ป่วยมีอาการจะสามารถป้องกันภาวะปัญญาอ่อนได้ ในปี ค.ศ. 1962 Dr.Robert Guthrie (ซึ่งมีบุตรชายปัญญาอ่อนและหลานสาวเป็น PKU) ค้นพบวิธีการตรวจโรค phenylketonuria โดยใช้เลือดหยดลงบนกระดาษซับกรองและนำไปตรวจหาระดับของ phenylalanine ด้วยวิธี bacterial inhibition assay (BIA) ซึ่งเป็นวิธีการตรวจที่ทำได้ง่าย ราคาถูก การเก็บตัวอย่างส่งตรวจใช้เลือดเพียงไม่กี่หยด และตัวอย่างเลือดก็มีความคงตัวสามารถส่งไปตรวจยังห้องปฏิบัติการที่อยู่ห่างไกลได้ ซึ่งต่อมาวิธีการดังกล่าวก็ได้แพร่หลายในหลายประเทศทั่วโลก

ในปี ค.ศ. 1965 American Academy of Pediatrics Committee on the Fetus and Newborn ได้แนะนำการตรวจกรองทารกแรกเกิดสำหรับ PKU ในทารกแรกเกิดทุกราย (ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับนมและก่อนกลับบ้าน) รัฐบาลสหรัฐอเมริกาให้การสนับสนุนโดยผ่าน Children's Health Bureau ซึ่งต่อมาเรียก Maternal and Child Health Bureau (MCHB) ในช่วงแรกมีความหลากหลายมากในการตรวจกรองทารกแรก

เกิด ต่อมามีการพัฒนาเป็นห้องปฏิบัติการใน 3 ภาคของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แก่ รัฐแมสซาชูเซตส์ รัฐโคโลราโดและรัฐโอเรกอน หลายปีต่อมา มีการรวมกันในระดับห้องปฏิบัติการในหลายรัฐ เช่น รัฐนอร์ทดาโกต้าและรัฐไอโอวา รัฐมิสซิสซิปปีและรัฐเทนเนสซี และรัฐเดลาแวร์กับรัฐแมรีแลนด์ เป็นต้น บางรัฐมีห้องปฏิบัติการเอกซน เช่น รัฐเพนซิลเวเนียและกรุงวอชิงตันดีซี เป็นต้น สำหรับโรคที่มีการตรวจกรอง นอกจาก PKU และ congenital hypothyroidism แล้วก็ยังมี การตรวจกรอง sickle cell disease และ hemoglobinopathies อื่นๆ รวมทั้งธาลัสซีเมีย ต่อมา ในปี ค.ศ. 1997 บางรัฐมีการตรวจ cystic fibrosis

ในระยะแรกนี้ การตรวจกรองทารกแรกเกิดยังไม่เป็นระบบ (fragmented) โดยแต่ละรัฐจะทำการเอง และมีความหลากหลายในโรคที่ตรวจกรอง โรงพยาบาลบางแห่งคัดกรองเอง รวมทั้งมีตรวจที่ห้องปฏิบัติการเอกซนด้วย สำหรับห้องปฏิบัติการของรัฐก็มีปัญหาไม่ในรูปแบบเดียวกัน ต่อมาได้มีการรวมกลุ่มห้องปฏิบัติการให้เป็นระบบมากขึ้น (consolidated newborn screening laboratory testing centers) โดยสรุปในระยะแรกนี้มีการตรวจกรองโดยเน้นที่ PKU เพียงโรคเดียว จากการเจาะเลือดส่งทำทารกแรกเกิดโดยส่ง ไปห้องปฏิบัติการกลาง ต่อมา มีการพัฒนาระบบบริการและติดตามของกระทรวงสาธารณสุขในแต่ละรัฐ ดังนั้นในระยะนี้เมื่อพูดถึงการตรวจกรองทารกแรกเกิด แพทย์และผู้เกี่ยวข้องจะมีเฉพาะ PKU เท่านั้น

ระยะที่สอง (Middle phase : expansion of newborn screening testing panels)

เริ่มในราวกลางปี ค.ศ. 1970 จนถึง ค.ศ. 1990 เป็นเวลาประมาณ 20 ปี ได้มีการขยายการตรวจกรองออกไป โดยรวมโรคอื่น ๆ เข้าไปด้วย เช่น congenital hypothyroidism (CH) ซึ่งพบได้บ่อยกว่า PKU ถึง 5 เท่า สืบเนื่องจากมีความก้าวหน้าทางเทคโนโลยี ที่ทำให้การตรวจ CH sensitivity ดีขึ้นในขณะที่ค่าตรวจราคาถูกลง และเทคโนโลยีของการตรวจกรองโดยอัตโนมัติ (automated blood spot sample preparation) การตรวจกรอง CH นี้ต้องใช้เทคโนโลยีใหม่ๆ เช่น immuno/radiochemical methods นำไปสู่การตรวจด้วย radioimmunoassays (RIAs) และ enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) การตรวจกรองส่วนใหญ่ในสหรัฐอเมริกาในระยะนี้จะเลือกตรวจ T_4 ก่อน แล้วจึงตามด้วย TSH เนื่องจากทารกแรกเกิดในสหรัฐฯ ได้รับการตรวจกรองรวดเร็วภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังคลอด แต่ก็จะมีปัญหาการตรวจกรอง TSH ที่ให้ผลบวกสูงเกินความเป็นจริง เนื่องจาก physiologic TSH surge ดังนั้น การตรวจ TSH เพียงอย่างเดียว อาจทำให้ไม่สามารถตรวจพบ secondary hypothyroidism ได้

โดยที่การตรวจกรองในระยะที่สองนี้สามารถตรวจโรคได้มากขึ้น ไม่เพียงแต่ PKU และ CH เท่านั้น แต่มีการตรวจกรอง hemoglobinopathy และ sickle cell disease เพิ่มเติมด้วย ในปี ค.ศ.1987 ได้มีการประชุมของ NIH Consensus Development Conference on Newborn Screening for Sickle Cell Disease and other Hemoglobinopathies ดังนั้นบางโครงการก็จะมีการตั้ง expert advisory committee ขึ้นเพื่อพิจารณาเพิ่มเติมโรคต่างๆ ที่จะตรวจในแต่ละรัฐ โดยยึดพื้นฐานและข้อมูลทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ บางโครงการเพิ่มเติมโรคโดยอิทธิพลและความคิดเห็นของประชากรและเจ้าหน้าที่ของรัฐ จึงทำให้มีการตรวจกรองที่หลากหลายมาก

ในช่วง ค.ศ.1980 เป็นต้นมา มีการตรวจ DNA ใน sickle cell disease ต่อมาในโรค cystic fibrosis, congenital adrenal hyperplasia และ medium chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency เป็นต้น ในราวปี ค.ศ.1990 ได้มีการพัฒนาเทคโนโลยีใหม่ๆ เกิดขึ้น ได้แก่ molecular genetic methodologies และ

tandem mass spectrometry (MS/MS) นอกจากนั้นยังมีการตรวจกรองการได้ยิน (hearing testing technologies) ซึ่งในปัจจุบันมีการตรวจกรองการได้ยินในทารกแรกเกิดอย่างแพร่หลาย

ระยะที่สาม (Most recent phase: broader expansion of diseases and technologies) ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

การขยายและเพิ่มเติมจำนวนโรคที่ตรวจกรองเกิดขึ้นในช่วงปี ค.ศ.1990 ถึงปัจจุบัน มีความเกี่ยวข้องกับระบบสาธารณสุข (Public health system) ในแต่ละรัฐ ปัจจุบันทุกรัฐในสหรัฐอเมริกาตรวจ **PKU** และ **CH** เนื่องจากโรคทั้งสองได้มีวิวัฒนาการมาตั้งแต่ในระยะแรกของการตรวจกรองทารกแรกเกิดอย่างไรก็ตาม เนื่องจากยังไม่มีนโยบายในระดับรัฐบาลกลาง (federal government) จึงมีความหลากหลายมาก พบว่าบางรัฐตรวจ 3 โรค แต่บางรัฐตรวจถึง 30 โรคด้วยกัน โดยที่บางรัฐยังใช้วิธี BIA ซึ่งพัฒนาโดย Dr.Robert Guthrie เมื่อ 40 ปีก่อน ในขณะที่บางรัฐใช้เทคโนโลยีที่ทันสมัยที่สุด คือ tandem mass spectrometry

ในปี ค.ศ.1999 American Academy of Pediatrics (AAP) และ Health Resources and Services Administration (HRSA) ให้การสนับสนุนให้มีการประชุม Newborn Screening Task Force เพื่อพิจารณาความแตกต่างและหลากหลายดังกล่าวและตีพิมพ์ใน ปี ค.ศ.2000 โดยมีสาระสำคัญ คือ การตรวจกรองทารกแรกเกิดจะต้องเป็นระบบที่มีการประสานงานกันเป็นอย่างดี (integrated system) โดยมี ระยะ **preanalytic** (education, informed decision making, sample collection) ระยะ **analytic** (laboratory testing) และ ระยะ **postanalytic** (follow-up confirmation, diagnosis, treatment/management, counseling, program evaluation) ต่อมา March of Dimes Birth Defects Foundation (MOD) ตอบสนองต่อข้อเรียกร้องของ Newborn Screening Task Force Report โดยแนะนำให้มีการพัฒนางานด้านการตรวจกรองให้มีความรวดเร็วขึ้น โดยเน้นผลประโยชน์ที่ทารกแรกเกิดจะได้รับเป็นหลัก โดยมีองค์กรต่าง ๆ เช่น National Coalition For PKU and Allied Disorder ได้เรียกร้องสิทธิของผู้ป่วยและครอบครัวในหลายรัฐ ร่วมกับ HRSA และ American College of Medical Genetics และหลายองค์กรได้ร่วมกันพัฒนาประเด็นต่างๆที่สำคัญของการตรวจกรองทารกแรกเกิดในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยเรียกร้องให้มีการตรวจอย่างน้อย 8 โรคด้วยกันได้แก่ PKU, congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia, galactosemia, sickle cell disease, biotinidase deficiency, maple syrup urine disease และ homocystinuria ในปี ค.ศ. 2000 ประเทศสหรัฐอเมริกา โดย National Newborn Screening and Genetics Resource Center (NNSGRC) ร่วมกับ HRSA และ CDC ทบทวนการตรวจกรองทารกแรกเกิดโดย tandem mass spectrometry (MS/MS) เพื่อขยายการตรวจกรองโรคกลุ่มพันธุกรรมเมตาบอลิกออกไป^(21,22)

ในปี ค.ศ.2006 American Academy of Pediatrics แนะนำให้ตรวจกรองโรคดังต่อไปนี้ biotinidase deficiency, congenital adrenal hyperplasia, congenital hearing loss, congenital hypothyroidism, cystic fibrosis, galactosemia, homocystinuria, maple syrup urine disease, medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, phenylketonuria, sickle cell disease/other hemoglobinopathies และ tyrosinemia. (www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/3e934) ต่อมามีการพัฒนาเทคโนโลยีใหม่ๆโดยเฉพาะ tandem mass spectrometry ซึ่งลดค่าใช้จ่ายลง ตรวจได้ 50-60 โรค แต่เนื่องจากการลงทุนเครื่องมือที่มีราคาสูงในตอนแรก และขาดแคลนบุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญในการแปลผลทางห้องปฏิบัติการ ทำให้มีปัญหาและเป็นอุปสรรคในการพัฒนางานตรวจกรองทารกแรกเกิดในหลายรัฐของสหรัฐอเมริกา ส่วนใหญ่ห้องปฏิบัติการเอกชนซึ่งมี

ศักยภาพมากกว่าในด้านการลงทุนที่มีราคาสูง (มากกว่าห้องปฏิบัติการของรัฐ) จึงเป็นที่น่ากังวลพอสมควร เนื่องจากห้องปฏิบัติการเอกชนดังกล่าวมักดำเนินการเพื่อแสวงหากำไร และก่อให้เกิดความไม่เท่าเทียมกันบนพื้นฐานของฐานะทางสังคมและเศรษฐกิจที่แตกต่างกันมาก^(14-19,20-22)

โดยสรุปวิวัฒนาการของการตรวจกรองทารกแรกเกิดในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้เปลี่ยนแปลงจากการเริ่มต้นเมื่อ 40 ปีก่อนที่ตรวจเพียงโรคเดียว (PKU) จนถึงปัจจุบันที่มีการตรวจโดยเทคโนโลยีที่ทันสมัย (MS/MS) และตรวจได้ถึง 50-60 โรค รวมทั้ง molecular genetics ซึ่งจำเป็นต้องอาศัยเครื่องมือที่มีความซับซ้อนสูงและบุคลากรที่ได้รับการอบรมมาเป็นอย่างดี อย่างไรก็ตามก็ยังมีคำถามอีกมากมาย ดังนั้นการตรวจกรองทารกแรกเกิดในสหรัฐอเมริกายังนับเป็นการท้าทาย ที่เปรียบเสมือนเริ่มต้นจากการตรวจในทารกแรกเกิด ต่อมาพัฒนาไปสู่วัยเตาะแตะ/วัยรุ่น และกำลังจะเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ ซึ่งการตรวจทางพันธุกรรม (Genetic Medicine) สามารถนำไปสู่การวินิจฉัยและการรักษาโรคพันธุกรรมได้อย่างกว้างขวางต่อไปในอนาคต^(16-19,20-22)

Newborn Screening in the Asia-Pacific Countries

Country	Newborn Screening
JAPAN	Phenylketonuria, MSUD, homocystinuria, galactosemia, congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia
KOREA	Phenylketonuria, congenital hypothyroidism
PHILIPPINES	Congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia, phenylketonuria, galactosemia, homocystinuria
CHINA	Phenylketonuria, congenital hypothyroidism
INDIA	Phenylketonuria, tyrosinemia, MSUD
HONG KONG	G6PD deficiency, congenital hypothyroidism
SINGAPORE	G6PD deficiency, congenital hypothyroidism
TAIWAN	Congenital hypothyroidism, phenylketonuria, homocystinuria, galactosemia, G6PD
NEW ZEALAND	PKU, MSUD, Biotinidase deficiency, galactosemia, congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia, cystic fibrosis
THAILAND	Phenylketonuria, congenital hypothyroidism

จาก Proceeding, 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of the International Society for Neonatal Screening “Neonatal Screening in the 21st Century”, November 15-18, 1998, Chiang Mai, Thailand. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health Volume 30 Supplement 2, 1999.

การตรวจกรองทารกแรกเกิดในทวีปเอเชีย^(11,12)

ในปี ค.ศ. 1993 Dr.Hiroshi Naruse ซึ่งเป็นหนึ่งในผู้บุกเบิกการตรวจกรองทารกแรกเกิดในประเทศญี่ปุ่นและเป็น President, International Society for Neonatal Screen (ISNS) ได้จัดให้มีการประชุม First Asia-Pacific Regional Meeting of the International Society for Neonatal Screen (APRM of ISNS) ที่เมือง Sapporo ประเทศญี่ปุ่น เมื่อวันที่ 20-23 เดือนมิถุนายน ค.ศ. 1993 (พ.ศ. 2536) เพื่อกระตุ้นให้แพทย์และนักวิทยาศาสตร์ในประเทศต่างๆ ในทวีปเอเชีย สนใจและดำเนินการตรวจกรองทารกแรกเกิดให้แพร่หลายออกไป ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรสวรรค์ วสันต์ ได้รับเชิญให้เข้าร่วมประชุมครั้งนี้ด้วย และได้รับความรู้จากการประชุมดังกล่าวมากมาย ที่สำคัญก็คือได้พบปะแพทย์และนักวิทยาศาสตร์จากนานาประเทศในทวีปเอเชีย อาทิเช่น ประเทศฟิลิปปินส์, ฮองกง, จีน, ญี่ปุ่น, ออสเตรเลีย หลายประเทศจากทวีปยุโรป และสหรัฐอเมริกา อันเป็นจุดเริ่มต้นให้ดำเนินการตรวจกรองทารกแรกเกิดที่โรงพยาบาลศิริราช โดยจัดทำเป็นโครงการวิจัยนำร่องในปีต่อมา และได้รับการสนับสนุนจากมหาวิทยาลัยมหิดลเป็นเวลา 3 ปี

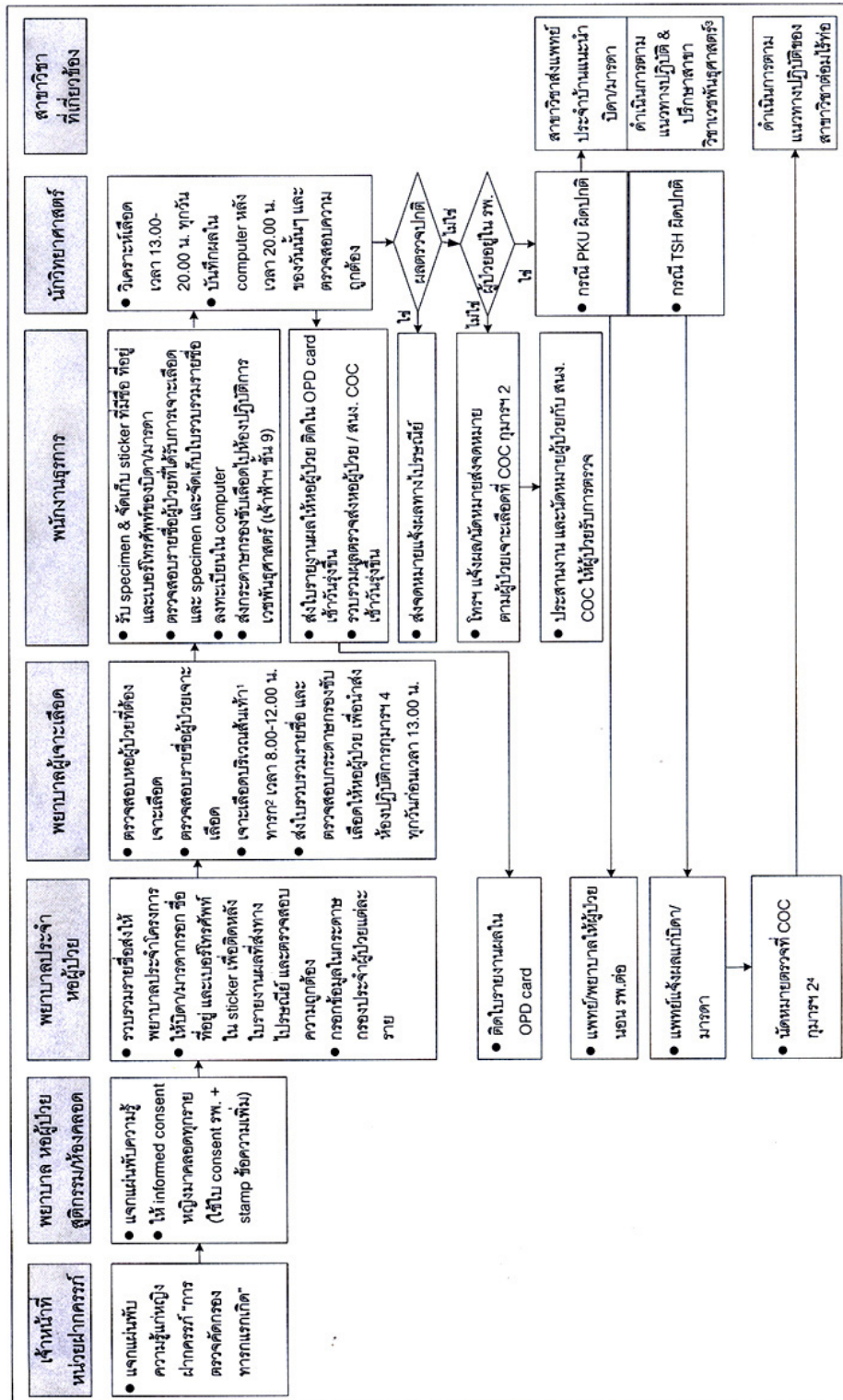
ต่อมาการประชุม Asia-Pacific Regional Meeting of International Society on Neonatal Screen (ISNS) ครั้งที่ 2 จัดให้มีขึ้นที่ Hong Kong เมื่อเดือนพฤศจิกายน ค.ศ.1995 (พ.ศ. 2538) ซึ่งรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรสวรรค์ วสันต์ ได้เข้าร่วมประชุมและได้ตอบรับเป็นเจ้าภาพจัดการประชุม 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of International Society on Neonatal Screen ที่ประเทศไทย เมื่อวันที่ 15-18 พฤศจิกายน พ.ศ. 2541 ณ โรงแรมโลตัสปางสวนแก้ว จังหวัดเชียงใหม่ โดยสมาคมเวชศาสตร์ปริกำเนิดแห่งประเทศไทย และชมรมตรวจกรองทารกแรกเกิดแห่งประเทศไทย National Center for Genetic Engineering and Biotechnology (Thailand) และ The Japanese Society for Mass Screening (Japan) ร่วมเป็นเจ้าภาพ มีผู้เข้าร่วมประชุม ทั้งหมดประมาณกว่า 200 คน ได้แก่ กุมารแพทย์และสูติแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักเทคนิคการแพทย์ทั้งในประเทศไทยและนานาชาติ ทำให้แพทย์และนักวิทยาศาสตร์ไทยมีความรู้และให้ความสนใจการตรวจกรองทารกแรกเกิดมากขึ้น นับว่าประสบความสำเร็จเป็นอย่างดี^{19,20} การประชุมครั้งที่ 4 ประเทศฟิลิปปินส์ได้รับเป็นเจ้าภาพ เมื่อเดือนตุลาคม พ.ศ. 2544 การประชุมครั้งที่ 5 จัดที่เมือง Shanghai ประเทศจีน เมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2547 การประชุมครั้งที่ 6 ของ ISNS จัดที่เมือง Awaji Island, Hyogo & Tokushima ประเทศญี่ปุ่น เมื่อวันที่ 16-19 กันยายน พ.ศ. 2549 ซึ่งศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรสวรรค์ วสันต์ ได้รับเชิญเป็นวิทยากรและตัวแทนจากประเทศไทยในหัวข้อเรื่อง “Newborn Screening in Thailand : Challenges and Opportunities” ⁴⁰

การตรวจกรองทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลศิริราช⁽¹²⁾

ความคิดที่จะให้มีการตรวจกรองทารกแรกเกิด เพื่อป้องกันภาวะปัญญาอ่อน (ต่อมาไทรอยด์บกพร่อง) และเฟนิลคิโตนูเรีย) เกิดขึ้นในประเทศไทยนั้น เริ่มขึ้นขณะที่ผู้ประพันธ์ได้รับการอบรมเพื่อเป็นผู้เชี่ยวชาญกุมารเวชศาสตร์ ณ ประเทศสหรัฐอเมริกาในราวปี ค.ศ.1972-1975 โดยได้เห็นว่าการแรกเกิดทุกคนได้รับการตรวจกรองทารกแรกเกิด และสามารถป้องกันภาวะปัญญาอ่อนได้อย่างมีประสิทธิภาพ ต่อมาเมื่อผู้ประพันธ์ได้เดินทางกลับมารับราชการในประเทศไทย ณ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล เมื่อปี พ.ศ. 2530 ก็ได้พยายามริเริ่มงานตรวจกรองทารกแรกเกิดขึ้น ในปี พ.ศ. 2531 ผู้ประพันธ์ได้เขียนโครงการ

เพื่อขอการสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลกโดยผ่านกระทรวงสาธารณสุข แต่ไม่ได้รับการสนับสนุน ต่อมา ได้มีโอกาสพบ Dr.Toshiaki Oura ซึ่งเป็นหนึ่งในผู้บุกเบิกการตรวจกรองทารกแรกเกิดในประเทศญี่ปุ่น โดยเฉพาะ PKU ในการประชุม Federation of Mental Retardation (FMRS) Societies ในปี พ.ศ. 2532 และได้มีโอกาสปรึกษาหารือ ท่านได้แจ้งให้ทราบว่าองค์กร JICA (Japan Intergovernmental Corporation Agency) ให้ทุนแก่แพทย์และนักวิทยาศาสตร์ในประเทศที่กำลังพัฒนา ไปอบรมทางด้านการตรวจกรองทารกแรกเกิด ณ เมือง Sapporo ประเทศญี่ปุ่น จึงได้ส่งนายแพทย์ชัชวาลย์ ศรีสวัสดิ์ จากภาควิชาชีวเคมีไปแทน ต่อมาในปี พ.ศ. 2533 ได้เขียนโครงการวิจัยเพื่อขอการสนับสนุนจากสภาวิจัยแห่งชาติ สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์ แต่ไม่ได้รับการสนับสนุน ในปี พ.ศ. 2534 ขอการสนับสนุนจาก Agency for International Development Office of the Science Advisor (USAID) แต่ไม่ได้รับการสนับสนุน (เนื่องจากการปฏิวัติเกิดขึ้นในประเทศไทย) ต่อมาจึงได้รับทุนวิจัยจากมหาวิทยาลัยมหิดล (พ.ศ. 2536,2538,2540) และมูลนิธิช่วยคนปัญญาอ่อนแห่งประเทศไทย (2537-2539) เป็นเวลา 3 ปี⁽¹¹⁻¹²⁾

Flowchart Newborn screening



1. วิธีเก็บเลือดในกระดาดากรอง หยดเลือดไปให้กระดาดากรองถึงด้านหลัง และไม่ควรหยดข้างด้านหนึ่งจนหยดเล็ดหนานเกินไป
2. หากกลดอดครบกกำหนดปกติ และได้รับนมตามปกติ จะะเล็ดเมื่อเด็กอายุ ≥ 24 ชั่วโมง หรือได้นมแล้ว 4-6 มื้อ หากกลดอดก่อนกำหนด หรือกรอกน้ำนมแต่บ่อย (ward NICU, okasl., nursery, on.2) จะะเข้าก่อนจำนวนกลับบ้าน หรืออายุ 1 เดือน (ถ้ายังอยู่ในโรงพยาบาล)
3. ดูแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยที่มีผล PKU screening ผิดปกติ
4. ดูแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยที่มี abnormal newborn thyroid screening

สาขาเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ได้ริเริ่มงานวิจัยนำร่องโดยได้รับเงินสนับสนุนจากมหาวิทยาลัยมหิดล ในปี พ.ศ. 2536, 2538 และ 2540 ผลการวิจัยนำร่องในทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลศิริราช จำนวน 18,739 ราย (จากทารกแรกเกิดทั้งหมด 85,150 ราย) พบ congenital hypothyroidism (CH) 3 ราย แต่ไม่พบเฟนิลคีโตนูเรีย การวิจัยนำร่องเป็นโครงการแบบสมัครใจ (voluntary program) โดยเน้นความสำคัญของ parental education และ consent รวมทั้งการติดตามผู้ป่วยและส่งต่อยังผู้เชี่ยวชาญเฉพาะโรคเพื่อการรักษาและ counseling จากการวิจัยนำร่องทำให้เราเรียนรู้ปัญหาและอุปสรรคหลายอย่าง เช่น การเลือกชนิดของน้ำยาที่ใช้ตรวจกรองมีความสำคัญเกี่ยวข้องกับ sensitivity และ specificity ของโรคที่ต้องการตรวจกรอง recall rate ที่สูงหมายถึงการตรวจกรองที่ไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร และปัญหาของการติดตามผู้ป่วยที่ผลการตรวจกรองให้ผลบวก น้ำยาที่ใช้เป็น enzyme linked immunosorbent (ELISA) และ fluoroimmunoassay โดยใช้ cut-off ของ TSH ที่ > 20 μ IU/ml และมี recall rate 0.24 % สำหรับการตรวจกรอง PKU ใช้ cut-off ที่ > 4 mg/dl โดยมี recall rate 0.13 %^{19,20} ต่อมาในปี พ.ศ. 2548 สาขาเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ได้เสนอคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ให้โครงการดังกล่าวเป็น routine โดยทารกแรกเกิดทุกรายที่เกิด ณ โรงพยาบาล ศิริราช จะได้รับการตรวจกรองโดยวิธี dried blood spot และได้รับอนุมัติโดยคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ตั้งแต่วันที่ 17 พฤษภาคม 2548 โดยภาควิชากุมารเวชศาสตร์และภาควิชาสูติศาสตร์ จัดประชุมร่วมกันระหว่างแพทย์พยาบาลและสาขาที่เกี่ยวข้อง ได้แก่สาขาทารกแรกเกิด สาขาต่อมไร้ท่อ และสาขาเวชพันธุศาสตร์ทั้งหมด 5 ครั้ง และได้เริ่มดำเนินการเมื่อวันที่ 21 ตุลาคม 2548 เป็นต้นมา

หลังจากที่ดำเนินการตรวจกรองได้ 1 ปี (ตรวจกรองทารกแรกเกิด 8,500 ราย) ได้มีการประเมินการดำเนินงาน พบผลการตรวจกรองภาวะต่อมไทรอยด์บกพร่องสูงกว่าปกติทั้งหมด 6 ราย ติดตามไป 3-6 เดือน ผลกลับมาปกติ สรุบบททารกแรกเกิดเป็นภาวะต่อมไทรอยด์บกพร่อง 2 ราย สำหรับเฟนิลคีโตนูเรีย พบ 1 ราย (จากทารกมี hyperphenylalanine ทั้งหมด 3 ราย) ได้ให้การวินิจฉัยยืนยันภายในอายุ 12 วัน โดยการวิเคราะห์กรดอะมิโน (plasma amino acids) ให้การรักษาด้วย low-protein diet และนมพิเศษ มีการติดตามระดับ phenylalanine ในพลาสมาทุก 2 สัปดาห์ ใน 3 เดือนแรก และทุก 4 สัปดาห์ใน 3 เดือนต่อมา ปัจจุบันเด็กอายุได้ 9 เดือน มีการเจริญเติบโต (height , weight และ head circumference) ในเกณฑ์ปกติ และมีพัฒนาการปกติ แต่ยังไม่สามารถสรุปอุบัติการณ์ของทั้ง 2 โรคได้ เนื่องจากจำนวน ทารกแรกเกิดที่ได้รับการตรวจกรองไม่มากพอ^(11,12)

ต่อมาในเดือนมกราคม พ.ศ. 2549 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้มีการพิจารณาทบทวนและประเมินการดำเนินงานโครงการตรวจกรองทารกแรกเกิดแห่งชาติ โดยแต่งตั้งคณะกรรมการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแห่งชาติขึ้นคณะหนึ่ง มีหน้าที่ดูแลให้เป็นไปตามนโยบายและวัตถุประสงค์ที่กำหนด และมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น โดยมีนายแพทย์วินัย สวัสดิ์วิตร เป็นที่ปรึกษา นายแพทย์ปัญญา กิรติหัตถยากร เป็นประธานคณะทำงาน โดยมีตัวแทนคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยมหิดล จุฬาลงกรณ์ ขอนแก่น เชียงใหม่ สงขลานครินทร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ผู้แทนสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข รองอธิบดีกรมอนามัย รองอธิบดีกรมสุขภาพจิต รองอธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ รองอธิบดีกรมการแพทย์ ประธานชมรมสาธารณสุขจังหวัดแห่งประเทศไทย ประธานชมรมโรงพยาบาลศูนย์/โรงพยาบาลทั่วไป และสำนักงาน

หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เป็นคณะทำงาน ร่วมจัดทำข้อเสนอทางเลือกและสรุปแบบแนวทางการดำเนินงานโครงการตรวจกรองทารกแรกเกิด ดำเนินการพัฒนาระบบโครงการตรวจกรองทารกแรกเกิดควบคุม กำกับ ตรวจสอบและประเมินผลโครงการตรวจกรองทารกแรกเกิด ซึ่งน่าจะทำให้การตรวจกรองทารกแรกเกิดในประเทศไทยมีประสิทธิภาพดีขึ้น

สรุป

1. การตรวจภาวะทารกแรกเกิดเพื่อป้องกันภาวะปัญญาอ่อน (ภาวะต่อมไทรอยด์บกพร่อง และฟีนิลคีโตนูเรีย) เป็นแนวทางป้องกันและดูแลของสุขภาพเด็ก/ทารกที่สำคัญ และเป็นนโยบายของกระทรวงสาธารณสุขในนานาประเทศทั่วโลกมากกว่า 40 ปี และนับเป็นมาตรฐานสากล เนื่องจากโรคที่ทำการตรวจคัดกรองนั้นเป็นโรคที่พบบ่อยในประชากร และก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อระบบสมอง ประสาทของทารกแรกเกิด ทำให้มีภาวะปัญญาอ่อน สมองพิการจนถึงแก่เสียชีวิตได้ ในทางตรงกันข้าม ถ้าทารกแรกเกิดได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็วและได้รับการรักษาตั้งแต่แรกเกิด จะทำให้การรักษาได้ผลดีและป้องกันภาวะปัญญาอ่อนและสมองพิการได้

2. ในต่างประเทศได้มีการเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายในการตรวจกรองกับค่าใช้จ่ายของรัฐในการดูแลรักษาภาวะปัญญาอ่อน พบว่าการตรวจคัดกรองให้ประโยชน์มากกว่าและสามารถลดภาระของรัฐได้อย่างชัดเจน

3. การตรวจกรองทารกแรกเกิดต้องทำเป็นระบบ โดยเริ่มจากการตรวจวิเคราะห์ การติดตามผลบวกจากการตรวจกรอง โดยส่งต่อห้องปฏิบัติการที่มีความสามารถวินิจฉัยยืนยันด้วยความแม่นยำและให้การรักษาได้อย่างทันทั่วทั้งที่มี การประสานงานทางการแพทย์ พยาบาล และบุคลากรสาธารณสุข ให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ มีการประเมินอย่างต่อเนื่อง และพัฒนาระบบการตรวจกรองทารกแรกเกิดให้มีประสิทธิภาพ โดยคำนึงถึงสภาพทางเศรษฐกิจ สังคมของแต่ละประเทศเป็นสำคัญ

เอกสารอ้างอิง

1. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 32:338-43, 1963.
2. World Health Organization Scientific Group on Screening for Inborn Errors of Metabolism. Screening for inborn errors of metabolism. *World Health Org Techn Rep Ser* 401:1-57, 1968.
3. Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism, National Research Council. Genetic Screening: Programs, Principles, and Research. Washington. DC: Natl Acad Sci. 1975.
4. Guthrie R. The origin of newborn screening. *Screening* 1:5-15, 1992.
5. Therrell BL, Panny SR, Davidson A, Eckman J, Hannon WH, Henson MA, Hillard M, Kiling S, Levy HL, Meaney FJ, McCabe ERB, Mordaunt V, Pass K, Shapira E, Tuerck J. U.S. newborn screening system guidelines: Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. *Screening (CORN)* 1:135-47, 1992.
6. Irons M. Screening for metabolic disorders. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:1073-85.
7. Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 39:66-71, 1993.
8. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics : Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 1996;98:473-501.
9. Erbe RW, Levy HL. Neonatal screening. In: Rimoin DL, Conner JM, Pyeritz RE, editors. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1997:581-92.
10. Koch JH, Robert Guthrie – The PKU Story: Crusade against Mental Retardation. Pasadena. CA: Hope Publishing House, 1997.
11. Wasant P, Svasti J, Fucharoen S, Chaturachinda K (Editors). Neonatal Screening in the 21st Century. Proceedings of the 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of the International Society for Neonatal Screening. November 15-18, 1998, Chiang Mai, Thailand. *Southeast Asian J of Trop Med Public Health* Vol 30 Suppl 2, 1999.
12. Wasant P, Liammongkolkul S, Srisawat C. Neonatal Screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria at Siriraj hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand-A Pilot Study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; Vol 30, suppl 2 : 33-7.
13. Smith I, Lee P. The hyperphenylalaninemias. In : *Inborn Metabolic Diseases : Diagnosis and treatment*. 3rd ed. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag ; 2000:169-84.
14. Howse JL, Katz M. The importance of newborn screening. *Pediatrics* 106:595, 2000.
15. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia : phenylalanine hydroxylase deficiency. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York : McGraw-Hill ; 2001:1667-724.
16. Therrell BL, U.S. Newborn Screening Policy Dilemmas for the Twenty – First Century, Minireview. *Molecular Genetics and Metabolism* 74, (2001): 64-74.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Using tandem mass spectrometry for metabolic disease screening among newborns: A report of a work group. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 50(No. RR-3): 1-34, 2001.
18. National Newborn Screening and Genetics Resource Center. National Newborn Screening Report-1997. Washington, DC: Health Resources and Services Administration: 31-3, 2001.
19. McCabe LL, Therrell BL, McCabe ERB. Minireview. Newborn Screening : rationale for a comprehensive, fully integrated public health system. *Molecular Genetics and Metabolism* 77(2002), 267-73.
20. Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Krasao P, Chaisomchit S, Waiyasilp S. Neonatal screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34 Suppl 3:94-100.
21. Watson MS, Mann My, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo Piero and Howell RR. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. *Genetics in Medicine*. Vol 8, No 5, supplement, May 2006,p1S-11S.
22. Pollitt RJ. International perspectives on newborn screening. SSIEM Symposium 2005. *J Inher Metab Dis* (2006) 29:390-6.

การประเมินทางพันธุศาสตร์ใน เด็กที่มีพัฒนาการช้า/ปัญญาอ่อน (Genetic Evaluation of Developmental Delay/Intellectual disability)

กิตติวรรณ โรจนเนืองนิตย

ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล

ภาวะพัฒนาการช้า (Developmental Delay; DD) หมายถึง ภาวะที่มีความผิดปกติในการทำงานของสมอง ทำให้เกิดความบกพร่องทางการเรียนรู้ ใช้กับเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ส่วนภาวะสติปัญญาบกพร่อง (Intellectual disability; ID) ใช้กับเด็กอายุมากกว่า 5 ปีที่มีความบกพร่องในการเรียนรู้และการปรับตัว ซึ่ง 2 ภาวะนี้อาจไม่จำเป็นต้องพบไปด้วยกัน⁽¹⁾ เด็กที่มีภาวะพัฒนาการช้าเมื่อโตขึ้นอาจไม่มีภาวะสติปัญญาบกพร่องก็ได้โดยภาวะสติปัญญาบกพร่อง ตามคำนิยามของ DSM V หมายถึง ภาวะที่มีความบกพร่องในการเรียนรู้ การใช้เหตุผล การแก้ไขปัญหา การตัดสินใจ และความคิดเชิงนามธรรม ร่วมกับการขาดทักษะในการปรับตัวในการดำรงชีวิต เช่น การสื่อสาร การเข้าใจกฎเกณฑ์ของสังคม รวมทั้งการดำเนินชีวิตประจำวัน และมีอาการในช่วงวัยเด็กซึ่งทั่วไปจะหมายถึงก่อนอายุ 18 ปี⁽¹⁻³⁾ โดยความสามารถในการปรับตัวนี้เป็นสิ่งสำคัญในการแบ่งระดับความรุนแรงของสติปัญญาบกพร่อง ดังนี้ 1.) สติปัญญาบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate ID) 2.) สติปัญญาบกพร่องระดับรุนแรง (severe ID) 3.) สติปัญญาบกพร่องระดับรุนแรงมาก (profound ID) ส่วนการวัดระดับสติปัญญาหรือไอคิวนั้น เป็นเพียงเครื่องมือที่ใช้ประกอบการวินิจฉัย แต่ไม่ได้ใช้เพื่อแบ่งระดับความรุนแรง โดยระดับสติปัญญาที่ต่ำกว่าปกติ 2SD จะเท่ากับค่าที่ต่ำกว่า 70 (65-75) ถ้าหากเด็กคนใดมีระดับไอคิวต่ำกว่า 70 แต่ไม่มีความบกพร่องในการปรับตัวก็ไม่เข้าเกณฑ์ว่าสติปัญญาบกพร่อง ในทางกลับกันถ้ามีความบกพร่องในการปรับตัว ถึงแม้ระดับไอคิวจะมากกว่า 70 ก็จัดว่ามีภาวะสติปัญญาบกพร่อง ในปัจจุบันมีคำแนะนำให้มีการตรวจคัดกรองภาวะพัฒนาการช้าในเด็กทุกรายที่คลินิกเด็กสุขภาพดี เพื่อจะได้วินิจฉัยและให้การรักษาตั้งแต่เนิ่นๆ

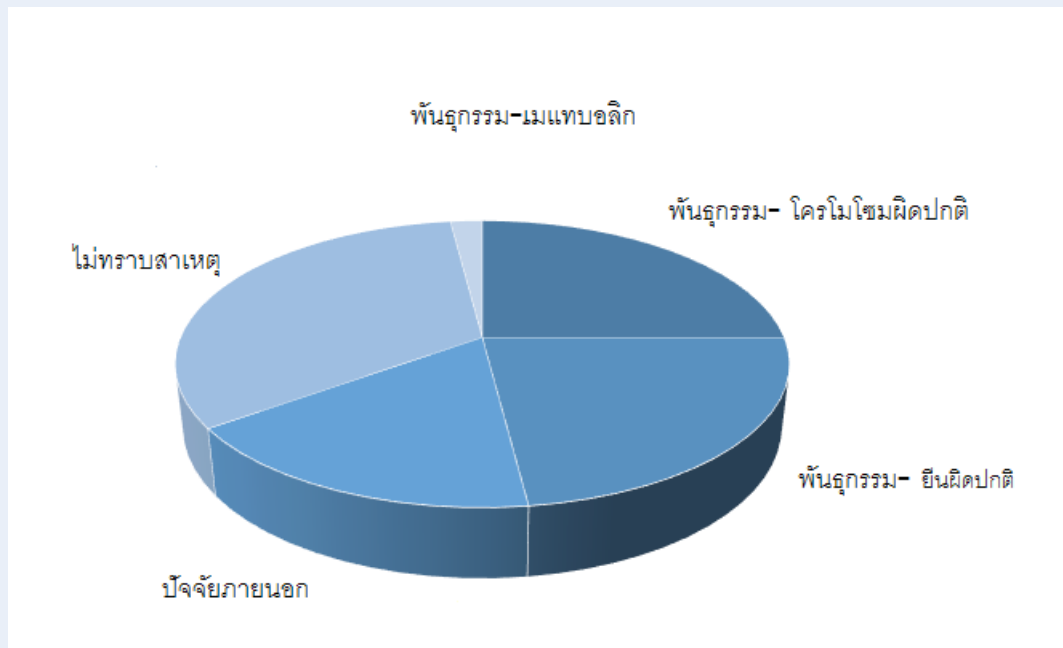
ภาวะพัฒนาการช้า/สติปัญญาบกพร่องพบได้ประมาณร้อยละ 1-3 ^(1, 4-6) ซึ่งสาเหตุอาจเกิดขึ้นได้ทุกระยะตั้งแต่ในครรภ์ ระหว่างเกิด หลังเกิด หรือไม่สามารถบอกได้ว่าเกิดขึ้นเมื่อใด แต่เมื่อเกิดขึ้นแล้วส่งผลต่อการเจริญเติบโตของสมองสาเหตุของพัฒนาการช้า/สติปัญญาบกพร่อง มีหลายประเภท ถ้าเป็นมากหรืออาการรุนแรงก็มักสังเกตได้ตั้งแต่อายุน้อยๆ แต่ถ้าเป็นไม่รุนแรง มักเห็นอาการเมื่อเด็กโตขึ้น เช่น มาตรวจด้วยเรื่องพูดช้า หรือมีปัญหาด้านการเรียน ส่วนใหญ่ของภาวะสติปัญญาบกพร่องมักเป็นแบบเล็กน้อย (mild ID)⁽²⁾

ในอดีตสามารถตรวจพบสาเหตุได้เพียงร้อยละ 10-81 ของผู้ป่วย^(4, 7-10) เหตุที่ตัวเลขร้อยละของการตรวจพบสาเหตุแตกต่างกันมากในแต่ละรายงานขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น กลุ่มประชากร โดยเป็นการศึกษาในชุมชนหรือเป็นการศึกษาในโรงพยาบาลซึ่งความครบถ้วนของข้อมูลจะแตกต่างกันมาก ช่วงเวลาและเทคโนโลยีการตรวจหาสาเหตุที่ต่างกันมีผลต่อการตรวจพบสาเหตุ ด้วยความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีที่ดีขึ้น ในปัจจุบันสามารถตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมเป็นสาเหตุของภาวะพัฒนาการช้า/สติปัญญาบกพร่องสูงถึงร้อยละ 40-50^(6, 11-13) ได้แก่ ความผิดปกติที่ระดับโครโมโซม โดยมีจำนวนหรือโครงสร้างโครโมโซมผิดปกติ ความผิดปกติที่ระดับยีนโดยมีการขาดหาย เกิน หรือเปลี่ยนแปลงการทำงานของยีน ส่วนปัจจัยภายนอกที่เป็นสาเหตุของภาวะพัฒนาการช้า/สติปัญญาบกพร่องได้แก่ การติดเชื้อ ยา สารเคมี สารพิษหรือรังสีที่ทารกได้รับตั้งแต่อยู่ในครรภ์ การขาดอากาศในช่วงแรกเกิด ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ภาวะขาดสารอาหาร การติดเชื้อหรือได้รับอุบัติเหตุต่อสมองในช่วงหลังเกิดพบได้ร้อยละ 14-17⁽¹³⁾ ดังแสดงในภาพที่ 1

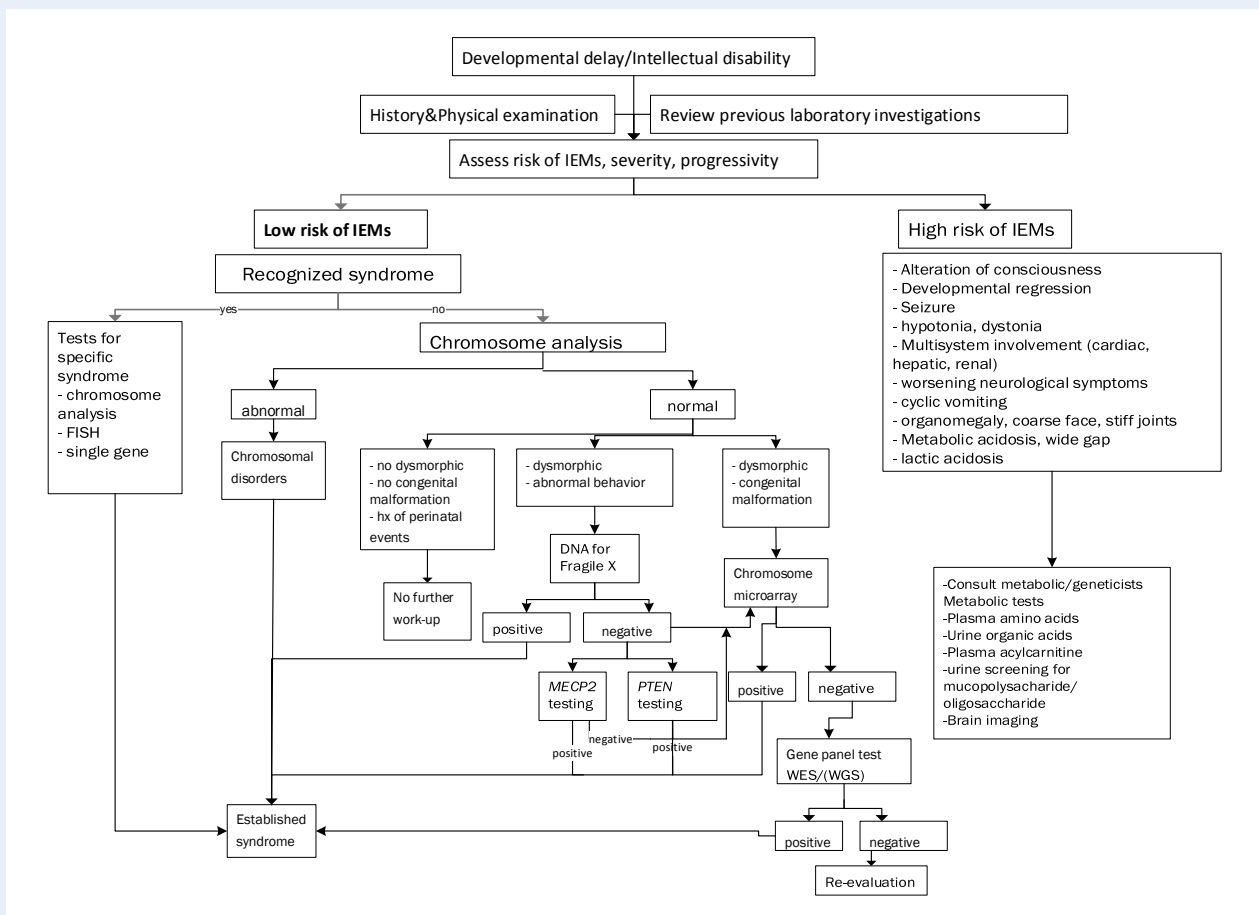
ในการวินิจฉัยว่าเด็กมีพัฒนาการช้า/สติปัญญาบกพร่องนั้น เป็นการวินิจฉัยจากอาการที่ปรากฏ แต่ไม่ได้วินิจฉัยถึงสาเหตุ ซึ่งการตรวจหาสาเหตุนี้มีความสำคัญและควรทำในเด็กกลุ่มนี้ทุกราย เนื่องจากภาวะนี้ก่อให้เกิดการระงับยาวตลอดชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว ก่อให้เกิดความกังวลและคำถามว่าเกิดจากอะไร มีทางรักษาและมีโอกาสที่จะเกิดซ้ำอีกหรือไม่ หากสามารถทราบสาเหตุและป้องกันไม่ให้เกิดซ้ำในครอบครัวได้จึงเป็นสิ่งที่ควรกระทำ ดังนั้นจึงแนะนำให้เด็กที่มีพัฒนาการช้าที่ยังไม่ทราบสาเหตุทุกคน ได้รับการตรวจประเมินทางพันธุกรรมอย่างน้อยหนึ่งครั้ง^(4, 6, 14) และในรายที่ไม่พบสาเหตุแนะนำให้มีการตรวจติดตามเป็นระยะต่อไป ซึ่งในทางปฏิบัติสำหรับประเทศไทยแล้วอาจยังเป็นไปได้ยาก เนื่องจากข้อจำกัดด้านจำนวนแพทย์เวชพันธุศาสตร์ ดังนั้นจึงต้องอาศัยกุมารแพทย์เป็นผู้ประเมินทางพันธุกรรมเบื้องต้น ก่อนส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทางด้านเวชพันธุศาสตร์ต่อไปตามความเหมาะสม

การประเมินหาสาเหตุทางพันธุกรรม มีประโยชน์ ดังนี้ ^(6, 7, 13)

- ทราบการวินิจฉัยที่ชัดเจน เพื่อประโยชน์ในการรักษาจำเพาะ (ในบางโรค) แต่ถึงแม้ส่วนใหญ่จะยังไม่มี การรักษาจำเพาะ การทราบการวินิจฉัย ก็ยังมีประโยชน์เพื่อช่วยในการตัดสินใจ การวางแผนการรักษา การเลือกวิธีการรักษาบางครั้งอาจช่วยยับยั้งหรือชะลอไม่ให้โรคกำเริบ
- ทราบว่ามีปัญหาอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้น และต้องร่วมดูแลรักษา เช่น อาจมีความผิดปกติทางไต หัวใจ เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น
- ทราบการพยากรณ์โรค
- ลดค่าใช้จ่ายและความเสี่ยงในการตรวจอื่น ๆ ที่ไม่จำเป็น
- ทราบความเสี่ยงของการเกิดโรคซ้ำอีกในครอบครัวและแนวทางป้องกันรวมทั้งการวางแผนครอบครัว
- จัดกลุ่มผู้ป่วยโรคเดียวกัน (patient support group) ช่วยให้คำแนะนำ และเป็นกำลังใจซึ่งกันและกัน
- ช่วยลดความกังวล หรือความเข้าใจผิดให้มารดาหรือบิดา โดยช่วยยืนยันว่าไม่ได้เกิดจากความบกพร่องในการดูแลตนเองของมารดาในขณะตั้งครรภ์
- เพื่อการวิจัยค้นคว้าหาวิธีการรักษาจำเพาะสำหรับแต่ละโรคต่อไป



รูปที่ 1 สาเหตุของพัฒนาการช้า (ดัดแปลงข้อมูลจาก^(1, 4, 7, 9, 14))



รูปที่ 2 แนวทางประเมินทางพันธุกรรมในเด็กที่มีพัฒนาการช้า/ปัญญาอ่อน (ดัดแปลงจาก^(6, 10, 27))

ขั้นตอนการตรวจประเมินทางพันธุกรรมในผู้ป่วยพัฒนาการช้า/สติปัญญาบกพร่อง

ประกอบด้วยการซักประวัติตรวจร่างกาย และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังแสดงในรูปที่ 2 และมีรายละเอียด ดังนี้

1. การซักประวัติ

- ช่วงมารดาตั้งครรภ์มีการติดเชื้อ การได้รับยา ได้รับสารพิษ รังสีต่างๆ หรือไม่มีการตรวจพบความผิดปกติใดบ้างหรือไม่ ประวัติการแท้ง เนื่องจากสาเหตุจากพันธุกรรมส่วนมากมักมีผลต่อทารกตั้งแต่วัยในครรภ์มารดา และกว่าครึ่งของการแท้งในไตรมาสแรกมีผลจากโครโมโซมผิดปกติของทารกในครรภ์
- ประวัติคลอดและแรกเกิด มีปัญหาคลอดยาก สำลักน้ำคร่ำ ขาดอากาศ ชัก ติดเชื้อ ตัวเหลืองหรือไม่
- อายุที่เริ่มสังเกตว่ามีพัฒนาการช้า ลักษณะอาการดีขึ้นเรื่อยๆ หรือมีพัฒนาการถดถอยพัฒนาการช้าเป็นเฉพาะด้านหรือเป็นทุกด้าน หากมีประวัติพัฒนาการถดถอย อาการทางสมองเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัว/โคมา ร่วมกับการเจ็บป่วยรุนแรงโดยไม่ทราบสาเหตุที่เป็นซ้ำๆ จะเป็นข้อบ่งชี้ในการตรวจหาโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก (Inborn errors of metabolism)
- ประวัติครอบครัว เป็นสิ่งสำคัญและจำเป็นมาก เพื่อช่วยทั้งในการวินิจฉัยโรคและเพื่อดูว่ามีคนอื่นในครอบครัวเป็น หรือมีความเสี่ยงด้วยหรือไม่ ต้องถามพงศาวลี (pedigree) มากกว่าหรือเท่ากับ 3 รุ่นนับจากผู้ป่วยโดยต้องถามประวัติพัฒนาการช้า สติปัญญาบกพร่อง โรคทางจิตเวช ความพิการแต่กำเนิด ประวัติหญิงที่แท้งหรือตายคลอดรวมกันตั้งแต่ 3 ครรภ์ขึ้นไป รวมทั้งประวัติการแต่งงานในเครือญาติด้วย
- ประวัติความผิดปกติของระบบอื่นๆ เช่น อาการชัก ขนาดร่างกายใหญ่หรือเล็กผิดปกติ พฤติกรรมผิดปกติต่างๆ เช่นออทิสติก ซนสมาธิสั้นปัญหาการกิน ปัญหาการรู้ซึมเศร้า ทำร้ายตัวเอง หรือการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติพบวาร์ร้อยละ 30-70⁽¹⁾ ของเด็กที่มีพัฒนาการล่าช้า/สติปัญญาบกพร่องมักมีปัญหาพฤติกรรมผิดปกติร่วมด้วย

2. การตรวจร่างกาย

- วัดการเจริญเติบโต น้ำหนัก ส่วนสูง ขนาดรอบศีรษะ
- ตรวจร่างกายทั่วไป หัวใจ ปอด ช่องท้อง สันหลัง อวัยวะเพศ
- ตรวจทางระบบประสาทอย่างละเอียดเพื่อดูระดับความรู้สึกตัว การตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นความตึงตัวของกล้ามเนื้อว่ามีเกร็งหรืออ่อน (spasticity or hypotonia) อัมพาต อัมพฤกษ์ อัมพาต ศีรษะเล็กหรือโตผิดปกติ (microcephaly or macrocephaly) ซึ่งพบว่าประมาณครึ่งหนึ่งของเด็กที่มีพัฒนาการช้าพบความผิดปกติทางระบบประสาทร่วมด้วย
- ตรวจหาลักษณะของหน้าตาหรือร่างกายที่แตกต่างไปจากพ่อแม่ (minor dysmorphic features) ซึ่งลักษณะดังกล่าวนี้ ไม่รบกวนการทำงานของร่างกายแต่อย่างใด เช่น ศีรษะยาวจากด้านหน้าไปหลัง (dolichocephaly) ศีรษะแบนกว้างด้านหน้า (brachycephaly) ใบหน้ายาว (long face) ใบหน้าสามเหลี่ยม (triangular face) ตาห่าง (telecanthus) ตาตื้นแคบ (narrow palpebral fissures) ดั้งจมูกแบน (flat nasal root) หูเกาะต่ำ (low set ears) ใบหูกาง (cup shaped ears) ปากกว้าง (macrostomia) เพดานปากสูง (high arched palate)

ริมฝีปากล่างมีรอยบุ๋ม (lip pits) คอสั้น (short neck) มีแผ่นผิวหนังที่ด้านหลังคอ (webbed neck) หน้าอกโป่ง (pectus carinatum) หัวนมบุ๋ม (inverted nipples) และลักษณะผิดปกติของแขน ขา มือ เท้า นิ้วมือ นิ้วเท้า ลายมือ และเล็บ โดยพบว่าเกือบครึ่งหนึ่งของเด็กที่มีพัฒนาการช้ามี minor anomalies ตั้งแต่ 3 อย่างขึ้นไป ในขณะที่เด็กทั่วไปไม่พบความผิดปกติดังกล่าวหรือพบเพียง 1-2 อย่างเท่านั้น⁽¹⁵⁾ มีการศึกษาพบว่า การซักประวัติและตรวจร่างกายโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชพันธุศาสตร์ สามารถให้การวินิจฉัยสาเหตุหรือพบแนวทางในการตรวจเพิ่มเติมได้กว่าครึ่งของผู้ป่วยที่ตรวจพบสาเหตุจากพันธุกรรม⁽⁹⁾ และที่เหลือจำเป็นต้องอาศัยการส่งตรวจเพิ่มเติม

3. การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ เพื่อวินิจฉัยสาเหตุและประกอบการดูแลรักษา มีดังนี้

3.1 โครโมโซม (chromosomal or cytogenetic karyotype analysis) เด็กพัฒนาการช้าไม่ทราบสาเหตุทุกคนควรได้รับการตรวจโครโมโซม ซึ่งการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน metaphase G-banding สามารถพบความผิดปกติได้ร้อยละ 3-11 ของผู้ป่วย^(4, 7-9, 16) ทั้งขึ้นอยู่กับความละเอียดของแถบโครโมโซมที่ตรวจได้ในห้องปฏิบัติการนั้น โดยทั่วไปวิธีมาตรฐานจะเห็นแถบโครโมโซมได้ 450 แถบ (bands) ขึ้นไป และถ้าเป็นชนิดที่มีความละเอียดสูง (high resolution) ตั้งแต่ 650 แถบขึ้นไป จะมีโอกาสตรวจพบความผิดปกติได้มากขึ้น^(7, 17)

3.2 ฟิช (fluorescence in situ hybridization, FISH) เพื่อตรวจหาการขาดหายหรือเกินขนาดเล็กของชิ้นส่วนโครโมโซม (microdeletion/microduplication) พบ microdeletion จากการตรวจด้วยวิธี FISH เป็นสาเหตุในร้อยละ 6-8 ของผู้ป่วยพัฒนาการช้าและสติปัญญาบกพร่อง

1) Microdeletion syndromes ได้แก่ Prader-Willi, Angelman, Williams, Velocardiofacial, Lissencephaly เป็นต้นในการส่งตรวจ แพทย์ต้องระบุว่าจะส่งยี่ห้อใด ทางเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการจึงจะเลือกไพรเมอร์ (probe) สำหรับโรคนั้นๆ ได้ถูกต้อง

2) Subtelomeric deletion การตรวจโดยใช้ subtelomeric FISH เป็นการตรวจโดยใช้ไพรเมอร์มาจับที่บริเวณถัดจากส่วนปลายของโครโมโซม ใช้การตรวจนี้สำหรับผู้ป่วยพัฒนาการช้าและสติปัญญาบกพร่องรุนแรงที่มีหน้าตาผิดปกติและความพิการแต่กำเนิดร่วมด้วย โดยลักษณะหน้าตาและความพิการไม่เข้ากลุ่มอาการใดที่เป็นที่รู้จัก (unrecognized syndrome) และมีผลตรวจโครโมโซมตามวิธีมาตรฐานเป็นปกติ พบเป็นสาเหตุของพัฒนาการช้าสติปัญญาบกพร่องรุนแรงในร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่มีผลตรวจวิธีมาตรฐานเป็นปกติ ปัจจุบันวิธี subtelomeric FISH ไม่เป็นที่นิยมแล้วเนื่องจากใช้แรงงานคนมากกว่า และค่าตรวจแพงพอๆ กับวิธี chromosomal microarray (CMA) ในขณะที่ CMA ตรวจพบตรวจชิ้นส่วนโครโมโซมเกินหรือขาดหายได้ละเอียดกว่า

3.3 โครโมโซมไมโครอะเรย์ (chromosomal or cytogenetic microarray, CMA)

เป็นวิธีการตรวจหาชิ้นส่วนของโครโมโซมที่ขาดหายไปหรือเกินมาได้ทั่วทั้งจีโนมและได้อย่างละเอียดกว่าวิธีโครโมโซมแบบมาตรฐานและวิธีฟิช

หลักการตรวจด้วยวิธีโครโมโซมไมโครอะเรย์ หรือที่เรียกว่า molecular karyotype เป็นการตรวจโดย

ใช้โพรบหรือดีเอ็นเอไปจับกับตำแหน่งต่างๆทั่วจีโนม เพื่อตรวจวัดปริมาณสารพันธุกรรมในแต่ละตำแหน่ง แล้วนำค่าที่ได้เปรียบเทียบกับค่ามาตรฐานในแต่ละตำแหน่งด้วยโปรแกรมทางคอมพิวเตอร์ เนื่องจากจีโนมของมนุษย์ในแต่ละตำแหน่งมีจำนวนไม่เท่ากันซึ่งเรียกว่า copy number variants (CNV) ความเชื่อเดิมที่ว่าในคนปกติจะมีปริมาณของสารพันธุกรรมต่อหน่วยยีนเท่ากับ 2 ชุด (copies) โดยได้มาจากพ่อและแม่อย่างละ 1 ชุดนั้นพบว่าไม่เป็นจริงทั้งหมด เนื่องจากในบางตำแหน่ง บางคนมี CNV 2 ชุด บางคนมี 3 ชุดหรือมากกว่า หรืออาจมีเพียง 1 ชุดโดยจะมียีนหลายยีนอยู่ในท่อนดีเอ็นเอบริเวณนั้นปริมาณของ CNV คิดเป็นอย่างน้อยร้อยละ 12 ของจีโนมของมนุษย์⁽¹⁸⁾ ซึ่ง CNV ส่วนใหญ่ (มากกว่า 50,000 ชนิด) ไม่ก่อให้เกิดโรค เรียกว่า benign CNV (CNV polymorphism) แต่มีบางตำแหน่งของจีโนมเป็นสาเหตุของการเกิดโรคพันธุกรรมได้ เรียกว่า pathogenic CNV พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ในประชากรทั่วไป

ซึ่งการตรวจด้วยวิธีนี้ ทำให้สามารถตรวจพบความผิดปกติของโครโมโซมได้ละเอียดกว่าการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานเป็น 10-500 เท่า ขึ้นกับชนิดของดีเอ็นเอนำจับที่ใช้ ซึ่งมี 3 ชนิด ได้แก่ แบค อะเรย์ (BAC array) โอลิโกอะเรย์ (oligo array) และ สนิปอะเรย์ (SNP array) ทำให้สามารถตรวจหาส่วนของโครโมโซมที่ขาดหายไปหรือเกินมา ได้ตั้งแต่ขนาดเล็กเพียง 20 กิโลเบสขึ้นไป สำหรับสนิปอะเรย์จะสามารถวินิจฉัยภาวะที่โครโมโซมคู่ใดคู่หนึ่งเหมือนกัน (homozygosity) ทั้งแท่งหรือบางส่วน ซึ่งอาจเกิดจากการมีบรรพบุรุษร่วมกัน หรือภาวะที่ได้รับโครโมโซมทั้งคู่มาจากพ่อหรือแม่เพียงฝ่ายเดียว (uniparental isodisomy) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของพัฒนาการช้า/สติปัญญาบกพร่องได้ ทั้งนี้เนื่องจากความผิดปกติอันเนื่องมาจากโรคยีนเดี่ยวหรือยีนที่เกี่ยวข้องกับ imprinting ได้

ดังนั้นจากการที่ American Academy of Medical Genetics (ACMG) ได้ออกแนวปฏิบัติตั้งแต่ปลายปี ค.ศ. 2010 ให้ใช้เป็นการตรวจขั้นแรก (first-line test) เพื่อหาสาเหตุในผู้ที่มีภาวะต่อไปนี้⁽¹⁹⁾

1) พัฒนาการช้า/สติปัญญาบกพร่องโดยที่ไม่เข้ากับกลุ่มอาการใด (Apparently non-syndromic developmental delay/intellectual disability)

2) มีความพิการแต่กำเนิดหลายอย่างที่ไม่เข้ากับกลุ่มอาการใด (Multiple anomalies not specific to a well-delineated genetic syndrome)

3) กลุ่มอาการออทิซึมสเปกตรัม (autism spectrum disorders)

พบว่าในช่วงที่ผ่านมาจนถึงปัจจุบันการตรวจโครโมโซมไมโครอะเรย์นี้ ได้มีการใช้อย่างแพร่หลาย ทำให้สามารถวินิจฉัยหาสาเหตุได้ร้อยละ 12-19^(13, 19-24) ของเด็กที่มีพัฒนาการช้า/สติปัญญาบกพร่อง อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยวิธีโครโมโซมไมโครอะเรย์ก็มีข้อจำกัดที่ไม่สามารถวินิจฉัยภาวะเหล่านี้ได้แก่

1) ภาวะที่มีการสลับที่กันแบบสมดุลของโครโมโซม (balanced translocation)

2) ภาวะที่มีการเพิ่มขึ้น/ลดลงของโครโมโซมเป็นจำนวนเท่า เช่น ภาวะที่มีโครโมโซม 3 ชุด (triploidy)

3) ภาวะ mosaicism ที่น้อยกว่าร้อยละ 20

4) การขาดหายหรือเกินของชิ้นส่วนโครโมโซม ณ ตำแหน่งที่ไม่มีโพรบ

นอกจากนี้การแปลผลทางคลินิก ของ CNV ที่ตรวจพบ มีข้อจำกัดคือ บางกรณีไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่า CNV ที่พบนั้นเป็นสาเหตุก่อโรคหรือไม่ เนื่องจากในปัจจุบันยังมีฐานข้อมูลจำกัดทั้งจากกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม ทำให้บางครั้งต้องรายงานผลว่าเป็น CNV ที่ไม่ทราบความสำคัญทางคลินิก (variants of unknown

significant, VUS) ซึ่งพบได้ถึงประมาณร้อยละ 12-25 ของผลการตรวจ^(21, 25, 26) ดังนั้นการแปลผลทางคลินิกต้องอาศัยความเชี่ยวชาญ การเปรียบเทียบกับฐานข้อมูลต่างๆ และจากการศึกษาอื่นๆ ร่วมด้วย

3.4 ตรวจระดับยีน ใช้สำหรับตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยในรายที่สงสัยโรคที่จำเพาะ

1) *FMR1* สำหรับกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ (Fragile X syndrome) ซึ่งเป็นสาเหตุในร้อยละ 2-4^(4, 9, 16) ของเด็กพัฒนาการช้า/สติปัญญาบกพร่อง พบอาการได้ทั้งในเพศชายและหญิง โดยเพศชายมักมีอาการรุนแรงและสังเกตเห็นได้ง่ายกว่า อาจมีประวัติคนอื่นในครอบครัวเป็นด้วยดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจในเด็กทั้งหญิงและชายที่มีพัฒนาการช้าที่ไม่พบสาเหตุและมีประวัติพัฒนาการช้าในครอบครัวประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะมีอาการออทิซึมร่วมด้วย ในรายที่ส่งตรวจยีน*FMR1* ควรส่งตรวจโครโมโซมร่วมด้วยเสมอ เนื่องจากความผิดปกติของโครโมโซมพบเป็นสาเหตุของพัฒนาการช้าและสติปัญญาบกพร่องได้บ่อยกว่าและผู้ป่วยบางรายอาจจะเป็นทั้ง 2 โรค

2) *MECP2* ส่งตรวจในรายที่สงสัย Rett syndrome ได้แกในเด็กหญิงที่มีพัฒนาการช้าหรือถดถอย โดยจะมีพัฒนาการเป็นปกติในช่วง 6 เดือนแรก หลังจากนั้นพัฒนาการจะหยุดนิ่ง ก่อนจะถดถอยเมื่ออายุ 1-2 ปี ร่วมกับมีขนาดศีรษะเล็กซึ่งเกิดขึ้นภายหลังเกิด และมีการเคลื่อนไหวของมือเป็นจังหวะอย่างไร้เป้าหมาย (hand wringing) พบได้ร้อยละ 1.5 ของเด็กหญิงที่มีพัฒนาการช้าปานกลางถึงรุนแรง⁽⁶⁾

3) *PTEN* ในกรณีที่มีพัฒนาการช้าหรือออทิซึม ร่วมกับตรวจร่างกายมีขนาดศีรษะโต ซึ่งอาจพบในเพศหญิงหรือชายก็ได้ พบได้สูงถึงร้อยละ 5⁽²⁷⁾ อาจพบลักษณะของกลุ่มอาการ Cowden หรือ PTEN-related ซึ่งมีอาการหลากหลาย และความเสี่ยงต่อการเกิดเนื้องอกชนิดต่างๆ เพิ่มขึ้นได้

4) ส่งตรวจยีนอื่นๆ ตามกลุ่มอาการที่สงสัยเช่น *SNRPN* methylation-specific PCR สำหรับโรค Prader-Willi และ Angelman syndrome, การกลายพันธุ์ของยีน*ARX* ชนิด polyalanine expansion สำหรับรายที่สงสัย West syndrome, การกลายพันธุ์ของยีน*RSK2* ในรายที่สงสัย Coffin-Lowry syndrome เป็นต้น⁽¹⁰⁾

3.5 ตรวจยีนครั้งละหลายยีนพร้อมกันด้วยการตรวจด้วยวิธี next generation sequencing (NGS) เนื่องจากในปัจจุบันพบว่ามียีนกว่า 140-400^(28, 29) ยีนที่อาจเป็นสาเหตุของพัฒนาการช้าที่ไม่เป็นกลุ่มอาการ (non-syndromic) ซึ่งยีนเหล่านี้มีการถ่ายทอดได้ทั้งแบบยีนเด่น (autosomal dominant) ยีนด้อย (autosomal recessive) หรือยีนที่อยู่บนโครโมโซมเอกซ์ ซึ่งมากกว่า 70-90 ยีน^(6, 30) พบว่าเป็นสาเหตุของพัฒนาการช้า หากใช้วิธีการตรวจทีละยีน ต้องใช้เวลานานและค่าใช้จ่ายสูงมาก แต่เนื่องจากการตรวจด้วยวิธี NGS นี้ ทำให้สามารถตรวจได้หลายร้อยหรือหลายพันยีนในเวลาพร้อมๆ กัน ทำให้ประหยัดได้ทั้งเวลาและค่าใช้จ่าย อาจตรวจได้ในรูปแบบที่เลือกเฉพาะยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับภาวะนั้นๆ เรียกว่า 'gene panel' หรือเป็นการตรวจหายีนเกือบทั้งหมดเฉพาะส่วนที่มีการถอดรหัส(exon) ซึ่งจะครอบคลุมมากกว่าร้อยละ 85 ของยีนที่ก่อโรค⁽³¹⁾ เรียกว่า 'whole exome sequencing (WES)' นอกไปจากนั้นอาจเป็นการตรวจหายีนเกือบทั้งหมดในจีโนม ที่เรียกว่า 'whole genome sequencing (WGS)' การตรวจด้วยวิธี NGS นี้เริ่มมีการนำมาใช้ในทางคลินิกในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา ซึ่งมีรายงานว่าทำให้สามารถวินิจฉัยสาเหตุของพัฒนาการช้า/สติปัญญาบกพร่อง ได้ประมาณร้อยละ 25-40^(32, 33) จากทั้งการตรวจแบบ gene panel และ WES

3.6 Brain imaging (CT, MRI) ไม่ใช้การตรวจที่ต้องทำในทุกราย^(4, 8) เนื่องจากมักพบ ‘cerebral atrophy’ หรือ ‘CNS dysgenesis’ ซึ่งไม่ช่วยในบ่งชี้สาเหตุของพัฒนาการช้า ดังนั้นให้ส่งตรวจเฉพาะรายที่ตรวจร่างกายทางระบบประสาทพบผิดปกติ ทั้งนี้เพื่อช่วยในการวินิจฉัยหรือตรวจหาภาวะแทรกซ้อน และแนะนำตรวจคลื่นสมอง (EEG) ในรายที่มีอาการชัก⁽⁴⁾

3.7 Metabolic testing เนื่องจากที่ผ่านมามีภาวะพันธุกรรมเมแทบอลิกพบเป็นสาเหตุไม่ถึงร้อยละ 1 ของเด็กพัฒนาการช้า^(4, 7, 9, 16) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรอง plasma amino acid และ urine organic acid ในทุกรายที่มีพัฒนาการช้า แต่ให้พิจารณาส่งตรวจเป็นรายๆ ไป เช่น มีการเจ็บป่วยซ้ำๆ ที่หาสาเหตุไม่ชัดเจน มีพัฒนาการถดถอย มีอาการชัก มีตับม้ามโต มีภาวะเลือดเป็นกรด มีอาการหมดสติ มีกลิ่นตัว กลิ่นปัสสาวะผิดปกติ อย่างไรก็ตามความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีในการตรวจ ทำให้มีการค้นพบโรคในกลุ่มนี้มากขึ้น ร่วมกับการค้นพบวิธีการรักษาที่จำเพาะมากกว่า 81 โรค (treatable intellectual disability) ทั้งโดยการปรับอาหาร และการให้วิตามิน/โคแฟกเตอร์ เอนไซม์ทดแทน หรือการปลูกถ่ายไขกระดูก ดังนั้นจึงมีหลายการศึกษาที่พบว่า การตรวจคัดกรองโรคในกลุ่มพันธุกรรมเมแทบอลิกที่รักษาได้นี้มีความคุ้มค่า เพราะถึงแม้จะเป็นสาเหตุที่พบไม่บ่อยแต่ถ้าพบแล้วสามารถให้การรักษาจำเพาะได้^(6, 34, 35) อย่างไรก็ตามการตรวจดังกล่าวยังมีข้อจำกัดอยู่มากสำหรับประเทศไทย

3.8 Thyroid study (TSH, T4) ควรตรวจเด็กทุกรายที่มีพัฒนาการช้าถึงแม้ในประเทศไทยจะมีการตรวจคัดกรองแรกเกิดแล้วก็ตาม เนื่องจากบางครั้งผู้ป่วยไม่ได้รับทราบผลการตรวจ และภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์อาจเป็นแบบ secondary (central) hypothyroidism ซึ่งการตรวจกรองทารกแรกเกิดไม่สามารถตรวจพบได้ (newborn screening for hypothyroidism ตรวจเฉพาะ TSH) นอกจากนี้ภาวะพร่องไทรอยด์เป็นสาเหตุของพัฒนาการช้าที่รักษาและป้องกันได้

3.9 ตรวจคัดกรองการได้ยิน (Hearing screening) และการมองเห็น (Vision screening) เนื่องจากพบว่าเด็กที่มีพัฒนาการช้ามีร้อยละ 13-50 ที่มีความผิดปกติในการมองเห็น และร้อยละ 18 ที่มีความผิดปกติในการได้ยินร่วมด้วย ซึ่งเป็นอุปสรรคต่อการเรียนรู้และขัดขวางการกระตุ้นพัฒนาการของเด็ก ทำให้พัฒนาการช้ารุนแรงขึ้น ดังนั้นจึงจำเป็นต้องตรวจคัดกรองการได้ยินและการมองเห็นในเด็กที่มีพัฒนาการช้าทุกราย^(4, 11)

การดูแลรักษา

ในรายที่สามารถให้การวินิจฉัยสาเหตุจำเพาะได้ ก็สามารถอธิบายพ่อแม่ให้เข้าใจถึงสาเหตุของโรค การดำเนินและการพยากรณ์โรค การวางแผนการรักษา การช่วยเหลือกระตุ้นต่างๆ สามารถให้คำแนะนำในการป้องกันการเกิดโรคซ้ำในครอบครัว สืบค้นพาหะ หรือผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรค ในขณะเดียวกันกุมารแพทย์ที่ดูแลก็จะได้มีความเข้าใจ และให้การดูแลรักษาผู้ป่วยได้ครอบคลุมมากขึ้น สำหรับรายที่ยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยจำเพาะได้ ก็ควรแจ้งพ่อแม่ให้เข้าใจ ดูแลตรวจค้นภาวะที่อาจผิดปกติ เช่น หัวใจ ไต และมีนัดติดตามเป็นระยะ เนื่องจากบางรายอาจมีอาการ อาการแสดงที่ชัดเจนขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น หรือวิทยาการที่ก้าวหน้ามากขึ้น ทำให้ตรวจวินิจฉัยได้มากขึ้น

บทสรุป

จะเห็นว่าการตรวจทางพันธุกรรมในผู้ป่วยพัฒนาการช้าได้มีการพัฒนาเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก มีเทคโนโลยีการตรวจโครโมโซมและยีนที่รวดเร็วขึ้นซึ่งล้วนแต่มีความละเอียดแม่นยำสูงขึ้น ชับซ้อนมากขึ้นและต้องเลือกใช้อย่างเหมาะสม แม้ว่า American College of Medical Genetics จะออกแนวปฏิบัติดังกล่าวข้างต้น ก็ยังได้เขียนทิ้งท้ายไว้ว่า แม้การตรวจโครโมโซมไมโครอะเรย์จะเป็นวิธีการตรวจโครโมโซมที่มีความแม่นยำและเป็นประโยชน์สูงมากเมื่อเทียบกับวิธีอื่นที่มีใช้กันมาตั้งแต่เดิม แต่ก็ไม่ควรใช้โครโมโซมไมโครอะเรย์เป็นการตรวจขั้นแรกให้สิ้นเปลืองโดยไม่จำเป็น ในกรณีที่มีโรคที่สงสัยชัดเจนซึ่งสามารถยืนยันได้ด้วยวิธีตรวจโครโมโซมมาตรฐานหรือด้วยวิธีพีซี เช่น กลุ่มอาการดาวน์ กลุ่มอาการ Williams เป็นต้น⁽¹⁹⁾ หรือในกรณีที่ไม่สามารถตรวจด้วยโครโมโซมไมโครอะเรย์ เช่น ปัญหาเรื่องค่าใช้จ่าย การตรวจโครโมโซมด้วยวิธีมาตรฐานก็ยังคงเป็นคำแนะนำให้ทำในขั้นตอนแรกแทนที่จะไม่ตรวจใดๆเลย⁽²⁷⁾

ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา ประเทศไทยมีการนำโครโมโซมไมโครอะเรย์เข้ามาใช้ตรวจวิเคราะห์ในงานวิจัยและงานบริการ ซึ่งเชื่อว่าจะจะมีการใช้แพร่หลายขึ้นในเวลาไม่นานนี้ ค่าตรวจโดยประมาณในประเทศไทย 30,000-40,000 บาทหรือประมาณ 10 เท่าเมื่อเทียบกับค่าตรวจโครโมโซมมาตรฐาน 3,000 บาท ในประเทศสหรัฐอเมริกา ค่าตรวจโครโมโซมไมโครอะเรย์ประมาณ 1,300-1,700 เหรียญสหรัฐ (ขึ้นกับระดับความละเอียดของโพรบที่ใช้) หรือประมาณ 40,000 – 50,000 บาท เปรียบเทียบกับค่าตรวจโครโมโซมมาตรฐาน 750 เหรียญสหรัฐหรือประมาณ 22,000 บาท ซึ่งต่างกันเพียง 2 เท่า เนื่องจากการตรวจโครโมโซมเป็นการตรวจที่ต้องใช้เวลาและใช้แรงงานคนมากเมื่อเทียบกับการตรวจด้วยวิธีโครโมโซมอะเรย์ และค่าแรงในสหรัฐอเมริกาแพงมาก ส่วนการตรวจด้วยหายีนทั้งหมดในส่วน exon (WES) ก็เริ่มมีการใช้ในการวินิจฉัยผู้ป่วยในประเทศไทยในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมา แต่ยังมีข้อจำกัดในด้านราคาค่าตรวจ และการแปลผลข้อมูล ดังนั้นจึงอาจยังไม่เป็นที่แพร่หลายในทางเวชปฏิบัติ ดังนั้นกุมารแพทย์ไทยจำเป็นที่จะต้องเรียนรู้หลักการ ข้อดีและข้อจำกัดของการส่งตรวจใหม่ๆ เพื่อเลือกส่งตรวจและแปลผล หรือส่งต่อแพทย์เวชพันธุศาสตร์ได้อย่างถูกต้องและเหมาะสมกับบริบทของผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Pivalizza P, Lalani SR. Intellectual disability in children: Definition, diagnosis, and assessment of needs 2016 [updated Aug 15, 2016; cited 2017 April 12,]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
2. Committee to Evaluate the Supplemental Security Income Disability Program for Children with Mental Disorders; Board on the Health of Select Populations; Board on Children, Youth, and Families; Institute of Medicine; Division of Behavioral and Social Sciences and Education; The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Boat TF, Wu JT, editors. Mental Disorders and Disabilities Among Low-Income Children. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015 Oct 28. 9, Clinical Characteristics of Intellectual Disabilities. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK332877/>
3. AAIDD (American Association on Intellectual Developmental Disabilities) Intellectual disability: Definition of Intellectual disability 2013. Available from: <https://aaidd.org/intellectual-disability/definition#.WPq3rKL-vv8>.
4. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003;60:367-80.
5. McKenzie K, Milton M, Smith G, Ouellette-Kuntz H. Systematic Review of the Prevalence and Incidence of Intellectual Disabilities: Current Trends and Issues. *Current Developmental Disorders Reports*. 2016;3:104-15.
6. Moeschler JB, Shevell M. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*. 2014;134:e903-18.
7. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, et al. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet*. 1997;72:468-77.
8. Moeschler JB. Medical genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:117-22.
9. van Karnebeek CD, Scheper FY, Abeling NG, Alders M, Barth PG, Hoovers JM, et al. Etiology of mental retardation in children referred to a tertiary care center: a prospective study. *Am J Ment Retard*. 2005;110:253-67.
10. ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล. Common syndromes with delayed development and mental retardationใน สุพร ดรีพงษ์-กรอุณา นงนุช สิริชัยนันท์ สามารถ ภคกษมา ประชา นันทน์ภูมิธิต บรรณาธิการ. *กุมารเวชปฏิบัติก้าวหน้า 4กรุงเทพฯ*. บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2549: 219-234
11. Pivalizza P, Lalani SR. Intellectual disability in children: Evaluation for a cause 2016 [updated May 26, 2016; cited 2017 April 12,]. Available from: www.uptodate.com.
12. Miclea D, Peca L, Cuzmici Z, Pop IV. Genetic testing in patients with global developmental delay / intellectual disabilities. A review. *Clujul Medical*. 2015;88:288-92.
13. Willemsen MH, Kleefstra T. Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. *Clin Genet*. 2014;85:101-10.
14. Moeschler JB, Shevell M. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics*. 2006;117:2304-16.
15. Smith DW, Bostian KE. Congenital Anomalies Associated with Idiopathic Mental Retardation. *J Pediatr*. 1964;65:189-96.
16. van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:6-25.
17. Graham SM, Selikowitz M. Chromosome testing in children with developmental delay in whom the aetiology is not evident clinically. *J Paediatr Child Health*. 1993;29:360-2.
18. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. 2006;444:444-54.
19. Manning M, Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med*. 2010;12:742-5.
20. Morrow EM. Genomic copy number variation in disorders of cognitive development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:1091-104.
21. Di Gregorio E, Riberi E, Belligni EF, Biamino E, Spielmann M, Ala U, et al. CNVs analysis in a cohort of isolated and syndromic DD/ID reveals novel genomic disorders, position effects and candidate disease genes. 2017.
22. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86:749-64.

23. Shoukier M, Klein N, Auber B, Wickert J, Schroder J, Zoll B, et al. Array CGH in patients with developmental delay or intellectual disability: are there phenotypic clues to pathogenic copy number variants? *Clin Genet*. 2013;83:53-65.
24. Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, Nieuwint A, Polstra A, Poddighe P, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. *Eur J Med Genet*. 2009;52:161-9.
25. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17:589-99.
26. Pfundt R, Kwiatkowski K, Roter A, Shukla A, Thorland E, Hockett R, et al. Clinical performance of the CytoScan Dx Assay in diagnosing developmental delay/intellectual disability. *Genet Med*. 2016;18:168-73.
27. Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med*. 2013;15:399-407.
28. registry Gt. Non-Specific Intellectual Disability Panel 2016 [updated 17 October, 2016; cited 2017 April, 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/500162/>.
29. Fulgent. Intellectual Disability NGS Panel 2016 [cited 2017 April, 26]. Available from: <https://www.fulgentgenetics.com/Intellectual-Disability>.
30. Raymond FL. Monogenic Causes of Mental Retardation. 2010. In: *Genetics of Mental Retardation* [Internet]. Karger; [89-100].
31. Rabbani B, Tekin M, Mahdih N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet*. 2014;59:5-15.
32. de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, Kleefstra T, Yntema HG, Kroes T, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med*. 2012;367:1921-9.
33. Anazi S, Maddirevula S, Fageih E, Alsedairy H, Alzahrani F, Shamseldin HE, et al. Clinical genomics expands the morbid genome of intellectual disability and offers a high diagnostic yield. *Mol Psychiatry*. 2017;22:615-24.
34. van Karnebeek CD. [Inborn errors of metabolism are not hopeless; early identification of treatable conditions in children with intellectual disability]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158:A8042.
35. van Karnebeek CD, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Mol Genet Metab*. 2012;105:368-81.

ความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะ

กัญญา ศุภปิติพร
วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์

บทนำ

ใบหน้าและกะโหลกศีรษะของมนุษย์เป็นอวัยวะที่มีโครงสร้างซับซ้อนที่สุดระบบหนึ่ง เฉพาะกะโหลกศีรษะประกอบไปด้วยกระดูก 22 ชิ้น ร่วมกับฟันน้ำนม 20 ซี่และฟันแท้ 32 ซี่ นั้นหมายถึงการเจริญเติบโตและพัฒนาการต้องอาศัยการประสานงานของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมจำนวนมาก ส่งผลให้โอกาสเกิดความผิดปกติมากตามไปด้วย ความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะจึงมีอุบัติการณ์สูงที่สุดกลุ่มหนึ่งของความพิการในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์และสถานการณ์ของความพิการกลุ่มนี้ในประเทศไทยยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ทำให้การประเมินขนาดของปัญหาและการติดตามประสิทธิผลของโครงการป้องกันความพิการแต่กำเนิดทำได้ยาก จึงมีความจำเป็นที่ประเทศไทยต้องมีระบบฐานข้อมูลความพิการแต่กำเนิดระดับชาติที่ครอบคลุม ถูกต้องและเชื่อถือได้

นอกจากอุบัติการณ์จะสูงแล้ว ผลกระทบที่ตามมาก็มากด้วย ความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะเป็นกลุ่มโรคที่ก่อให้เกิดปัญหาทางสุขภาพกาย สุขภาพจิตและปัญหาทางสังคมอย่างมาก ถึงแม้ว่าการรักษาได้รับการพัฒนาไปอย่างต่อเนื่อง แต่ในหลายโรคความผิดปกติก็ยังหลงเหลืออยู่หลังการรักษา ดังนั้นการป้องกันจึงเป็นอีกแนวทางหนึ่งในการดูแลผู้ป่วยและครอบครัว อย่างไรก็ตามการป้องกันจะมีประสิทธิภาพได้ จำเป็นต้องทราบสาเหตุและเข้าใจพยาธิกำเนิดให้ถ่องแท้ก่อน

ประเภท

กลุ่มโรคความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะที่ได้รับการศึกษาและสามารถนำองค์ความรู้ที่ได้กลับไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยไทยได้อย่างเป็นรูปธรรมแล้วมีหลายกลุ่ม อาทิ กลุ่มโรครอยต่อกะโหลกศีรษะปิดก่อนกำหนด โรคปากแหว่งเพดานโหว่ และโรควงช้าง

1. กลุ่มโรครอยต่อกะโหลกศีรษะปิดก่อนกำหนด

พบในทารกแรกเกิดประมาณ 1 ใน 3,000 ราย มีทั้งชนิดที่มีและไม่มีภาวะพิการอื่นร่วมด้วย ชนิดที่มีความพิการแต่กำเนิดอื่นร่วม เรียกว่า กลุ่มอาการ (syndrome) ที่พบบ่อยคือ กลุ่มอาการ Crouzon⁽¹⁻³⁾ กลุ่มอาการ Apert⁽²⁾ และกลุ่มอาการ Pfeiffer⁽⁴⁾ ซึ่งรายละเอียดจะได้กล่าวถึงในบทแยกเฉพาะ

2. โรคปากแหว่ง เพดานโหว่

เป็นความพิการแต่กำเนิดบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย มีอุบัติการณ์ของโรคนี้ประมาณ 1:600 ของทารกแรกเกิด มีทั้งชนิดที่มีและไม่มีภาวะพิการอื่นร่วมด้วย โดยกลุ่มอาการที่มีปากแหว่งหรือเพดานโหว่ร่วมด้วย มีมากกว่า 300 กลุ่มอาการ เช่น Kabuki syndrome⁽⁵⁾, Van der Woude syndrome⁽⁶⁻⁷⁾, Rapp Hodgkin syndrome⁽⁸⁾, craniofrontonasal syndrome⁽⁹⁾, Goltz syndrome⁽¹⁰⁾ เป็นต้น

ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรค

โรคปากแหว่ง เพดานโหว่ ทั้งชนิดที่มีและไม่มีภาวะพิการอื่นร่วมด้วย มีสาเหตุที่ซับซ้อนและหลากหลาย มีทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ยีนที่พบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคปากแหว่ง เพดานโหว่ในคนไทยมีมากมาย เช่น *MTHFR*⁽¹¹⁾, *IRF6*^(6-7,12), *p63*^(8,13), *IRF6*^(7,12), *EFNB1*⁽⁹⁾, *MSX1*⁽¹⁴⁾, *SATB2*⁽¹⁵⁾, *TBX22*⁽¹⁶⁾, *PORCN*⁽¹⁰⁾, และ *PVRL1*⁽¹⁷⁾ เป็นต้น ส่วนปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีส่วนในการเกิดโรค เช่น การขาดสารอาหารหรือวิตามินบางชนิดในขณะตั้งครรภ์ โรคติดเชื้อระหว่างตั้งครรภ์บางชนิด การรับประทานยาบางชนิดขณะตั้งครรภ์ เช่น ยาขับประจำเดือน อาจเข้าไปรบกวนการสร้างอวัยวะ ตลอดจนการสูบบุหรี่ก็มีหลักฐานว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความพิการนี้

ผลกระทบกับเด็ก

ความพิการนี้มีผลกระทบทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจ เด็กอาจมีปัญหาด้านการดูดกลืน ทำให้เด็กได้รับสารอาหารไม่เพียงพอ อาจติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจง่าย เนื่องจากขณะที่เด็กดูดอาจสำลักน้ำนมเข้าทางเดินหายใจ ทำให้เกิดโรคปอดบวม นอกจากนี้ยังติดเชื้อในหูชั้นกลางได้ง่าย เพราะกล้ามเนื้อที่ทำหน้าที่เปิด-ปิดท่อที่ต่อระหว่างจมูกและหูไม่สามารถทำหน้าที่ได้อย่างปกติ เด็กอาจมีความผิดปกติด้านการพูด เด็กจะออกเสียงสระและพยัญชนะไม่ชัด เวลาพูดเสียงมักขึ้นจมูก และเด็กอาจมีโครงสร้างของใบหน้าผิดปกติ การเรียงตัวของฟันและการสบฟันจะผิดปกติ สุขภาพอนามัยช่องปากไม่ดี รวมทั้งการเจริญเติบโตของกระดูกขากรรไกรผิดปกติด้วย

ส่วนผลด้านจิตใจ จะพบว่า เมื่อผู้ป่วยโตขึ้น อาจรู้สึกว่าตัวเองมีปมด้อย ไม่กล้าไปโรงเรียนหรือเล่นกับเพื่อนๆ กลัวถูกเพื่อนล้อ ถ้าไม่ได้รับการดูแลที่ถูกต้องอาจทำให้มีปัญหาด้านอื่นตามมา เช่น เป็นโรคซึมเศร้า รู้สึกน้อยเนื้อต่ำใจ ขาดความเชื่อมั่นในตนเอง

การป้องกัน

โรคนี้มีวิธีป้องกันที่มีประสิทธิภาพ แต่ต้องวางแผนการตั้งครรภ์ไว้ล่วงหน้าอย่างน้อย 1 เดือน เพื่อหญิงตั้งครรภ์จะได้เตรียมความพร้อม ด้วยการบำรุงร่างกายให้ได้รับสารอาหารครบถ้วนอยู่เสมอ โดยเฉพาะกรดโฟลิก^(11,18) ซึ่งการได้รับกรดโฟลิกจากอาหารมักไม่เพียงพอต่อความต้องการ จึงควรรับประทานกรดโฟลิกเม็ดเพื่อเสริมด้วย ขนาดที่แนะนำ คือ 400 ไมโครกรัมต่อวัน

กรดโฟลิกเป็นวิตามินบีชนิดหนึ่งที่ละลายได้ในน้ำ ถ้าร่างกายได้รับมากเกินไปจะถูกขับออกทางปัสสาวะจึงไม่ส่งผลเสียต่อร่างกาย กรดโฟลิกช่วยในการสร้างสารพันธุกรรม จึงมีผลกับการสร้างอวัยวะทุกชนิด ดังนั้นการเสริมกรดโฟลิกไม่ได้ป้องกันโรคปากแหว่ง เพดานโหว่เพียงอย่างเดียว แต่ยังมีส่วนป้องกันความพิการแต่กำเนิดอื่นๆ ได้อีกด้วย

ระหว่างตั้งครรภ์ หญิงตั้งครรภ์ควรหลีกเลี่ยงการสูบบุหรี่ และการใช้ยาชนิดต่าง ๆ โดยเฉพาะยาขับประจำเดือน ลดความวิตกกังวลและความเครียด เพราะสิ่งเหล่านี้อาจส่งผลให้เกิดความพิการกับลูกได้เช่นกัน

การรักษา

การรักษาต้องอาศัยทีมแพทย์ที่เชี่ยวชาญจากหลายสาขา ทั้งศัลยแพทย์ช่องปากและใบหน้า ศัลยแพทย์ตกแต่ง ทันตแพทย์จัดฟัน ทันตแพทย์เด็ก วิสัญญีแพทย์ รวมทั้งกุมารแพทย์ จิตแพทย์ นักอรรถบำบัด และนักสังคมสงเคราะห์ ที่ต้องเข้ามาดูแลในเรื่องจิตใจให้กับเด็กด้วย

ในที่นี้จะขอยกตัวอย่างบทบาทของกุมารแพทย์ซึ่งมี 3 ประการสำคัญ ได้แก่

1. การให้การวินิจฉัยที่แน่ชัด ร้อยละ 70 ของผู้ป่วยโรคปากแหว่ง เพดานโหว่ ไม่มีความพิการแต่กำเนิดร่วมด้วย (non-syndromic clefts) แต่อีกร้อยละ 30 จะมีความพิการอื่นร่วมด้วย นั่นคือปากแหว่งเพดานโหว่เป็นเพียงส่วนหนึ่งของกลุ่มอาการ (syndromic clefts) ดังที่ได้กล่าวแล้วว่า กลุ่มอาการที่มีปากแหว่งเพดานโหว่ร่วมด้วยมีมากกว่า 300 กลุ่มอาการ แต่ละกลุ่มอาการก็มีสาเหตุ ลักษณะอาการ ความพิการร่วม การดำเนินโรค การพยากรณ์โรค และการป้องกันที่แตกต่างกัน

2. การติดตามการเจริญเติบโตและพัฒนาการ

3. การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์และการป้องกันการเกิดซ้ำ ซึ่งขึ้นกับการวินิจฉัยที่แน่ชัด เช่น โอกาสการเกิด non-syndromic cleft lip จะลดลงประมาณ 1 ใน 3 ถ้ามารดาได้รับกรดโฟลิก อย่างเพียงพอตั้งแต่ 1 เดือนก่อนปฏิสนธิ⁽¹¹⁾

สำหรับการรักษาโดยผู้เชี่ยวชาญอื่นจะมีหลายช่วงอายุดังนี้ ช่วงแรกเกิดแก้ปัญหาการดูดและกลืนด้วยการทำเพดานเทียม อายุ 3 เดือนผ่าตัดเย็บปากแหว่ง อายุ 1 ปีเย็บเพดานปาก หลังการผ่าตัดเพดานเด็กจะได้รับการฝึกพูด อายุ 6 ปีผ่าตัดตกแต่งปีกจมูกและจัดฟัน อายุ 10 ปีผ่าตัดแก้ไขเหงือกแหว่ง

3. โรควงช้าง

โรควงช้างหรือ frontoethmoidal encephalomeningocele (FEEM) เป็นความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะที่เป็นมาแต่กำเนิด ซึ่งเกิดจากการยื่นของบางส่วนของเยื่อหุ้มสมองและเนื้อสมองผ่านทางรูเปิดที่ผิดปกติมาแต่กำเนิดของฐานกะโหลกศีรษะส่วนหน้า ซึ่งอยู่รอยต่อระหว่างกระดูก frontal และกระดูก ethmoid

โรควงช้างพบบ่อยที่สุดในกลุ่มประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศไทย พม่า กัมพูชา อินโดนีเซีย ฟิลิปปินส์และมาเลเซีย นอกจากนี้ยังมีประเทศรัสเซีย บางพื้นที่ของอินเดีย แอฟริกากลาง ฟิจิ ในขณะที่ประเทศแถบยุโรปตะวันตก สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น ฮังการี อินเดียทางตอนใต้และออสเตรเลียพบอุบัติการณ์ของโรคนี้น้อยกว่ามาก ในประเทศแถบซีกโลกตะวันตก ส่วนใหญ่จะพบ spinal และ occipital encephalomeningocele มากกว่า ในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ความชุกของโรควงช้างพบประมาณ 1 ต่อ 3,500 ถึง 6,000 ของเด็กเกิดมีชีวิตต่อปี⁽¹⁹⁻²⁰⁾

สาเหตุของโรควงช้างยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เป็นโรคในกลุ่มพหุปัจจัย มีทั้งปัจจัยเสี่ยงทั้งทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม เช่น พี่น้องของผู้ป่วยที่เป็นโรควงช้างจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรควงช้างเพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นถึงการมีปัจจัยทางครอบครัว (familial aggregation) อาจจะเป็นไปได้ว่ามีการร่วมกันของปัจจัยบางอย่าง ไม่ว่าจะเป็นยีนและ/หรือสิ่งแวดล้อม นอกจากนี้ พบว่า อายุมารดาที่มาก ลำดับบุตรที่อยู่หลังๆ และระยะห่างของการมีบุตรที่ยาวนาน มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรควงช้าง⁽²⁰⁾ ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคนี้ที่ดีขึ้นในระยะไม่กี่ปีมานี้ นำไปสู่การให้คำแนะนำทางพันธุศาสตร์ และการป้องกันที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

สรุป

ความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะเป็นกลุ่มโรคที่มีอุบัติการณ์สูง ผลกระทบมาก และการรักษาซับซ้อน จำเป็นต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญจากหลายสาขา ประเด็นสำคัญจึงอยู่ที่การป้องกันในระดับประชากรเพื่อลดอุบัติการณ์ สำหรับผู้ที่ป่วยแล้ว ต้องได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้องอย่างรวดเร็วเพื่อลดผลกระทบของความพิการต่อการดำรงชีวิตให้เหลือน้อยที่สุด ตลอดจนการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ที่เหมาะสมเพื่อลดโอกาสการเกิดซ้ำในครอบครัว ดังนั้นการรณรงค์องค์ความรู้เกี่ยวกับการป้องกันและการประเมินผลที่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ การพัฒนาฐานข้อมูลผู้ป่วยความพิการแต่กำเนิดระดับชาติ และการเข้าถึงการให้บริการทางการแพทย์จึงเป็นสิ่งสำคัญ

เอกสารอ้างอิง

1. Phupong V, Srichomthong C, Shotelersuk V. Prenatal exclusion of Crouzon syndrome by mutation analysis of FGFR2. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35:977-9.
2. Shotelersuk V, Mahatumarat C, Ittiwut C, et al. FGFR2 mutations among Thai children with Crouzon and Apert syndromes. *J Craniofac Surg* 2003;14:101-4; discussion 105-7.
3. Shotelersuk V, Ittiwut C, Srivuthana S, Mahatumarat C, Lerdlum S, Wacharasindhu S. Distinct craniofacial-skeletal-dermatological dysplasia in a patient with W290C mutation in FGFR2. *Am J Med Genet* 2002;113:4-8.
4. Shotelersuk V, Srivuthana S, Ittiwut C, Theamboonlers A, Mahatumarat C, Poovorawan Y. A case of Pfeiffer syndrome type 1 with an A344P mutation in the FGFR2 gene. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001;32:425-8.
5. Shotelersuk V, Punyasathiti R, Srivuthana S, Wacharasindhu S. Kabuki syndrome: report of six Thai children and further phenotypic and genetic delineation. *Am J Med Genet* 2002;110:384-90.
6. Shotelersuk V, Srichomthong C, Yoshiura K, Niikawa N. A novel mutation, 1234del(C), of the IRF6 in a Thai family with Van der Woude syndrome. *Int J Mol Med* 2003;11:505-7.
7. Yeetong P, Mahatumarat C, Siriwan P, Rojvachiranonda N, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Three novel mutations of the IRF6 gene with one associated with an unusual feature in Van der Woude syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2489-92.
8. Shotelersuk V, Janklat S, Siriwan P, Tongkobpetch S. De novo missense mutation, S541Y, in the p63 gene underlying Rapp-Hodgkin ectodermal dysplasia syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:282-5.
9. Suphapeetiporn K, Kongkam P, Tantivatana J, Sinthuwiat T, Tongkobpetch S, Shotelersuk V. PTEN c.511C>T nonsense mutation in a BRRS family disrupts a potential exonic splicing enhancer and causes exon skipping. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:814-21.
10. Leoyklang P, Suphapeetiporn K, Wananukul S, Shotelersuk V. Three novel mutations in the PORCN gene underlying focal dermal hypoplasia. *Clin Genet* 2008;73:373-9.
11. Shotelersuk V, Ittiwut C, Siriwan P, Angspatt A. Maternal 677CT/1298AC genotype of the MTHFR gene as a risk factor for cleft lip. *J Med Genet* 2003;40:e64.
12. Srichomthong C, Siriwan P, Shotelersuk V. Significant association between IRF6 820G->A and non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in the Thai population. *J Med Genet* 2005;42:e46.
13. Leoyklang P, Siriwan P, Shotelersuk V. A mutation of the p63 gene in non-syndromic cleft lip. *J Med Genet* 2006;43:e28.
14. Tongkobpetch S, Siriwan P, Shotelersuk V. MSX1 mutations contribute to nonsyndromic cleft lip in a Thai population. *J Hum Genet* 2006;51:671-6.
15. Leoyklang P, Suphapeetiporn K, Siriwan P, et al. Heterozygous nonsense mutation SATB2 associated with cleft palate, osteoporosis, and cognitive defects. *Hum Mutat* 2007;28:732-8.
16. Suphapeetiporn K, Tongkobpetch S, Siriwan P, Shotelersuk V. TBX22 mutations are a frequent cause of non-syndromic cleft palate in the Thai population. *Clin Genet* 2007;72:478-3.
17. Tongkobpetch S, Suphapeetiporn K, Siriwan P, Shotelersuk V. Study of the poliovirus receptor related-1 gene in Thai patients with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37:550-3.
18. Vilaiphan P, Suphapeetiporn K, Phupong V, Shotelersuk V. An exceptionally low percentage of Thai expectant mothers and medical personnel with folic acid knowledge and peri-conceptional consumption urges an urgent education program and/or food fortification. *Int J Food Sci Nutr* 2007;58:297-303.
19. Suwanwela C, Sukabote C, Suwanwela N. Frontoethmoidal encephalomeningocele. *Surgery* 1971;69:617-25.
20. Suphapeetiporn K, Mahatumarat C, Rojvachiranonda N, et al. Risk factors associated with the occurrence of frontoethmoidal encephalomeningocele. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:102-7.

โรครอยต่อกะโหลกศีรษะปิด ก่อนกำหนด (Craniosynostosis)

อัจฉรา เสถียรกิจการชัย
พรสวรรค์ วสันต์

บทนำ

ความรู้ความก้าวหน้าในสาขาวิชาโมเลกุลพันธุศาสตร์ มีบทบาทสำคัญมากขึ้นในการวินิจฉัยโรคหรือกลุ่มอาการที่เราเรียก “dysmorphic syndromes” ต่างๆ ตัวอย่างเช่น Noonan syndrome สามารถตรวจยืนยันโรคโดยการตรวจ molecular analysis ของยีน *PTPN11* ซึ่งยีนนี้เพิ่งถูกค้นพบในปี ค.ศ.2002 การตรวจทางโมเลกุลพันธุศาสตร์ทำให้แพทย์สามารถให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ได้อย่างมีประสิทธิภาพและบอกอัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำ (recurrence risk) ได้ดีขึ้น แต่ถึงแม้จะมีความก้าวหน้าทางโมเลกุลพันธุศาสตร์อย่างมาก โรคหรือกลุ่มอาการหลายกลุ่มก็ยังจำเป็นต้องอาศัยความเชี่ยวชาญ หรือทักษะทางคลินิก (clinical recognition) เป็นหลักโดยเฉพาะโรคที่มีความผิดปกติของกะโหลกศีรษะและใบหน้า หากแพทย์รู้จักหรือมีความรู้ทางคลินิกจะนำไปสู่ความสงสัยว่าคนไข้อาจจะเป็นโรคพันธุกรรมและเริ่มค้นคว้าหาข้อมูลเพิ่มเติมซึ่งจะนำไปสู่การวินิจฉัยโรคที่แม่นยำต่อไปได้

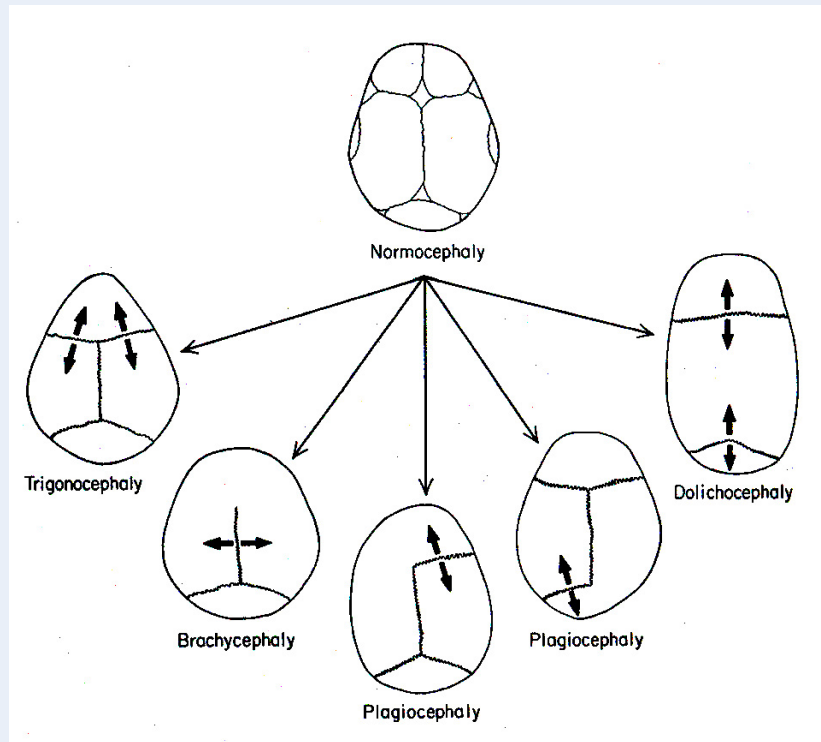
สาเหตุ

Craniosynostosis (โรครอยต่อกะโหลกศีรษะปิดก่อนกำหนด) หมายถึง ภาวะที่มีรอยต่อกะโหลกศีรษะมากกว่าหรือเท่ากับหนึ่งรอยต่อ (suture) ปิดเร็วกว่าปกติโดยเป็นมาแต่กำเนิด⁽¹⁾ อุบัติการณ์ของโรคพบประมาณ 1 ต่อ 2,500 ของประชากรเด็กทั่วไป⁽²⁾

กะโหลกศีรษะของมนุษย์ประกอบด้วยกระดูก 22 ชิ้น ซึ่งการเจริญเติบโตของกระดูกของกะโหลกศีรษะนั้นถูกกำหนดด้วย

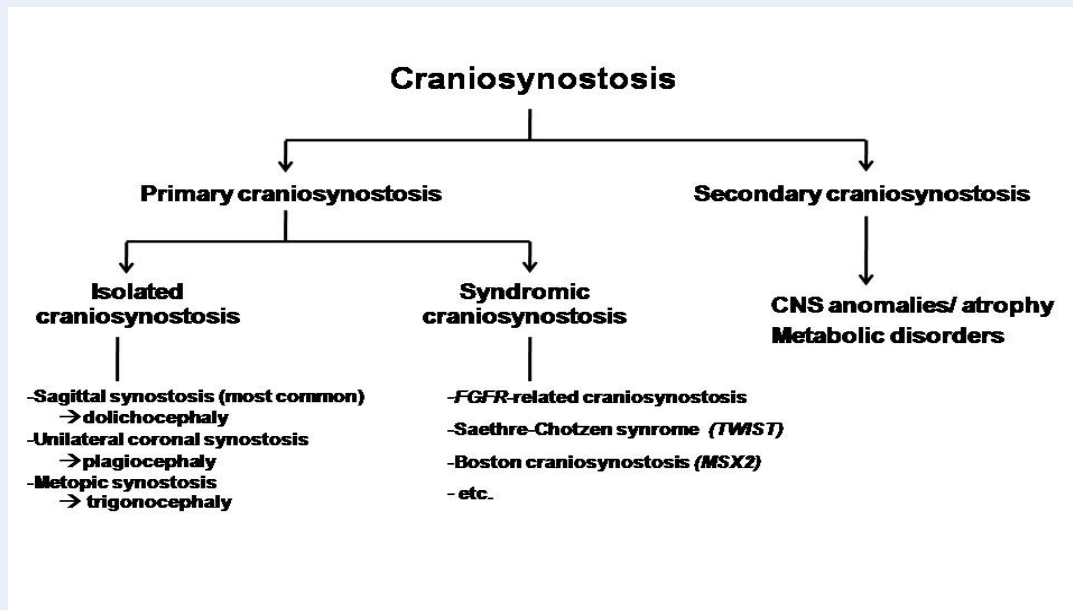
1. ปัจจัยทางพันธุกรรม ได้แก่ ยีนต่างๆ หลายยีนที่อยู่ในตัวอ่อนในครรภ์มารดา เช่น ยีน *FGFR* (fibroblast growth factor receptor), *TWIST1* (twist homolog 1), *MSX2* (msh homeobox 2)
2. ปัจจัยแรงดันที่เกิดจากการเจริญเติบโตขยายตัวของสมองที่อยู่ภายในกะโหลก
3. ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่างๆ ไม่ว่าปริมาณน้ำคร่ำ พื้นที่ภายในโพรงมดลูก จนถึงสารก่อวิรูปต่างๆ

ปัจจัยทั้งสามอย่างข้างต้นจะทำให้กะโหลกศีรษะของมนุษย์มีการเติบโตและมีรูปร่างที่ปกติเหมาะสมสมบูรณ์ ถ้ามีความผิดปกติของปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งข้างต้นจะทำให้รูปร่างของกะโหลกศีรษะผิดปกติได้



รูปที่ 1 แสดงให้เห็นความผิดปกติของรอยต่อกะโหลกศีรษะตำแหน่งต่าง ๆ ที่ปิดเร็วก่อนกำหนด นำไปสู่รูปร่างของกะโหลกศีรษะที่ผิดปกติในแบบต่าง ๆ⁽¹⁾

โดยปกติการเจริญของกระดูกกะโหลกศีรษะจะเริ่มต้นเจริญขยายจากบริเวณรอยต่อ (suture) ของกะโหลกศีรษะ ซึ่งมี 5 รอยต่อหลัก ๆ อันได้แก่ coronal, lambdoid, squamosal, sagittal และ metopic โดยการเจริญของกะโหลกศีรษะจะเกิดในทิศทางตั้งฉากกับแต่ละ suture⁽¹⁻²⁾ ดังรูปที่ 1 การเจริญของกะโหลกศีรษะในทุกๆ suture อย่างสมส่วน จะทำให้กะโหลกศีรษะเจริญขยายออกไปทุกทิศทางทุกทางอย่างสมมาตรและได้รูป ถ้ามีรอยต่อใดปิดก่อนกำหนดจะทำให้ไม่มีการเจริญของกะโหลกศีรษะในแนวตั้งฉากกับรอยต่อที่ปิดเร็วนั้นๆ แต่ในเมื่อสมองยังต้องการเจริญเติบโต จะเกิดการดันรอยต่ออื่นๆ ที่เหลือให้เจริญขยายตัวมากเกินไปจนเกิดการชดเชย จนส่งผลให้รูปร่างของกะโหลกศีรษะผิดปกติไป ตัวอย่างเช่น ถ้า sagittal suture ปิดก่อนกำหนดจะทำให้ไม่มีการเจริญของกะโหลกศีรษะในแนวตั้งฉากกับ sagittal suture ก็จะทำให้มีการชดเชยโดยทำให้มีการเจริญของกะโหลกศีรษะรอบ coronal และ lambdoid suture มากขึ้นแทน จนเกิดรูปร่างกะโหลกศีรษะผิดปกติยืดยาวในแนว anteroposterior ที่เรียกว่า Dolichocephaly หรือ Scaphocephaly ขึ้นมา ถ้า coronal suture ปิดเร็วทั้งสองข้างจะส่งผลให้เกิดรูปร่างกะโหลกศีรษะผิดปกติที่เรียกว่า Brachycephaly ตามมา (รูปที่ 1) ดังนั้นการตรวจรูปร่างของกะโหลกศีรษะที่ผิดปกติในผู้ป่วยสามารถทำนายคร่าวๆ ว่ารอยต่อกะโหลกศีรษะใดที่น่าจะปิดก่อนกำหนดได้ นอกจากนี้การที่รอยต่อของกะโหลกศีรษะปิดเร็วก่อนกำหนด จะส่งผลให้กระดูกใบหน้าและกระดูกบริเวณฐานกะโหลกศีรษะเจริญผิดปกติไปด้วย



รูปที่ 2 แสดงแนวทางการ approach craniosynostosis

Craniosynostosis สามารถแบ่งออกคร่าวๆ ได้เป็น (รูปที่ 2)

1. Primary craniosynostosis มีสาเหตุจากความผิดปกติที่รอยต่อของกะโหลกศีรษะเป็นหลัก ที่ทำให้มีการเชื่อมต่อปิดเร็วของรอยต่อกะโหลกศีรษะก่อนกำหนด ซึ่งโรคในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มักเกิดจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการเจริญและการเชื่อมต่อปิดของรอยต่อกะโหลกศีรษะ (single gene disorders) มีส่วนน้อยที่เกิดจากสารก่อวิรูปหรือความผิดปกติของโครโมโซม ยังสามารถแบ่งได้เป็น

1.1 Isolated craniosynostosis ภาวะนี้คนไข้มีแต่กะโหลกศีรษะผิดปกติจากรอยต่อปิดเร็ว โดยไม่มีความผิดปกติของร่างกายระบบอื่นๆ

1.2 Syndromic craniosynostosis ภาวะนี้คนไข้จะมีกะโหลกศีรษะผิดปกติจากรอยต่อปิดเร็ว ร่วมกับมีความผิดปกติของร่างกายระบบอื่นๆ

2. Secondary craniosynostosis เกิดจากความผิดปกติที่ตัวเนื้อสมองที่ไม่ค่อยเจริญเติบโต ส่งผลให้ไม่มีแรงดันมาขยายรอยต่อของกะโหลกศีรษะ ทำให้ตามมาด้วยรอยต่อกะโหลกศีรษะปิดเร็วก่อนกำหนด การจะแยกว่าเป็นภาวะนี้หรือไม่ทำได้โดยการตรวจวินิจฉัยภาพทางระบบประสาท เช่น CT หรือ MRI เพื่อดูว่าเนื้อสมองผิดปกติหรือไม่

การที่แบ่ง craniosynostosis ออกเป็นสองกลุ่มดังกล่าวข้างต้น จะทำให้สามารถวางแผนการสืบค้นและการรักษาต่อไปได้ โดยถ้าเป็นกลุ่ม Primary craniosynostosis นั้นจำเป็นต้องมีการส่งต่อให้ผู้เชี่ยวชาญ โดยเฉพาะศัลยแพทย์ระบบสมองประสาทประเมนโดยเร็วในช่วงอายุก่อน 1 ปีแรกของชีวิต เพื่อพิจารณาว่าจำเป็นต้องผ่าตัดขยายรอยต่อของกะโหลกศีรษะหรือไม่ เนื่องจากสมองของเด็กวัยนี้ยังต้องการพื้นที่ภายในกะโหลกศีรษะในการเจริญเติบโตขยายขนาด ถ้าสมองไม่สามารถเจริญได้เพราะถูกกะโหลกที่มียรอยต่อปิดเร็วกดเอาไว้ จะส่งผลเสียกับสมองและเชาวน์ปัญญาของเด็กในที่สุด ในทางตรงกันข้ามถ้าผู้ป่วยจัดอยู่ในกลุ่ม Secondary craniosynostosis การผ่าตัดขยายรอยต่อของกะโหลกศีรษะจะไม่ได้ช่วยเรื่องการเจริญเติบโตของสมอง และในกลุ่มนี้หลังจากผ่าตัดก็มักจะมีรอยต่อของกะโหลกศีรษะกลับมาเชื่อมติดกันใหม่ เพราะไม่มีแรง

ต้นจากการขยายตัวของสมอง จึงทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงและเจ็บตัวจากการผ่าตัดโดยไม่จำเป็น

ตารางที่ 1 ตัวอย่างอาการและอาการแสดงของ **FGFR-related craniosynostosis syndromes**⁽⁷⁾

Disorders	Hands	Feet	Thumbs	Great toes
Crouzon syndrome	Normal	Normal	Normal	Normal
Crouzon syndrome with acanthosis nigricans (AN)	Normal	Normal	Normal	Normal
Apert syndrome	syndactyly	syndactyly	Occasionally fused to fingers	Occasionally fused to toes
Pfeiffer syndrome	Variable brachydactyly	Variable brachydactyly	Broad, medially deviated	Broad, medially deviated
Muenke syndrome	± Carpal fusion	± Tarsal fusion	Normal	± Broad
Jackson-Weiss syndrome	Variable	Abnormal tarsals	Normal	Broad, medially deviated
Beare-Stevenson syndrome	Normal	Normal	Normal	Normal
FGFR2-related isolated coronal synostosis	Normal	Normal	Normal	Normal

จากการศึกษาในต่างประเทศ โดยภาพรวมของ craniosynostosis ทั้งหมด พบว่า sagittal synostosis (ทำให้เกิด dolichocephaly) พบได้บ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 50-60 รองลงมาเป็น unilateral coronal synostosis (ทำให้เกิด plagiocephaly) พบร้อยละ 10-15 Bicoronal synostosis (ทำให้เกิด brachycephaly) พบร้อยละ 5-10 Metopic synostosis (ทำให้เกิด trigonocephaly) พบร้อยละ 5-10 และ Lambdoid synostosis พบร้อยละ 1⁽²⁾ มีบางกรณีที่มีรอยต่อของกะโหลกศีรษะหลายๆ ตำแหน่ง ปิดก่อนกำหนดจนเกิดรูปร่างกะโหลกศีรษะที่ผิดปกติมากที่เรียกว่า Cloverleaf skull หรือ Kleeblattschädel ซึ่งมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (รูปที่ 4) ในกรณีนี้สมองจะถูกกดเบียดอย่างมากรวมถึงเข้าตาจะตื้นมากจนลูกตาหลุดออกจากเบ้าตาได้⁽³⁾

Syndromic craniosynostosis มีรายงานมากกว่า 70 syndromes ส่วนใหญ่มีสาเหตุจาก single gene disorders โดยเฉพาะชนิด autosomal dominant และมักพบความผิดปกติในระบบอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น limb defects , ear anomalies , cardiovascular malformations ซึ่งในกลุ่มนี้ที่พบได้บ่อยที่สุดคือกลุ่ม **FGFR-related craniosynostosis** ที่เกิดจากความผิดปกติของ *FGFR* gene (ตารางที่ 1 และ 2) แต่ก็มี syndromic craniosynostosis ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนอื่นอีกหลายยีนเช่น *TWIST1*, *MSX2* gene ส่วน Isolated craniosynostosis มักเป็น sporadic case โดยพบว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่เป็น isolated craniosynostosis มี mutations ของ *FGFR3* gene (ชนิด 749C>G; Pro250Arg)⁽²⁾

ตารางที่ 2 Molecular basis ของ *FGFR*-related craniosynostosis syndromes⁽⁷⁾

Phenotype	Proportion of <i>FGFR</i> -related craniosynostosis phenotypes attributed to mutation in this gene		
	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>
Crouzon syndrome		100%	
Crouzon syndrome with acanthosis nigricans (AN)			100%
Apert syndrome		100%	
Pfeiffer syndrome			
- Type 1	5%	95%	
- Type 2		100%	
- Type 3		100%	
Muenke syndrome			100%
Jackson-Weiss syndrome		100%	
Beare-Stevenson syndrome		< 100%	

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยที่มีโครอยต่อกะโหลกศีรษะปิดก่อนกำหนด อาจตรวจพบได้ตั้งแต่เป็นทารกในครรภ์ โดยวิธีอัลตราซาวนด์ถ้ามีอาการที่รุนแรงมากพอ แต่ส่วนใหญ่มักวินิจฉัยได้หลังเกิด โดยตรวจพบลักษณะ abnormal skull shape โดยอาจจะ symmetry หรือ asymmetry ก็ได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยมักมีกระดูกใบหน้าผิดปกติ โดยเฉพาะ midface hypoplasia ทำให้มีลักษณะดั้งจมูกแบน จมูกเล็กและเชิดขึ้น หลายรายมีอาการหายใจลำบากจาก midface hypoplasia ทำให้ต้องหายใจทางปากช่วย (mouth breathing) จนนำไปสู่การดูดนมที่ลำบาก หลายรายต้องใส่สายยางให้อาหารช่วย ผู้ป่วยอาจมีกระดูกเบ้าตาตื้น (shallow orbit) ทำให้มีตาโปน (proptosis) และหลับตาไม่สนิท ถ้ารุนแรงมากอาจทำให้เกิดตาแห้งและแผลที่กระจกตาได้ นอกจากนี้ร้อยละกะโหลกศีรษะที่ปิดเร็วจะทำให้สมองเจริญเติบโตไม่ได้อย่างเต็มที่ อาจทำให้มี increased intracranial pressure ถ้าสมองถูกกดนานมากพอจะทำให้มีพัฒนาการล่าช้าปัญญาอ่อน optic atrophy หรือ hearing loss ได้

Craniosynostosis syndromes⁽³⁻⁶⁾ ที่พบบ่อยได้แก่ Apert syndrome (acrocephalosyndactyly) (รูปที่ 3), Crouzon syndrome (craniofacial dyostosis), Pfeiffer syndrome, Saethre-Chotzen syndrome, Jackson-Weiss syndrome, Antley-Bixler syndrome, Baller - Gerold syndrome,



รูปที่ 3 คนไข้ **Apert syndrome** แสดงให้เห็นรูปร่างกะโหลกที่แบน (**brachycephaly**) และมี **syndactyly** ของนิ้วมือและนิ้วเท้า

Cloverleaf skull (Kleeblattschädel) (รูปที่ 4) และ Carpenter syndrome (acrocephalopolysyndactyly) เป็นต้น ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของกลุ่มนี้มีดังต่อไปนี้

- **Apert syndrome (Acrocephalosyndactyly)** เป็นกลุ่มอาการที่มี craniosynostosis, mid facial malformations, symmetric syndactyly ของมือและเท้า โดยมักเป็นที่นิ้ว 2,3,4 กระดูกนิ้วมือมักมีนิ้วละ 2 phalanx พบได้ 1 ต่อ 100,000 - 160,000 ถ่ายทอดแบบยีนเด่น โดยมี complete penetrance ส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์ เกิดจากความผิดปกติของ *FGFR2* gene มักมี coronal suture ปิดตั้งแต่เกิด ศีรษะจะมีลักษณะที่เรียก hyperacrobrachycephaly เนื่องจาก occiput จะแบน (flat occiput) หน้าผากสูง (tall forehead) มีเบ้าตาดื้น (shallow orbits) ทำให้มี proptosis และ horizontal groove เหนือ supraorbital ridge ตาห่าง (hypertelorism) beaked nose mandibular prognathism และ midface hypoplasia ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีภาวะปัญญาอ่อน IQ เฉลี่ยประมาณ 74 (ระหว่าง 52-89) มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มี CNS anomalies เช่น agenesis of corpus callosum, absent septum pellucidum⁽⁶⁾ (รูปที่ 3)

- **Crouzon syndrome (craniofacial dysostosis)** มี craniosynostosis, maxillary hypoplasia, shallowed orbits และ ocular proptosis ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น เกิดจากความผิดปกติของ *FGFR2* gene อุบัติการณ์ 1 ต่อ 25,000 ลักษณะความผิดปกติของศีรษะมักเป็นแบบ brachycephaly ลักษณะจะเห็นเด่นชัดภายในขวบปีแรกและดำเนินต่อไปจนอายุ 2-3 ปี การวินิจฉัยอาจทำได้ตั้งแต่แรกเกิดหรือภายในอายุ 1 ปี ผู้ป่วยบางรายมีอาการแสดงน้อยมาก (minor stigmata) และจะทราบว่าเป็นโรคนี้ก็ต่อเมื่อมีลูกที่เป็น full-blown manifestation ของ Crouzon syndrome พบ ocular proptosis เป็นลักษณะสำคัญของโรคนี้เนื่องจากมีเบ้าตาดื้นมากทำให้มีปัญหาทางสายตาได้ มีความบกพร่องของเขาวงกตปัญญาได้ นอกจากนั้นพบการได้ยีนบกพร่องและอาการทางระบบสมองประสาทได้



รูปที่ 4 ผู้ป่วยที่มี **craniosynostosis** ชนิด **Cloverleaf skull (Kleeblattschädel)** แสดงให้เห็นกะโหลกศีรษะที่มีลักษณะเหมือนดอกจิก

- **Pfeiffer syndrome** เป็นกลุ่มอาการที่มี **craniosynostosis**, broad thumbs, broad great toes และ partial soft tissue syndactyly ของมือ ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น เกิดจากความผิดปกติของ *FGFR1* และ *FGFR2* gene ลักษณะกะโหลกศีรษะเรียก turribrachycephaly มี craniofacial asymmetry ได้ maxillary hypoplasia hypertelorism, ocular proptosis และ strabismus บางรายมีภาวะปัญญาอ่อนได้ พบ hydrocephaly, Arnold-Chiari malformation และชักได้ นอกจากนั้นอาจพบร่วมกับ cloverleaf skull anomaly อีกด้วย
- **Saethre - Chotzen syndrome** เกิดจากความผิดปกติของ *TWIST1* gene พบ brachycephaly หรือ acrocephaly โดยมี coronal sutural synostosis ซึ่งพบได้บ่อยและมักมี asymmetry ของกะโหลกศีรษะ ทำให้เกิด plagiocephaly และ facial asymmetry อาจพบ trigonocephaly อายุที่แสดงอาการและความรุนแรงของโรคนี้มีความหลากหลายมาก ลักษณะสำคัญอีกอย่างคือ low-set frontal hairline, ptosis, hypertelorism และ strabismus เซวาร์ปัญญาในเกณฑ์ปกติ แต่อาจพบบางรายมีภาวะปัญญาอ่อน พบ brachydactyly ได้ ร่วมกับ partial cutaneous syndactyly
- **Cloverleaf skull (Kleeblattschädel)** ลักษณะจำเพาะคือ trilobular skull และ multiple suture synostosis ได้แก่ coronal, lambdoidal และ metopic sutures หรืออาจพบ complete synostosis ของ cranial sutures ทุกตำแหน่งก็ได้ ถ้าเป็นรุนแรงมากลูกตาจะโปนออกจนหลุดจากเบ้าตาที่ตื้นได้โดยเฉพาะถ้าแบ่งหรือร้องไห้ พบ midface hypoplasia และ mandibular prognathism ได้บ่อย ตั้งจมูกแบนมาก ตาห่างและเฉียงลง ภาพถ่ายทางรังสีของกะโหลกพบ trilobular contour โดยมี marked convolutional impressions และ thin, distorted vault ทำให้มีลักษณะที่เรียกว่า honeycomb appearance และ thumb printing sign ได้ posterior cranial fossa จะเล็กมาก และพบ hydrocephalus ได้บ่อย ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักเสียชีวิตหรือมีภาวะปัญญาอ่อน

อย่างรุนแรง พบมีความพิการของสมอง ตา หู และอวัยวะอื่นร่วมด้วย โรคนี้มีความหลากหลายทั้งสาเหตุและพยาธิวิทยา และอาจเกิดร่วมในคนไข้ที่เป็น Pfeiffer syndrome หรือ Crouzon syndrome ได้ (รูปที่ 4)

แนวทางการวินิจฉัยแยกโรค

เหมือนกับในหลายสาขาของวิชาการแพทย์ จำเป็นต้องเริ่มจากการซักประวัติที่ดีและมีการตรวจร่างกายที่ละเอียดถี่ถ้วน โดยมีหลักการดังต่อไปนี้

1. การซักประวัติและการเขียนพงศาวลี

การซักประวัติที่ครบถ้วนและถูกต้องเป็นขั้นตอนพื้นฐานที่สำคัญในการวินิจฉัยโรค ประวัติควรซักตั้งแต่ประวัติการตั้งครรภ์รวมถึงยาต่างๆ ที่ได้รับ และสารก่อวิรูป ตัวอย่างเช่น มารดาที่ได้รับยา Valproic acid ขณะตั้งครรภ์สามารถทำให้เกิด Metopic synostosis ได้⁽²⁾ ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ เช่น การติดเชื้อมีไข่ออกฝิ่น ประวัติการแท้งในมารดาโรคประจำตัวของมารดา การดื่นของทารกในครรภ์ ปริมาณน้ำคร่ำมากหรือน้อยกว่าเกณฑ์ ประวัติการคลอดและอายุครรภ์ที่คลอด ภาวะแทรกซ้อนของการคลอด ประวัติหลังคลอดอย่างละเอียด ประวัติความผิดปกติของร่างกายที่มีมาทั้งหมดรวมถึงการรักษาหรือการผ่าตัดที่ได้รับ ประวัติการเจริญเติบโต ประวัติการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด เช่น การเจาะรก (chorionic villus sampling หรือ CVS) อาจเกี่ยวข้องกับ limb หรือ craniofacial defects ได้ เนื่องจากเป็น invasive procedures ที่ทำในช่วงระยะแรกของการตั้งครรภ์ ประวัติการตรวจหาสาเหตุที่ผ่านมาจากสถานพยาบาลอื่นๆ

ประวัติของผู้ป่วย ควรเริ่มตั้งแต่การคลอดว่ามีปัญหาหรือไม่ การเจริญเติบโตรวมถึงพัฒนาการโดยเฉพาะพัฒนาการที่ล่าช้า การรักษาที่ได้รับมาจากสถานพยาบาลอื่นๆ

ประวัติครอบครัว ควรซักประวัติอย่างน้อย 3–4 ชั่วคน ควรให้ความสนใจเป็นพิเศษในสมาชิกในครอบครัวที่มีความพิการแต่กำเนิด หรือมีภาวะปัญญาอ่อน/พัฒนาการล่าช้า ถึงแม้จะมีลักษณะที่ไม่เหมือนในผู้ป่วยก็ตาม ประวัติความผิดปกติของร่างกายแบบเดียวกับผู้ป่วยในบุคคลอื่นๆ ในครอบครัว การซักอายุบิดามารดาขณะให้กำเนิดบุตรก็มีความสำคัญเช่นเดียวกัน บิดาที่อายุมากมีความเสี่ยงสูงที่จะได้บุตรที่เป็นโรคพันธุกรรมถ่ายทอดแบบยีนเด่น จากการกลายพันธุ์ของยีนเด่นนั้น⁽²⁾ ส่วนมารดาที่อายุมากมีความเสี่ยงสูงที่จะได้บุตรที่มีความผิดปกติของแท่งโครโมโซมเกิน ประวัติ ความเป็นเครือญาติกันในบิดามารดาทำให้มีความเสี่ยงสูงที่จะได้ลูกที่เป็นโรคพันธุกรรมแบบยีนด้อย

นอกจากนี้การขอถ่ายภาพของผู้ป่วยเองตั้งแต่หลังเกิดจนถึงปัจจุบัน รวมถึงภาพถ่ายครอบครัวก็มีความสำคัญในการวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นเด็กโตหรือเข้าสู่วัยรุ่นแล้ว

2. การตรวจร่างกายอย่างละเอียด

การตรวจร่างกายที่ดีเริ่มตั้งแต่หน้าหน้าก ส่วนสูง และเส้นรอบศีรษะ ทั้งนี้ควรจับบนกราฟการเจริญเติบโตของแต่ละเพศ โดยเริ่มจุดค่าไล่ลำดับมาตั้งแต่แรกเกิดจนถึงปัจจุบันเพื่อช่วยวินิจฉัยแยกโรคของแพทย์ต่อไป และควรวัดเส้นรอบศีรษะบิดามารดาและบันทึกด้วยในกรณีที่เส้นรอบศีรษะของลูกผิดปกติ การที่รู้ว่าผู้ป่วย microcephaly หรือ macrocephaly สามารถช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคและบอก



รูปที่ 6 ผู้ป่วยที่มี Sagittal synostosis จนเกิดรูปร่างศีรษะที่เรียกว่า Dolichocephaly รวมถึงภาพถ่าย Film skull และ CT skull-3 dimension

complication ของ craniosynostosis ได้ เช่น ถ้ามี hydrocephalus จะมีขนาดศีรษะโตขึ้นเร็วซึ่งพบได้ ในผู้ป่วย Pfeiffer syndrome ได้ พึงระลึกไว้ว่าผู้ป่วยที่มี craniosynostosis ไม่จำเป็นต้องมี microcephaly เสมอ ไป นอกจากนี้ควรคลำดูรอยนูนเป็นสันบริเวณ suture ต่างๆ ถ้าคลำได้เป็นสัน (ridge) ที่ suture ไตบ่งบอกว่า suture นั้นมีการปิดเร็วก่อนกำหนด ควรคลำดูขนาด fontanel ทั้งหน้าและหลังและรอยแยกของ suture ต่างๆ

การตรวจหา dysmorphic features ตั้งแต่ศีรษะจรดปลายเท้า มีความสำคัญเป็นอย่างมากในการวินิจฉัย ความพิการแต่กำเนิด แต่สิ่งที่สำคัญในการบอกว่าผู้ป่วยมีหน้าตาร่างกายผิดปกติไปจากเด็กทั่วไปนั้น ต้อง ตรวจร่างกายบิดามารดาด้วยเสมอ หลายครั้งพบว่าเด็กอาจมีหน้าตาเหมือนบิดามารดาที่ปกติและไม่เป็น โรคแต่อย่างใด หรือในทางกลับกันบิดาหรือมารดาคนใดคนหนึ่งอาจเป็นโรคเดียวกับบุตรและถ่ายทอดโรคนั้น แก่บุตร แต่บิดาหรือมารดาที่เป็นโรคเดียวกันนั้นอาจมีอาการที่รุนแรงน้อยกว่าบุตรเป็นอย่างมาก เช่น Crouzon syndrome หลายครั้งพบว่าบิดาหรือมารดาที่เป็นโรคนั้นอาการน้อยมาก แต่มีบุตรที่เป็น Crouzon syndrome ชนิดที่ชัดเจนได้

การวัดส่วนต่างๆของร่างกายโดยเฉพาะลักษณะบนใบหน้า เช่น hypertelorism ควรใช้ตารางและเทียบกับค่ามาตรฐานช่วย ในกลุ่มโรคที่มีรอยต่อกะโหลกศีรษะปิดก่อนกำหนด หลายโรคจะมี midface hypoplasia จนทำให้มีอาการหายใจลำบาก (upper airway obstruction) จนต้องหายใจทางปากช่วย (mouth breathing) ได้ บางโรคอาจมี cleft palate ร่วมด้วย บางโรคจะมีใบหูเล็กและขอบใบหูหนา เช่น Saethre-Chotzen syndrome หลายโรคจะมีนิ้วมือนิ้วเท้าผิดปกติร่วมด้วยได้ เช่น Pfeiffer syndrome, Apert syndrome การดูผิวหนังอาจ พบ acanthosis nigricans ได้ในผู้ป่วย Crouzon syndrome with acanthosis nigricans

การถ่ายภาพทารกไว้โดยได้รับอนุญาตจากบิดามารดา โดยเน้นถ่ายภาพหน้าตรง หน้าด้านข้าง ถ่ายทั้ง ตัว รวมถึงถ่ายให้เห็นส่วนที่ผิดปกติให้ชัดเจนที่สุด เนื่องจากโรคพันธุกรรมหลายโรควินิจฉัยได้ยากจำเป็นต้องมีการปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพันธุศาสตร์ ซึ่งในหลายๆ ครั้งทารกมักเสียชีวิตไปแล้วก่อนส่งปรึกษา ดังนั้นการเก็บรูปถ่ายของผู้ป่วยไว้ อาจทำให้ได้การวินิจฉัยโรคในภายหลังจนสามารถให้คำแนะนำทางพันธุ ศาสตร์แก่ครอบครัวได้



รูปที่ 7 แสดงให้เห็นภาพถ่าย Film skull ใน lateral view ที่มี thumb printing sign หรือ copper beating sign ซึ่งเกิดจากการกดเบียดเนื้อสมองบน inner table ของ cranial vault เป็นระยะเวลานาน

3. การตรวจค้นหาสาเหตุ (investigations) หลายครั้งมีความจำเป็นที่จะต้องตรวจค้นหาสาเหตุเพิ่มเติม ไม่ว่าจะเป็นทางเมตาบอลิก หรือการถ่ายภาพรังสี หรือการวิเคราะห์โครโมโซม หรือการตรวจดีเอ็นเอเพื่อยืนยันโรค ยังมีรายละเอียดให้แก่ห้องปฏิบัติการมากเท่าใด การตรวจที่เหมาะสมก็จะช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ดียิ่งขึ้นเท่านั้น

3.1 การตรวจทางรังสี

- Film skull ในท่า AP และ lateral สามารถบอกคร่าวๆ ได้ว่า suture ใดปิดเร็วก่อนกำหนด รวมถึงเห็นภาพรวมของรูปร่างกะโหลกศีรษะได้คร่าวๆ (รูปที่ 6) ถ้ามี increased intracranial pressure จากสมองถูกบีบรัด บางครั้งอาจเห็นรอยกดของ gyrus ของสมองที่กดบน inner table ของ cranial vault ที่เรียกว่า thumb printing sign หรือ copper beating sign ได้ (รูปที่ 7) นอกจากนี้ถ้าผู้ป่วยมีสมองไม่เจริญเติบโตจากการติดเชื้อ TORCH ตั้งแต่ในครรภ์ อาจเห็น abnormal calcification

- การตรวจวินิจฉัยภาพทางระบบประสาท เช่น CT brain and skull-3 dimension ทำให้บอกได้ว่ามีเนื้อสมองที่ผิดปกติหรือไม่ นอกจากนี้จะทำให้เห็นรอยต่อกะโหลกศีรษะได้อย่างชัดเจน เพื่อประกอบการวางแผนการรักษาต่อไป

3.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษทางพันธุศาสตร์ ได้แก่

- Chromosome study และ FISH (fluorescent in situ hybridization) analysis จะทำในรายที่สงสัยความผิดปกติของโครโมโซม หรือ microdeletion syndrome ถ้าผู้ป่วยมี craniosynostosis ร่วมกับความผิดปกติของร่างกายระบบอื่นๆ ที่ไม่ตรงไปตรงมา ควรส่งตรวจโครโมโซมด้วย นอกจากนี้ยังมีรายงานพบ craniosynostosis ในผู้ป่วยที่เป็น 22q11 deletion syndrome ได้ถึงร้อยละ 1⁽²⁾

- Molecular or DNA analysis ที่จำเพาะกับโรค craniosynostosis แต่ละโรค ไม่ว่าจะเป็น *FGFR* gene หรือยีนอื่นๆ ซึ่งขณะนี้ประเทศไทยสามารถตรวจได้บางยีนเท่านั้น ในกรณีที่เป็น Isolated metopic และ sagittal synostosis ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจ molecular analysis⁽²⁾

เมื่อได้มีการรวบรวมข้อมูลทางคลินิกเพียงพอแล้ว การ approach เพื่อการวินิจฉัยกลุ่มโรคที่มีรอยต่อกะโหลกปิดก่อนกำหนด มีดังต่อไปนี้

1. ควรถามตนเองว่าเราสามารถให้การวินิจฉัยจากความทรงจำที่เรียก **gestalt diagnosis** ได้หรือไม่ บางครั้งลักษณะใบหน้าในบางกลุ่มอาการสามารถบอกโรคได้ทันที โดยรู้จัก pattern recognition แต่อย่างไรก็ดีควรระวังความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นได้ ถ้าแพทย์มีความชำนาญไม่เพียงพอ ตัวอย่างเช่น ถ้าลักษณะใบหน้าเข้าได้กับ isolated craniosynostosis แต่มีภาวะปัญญาอ่อนรุนแรง ก็อาจจำเป็นต้องพิจารณาทบทวนการวินิจฉัยโรคเป็นต้น

2. เลือกลักษณะที่จำเพาะที่สุด ลักษณะดังกล่าวมักจะไม่นพบในประชากร หลังจากนั้นพยายามค้นหาลักษณะเฉพาะเพิ่มเติมอีกประมาณ 3-5 อย่าง ที่อาจเป็นกุญแจสำคัญที่จะนำไปค้นคว้าหาข้อมูลต่อในตำราหรือหนังสือ เช่น Jones Recognizable Pattern of Human Malformation หรือ Syndromes of the Head and Neck ซึ่งอาจจะใช้เวลามาก หรือใช้ computer databases เพื่อจะช่วยให้ syndrome identification ตัวอย่างเช่น London Dysmorphology Database เป็นต้น

อย่างไรก็ดีมีหลายโรคที่แม้แต่ clinical geneticist ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ ควรเข้าใจว่าแม้แต่ syndromologists ที่มีประสบการณ์มากก็ยังไม่อาจวินิจฉัยได้ทุกโรค

การรักษา

การตรวจทางภาพถ่ายรังสีดังที่กล่าวไปข้างต้น การตรวจตาอย่างละเอียดโดยจักษุแพทย์ เพื่อดูภาวะ optic disc swelling, optic atrophy, proptosis, lagophthalmos, exposure keratopathy ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในกลุ่มโรคที่มีรอยต่อกะโหลกปิดก่อนกำหนด การส่งตรวจประเมินทางเดินหายใจ การส่งตรวจการได้ยินและหูโดยเฉพาะภาวะ otitis media with effusion และการได้ยินบกพร่องพบได้บ่อยในกลุ่มนี้

การดูแลเบื้องต้นและรักษาตามอาการ เช่น การดูแลระบบหายใจ ดูแลให้ได้รับนมอย่างพอเพียงอาจโดยวิธีใส่สายยางให้อาหาร และการป้องกันการสำลัก นอกจากนี้ยังจำเป็นต้องอาศัยการดูแลจากทีมแพทย์สหสาขา ทั้งกุมารแพทย์ ศัลยแพทย์ตกแต่ง ศัลยแพทย์ระบบสมองประสาท ศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ แพทย์โสต ศอ นาสิก ลาริงซ์ นักฝึกพูด ทันตแพทย์ กุมารแพทย์พัฒนาการเด็ก และแพทย์เวชพันธุศาสตร์ ในการดูแลทารกหนึ่งราย

การพิจารณาการผ่าตัด craniotomy และ fronto-orbital advancement หรือไม่ และทำในช่วงเวลาใดขึ้นอยู่กับอาการของผู้ป่วย ตำแหน่ง suture ที่ปิดเร็ว และการมีภาวะแทรกซ้อนจาก increased intracranial pressure หรือไม่ ทั้งนี้ขึ้นกับการพิจารณาของศัลยแพทย์ระบบสมองประสาทและศัลยแพทย์ตกแต่ง โดยทั่วไปพบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม syndromic craniosynostosis มักได้รับการผ่าตัดที่เร็วกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม isolated craniosynostosis

การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ (Genetic counseling) และแนะนำเรื่องการวางแผนครอบครัว บอกอัตราการเกิดซ้ำในครรภ์ถัดไป แนะนำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด ทางเลือกของการคุมกำเนิดและการมีบุตร โดยพบว่าถ้าเป็น isolated craniosynostosis และไม่มีประวัติบุคคลอื่น ในครอบครัวมีอาการแบบผู้ป่วย อัตราการเกิดซ้ำในครรภ์ถัดไปประมาณร้อยละ 5 ในกรณีที่ เป็น isolated coronal synostosis และร้อยละ 2 ในกรณีที่ เป็น isolated synostosis ของ suture อื่น⁽²⁾ แต่ถ้าผู้ป่วยเป็น Syndromic craniosynostosis อัตราการเกิดซ้ำในครรภ์ถัดไปขึ้นกับว่าบิดาหรือมารดาเป็นโรคด้วยหรือไม่ ถ้าบิดาหรือมารดาคนใดคนหนึ่งเป็น

โรคเดียวกับผู้ป่วย อัตราการเกิดซ้ำในครรภ์ถัดไปจะเท่ากับร้อยละ 50

บทสรุป

ความพิการแต่กำเนิดของกะโหลกศีรษะพบได้บ่อย มีสาเหตุทั้งพันธุกรรมและที่ไม่ใช่พันธุกรรม การวินิจฉัยแยกโรคมีความสำคัญเพราะเกี่ยวข้องกับการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดความพิการซ้ำ การวางแผนครอบครัวที่เหมาะสม ตลอดจนการรักษาที่มีประสิทธิภาพ การดูแลผู้ป่วยที่มีความพิการแต่กำเนิดดังกล่าวจำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือของสหสาขาวิชาชีพจึงจะประสบความสำเร็จได้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Cohen MM, Gorlin RJ, Fraser FC, eds. Craniofacial disorders. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, eds. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. 3rd ed, New York: Churchill Livingstone. 1997, 1121–47.
2. Firth HV, Hurst JA. Craniosynostosis. In: Firth HV, Hurst JA, eds. Oxford desk reference clinical genetics. 1st ed Great Britain: Oxford University Press. 2005, 288-90.
3. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the head and neck. 3rd ed, New York: Oxford University Press. 1990.
4. Muenke J, Wilkie AOM. Craniosynostosis syndromes. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed, New York: Mc Graw Hill. 2000, 6117-46.
5. Wiedemann HR, Grosse KR, Dibbern H. An atlas of characteristic syndromes: a visual aid to diagnosis. Stuttgart: Wolf Medical Publications. 1985.
6. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2006.
7. Robin NH, Falk MJ, Haldeman-Englert CR. *FGFR*-related craniosynostosis syndromes. 2011 June [internet]. 2011 [cited 2011 Aug 1]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1455/>.

การวินิจฉัยก่อนคลอด (Prenatal Diagnosis)

มัทธนา กมลศิลป์

บทนำ

การวินิจฉัยก่อนคลอดเป็นวิธีการหนึ่งที่จะช่วยให้คุณแต่งงานได้ทราบว่าลูกในครรภ์มารดา มีความพิการแต่กำเนิด(โครงสร้างร่างกาย การทำหน้าที่ของอวัยวะ และเมตาบอลิซึม)หรือไม่ การวินิจฉัย ก่อนคลอดมีพัฒนาการมาตั้งแต่ปี ค.ศ.1966 โดย Mark W. Steele และ W. Roy Bregg สามารถตรวจวิเคราะห์โครโมโซมจากการเพาะเลี้ยงเซลล์น้ำคร่ำจากทารกในครรภ์ ได้ และต่อมาได้นำมาใช้ในการบริการทางการแพทย์เพื่อตรวจหาโครโมโซมในแม่สูงอายุที่มีความเสี่ยงต่อกลุ่มอาการดาวน์ นอกจากนี้การวินิจฉัยก่อนคลอดยังมีขอบเขตกว้างขวางครอบคลุมการตรวจโรคอื่นๆ อีกมากมาย นับตั้งแต่ การตรวจกรองจากเลือดมารดา การตรวจภาพทารกในครรภ์ การเจาะน้ำคร่ำ การเจาะตรวจรก และ การตรวจวินิจฉัยก่อนการฝังตัวของไข่ที่ผสมแล้ว

1. วัตถุประสงค์ของการวินิจฉัยก่อนคลอด

1. เพื่อให้คู่สามี-ภรรยา ที่มีความเสี่ยงที่จะมีบุตรพิการ ได้มีทางเลือก
2. เพื่อให้ความมั่นใจและลดความวิตกกังวลในกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยง
3. เพื่อให้คู่สามี-ภรรยาที่เสี่ยงต่อการมีบุตรผิดปกติ ได้ทราบว่าบุตรในครรภ์ผิดปกติหรือไม่เพื่อตัดสินใจเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ได้ถูกต้อง

ในพวกที่พบว่าทารกมีความผิดปกติแบบรุนแรงจนเกินกว่าที่จะแก้ไขได้ โดยมากคู่สามี-ภรรยา มักจะเลือกทางแก้ไขโดยการยุติการตั้งครรภ์ ในผู้หญิงที่คิดว่าจะไม่ตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ แต่อยากทำการวินิจฉัยก่อนคลอดเพื่อช่วยลดความวิตกกังวล หรือเพื่อเตรียมใจถ้าทารกในครรภ์เกิดความผิดปกติ ในปัจจุบันการตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ยังเป็นเรื่องที่ควรชั่งใจอยู่ เพราะมีข้อจำกัดทางกฎหมายแต่ในบางแห่งที่กฎหมายอนุญาต พบว่าสถิติจากการทำแท้งในกรณีพบทารกผิดปกติมีประมาณร้อยละ 2 ซึ่งหมายความว่าอีกร้อยละ 98 เป็นพวกที่มีทารกปกติ เมื่อยืนยันผลการตรวจเช่นนี้ให้คู่สามี-ภรรยาที่มีความเสี่ยงฟังแล้วก็จะทำให้

เกิดความสบายใจขึ้น การวินิจฉัยก่อนคลอดต้องอาศัยความร่วมมือหลายๆ ประการ จากสูติแพทย์ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพันธุศาสตร์ เพื่อร่วมกันประเมิน วินิจฉัย ให้คำปรึกษาแนะนำทาง พันธุศาสตร์และต้องอาศัยห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจทางโครโมโซม ชีวเคมีและดีเอ็นเอ

นอกจากการวินิจฉัยก่อนคลอดแล้ว ยังมีวิธีการตรวจกรองในบางโรค เช่นการตรวจหาระดับ alpha-fetoprotein ในเลือดมารดา อาจช่วยเป็นตัวกรองที่บ่งบอกความผิดปกติของโรคความพิการของหลอดประสาท (neural tube defect) หรือความผิดปกติของโครโมโซมและการตรวจโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูงช่วยบอกความพิการของอวัยวะรวมทั้งประเมินขนาดครรภ์

2. ข้อบ่งชี้ในการวินิจฉัยก่อนคลอด

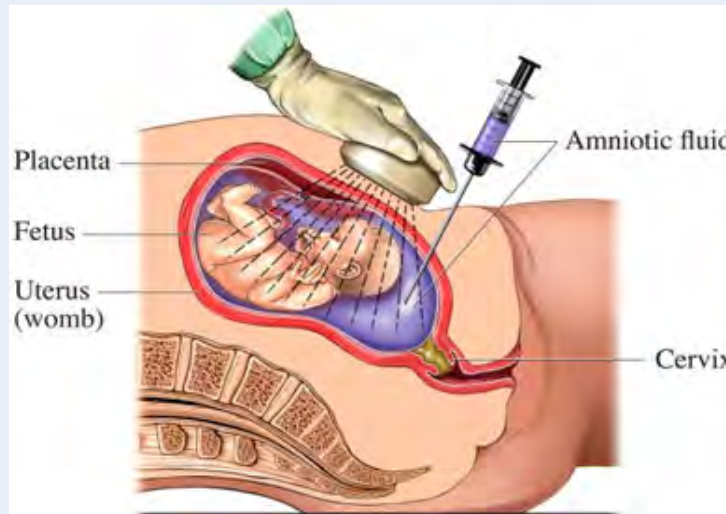
1. มารดาอายุมาก (advanced maternal age) มารดาที่อายุมากกว่า 35 ปีขึ้นไป พบอุบัติการณ์ของโครโมโซมผิดปกติสูงขึ้นชัดเจน ในบางแห่งอาจกำหนดอายุต่ำกว่านี้ แต่ไม่น้อยกว่าอายุ 30 ปี
2. เคยมีบุตรที่มีโครโมโซมผิดปกติมาก่อน แม้ตรวจพบว่าบิดา-มารดาของบุตรที่ผิดปกติ จะมีโครโมโซมปกติก็ตาม คู่แต่งงานนั้นก็ยังมีความเสี่ยงที่จะมีบุตรผิดปกติอีก
3. บิดาหรือมารดาที่มีโครงสร้างโครโมโซมผิดปกติ เช่น balanced translocation
4. มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคพันธุกรรม ซึ่งอาจตรวจวินิจฉัยเซลล์น้ำคร่ำโดยวิธีการทาง ชีวเคมี หรืออณูพันธุศาสตร์
5. มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคพันธุกรรมที่ถ่ายทอดโดยยีนบนโครโมโซม X (X-linked disorder) ซึ่งไม่สามารถตรวจหาความผิดปกติโดยเฉพาะได้ วิธีการนี้อาจใช้การตรวจ โครโมโซมเพื่อดูเพศ เพื่อดัดสินใจตั้งครรภ์ต่อถ้ามีบุตรเพศหญิง หรือตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ถ้ามีบุตรเป็นเพศชาย (ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคร้อยละ 50) ปัจจุบันโรคที่ถ่ายทอดโดยยีนบนโครโมโซม X สามารถตรวจโดยวิธีอณูพันธุศาสตร์ได้ เช่น โรค Duchenne muscular dystrophy , hemophilia A และ B ดังนั้นการวินิจฉัยก่อนคลอดจึงช่วยลดการยุติการตั้งครรภ์ทารกในโรคเหล่านี้ได้มาก
6. ในครอบครัวที่มีความเสี่ยงต่อภาวะหลอดประสาทไม่ปิด (neural tube defect)
7. ทารกในครรภ์มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคทางพันธุกรรม เช่น ธาลัสซีเมีย
8. ตรวจพบทารกในครรภ์มีความผิดปกติจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง หรือ ทำfetal echocardiogram หรือ MRI

3. สิ่งที่ต้องปฏิบัติก่อนทำการวินิจฉัยก่อนคลอด

คู่แต่งงานที่จะทำการวินิจฉัยก่อนคลอดหรือได้รับคำแนะนำให้ทำการวินิจฉัยก่อนคลอด มีความจำเป็นต้องได้รับทราบข้อมูล เพื่อให้เขาเข้าใจเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคในบุตรที่เขาวางแผนจะตั้งครรภ์ เข้าใจเกี่ยวกับโรคพันธุกรรมที่จะตรวจ เข้าใจขั้นตอน เวลาที่เหมาะสม การตรวจนั้นมีความยากง่ายในการแปลผลอย่างไร และถ้าผลของการตรวจพบว่าผิดปกติ คู่แต่งงานนั้นจะพิจารณายุติการตั้งครรภ์หรือไม่ มีเวลาเท่าไรที่ใช้ในการตัดสินใจ เมื่อเขาเข้าใจข้อมูลทั้งหมดโดยถ่องแท้แล้วเขาจะตัดสินใจเช่นยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร หรือปฏิเสธที่จะทำก็สุดแล้วแต่คู่สามี-ภรรยาต่อไป

4. วิธีการตรวจหาความผิดปกติของทารกในครรภ์

1. วิธีการตรวจกรองในมารดา
2. วิธีการนำเซลล์หรือเนื้อเยื่อจากทารกมาตรวจ
3. การตรวจรูปร่างของทารกโดยใช้เครื่องเสียงความถี่สูง (ultrasonography) เอกซเรย์ ส่องกล้องตรวจ
4. วิธีการนำเซลล์หรือน้ำคร่ำมาตรวจทางห้องปฏิบัติการ : โครโมโซม ชีวเคมี อนุพันธุศาสตร์



ภาพที่ 1 การเจาะน้ำคร่ำเพื่อตรวจเซลล์หาความผิดปกติทางพันธุกรรมหรือตรวจทางชีวเคมี

(ภาพจาก: www.modernmedicalguide.com/amniocentesis/)

5. วิธีการตรวจกรองในมารดา

เป็นวิธีการขั้นต้นที่ช่วยบ่งบอกว่าหญิงตั้งครรภ์คนใด มีความเสี่ยงต่อความผิดปกติของทารกในครรภ์หรือไม่ การตรวจที่นิยมทำกันมากคือ maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) อันเนื่องจาก alpha-fetoprotein (AFP) ซึ่งสร้างจากตับของทารกผ่านรกเข้ามาในกระแสโลหิตของมารดา ซึ่งจะมีค่าสูงสุดที่อายุครรภ์ 14 สัปดาห์แล้วค่อยๆ ลดลงหลัง 30 สัปดาห์¹ ถ้าค่าสูงเกินมาตรฐานจะช่วยบ่งบอกถึงภาวะหลอดประสาทไม่ปิด (neural tube defect) ผนังหน้าท้องไม่ปิด หรือ ความพิการอื่นๆ ที่เกี่ยวกับระบบห่อหุ้มร่างกาย (integument system) ถ้าระดับต่ำมีแนวโน้มที่ทารกในครรภ์จะมีความผิดปกติของโครโมโซม เช่น trisomy 21 trisomy 18 การตรวจอื่นๆ เช่น unconjugated estriol (ที่สร้างจากตัวทารกและรก) จะมีค่าต่ำกว่าค่ามาตรฐานในมารดาที่มีบุตรในครรภ์เป็นโรคกลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome) แต่ถ้ามารดาสูบบุหรี่หรืออายุครรภ์จริงต่ำกว่าที่ประเมินก็จะพบระดับต่ำได้เช่นกัน ส่วนระดับ β -hCG (ที่สร้างจากรก) จะมีค่าสูงกว่ามาตรฐานในมารดาที่มีบุตรในครรภ์เป็นโรคกลุ่มอาการดาวน์

การตรวจกรองในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ (สัปดาห์ที่ 11-13 ของการตั้งครรภ์) ประกอบด้วยการตรวจ fetal nuchal translucency การตรวจ PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A) และ β -hCG ร่วมกับอายุมารดา จะช่วยบอกความเสี่ยงของทารกที่เป็น trisomy 21 ได้ร้อยละ 90 และ trisomy 18 ได้ร้อยละ 90-95³

การตรวจกรองในไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ (สัปดาห์ที่ 15-20ของการตั้งครรภ์) ใช้การตรวจเลือดมารดาเพื่อหาระดับของ alpha fetoprotein, unconjugated estriol และ β -hCG เรียกว่า Triple test และถ้ารวม Inhibin A (ฮอร์โมนที่ยับยั้งการหลั่ง FSH) ด้วย เรียกว่า Quadruple test เพื่อตรวจกรองกลุ่มอาการดาวน์และความผิดปกติของโครโมโซม ถ้าผลการตรวจกรองเป็นบวกจะสัมพันธ์กับอัตราการตรวจพบความผิดปกติของโครโมโซมประมาณร้อยละ 80³ และภาวะหลอดประสาทไม่ปิด ร้อยละ 85 อย่างไรก็ตามเมื่อการตรวจกรองแสดงค่าผิดปกติ จะต้องตรวจคลื่นเสียงทารกในครรภ์ว่าเป็นการตั้งครรภ์แฝดหรือไม่ หรือ อายุครรภ์ถูกต้องหรือไม่ แม้อายุครรภ์ถูกต้อง ก็พบว่ามีผลบวกลวงร้อยละ 5 ซึ่งจะต้องตรวจยืนยันโดยการเจาะน้ำคร่ำต่อไป²

6. วิธีการนำเซลล์หรือเนื้อเยื่อจากทารกมาตรวจ

6.1 การเจาะเซลล์น้ำคร่ำมาตรวจ (amniocentesis) เป็นการเจาะโดยใช้กระบอกฉีดยาขนาดใหญ่และเข็มยาวเจาะผ่านผนังหน้าท้อง โดยมีการตรวจด้วยเครื่องเสียงความถี่สูงเป็นตัวสร้างภาพเพื่อบอกทิศทางในการเจาะ (ภาพที่ 1) การตรวจสามารถทำได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 14-20 สัปดาห์หรืออาจทำได้เร็วกว่านั้น (12 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์เป็นต้นไป) ถ้ามีเครื่องกรองเซลล์น้ำคร่ำและสามารถใส่น้ำคร่ำกลับคืนสู่ครรภ์ได้ เพื่อไม่ให้มีผลกระทบต่ออาการเจริญของปอดของทารกในครรภ์ การดูดเอาน้ำคร่ำมาตรวจใช้ปริมาณประมาณ 20-30 มิลลิลิตรสามารถดูดเอาน้ำคร่ำในครรภ์ซึ่งมีเซลล์จากทารกหลุดลอยอยู่ (เป็น เซลล์ trophoblast ร้อยละ 70 epithelial cell ร้อยละ 20 และ fibroblast ร้อยละ 10) แล้วนำไปปั่นจะได้ เซลล์มาเพาะเลี้ยงเพื่อตรวจโครโมโซม เพื่อสกัดเอา DNA มาวิเคราะห์ เพื่อนำเซลล์น้ำคร่ำมาตรวจหาความบกพร่องของเอนไซม์ หรือนำน้ำคร่ำไปตรวจหาระดับ alpha-fetoprotein , acetylcholinesterase (AChE) ซึ่งปริมาณสารทั้ง 2 จะมีค่าสูงกว่าค่ามาตรฐานในกรณีทารกเป็นโรคหลอดประสาทไม่ปิด



ภาพที่ 2 แสดงการเจาะ fetoscope เพื่อนำเนื้อเยื่อทารกมาตรวจหาความผิดปกติ
(ภาพจาก: www.bwhct.nhs.uk.../fmc-procedures/fmc-tts.htm)

(neural tube defect) และค่า alpha-fetoproteinจะสูงในกรณีผนังหน้าท้องไม่ปิด (abdominal wall defect) ผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้เช่น การแท้งพบน้อยกว่าร้อยละ 1 การติดเชื้อจากการเจาะ และทารก

ได้รับอันตรายจากการเจาะ มีน้อยมากในมือของแพทย์ผู้ชำนาญ

6.2 การเจาะรก (chorionic villus sampling) เป็นการเจาะเอาเนื้อเยื่อ trophoblast จากบริเวณ villi ของ chorion โดยเจาะผ่านทางผนังหน้าท้อง (transabdomen) หรือผ่านทางปากมดลูก (trans-cervix) ซึ่งสามารถตรวจได้เร็วขึ้นกว่าวิธีที่ 1 คือ ตั้งแต่อายุครรภ์ 9-12 สัปดาห์ แต่มีข้อเสียคือ เสี่ยงต่อการแท้งสูงขึ้นกว่าวิธีที่ 1 ลักษณะของโครโมโซมอาจยากต่อการวิเคราะห์ และต้องอาศัยผู้ที่มีความชำนาญสูงจึงจะได้ผลลัพธ์ที่ดี

6.3 การเจาะเส้นเลือดจากสายสะดือ (cordocentesis) เป็นวิธีการเจาะเส้นเลือดโดยตรงจากสายสะดือ โดยอาศัยการดูจากภาพที่ใช้เครื่องเสียงความถี่สูง มักทำหลังอายุครรภ์ 18 สัปดาห์ เลือดที่ได้สามารถนำมาเพาะเลี้ยงเพื่อตรวจโครโมโซม ตรวจทางโลหิตวิทยาหรือนำเลือดมาตรวจทางชีวเคมี อาจทำหลังจากการเจาะรกเพื่อตรวจโครโมโซมแล้วได้ผลล้มเหลวจึงเจาะเลือดจากสายสะดืออีกที หรือ อาจทำเพื่อการให้เลือด (blood transfusion) ในกรณีทารกในครรภ์มีภาวะ hydrop fetalis แต่วิธีการนี้มีความเสี่ยงต่อการสูญเสียทารกถึงร้อยละ 2³

6.4 การตรวจเซลล์ของทารกในครรภ์จากเลือดของมารดา (fetal cell in maternal circulation) เซลล์ของทารกในครรภ์มีการผ่านรกเข้าสู่กระแสโลหิตของมารดาได้ ดังนั้นการตรวจเซลล์และคัดแยก สามารถนำเซลล์มาตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น การตรวจแบบ Fluorescence in situ hybridization (FISH) เพื่อหาความผิดปกติของโครโมโซมแบบ aneuploidy เช่น trisomy หรือ monosomy และสามารถนำมาตรวจยีนเช่น โรคธาลัสซีเมียได้ แต่ปัญหาคือการค้นหาเซลล์ของทารกที่มีจำนวนน้อย และอาจมีปริมาณไม่มากพอที่จะนำไปตรวจ

6.5 การตรวจเซลล์ทารกก่อนการฝังตัวในครรภ์มารดา (preimplantation genetic diagnosis) เป็นการตรวจวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรม ในตัวอ่อนที่เกิดจากการทำผสมเทียมในวันที่ 6 หลังปฏิสนธิ ระยะนี้ตัวอ่อนพัฒนาไปจนมีเซลล์ 8 เซลล์ เลือกเอาเซลล์มา 1 เซลล์มาตรวจโครโมโซมหรือยีน เซลล์ที่เหลืออยู่อีก 7 เซลล์สามารถใส่กลับเข้าไปในโพรงมดลูกโดยไม่พบว่าทำให้เกิดความผิดปกติในการพัฒนาการไปเป็นทารก ส่วนใหญ่เมื่อนำเซลล์ที่ได้มาเพื่อสกัด DNA แล้วจะใช้วิธีการ PCR เพื่อการตรวจหาความผิดปกติของพันธุกรรมในโรคที่ถ่ายทอดโดยยีนเดี่ยว (single gene disorder) หรือใช้วิธี Fluorescence in situ hybridization (FISH) เพื่อหาความผิดปกติของโครโมโซม หรือใช้ตรวจเพศ

7. การตรวจดูรูปร่างของทารก

7.1 ตรวจโดยเครื่องเสียงความถี่สูง (ultrasonography) เป็นเครื่องมือที่สำคัญ ในการทำวินิจฉัยก่อนคลอด เพราะนอกจากช่วยสร้างภาพให้เห็นลักษณะรูปร่างภายนอกและอวัยวะภายในของตัวทารกแล้ว ยังสามารถใช้ประกอบกับวิธีการวินิจฉัยก่อนคลอดวิธีอื่น เพื่อเป็นตัวชี้้นำในการตรวจด้วย ใช้ในการวัดขนาดของอวัยวะต่างๆในทารกเพื่อประเมินอายุครรภ์ ความผิดปกติของอวัยวะ ดูลักษณะเพศ ข้อดีคือเป็นวิธีการตรวจที่ไม่รบกวนมารดาและทารก (non-invasive) สามารถตรวจได้ในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ บางสถาบันใช้วิธีนี้เป็นการตรวจกรองหญิงมีครรภ์ทุกราย

การตรวจคัดกรองทารกในครรภ์โดยสูติแพทย์ มีดังนี้

1.1 ในไตรมาสแรก วัดอายุครรภ์โดยการวัดความยาวทารกจากศีรษะถึงก้น (Crown Rump Length : CRL) และดูความหนาของผิวหนังบริเวณคอของทารก (nuchal translucency :NT) รวมถึงตรวจหากระดูก

ก้างจมูก (nasal bone)

1.2 ในไตรมาสที่สอง วัดส่วนต่างๆของทารกเทียบกับค่ามาตรฐาน ได้แก่ ความกว้างของกะโหลกศีรษะ (biparietal diameter :BPD) เส้นรอบวงของศีรษะ (head circumference :HC) เส้นรอบท้อง (abdominal circumference : AD) และความยาวกระดูกต้นขา (femur length :FL)

1.3 การตรวจไตรมาสที่สาม เป็นการตรวจวัดอายุครรภ์เหมือนไตรมาสที่สอง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อติดตามการเจริญเติบโตของทารก ประเมินน้ำหนักทารก ท่าของทารก ดูรก รวมถึงการเปลี่ยนแปลงความผิดปกติที่ตรวจพบในไตรมาสแรกๆ

ปัจจุบันมีการตรวจโดยเครื่องเสียงความถี่สูงที่ทำให้เห็นทารกสามมิติ จึงเห็นรายละเอียดทั้งความพิการมากและน้อยได้ในทุกไตรมาสของการตั้งครรภ์ โดยเฉพาะหัวใจและโครงสร้างร่างกาย³

7.2 ตรวจโดยการเอกซเรย์ ปัจจุบันมักใช้กันน้อยลงเพราะมีการตรวจโดยเครื่องเสียงความถี่สูงมาแทนที่การเอกซเรย์ทารกในครรภ์มีประโยชน์ในการวินิจฉัยความผิดปกติของกระดูก (skeletal anomalies) การทำ amniography โดยใช้สีที่ละลายน้ำได้ฉีดเข้า amniotic cavity จะทำให้เห็นลักษณะรูปร่างทารก และทารกจะกลืนสารที่ฉีดเข้าทางเดินอาหาร ซึ่งจะเห็นรูปร่างทางเดินอาหารด้วย ปัจจุบันไม่นิยมใช้เพราะทำให้ทารกต้องถูกรังสีเอกซเรย์

7.3 การส่องกล้องดูทารก (fetoscopy) เป็นการดูทารกโดยตรง สามารถเจาะเลือดจากเส้นเลือดที่สายสะดือ สามารถถ่ายเปลี่ยนเลือดจากเลือดในสายสะดือ ตัดผิวหนังมาตรวจ (skin biopsy) และตัดเนื้อตับมาตรวจ (fetal liver biopsy) กล้องส่องจะเป็นท่อแข็ง (rigid endoscope) มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง1.7ม.ม. มีแหล่งกำเนิดแสงและมีเลนส์ที่ปรับได้ในตัวเอง สามารถมองเห็นได้เป็นมุมกว้าง 55 หรือ 70 องศา มีกำลังขยายและปรับระยะภาพได้ กล้องจะสอดใส่ผ่านท่อนูปรองรับขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 2.7-3 ม.ม. บางแบบจะสามารถแยกช่องเพื่อเจาะเลือดจากสายสะดือเปลี่ยนถ่ายเลือดหรือเจาะ (biopsy) การตรวจโดยวิธีนี้ควรทำระหว่างอายุครรภ์ 17-20 สัปดาห์ โดยตรวจด้วยเครื่องเสียงความถี่สูง ก่อนเพื่อหาตำแหน่งรกและสายสะดือ เพื่อดูท่าเด็กในครรภ์และหาตำแหน่งที่จะสอดกล้อง

โรคที่ตรวจได้โดยเครื่องเสียงความถี่สูงในระยะไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์⁴**Hydrops**

Oligohydramnios

Polyhydramnios

Face and neck

Brachial cleft cyst

Cleft lip/palate

Cystic hygroma

Hypotelorism

Micrognathia

Central nervous system

Anencephaly

Encephalocele

Holoprosencephaly

Hydranencephaly

Hydrocephalus

Lipomeningocele

Meningomyelocele

Microcephaly

Chest

Congenital heart disease

Cystic adenomatoid syndrome

Malformation of the lung

Diaphragmatic hernia

Pleural effusion

Pulmonary hypoplasia

Small thoracic cavity

Abdomen / GI

Duodenal atresia

Esophageal atresia

Omphalocele

Renal / GU

Cystic kidneys

Renal agenesis

Hydronephrosis

Skeletal anomalies

Adactyly

Ectrodactyly

Fracture

Limb reduction

Skeletal dysplasia

Achondrogenesis

Achondroplasia

Asphyxiating thoracic dysplasia

Atelosteogenesis

Campomelic dysplasia

Chondroectodermal dysplasia

Diastrophic dysplasia

Dyssegmental dysplasia

Hypophosphatasia, infantile type

Kyphomelic dysplasia

Melnick-Needles syndrome

Osteogenesis imperfecta

Roberts syndrome

Schneckenbecken dysplasia

Short-rib polydactyly type I,II

Spondyloepiphyseal dysplasia

Thanatophoric dysplasia

Thrombocytopenia-Absent-Radius

โรคที่ตรวจโดยการเจาะเลือดจากสายสะดือ

Coagulation disorders

Fetal infection

Hemoglobinopathies & Thalassemia

Immunological disorders

Metabolic disorders

- Galactosemia
- Homocystinuria
- Mucopolysaccharidoses
- Metachromatic leucodystrophy
- Tay-Sachs disease

Chromosome abnormalities

Fragile -X syndrome

วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. เซลล์พันธุศาสตร์ (cytogenetics) เมื่อได้เซลล์จากน้ำคร่ำจากรกหรือจากเลือดในสายสะดือ ก็จะนำมาเพาะเลี้ยง และกระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัวเพื่อตรวจโครโมโซมในระยะ metaphase หรือ prometaphase ข้อบ่งชี้ในการตรวจคือมารดาสูงอายุ (มากกว่า 35 ปีขึ้นไป) บิดา-มารดา เป็นพาหะของความผิดปกติของโครโมโซมแบบสมดูล หรือตรวจพบความพิการในทารก เช่น cystic hygroma, limb abnormality, omphalocele, hydrocephalus, duodenal stenosis, malformation of face ปัญหาที่อาจพบได้คือ mosaicism ซึ่งทารกมีประชากรของเซลล์มากกว่า 1 กลุ่ม ในกรณีเช่นนี้มักสับสนกับ pseudomosaicism ซึ่งจะต้องทำการตรวจซ้ำอีกครั้งหลังทารกคลอดแล้ว มีเซลล์จากมารดาปน พบได้ในการเจาะรก (CVS) อาจพบโครโมโซม เป็น mosaicism ของเพศชายและเพศหญิง ซึ่งจะต้องเจาะน้ำคร่ำเพื่อตรวจโครโมโซมซ้ำ

การเพาะเลี้ยงเซลล์ล้มเหลว (culture failure) ในการทำ CVS ถ้าล้มเหลวยังพอมีเวลาที่จะเจาะเซลล์น้ำคร่ำซ้ำได้ แต่ถ้าวัดการเจาะเซลล์น้ำคร่ำล้มเหลวแล้วจะไม่มีเวลาในการตรวจซ้ำ นอกจากเจาะเลือดจากสายสะดือมาเพาะเลี้ยงเซลล์แทน

2. การตรวจทางชีวเคมีสำหรับโรคทางเมตาบอลิก ปัจจุบันในต่างประเทศสามารถตรวจหาความบกพร่องทางเมตาบอลิก ได้มากกว่า 100 โรค จาก CVS หรือเซลล์น้ำคร่ำ ตัวอย่างเช่น

ความผิดปกติเกี่ยวกับคาร์โบไฮเดรต : galactosemia, glycogen storage

ความผิดปกติเกี่ยวกับกรดอะมิโน : citrullinemia, maple syrup urine disease

ความผิดปกติเกี่ยวกับกรดอินทรีย์ : methylmalonic acidemia

ความผิดปกติเกี่ยวกับ purine และ pyrimidine : adenosine deaminase deficiency

ความผิดปกติของไลโซโซม : Tay-Sachs disease

ความบกพร่องของฮอร์โมน : steroid sulfatase deficiency

ความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน : hypophosphatasia

3. การวิเคราะห์ยีน (DNA analysis) โรคหลายโรคสามารถวิเคราะห์ยีนได้โดยการตรวจยีนที่ผ่าเหล่าโดยตรง ซึ่งปัจจุบันมีความก้าวหน้าอย่างมาก มีการค้นพบวิธีใหม่ๆ เพิ่มขึ้นทุกปี ตัวอย่างเช่น

Duchenne muscular dystrophy ใช้การตรวจโดยวิธี Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) หรือ Multiplex PCR เพื่อหาลักษณะของยีนที่ขาดหายไป ⁵

Thalassemia , hemoglobinopathies ใช้การตรวจโดยวิธี PCR หรือ Reverse dot-blot hybridization (แล้วยัดชนิด) และจะมีการนำวิธี Real-time PCR มาใช้

Cystic fibrosis ใช้การตรวจ DNA เพื่อหาลักษณะยีนที่กลายพันธุ์

Hemophilia A ใช้การตรวจ DNA โดยวิธี Multiplex long distance PCR(LD-PCR) และ denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC) ⁶

Phenylketonuria ใช้การตรวจ DNA โดยวิธี PCR และ DNA Sequencing

โดยสรุปการทำวินิจฉัยก่อนคลอดควรจะต้องมีการให้คำแนะนำทางพันธุศาสตร์โดยแพทย์ก่อนโดยกุมารแพทย์ อายุรแพทย์ แพทย์สาขาพันธุศาสตร์หรือสูติแพทย์ เป็นต้น เพื่อค้นหาความเสี่ยงของครอบครัวที่กำลังจะแต่งงาน กำลังจะมีครรภ์ หรือตั้งครรภ์ในระยะต้น (ต้องไม่เกิน 20 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์) และให้คำแนะนำแก่ครอบครัวนั้นเพื่อมีโอกาสวางแผนสำหรับการมีบุตรตามความประสงค์ของครอบครัว (ไม่ว่าจะเป็นบุตรที่ปกติหรือผิดปกติก็ตาม) รวมทั้งครอบครัวจะต้องยอมรับความเสี่ยงจากภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการที่อาจมีได้ในระดับต่ำ (ในมือของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ) มีการวางแผนล่วงหน้าสำหรับผลการตรวจเมื่อทราบว่าบุตรในครรภ์ผิดปกติ และที่สำคัญคือวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะต้องมีความแม่นยำสูงและทำได้รวดเร็ว เมื่อทราบผลการตรวจแล้วสูติแพทย์จะต้องแจ้งผลการตรวจให้แก่ครอบครัวทราบอีกที ในกรณีที่ครอบครัวตัดสินใจว่าหากบุตรผิดปกติก็ไม่ทำอะไร ก็มักจะไม่มีผลจำเป็นต้องทำการวินิจฉัยก่อนคลอดเลย

เอกสารอ้างอิง

1. Birth defects and prenatal diagnosis. In: Sadler TW. Langman's medical embryology. 11 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010; 113-24.
2. Prenatal Genetic Evaluation. In Schaaf CP, Zschocke J, Potocki L. Human Genetics: from molecules to medicine. Philadelphia: Wolters. Kluwer / Lippincott Williams & Wikins Health; c 2012 ; 167-172
3. นิวัฒน์ อรัญญาเกษมสุข. Prenatal diagnosis. ใน: มัทธนา กมลศิลป์, บรรณาธิการ. เวชพันธุศาสตร์พื้นฐาน. กรุงเทพฯ: นำอักษรการพิมพ์, 2553; 106-19.
4. Shulman LP, Elias S. Techniques for prenatal diagnosis. In: Rimoin DL Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. 5 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/ Elsevier: 2007; 679-702.
5. Murugan S, Chandramohan A, Lakshmi BR. Use of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene mutation analysis. Indian J Med Res, 2010; 132:303-11.
6. Lin SY, Su YN, Hung CC, Tsay W, Chiou SS, Chang CT, et al. Mutation spectrum of 122 hemophilia A families from Taiwanese population by LD-PCR, DHPLC, multiplex PCR and evaluating the clinical application of HRM. BMC Med Genet, 2008; 9: 53.

Genetic Aspects of Growth Failure

17

อัจฉรา เสถียรกิจการชัย

Growth failure หมายถึง การเจริญเติบโตหรืออัตราการเจริญเติบโตที่ช้าหรือน้อยกว่าปกติ อาจเป็นไปในแง่น้ำหนักหรือในแง่ส่วนสูง หรือทั้ง 2 กรณี ซึ่งในบทความนี้จะเน้นและกล่าวถึงเรื่อง failure to thrive และ short stature เป็นหลัก

1. **Failure to thrive (FTT)** หมายถึง ภาวะการเจริญเติบโตที่น้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 3 หรือที่ 5 หรือมีการเปลี่ยนแปลงของการเจริญเติบโตที่มีการลดลงของเปอร์เซ็นต์ไทล์หลักมากกว่า 2 ช่วง (2 major percentile lines) เช่นจากเดิมที่เคยอยู่เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 75 ลดลงมาเป็นที่ 25 ในช่วงระยะเวลาหนึ่ง

2. **Short stature (ภาวะเตี้ย)** หมายถึง ภาวะที่ความสูงน้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 3 หรือ น้อยกว่า -2 standard deviation ของกราฟการเจริญเติบโตมาตรฐานเมื่อเทียบกับเด็กที่มีอายุเท่ากันและเพศเดียวกันในประเทศนั้นๆ

ข้อควรจำในการประเมินหาสาเหตุของภาวะ growth failure ในทางปฏิบัตินั้น ควรแยกว่าเด็กมีปัญหาที่น้ำหนักตกเกณฑ์ หรือปัญหาที่ส่วนสูงตกเกณฑ์เป็นเรื่องเด่น

- ถ้าเด็กมีน้ำหนักตกเกณฑ์เป็นเรื่องเด่น โดยที่อาจมีหรือไม่มีส่วนสูงตกเกณฑ์ สาเหตุมักมาจาก malnutrition และจากภาวะการเจ็บป่วยที่ทำให้ร่างกายต้องการพลังงานมากขึ้นกว่าปกติหรือทำให้ร่างกายรับพลังงานจากอาหารไม่พอเพียง จึงทำให้ร่างกายต้องสลายไขมันสะสมและโปรตีนจากกล้ามเนื้อมาใช้เป็นพลังงาน จนทำให้น้ำหนักโดยรวมตกเกณฑ์ก่อน ถ้าภาวะความเจ็บป่วยหรือ malnutrition นั้นๆ ยังไม่ได้รับการแก้ไขจะส่งผลให้ส่วนสูงตกเกณฑ์ตามมาได้

- ถ้าเด็กมีส่วนสูงตกเกณฑ์เป็นเรื่องเด่น โดยที่น้ำหนักยังปกติหรือใกล้เคียงปกติ การ approach จะเป็นไปตามแนวทางของแผนภูมิที่ 2 คือในด้าน short stature ซึ่งสาเหตุมักไม่ใช่เรื่องของ malnutrition เนื่องจากภาวะ malnutrition นั้นจะทำให้น้ำหนักตกเกณฑ์เด่นและดำเนินมาก่อนที่ความสูงจะตกเกณฑ์ โดยทั่วไปในการเจริญเติบโตของมนุษย์นั้นอาศัยทั้งปัจจัยภายในร่างกาย ประกอบด้วย

- internal cues ได้แก่ genotype (พันธุกรรม) ที่ได้รับจากบิดาและมารดา

- internal signaling system ได้แก่ hormones และ growth factors ต่างๆ
- internal organ functions ได้แก่ การมีอวัยวะในร่างกายที่สมบูรณ์ทำหน้าที่ได้อย่าง ปกติ และปัจจัยภายนอก ได้แก่
- nutrition ได้แก่ การได้รับสารอาหารโภชนาการที่พอเพียง
- environmental factors ได้แก่ การเลี้ยงดู การเอาใจใส่ให้ความรักแก่เด็ก

ซึ่งในแง่ของฮอร์โมนที่ผลต่อการเจริญเติบโตนั้น ถ้าเป็นช่วงที่เป็นทารกในครรภ์จะอาศัย insulin-like growth factor 1&2 (IGF-1 และ IGF-2) ส่วนการเจริญเติบโตของทารกหลังเกิดนั้นอาศัย growth hormone และ thyroid hormone รวมถึง sex hormone ถ้าเข้าสู่ช่วงวัยรุ่น ดังนั้นถ้ามีปัญหาที่กระทบต่อปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งที่กล่าวมา จะส่งผลเสียต่อการเจริญเติบโตของเด็กได้

FAILURE TO THRIVE (FTT)¹⁻⁴

Failure to thrive เป็นการบ่งบอกถึงอาการที่ตรวจพบ (symptom) ไม่ใช่การวินิจฉัยโรค (diagnosis) และยังไม่ได้อธิบายถึงสาเหตุของปัญหาแต่อย่างใด กุมารแพทย์จำเป็นต้องมีความรู้และสามารถทำการสืบค้นหาสาเหตุของ FTT โดยการซักประวัติ ตรวจร่างกายเบื้องต้นได้ โดยทั่วไปสามารถแบ่ง FTT เป็น 2 กลุ่มหลัก ได้แก่ (แผนภูมิที่ 1)

1. Organic failure to thrive ได้แก่ผู้ป่วยที่มีโรคหรือความผิดปกติทางร่างกายที่ชัดเจน ได้แก่ โรคทางระบบทางเดินอาหาร ไต หัวใจ ปอด หรือมีภาวะความผิดปกติทางสมอง รวมถึงระบบอื่น ๆ เป็นต้น ซึ่งสาเหตุเริ่มต้นที่ทำให้มีความผิดปกติทางกายนั้น อาจเป็นได้จาก

1.1 Genetic causes (ความผิดปกติทางพันธุกรรม) ได้แก่

- ความผิดปกติของโครโมโซม เช่น trisomy 18
- ความผิดปกติของยีนเดี่ยว เช่น Cornelia de Lange syndrome, Inborn errors of metabolism,

Cardiofaciocutaneous syndrome (CFC)

- ความผิดปกติแบบหลายปัจจัย (multifactorial inheritance) ได้แก่ ทารกที่มีความผิดปกติเพียงอย่างเดียวในร่างกาย เช่น isolated congenital heart disease

- ความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบอื่นๆ เช่น Russell-Silver syndrome, Prader-Willi syndrome

นอกจากนี้ในกลุ่มโรคพันธุกรรมที่มีปัญหา FTT นั้นยังสามารถแยกได้ว่าเป็นกลุ่ม prenatal onset หรือ postnatal onset growth deficiency⁴ ตัวอย่างเช่น Russell-Silver syndrome ควรต้องมีน้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่าเกณฑ์เสมอ ในขณะที่ผู้ป่วย inborn errors of metabolism จะมีน้ำหนักแรกเกิดที่ปกติ เป็นต้น

1.2 Non-genetic causes ได้แก่

- โรคติดเชื้อ ได้แก่ การติดเชื้อในทางเดินอาหารเรื้อรัง การติดเชื้อฉวยโรค การติดเชื้อขณะอยู่ในครรภ์มารดา (TORCH infection)

- มารดาได้รับสารก่อวิรูปขณะตั้งครรภ์ ทำให้ทารกในครรภ์มีการเจริญเติบโตผิดปกติ เช่น fetal alcohol syndrome

2. Non-organic or psychosocial failure to thrive เป็นกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุชัดเจน มักพบในเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปี และตรวจไม่พบสาเหตุที่ชัดเจนทาง medical condition ที่มีผลต่อการเจริญเติบโตที่ผิดปกติ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะมีปัญหาการรับประทานอาหารไม่พอเพียง ไม่ว่าจะจากการถูกทอดทิ้ง หรือจากภาวะเศรษฐกิจที่ไม่ดี หรือครอบครัวที่แตกแยก

SHORT STATURE

หมายถึง ความสูงที่น้อยกว่าความสูงเฉลี่ยของ standard growth chart คือน้อยกว่า -2 SD หรือต่ำกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 3 ของกราฟการเจริญเติบโตมาตรฐานเมื่อเทียบกับเด็กที่มีอายุเท่ากันและเพศเดียวกัน แต่ในบางครั้งเด็กที่มีความสูงน้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 10 ในขณะที่ความสูงของพ่อแม่สูงกว่าเกณฑ์เฉลี่ยของประชากรนั้นๆ ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่เห็นว่าเด็กกลุ่มนี้เข้าข่าย short stature เช่นกัน โดยอาศัยหลักการคำนวณ midparental height (MPH) เมื่อพบว่าความสูงของเด็กอยู่นอกเกณฑ์ความสูง MPH กรณีนี้ที่พิจารณาว่าเข้าข่าย short stature ได้เช่นกัน

นอกจากนี้แนวทางการ approach ภาวะ short stature นี้ยังสามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่ม ดังแผนภูมิที่ 2

- กลุ่มที่มี proportionate short stature ซึ่งตรวจร่างกายอาจมีหรือไม่มี dysmorphic features ก็ได้
- กลุ่มที่มี disproportionate short stature ซึ่งได้แก่ โรคกระดูกพันธุกรรม (skeletal dysplasia)

และ metabolic bone diseases คนไข้ในกลุ่มนี้ยังสามารถแบ่งย่อยได้เป็นกลุ่มที่มี short limb (แขนและขาสั้น) หรือ short trunk (ช่วงตัวสั้น)

สาเหตุและการแบ่งกลุ่มของ short stature มีดังนี้⁴ (แผนภูมิที่ 2)

1. Non pathological short stature พบได้สูงถึงร้อยละ 75 ของผู้ป่วยเด็กที่มี short stature ได้แก่

- familial short stature (FSS)
- constitutional delayed growth and puberty (CDGP)

2. Pathological short stature

2.1 Genetic causes

2.1.1 ความผิดปกติของโครโมโซม พบได้ร้อยละ 5 ของผู้ป่วยเด็กที่มี short stature เช่น

- Turner syndrome (45,X)

2.2.2 ความผิดปกติของยีนเดี่ยว

- Skeletal dysplasia พบได้ร้อยละ 1 ของผู้ป่วยเด็กที่มี short stature เช่น Achondroplasia, spondyloepiphyseal dysplasia ซึ่งคนไข้กลุ่มนี้มักเป็น disproportionate short stature

- Mucopolysaccharidosis

- Noonan syndrome

2.2 Non-genetic causes

- Panhypopituitarism
- Congenital hypothyroidism
- Growth hormone deficiency

กลุ่มที่มีสาเหตุจากพันธุกรรม มักมีลักษณะเฉพาะในแต่ละโรคที่ตรวจพบได้ ตัวอย่างโรคที่พบบ่อย ได้แก่ Turner syndrome และ skeletal dysplasia

Turner syndrome⁽⁴⁻⁷⁾

อุบัติการณ์พบได้ประมาณ 1:2,000-5,000 ของทารกเพศหญิงเกิดมีชีวิต ส่วนใหญ่ของทารกในครรภ์มักแท้งไปเองได้สูงถึงร้อยละ 99 โครโมโซมที่ผิดปกติพบเป็นชนิด 45,X ประมาณร้อยละ 50-60 ที่เหลือพบเป็นความผิดปกติแบบอื่นๆ เช่น mosaic 45,X/46,XX หรือ 45,X/46,XY เป็นต้น การหายไปบางส่วนหรือทั้งแท่งของโครโมโซม X นั้นทำให้ growth gene ที่เรียกว่า SHOX gene หายไปด้วยจึงทำให้เกิดตัวเตี้ยในกลุ่มโรคนี้

ลักษณะของเด็กที่เป็น Turner syndrome มีได้หลากหลายมากตั้งแต่ผิดปกติอย่างชัดเจนตั้งแต่หลังคลอดไปจนถึงดูเหมือนเด็กผู้หญิงปกติแล้วมาพบแพทย์ด้วยเรื่อง delayed puberty ลักษณะภายนอกที่สำคัญ ได้แก่ webbed neck, lymphedema at dorsum of hands and feet, short stature, ptosis, broad-shield chest, short of 4th and 5th metacarpal and metatarsal bones, coarctation of aorta และ bicuspid aortic valve (30-50%), horseshoe kidney, delayed puberty, infertility, recurrent otitis media (60%), sensorineural hearing loss, autoimmune thyroiditis พบว่า 1/3 ของคนไข้ถูกวินิจฉัยในช่วง neonatal period อีก 1/3 ถูกวินิจฉัยในช่วงวัยเด็ก และอีก 1/3 ถูกวินิจฉัยตอนเป็นผู้ใหญ่ ที่สำคัญก็คือ เด็กที่เป็นโรคนี้อาจมาพบแพทย์ด้วยเรื่องตัวเตี้ยเพียงอย่างเดียว โดยไม่มีความผิดปกติทางร่างกายดังที่กล่าวมาข้างต้นเลยก็ได้ ในปัจจุบันจึงมีการแนะนำให้ตรวจ chromosome ในเด็กเพศหญิงที่พบว่าตัวเตี้ยเพื่อวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่มนี้ทุกราย

การดูแลรักษาคนไข้โรคนี้จะเน้นการตรวจหาความผิดปกติที่พบได้ในโรคนี้ไปตามระบบ⁽¹⁰⁾ เช่น echocardiography, ultrasound kidneys, ส่งปรึกษา endocrinologist ในแง่การรักษาด้วย estrogen replacement therapy เพื่อให้เข้า puberty, การตรวจ thyroid function test ทุกปีหลังอายุ 4 ปีเนื่องจากเกิด autoimmune thyroiditis ได้ การส่งตรวจ hearing test นอกจากนี้ในเด็กที่เป็น Turner syndrome ชนิดที่มีโครโมโซม Y อยู่ในตัว เช่น mosaic 45,X/46,XY จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด gonadoblastoma ได้ตั้งนั้นอาจต้องพิจารณาถึงประโยชน์จากการทำ gonadectomy และคุยกับบิดามารดาของเด็กต่อไป

Skeletal dysplasia

โรคกระดูกพันธุกรรมเป็นกลุ่มโรคที่วินิจฉัยแยกโรคค่อนข้างยาก คนไข้มักมาด้วยเรื่อง disproportionate short stature โดยใช้เรื่องการวัดสัดส่วน upper/ lower segment ratio เป็นเกณฑ์ในการนึกถึงภาวะนี้ คนไข้ในกลุ่มนี้ยังสามารถแบ่งย่อยได้เป็น

- กลุ่มที่มี short limb (แขนและขาสั้น) เป็นลักษณะเด่น เกิดจากความผิดปกติในการเจริญของกระดูกท่อนยาว ไม่ว่าจะเป็นที่ metaphysis หรือ epiphysis โรคในกลุ่มนี้ที่แพทย์รู้จักเป็นอย่างดี ได้แก่ achondroplasia
- กลุ่มที่มี short trunk (ช่วงตัวสั้น) เป็นลักษณะเด่น เกิดจากความผิดปกติในการเจริญของกระดูกสันหลัง ทำให้ช่วงลำตัวดูสั้นกว่าปกติโดยที่แขนขาดูไม่ค่อยผิดปกตินัก เช่น spondyloepiphyseal dysplasia

เมื่อสงสัยจำเป็นต้องส่งตรวจทางรังสีคือ skeletal survey เพื่อวินิจฉัยแยกโรคต่อไป ซึ่งต้องอาศัยรังสีแพทย์ที่เชี่ยวชาญในการอ่านผล โรคในกลุ่มนี้ที่พบบ่อยได้แก่ achondroplasia, osteogenesis imperfecta ทั้งนี้ยังรวมไปถึงภาวะความผิดปกติของแคลเซียม-ฟอสฟอรัส, เมตาบอลิสม vitamin D และ rickets ซึ่งนำไปสู่ความผิดปกติของกระดูกเช่นกัน

ขั้นตอนในการวินิจฉัยหาสาเหตุของ failure to thrive และ short stature (แผนภูมิที่ 1 และ 2)

การประเมินหาสาเหตุทางพันธุกรรมในผู้ป่วยที่มี failure to thrive และ short stature นั้น มีประโยชน์ในด้านที่ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องจนนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้องไป นอกจากนี้ยังทำให้ทราบว่ามีความผิดปกติอื่นๆ ของร่างกายที่จำเป็นต้องตรวจค้นหาเพิ่มเติมหรือไม่ ซึ่งปัญหาความผิดปกติอื่นๆ ของร่างกายนี้อาจซ้ำเติมให้การรักษาแย่งหรือไม่ได้ผลได้ นอกจากนี้ยังช่วยให้ทราบการพยากรณ์โรค รวมถึงการให้คำแนะนำการวางแผนครอบครัวและบอกโอกาสเกิดซ้ำในครรภ์ถัดไปได้

1. การซักประวัติ

การซักประวัติที่ครบถ้วนและถูกต้องเป็นขั้นตอนพื้นฐานที่สำคัญในการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยเด็กที่มีการเจริญเติบโตล่าช้า

- ประวัติการตั้งครรภ์รวมถึงยาต่างๆที่ได้รับและสารก่อนวิรูปโดยเฉพาะแอลกอฮอล์ ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ เช่นการติดเชื้อมีไข่ออกผื่นซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับ TORCH infections ประวัติการแท้งในมารดาโรคประจำตัวของมารดา การดื่มของทาร์กในครรภ์ ปริมาณน้ำคร่ำมากหรือน้อยกว่าเกณฑ์ซึ่งอาจบ่งบอกความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารและไต ถ้ามี polyhydramnios อาจสัมพันธ์กับโรค Cardiofaciocutaneous syndrome และ Bartter syndrome

- ประวัติการคลอดและอายุครรภ์ที่คลอด น้ำหนัก/ความยาวตัว/เส้นรอบศีรษะขณะคลอด ภาวะแทรกซ้อนของการคลอดโดยเฉพาะที่มีผลกระทบกับการเจริญเติบโตของสมอง ยกตัวอย่างเช่น ทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าอายุครรภ์ (small for gestational age, SGA) จะพบได้ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดาและทารกที่มีความผิดปกติของโครโมโซม รวมถึงภาวะที่เกิดจากสารก่อวิรูปที่มารดาได้รับขณะตั้งครรภ์

- ประวัติหลังคลอดอย่างละเอียด ประวัติความผิดปกติของร่างกายที่มีมาทั้งหมดรวมถึงการรักษาหรือการผ่าตัดที่ได้รับ ประวัติการเจริญเติบโตที่ผ่านมา อายุที่เริ่มเห็นการเจริญเติบโตล่าช้า

- ประวัติการเจ็บป่วยและโรคประจำตัว เช่น congenital heart disease

- ประวัติอาหาร รวมถึงปริมาณและชนิดของอาหาร ลักษณะนิสัยการรับประทานอาหาร

- ประวัติพัฒนาการ มีความสำคัญ เนื่องจากโรคพันธุกรรมหลายโรคจะมีพัฒนาการล่าช้าด้วย เช่น Noonan syndrome, Costello syndrome

- ประวัติครอบครัว ความสูงของบิดาและมารดา รวมถึงอายุที่เริ่มเข้าสู่วัยรุ่นของบิดาและมารดา โดยที่ genetic familial trait จะมีผลต่อรูปร่างของเด็ก คำนวณ midparental height ด้วยเสมอ ประวัติความเป็นเครือญาติกันในบิดามารดาทำให้มีความเสี่ยงสูงขึ้นที่จะได้ลูกที่เป็นโรคพันธุกรรมแบบ autosomal recessive เช่น กลุ่มโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก

- ประวัติการตรวจหาสาเหตุที่ผ่านมาจากสถานพยาบาลหรือโรงพยาบาลอื่นๆ

2. การตรวจร่างกาย

การตรวจร่างกายเป็นสิ่งที่จำเป็นและสำคัญอย่างมากในผู้ป่วยเด็กที่มีการเจริญเติบโตล่าช้า ควรบันทึกสิ่ง ที่ตรวจพบไว้ด้วยเสมอทุกครั้ง เนื่องอาการแสดงหลายอย่างในเด็กอาจมีการเปลี่ยนแปลง ไปเมื่อผู้ป่วยโตขึ้น การตรวจร่างกายพบความผิดปกติบางอย่างอาจเป็นเงื่อนไขที่นำไปสู่การวินิจฉัยโรคหรือสาเหตุของ FTT ได้

- การตรวจร่างกายที่ดีเริ่มตั้งแต่น้ำหนัก ความยาว/ส่วนสูง และเส้นรอบศีรษะ ทั้งนี้ควรจับบนกราฟ การเจริญเติบโตของแต่ละเพศ โดยเริ่มจุดค่าใส่ลำดับมาตั้งแต่แรกเกิดจนถึงปัจจุบันเพื่อช่วยวินิจฉัยแยกโรค ของแพทย์ต่อไป และควรบันทึกความสูงของบิดาและมารดาลงในกราฟการเจริญเติบโตด้วยเสมอ รวมถึงวัด เส้นรอบศีรษะบิดามารดาในกรณีที่เส้นรอบศีรษะของลูกผิดปกติ การที่รู้ว่าผู้ป่วยมี failure to thrive ร่วมกับ microcephaly หรือไม่ สามารถช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคและสาเหตุได้ รวมถึงรู้ถึงความเสี่ยงและระยะเวลา ของภาวะทุพโภชนาการว่าเป็นมานานแล้วเท่าใด

- การวัด upper and lower segment ratio รวมถึง arm span เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยที่มีปัญหา short stature นั้นเป็นในกลุ่ม proportionate หรือ disproportionate short stature

- การตรวจร่างกายตามระบบทั่วไป ตั้งแต่ศีรษะจรดเท้า

- การตรวจหาลักษณะร่างกายและหน้าตาที่ผิดปกติ (dysmorphic features) ซึ่งอาจเป็นเงื่อนไขใน การวินิจฉัยโรคพันธุกรรมได้ การตรวจหา dysmorphic features ตั้งแต่ศีรษะจรดปลายเท้า มีความสำคัญเป็น อย่างมากในการวินิจฉัยโรคพันธุกรรม แต่สิ่งที่สำคัญในการบอกว่าผู้ป่วยมีหน้าตาร่างกายผิดปกติไปจากเด็ก ทั่วไปนั้น ต้องตรวจร่างกายบิดามารดาด้วยเสมอ หลายครั้งพบว่าเด็กอาจมีหน้าตาเหมือนบิดามารดาที่ ปกติและไม่เป็นโรคแต่อย่างใด หรือในทางกลับกันบิดาหรือมารดาคนใดคนหนึ่งอาจเป็นโรคเดียวกับบุตรและ ถ่ายทอดโรคนั้นแก่บุตร แต่บิดาหรือมารดาที่เป็นโรคเดียวกันนั้นอาจมีอาการที่รุนแรงน้อยกว่าบุตรเป็นอย่าง มาก

- การตรวจร่างกายทั้งสองด้านว่ามีขนาดเท่ากันดีหรือไม่ เช่น Russell-Silver syndrome อาจมีแขน ขาสองข้างไม่เท่ากันได้

- การตรวจทางผิวหนัง เช่น telangiectasia พบได้ใน Bloom syndrome ปานสีน้ำตาลอาจพบได้ใน Russell-Silver syndrome

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

3.1 การตรวจพื้นฐาน เช่น CBC, urinary analysis, BUN, Cr, electrolytes, Ca, Phosphate, alkaline phosphatase, albumin, thyroid function test (TFT), ESR โดยจำเป็นต้องส่งตรวจทุกชนิดหรือต้องทำใน เด็กทุกรายที่มี FTT หรือไม่นั้น ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์

3.2 การตรวจที่จำเพาะ

- การตรวจหน้าที่ตับ ในกรณีที่มีประวัติและการตรวจร่างกายที่เข้าได้
- การตรวจทาง endocrine เช่น IGF1, IGF-BP3, GH, cortisol เป็นต้น
- การตรวจอายุกระดูก (bone age)

- การตรวจ Lead level, HIV, TB, etc. ตามประวัติและอาการแสดงที่พบ
- การตรวจ Echocardiography จะตรวจในรายที่สงสัยว่าอาจมีความผิดปกติ

3.3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษทางพันธุศาสตร์

ในที่นี้จะขอล่าวถึงเฉพาะการตรวจที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย เนื่องจากการตรวจพิเศษทางพันธุกรรมบางอย่างไม่สามารถทำในประเทศไทยได้หรือไม่ก็มีราคาที่แพงมาก เช่น Telomere analysis, array-CGH (comparative genomic hybridization)

3.3.1 การตรวจโครโมโซม (Chromosome analysis) เป็นการตรวจแท่งโครโมโซมจากเซลล์ร่างกาย ที่นิยมมากที่สุดคือการเจาะเลือดเพื่อตรวจโครโมโซมจากเซลล์เม็ดเลือดขาว โดยเจาะเลือด heparinized blood (green top tube) ปริมาณ 2-5 ซีซี เพียงระลึกไว้เสมอว่าการตรวจโครโมโซมไม่สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว และ microdeletion syndromes

3.3.2 FISH (Fluorescent *in situ* hybridization) analysis เป็นการนำ probe ที่จับจำเพาะกับโครโมโซมตำแหน่งที่สนใจมา hybridize กับโครโมโซมที่อยู่ในเซลล์ที่ได้จากผู้ป่วย แล้วดูว่า probe นั้นๆ อยู่ครบคู่หรือไม่ ที่นิยมมักใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวที่ได้จากการเจาะเลือดผู้ป่วยชนิด heparinized blood (green top tube) ปริมาณ 2-5 ซีซี จะส่งตรวจในผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าได้กับ microdeletion syndromes ที่แพทย์สงสัย เช่น Prader-Willi syndrome, Williams syndrome, 22q11 deletion syndrome

3.3.4 Molecular or DNA analysis อื่นๆที่จำเพาะกับโรคพันธุกรรมแต่ละโรคที่กุมารแพทย์สงสัย

3.3.5 การตรวจทางชีวเคมี เช่น plasma amino acids analysis, urine organic acids analysis ในรายที่สงสัยว่าผู้ป่วยจะเป็นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก

แนวทางการแก้ไขและรักษา

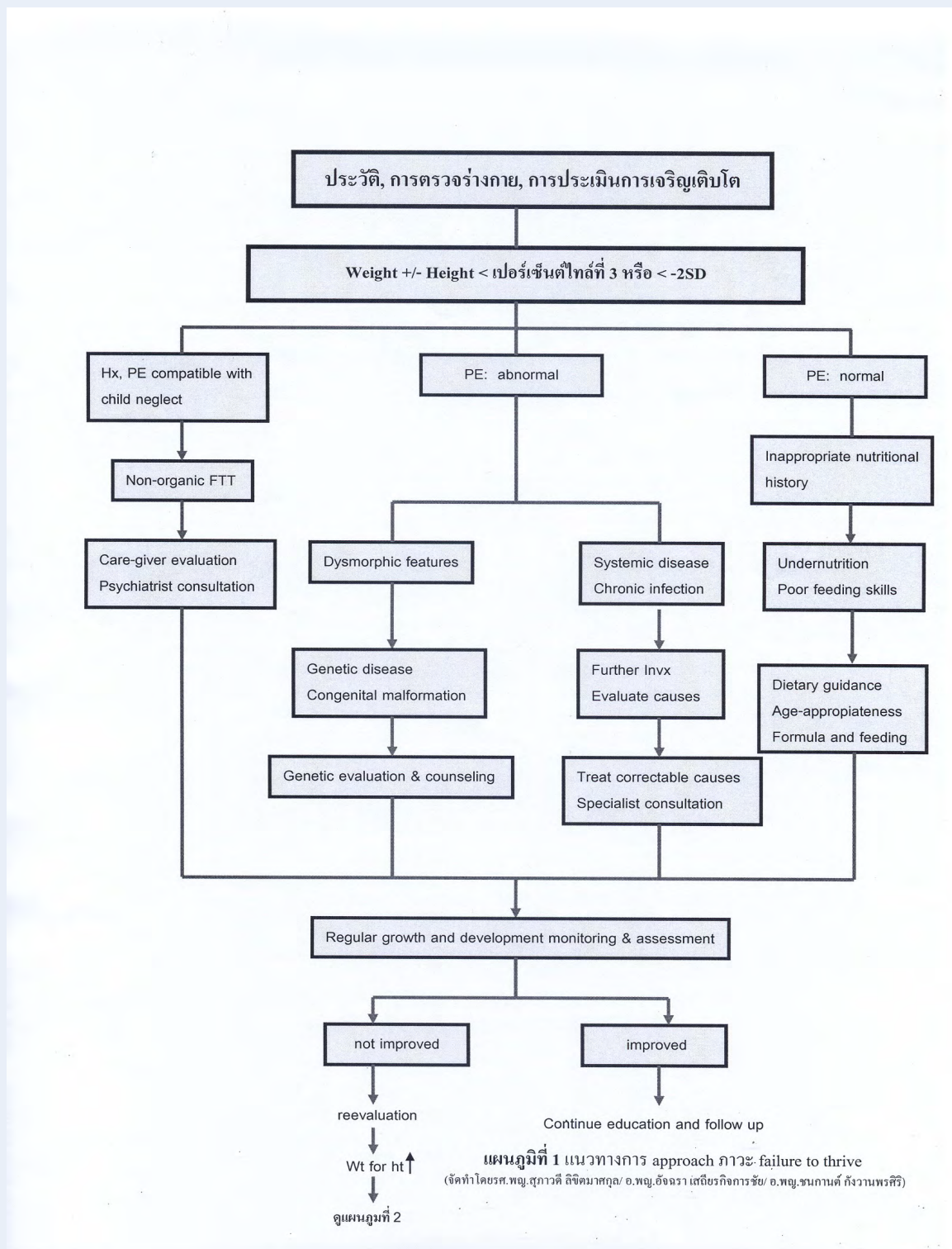
ในเด็กที่มีสาเหตุจาก organic FTT การรักษาโรคที่เป็นไปตามระบบไม่ว่าจะโดยวิธีการผ่าตัดหรือการให้ยา รวมถึงการให้อาหารที่จำเพาะต่อโรคนั้นๆ มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง เช่น เด็กที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด การติดตามการเจริญเติบโตทางกาย และการพัฒนาทางอารมณ์และสติปัญญาในระยะยาวเป็นสิ่งที่จำเป็นต้องติดตามให้การดูแลรักษาในเด็กทุกคนที่มีปัญหา FTT

ถ้าทราบสาเหตุว่าเป็นจากโรคพันธุกรรม จำเป็นต้องให้คำแนะนำทางพันธุศาสตร์แก่บิดาและมารดา นอกจากนี้อาจต้องมีการตรวจเฉพาะทางพันธุศาสตร์ในกรณีที่มีการตรวจได้ เพื่อเป็นแนวทางการวางแผนครอบครัว รวมถึงบอกถึงโอกาสเกิดซ้ำในครรภ์ถัดไป

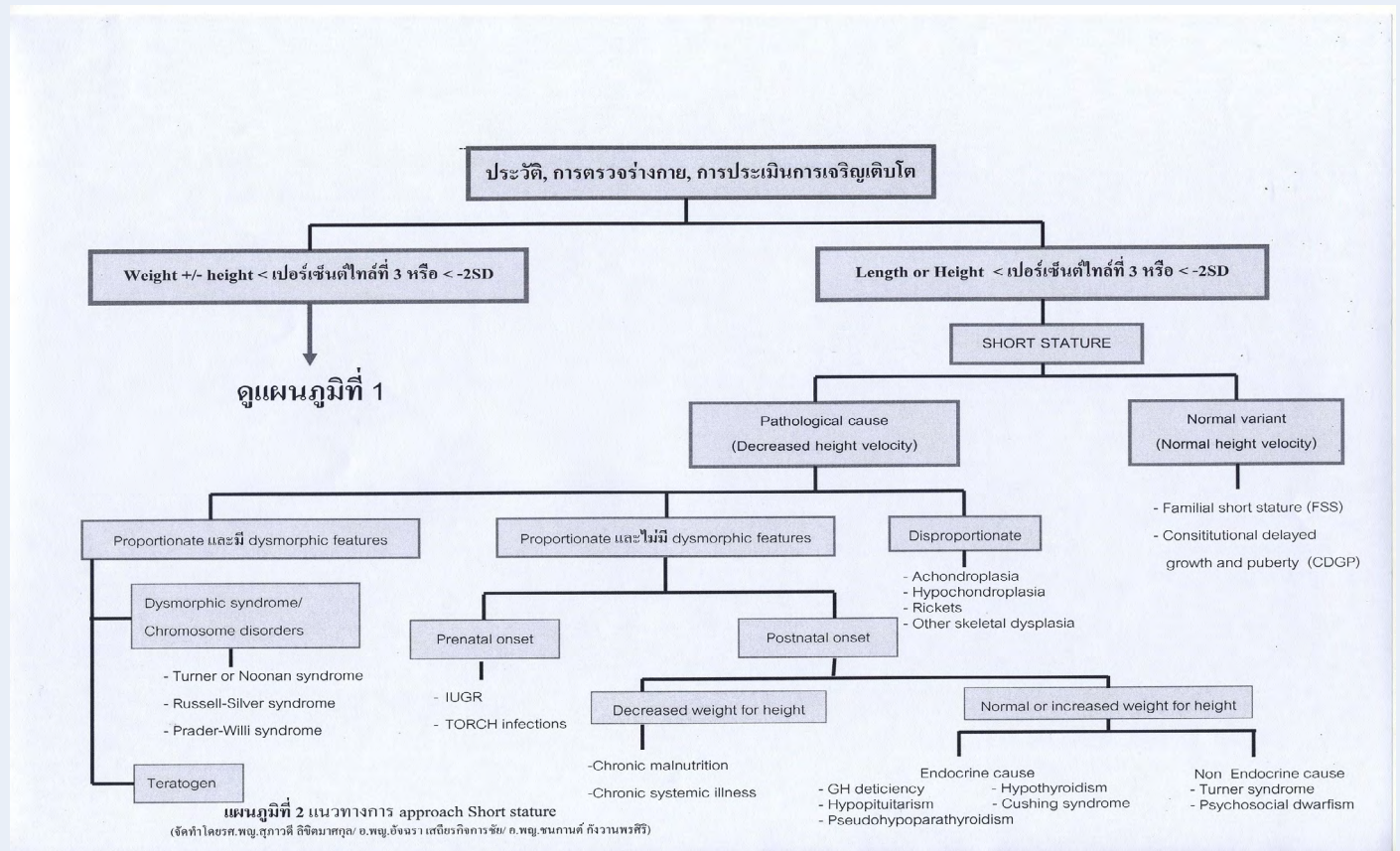
สรุป

ภาวะ growth failure นั้นเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเด็ก ก่อให้เกิดปัญหาที่ตามมาต่อผู้ป่วยไม่ว่าในแง่การเจ็บป่วยง่าย และยังส่งผลต่อการเจริญเติบโตและการพัฒนาการของสมองถ้าไม่ได้รับการรักษาแก้ไขที่เหมาะสม สาเหตุของภาวะนี้มีได้หลากหลายทั้งจากพันธุกรรมและที่ไม่ใช่พันธุกรรม กุมารแพทย์ควรพยายามหาสาเหตุให้ถึงที่สุด หรือส่งต่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่ชัดต่อไป การซักประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียด รวมถึงการเลือกการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสมครบถ้วน จะนำไปสู่การวินิจฉัยที่ถูกต้องและทำให้สามารถวางแผนทางการช่วยเหลือรักษา และให้คำแนะนำทางพันธุศาสตร์แก่ครอบครัวต่อไป

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการสืบค้นภาวะ failure to thrive (จัดทำโดย รศ.พญ.สุภาวดี ลิขิตมาศกุล, พญ.อัจฉรา เสถียรกิจการชัย, พญ.ชนกานต์ กังวานพรศิริ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล)



แผนภูมิที่ 2 แนวทางการสืบค้นภาวะ short stature (จัดทำโดย รศ.พญ.สุภาวดี ลิขิตมาศกุล, พญ.อัจฉรา เสถียรกิจการชัย, พญ.ชนกานต์ กังวานพรศิริ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล)



เอกสารอ้างอิง

1. Bauchner H. Failure to thrive. In: Behrman RE et al., editors. 16th ed. Nelson textbook of pediatrics. Pennsylvania: W.B. Saunder. 2000, 120-1.
2. Passage E. Color atlas of genetics. New York: Thieme. 2007
3. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson&Thompson Genetics in Medicine, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2007.
4. Firth HV, Hurst JA. Oxford desk reference: clinical genetics. 1st ed. Oxford: Oxford University Press. 2005.
5. Jones KL. Smith's Recognizable Pattern of Human Malformation, 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005.
6. Cassidy SB, Allanson JE, eds. Management of genetic syndromes. 2nd ed. New Jersey: Wiley-Liss. 2005.
7. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, et al. Deletions in the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1402-6.