

## Holistic approach to developmental delay: Genetic evaluation

กัญญา ศุภปีติพร

การที่เด็กมีพัฒนาการช้าย่อมส่งผลกระทบต่อครอบครัวและสังคมที่เด็กอาศัยอยู่ โดยรวมแล้ว ภาวะนี้มีอุบัติการณ์การเกิดสูง จากความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ ทำให้แพทย์มีความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับสาเหตุ และการดำเนินโรคที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวนี้มากขึ้น ซึ่งนำไปสู่การให้การวินิจฉัย การดูแลรักษา รวมไปถึงการป้องกัน และการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมที่ถูกต้องเหมาะสม ช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น สามารถพัฒนาตามศักยภาพที่เป็นไปได้มากที่สุด และอยู่ร่วมในสังคมได้อย่างมีความสุข ดังนั้น การดูแลรักษาแบบองค์รวมเป็นสิ่งสำคัญและจำเป็น บุคลากรทางการแพทย์นอกจากจะให้การดูแลรักษาโรคแล้ว สภาพทางร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยรวมทั้งสมาชิกอื่นๆ ในครอบครัวต้องได้รับการประเมิน เพื่อให้การดูแลรักษาผู้ป่วยมีประสิทธิภาพและเกิดประโยชน์สูงสุดต่อสังคมโดยรวม

### ความหมายและอุบัติการณ์

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization) ได้ให้คำนิยามหรือคำจำกัดความของภาวะ mental retardation ว่าเป็นภาวะที่มีการพัฒนาการของสมองหรือจิตใจที่หยุดหรือไม่สมบูรณ์ ซึ่งพบมีความบกพร่องของทักษะต่างๆ ได้แก่ ทักษะทางด้านปริชาน (cognitive), ด้านภาษา (language), ด้านการเคลื่อนไหวกล้ามเนื้อ (motor), และด้านสังคม (social) ซึ่งความบกพร่องดังกล่าวนี้แสดงออกมาในระหว่างการพัฒนาการของเด็ก ซึ่งส่งผลต่อระดับเชาวน์ปัญญา (intelligence) โดยรวม ([http://www.who.int/mental\\_health/media/en/69.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/en/69.pdf)) โดยทั่วไป คำว่า “พัฒนาการช้า (developmental delay)” จะใช้เฉพาะในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 5 ปี การวินิจฉัยภาวะดังกล่าวในเด็กเล็กต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญทางด้านพัฒนาการ (developmental specialist) หรือ กุมารแพทย์ผู้มีความชำนาญในการประเมินโดยใช้วิธีการที่ได้มาตรฐานซึ่งมีการเปรียบเทียบกับระดับอายุและค่าอ้างอิง ส่วนคำว่า “สติปัญญาช้า (mental retardation)” จะใช้ในเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป ซึ่งการทดสอบระดับเชาวน์ปัญญา (IQ test) สามารถกระทำได้ในเด็กกลุ่มนี้ เนื่องจากได้ผลที่ถูกต้องและเชื่อถือได้ การทดสอบระดับเชาวน์ปัญญาจะกระทำโดยนักจิตวิทยาผู้ซึ่งมีความชำนาญในการใช้และแปลผลการทดสอบดังกล่าวได้อย่างถูกต้อง ดังนั้น การวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีภาวะสติปัญญาช้า (mental retardation) จะกระทำได้เมื่อบุคคลนั้นมีอายุตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป และแสดงอาการก่อนอายุ 18 ปี

เด็กเล็กที่มีพัฒนาการที่ช้าเหล่านี้จะสามารถกระทำทักษะต่างๆ ได้ช้ากว่าที่ควรจะเป็นเมื่อเปรียบเทียบกับทักษะที่คาดว่าจะทำได้ตามอายุ ซึ่งบ่งบอกถึงความบกพร่องในด้านการเรียนรู้และ

การปรับตัว อาจจะมีผลสำคัญและสามารถนำมาพยากรณ์การเกิดความผิดปกติในการเรียนรู้ต่อไปในอนาคตได้อย่างไรก็ตาม เป็นไปได้ว่า เด็กเล็กที่มีพัฒนาการช้าเพียงเล็กน้อย อาจจะเป็นเพียงชั่วคราว ซึ่งไม่สามารถบอกได้อย่างแน่นอนว่าจะมีภาวะสติปัญญาช้าต่อไปหรือไม่เมื่ออายุมากขึ้น

ภาวะพัฒนาการช้าพบมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 2 ถึง 3<sup>2,3</sup> ประมาณร้อยละ 40 ถึง 50 ของผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้าที่ได้รับการวินิจฉัยและประเมิน สามารถระบุสาเหตุได้ ซึ่งความผิดปกติทางพันธุกรรมเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดพัฒนาการช้าในเด็กที่พบบ่อยที่สุด<sup>4</sup> ถึงแม้ว่า ยังมีอีกประมาณร้อยละ 50 ไม่สามารถระบุสาเหตุได้ การค้นหาและให้การวินิจฉัยเด็กที่มีภาวะพัฒนาการช้าได้ตั้งแต่แรกเริ่ม โดยการตรวจกรองในด้านพัฒนาการซึ่งกระทำได้โดยกุมารแพทย์และแพทย์ทั่วไป และสามารถส่งต่อไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อหาสาเหตุและให้การดูแลรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสม มีความจำเป็นอย่างยิ่ง เนื่องจากการให้การดูแลรักษาตั้งแต่ระยะแรกๆ ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ สามารถลดความพิการและทุพพลภาพทั้งร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยและครอบครัวได้ ดังที่กล่าวไว้ในข้างต้นถึงสาเหตุของการที่เด็กมีพัฒนาการที่ช้า นอกจากสาเหตุทางพันธุกรรมซึ่งจะกล่าวอย่างละเอียดต่อไปถึงแนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มโรคที่พบบ่อยแล้ว สาเหตุอื่นๆ ซึ่งจะต้องคำนึงถึงและสามารถสืบค้นได้จากการซักประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียด ได้แก่ การติดเชื้อ และการได้รับสารบางชนิดที่มีผลต่อการเจริญพัฒนาของเซลล์สมอง เช่น การดื่มสุรา ในระหว่างที่มารดากำลังตั้งครรภ์ การขาดอากาศของทารกในขณะที่กำลังคลอด เนื่องจากคลอดยาก หรือ การบาดเจ็บที่สมองของทารกจากการกระทบกระแทก เป็นต้น

### หลักการประเมินทางพันธุศาสตร์

เช่นเดียวกับหลักหรือแนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยเด็กอื่นๆ การประเมินผู้ป่วยเด็กที่มีพัฒนาการช้าที่สำคัญ ประกอบด้วย

#### 1. การซักประวัติ

นอกจากประวัติเกี่ยวกับอาการ และพัฒนาการแล้ว ประวัติอื่นๆ ที่สำคัญ ได้แก่ ประวัติก่อนคลอด (prenatal history) ประวัติการคลอด (birth history) ประวัติสมาชิกอื่นๆ ใน ครอบครัว (family history)

#### 2. การเขียนพงสาวลี (pedigree)

การเขียนพงสาวลีช่วยให้แพทย์เห็น โครงสร้างและขนาดของครอบครัวนั้นๆ ได้โดยสะดวกและแปลผลได้ง่าย ในแต่ละพงสาวลี ควรจะเขียนอย่างน้อย 3 รุ่นขึ้นไป พงสาวลีที่ดีสามารถแสดงให้เห็นถึงลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรม และช่วยให้แพทย์หาบุคคลอื่นๆ ในครอบครัวที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหรือการให้กำเนิดบุตรที่มีความผิดปกติได้

#### 3. การตรวจร่างกาย

การตรวจร่างกายอย่างละเอียดเป็นส่วนที่สำคัญและจำเป็นในการประเมินเด็กที่มีพัฒนาการช้า ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญที่จะนำไปสู่การวินิจฉัยที่แน่ชัดอาจได้จากการสังเกตหาความผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ ตั้งแต่เส้นผมจนถึงลายฝ่าเท้า และการตรวจทางระบบประสาท การตรวจพบลักษณะที่ผิดปกติ รูปอาการแสดงทางระบบประสาทหรือลักษณะพฤติกรรมบางอย่าง อาจจะทำให้นึกถึงกลุ่มอาการที่จำเพาะ หรือนำไปสู่การวินิจฉัยที่แน่นอนได้ ยกตัวอย่างเช่น เด็กที่มีพัฒนาการช้า ร่วมกับมีศีรษะเล็ก (microcephaly) ท้ายทอยแบน (flat occiput) และมีลักษณะใบหน้าที่จำเพาะ ได้แก่ หางตาชี้ขึ้นบน (upslanting palpebral fissures) ใบหน้ามีลักษณะแบน (midface hypoplasia) หูเกาะต่ำ (low set ears) หูมีขนาดเล็ก (small ears) เป็นต้น ทำให้นึกถึงกลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome) หรือ ผู้ป่วยเด็กเพศชายที่พบมีพัฒนาการช้าร่วมกับเส้นผมและผิวหนังมีสีจาง (hypopigmentation) มีองคชาตขนาดเล็ก (micropenis) หรือ อัณฑะค้าง (cryptorchidism) นิ้วมือและนิ้วเท้ามีขนาดเล็ก (brachydactyly) และมีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia) ทำให้นึกถึงโรคกลุ่มอาการ Prader-Wili เป็นต้น

#### 4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการได้ถูกนำมาใช้มากขึ้นเรื่อยๆ เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัย และหาสาเหตุ โดยเฉพาะโรคหรือความผิดปกติที่มีสาเหตุมาจากปัจจัยทางพันธุกรรม อย่างไรก็ตาม ควรเลือกตรวจเฉพาะที่เหมาะสมและจำเป็นเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคหรือช่วยในการดูแลรักษา เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยและครอบครัว นอกจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไปแล้ว การหาสาเหตุที่ทำให้เด็กมีพัฒนาการช้าโดยส่วนใหญ่จำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษทางพันธุศาสตร์ ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดต่อไป

สิ่งที่จะต้องคำนึงถึงเพื่อให้การประเมินเด็กที่มีพัฒนาการช้าเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยและครอบครัว มีดังนี้

คำถามต่างๆ จากผู้ปกครองควรได้รับการอธิบาย เช่น

- อะไรคือสาเหตุที่ทำให้เด็กมีพัฒนาการช้า
- เกิดขึ้นได้อย่างไร
- มีภาวะแทรกซ้อนร่วมด้วยหรือไม่
- สิ่งที่เราคาดว่าจะเกิดขึ้นในอนาคตสำหรับผู้ป่วย
- มีการรักษาที่จำเพาะหรือไม่
- มีโอกาสเกิดซ้ำในบุตรถัดไปหรือไม่ มีวิธีป้องกันการเกิดซ้ำหรือไม่
- มีวิธีการตรวจสอบทารกในครรภ์ว่ามีความผิดปกติหรือไม่ในกรณีที่ครอบครัวดังกล่าวต้องการมีบุตรอีก

- มีสมาชิกอื่นๆ ในครอบครัวเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติดังกล่าวหรือไม่ จะทราบได้อย่างไร

- มีแหล่งหรือองค์กรช่วยเหลือหรือไม่ สามารถติดต่อได้อย่างไร

สำหรับแพทย์ที่สามารถวินิจฉัยหรือส่งต่อเด็กกลุ่มนี้ไปให้ผู้เชี่ยวชาญสาขาต่างๆ ความรู้ ความเข้าใจในเรื่องดังต่อไปนี้ จะทำให้การดูแลรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้นได้แก่

- สาเหตุ การพยากรณ์ กลไกการเกิดโรค การเกิดซ้ำ ทางเลือกในการรักษา

- การเลือกตรวจทางห้องปฏิบัติการเฉพาะที่เหมาะสมและจำเป็น

- เกณฑ์วิธีในการรักษา (protocol) ทั้งที่ปฏิบัติจริงและอยู่ในระหว่างการวิจัย

ต่อไปนี้จะกล่าวในรายละเอียดถึงสิ่งสำคัญในการประเมินผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้า

### ประวัติครอบครัว

ดังที่กล่าวไว้แล้ว พงสาวลีที่ได้จากการซักประวัติของแต่ละครอบครัวควรจะประกอบด้วยข้อมูลเกี่ยวกับสมาชิกอื่นๆ อย่างน้อย 3 รุ่นขึ้นไป ข้อมูลที่มีความสำคัญซึ่งอาจจะนำไปสู่การวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้าได้ เช่น ประวัติสมาชิกครอบครัวอื่นๆ ที่มีสติปัญญาช้าหรือพัฒนาการช้า ซัก มีความพิการแต่กำเนิด มีความผิดปกติทางจิต ประวัติแท้ง การตายคลอด และประวัติการเสียชีวิตของเด็กตั้งแต่อายุน้อยๆ เป็นต้น ข้อมูลเหล่านี้ร่วมกับลักษณะที่พบจากการตรวจร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีสมาชิกอื่นๆ ในครอบครัวที่มีลักษณะความผิดปกติที่คล้ายคลึงกัน อาจจะนำไปสู่การวินิจฉัยโรคได้ เช่น การที่พบว่าเด็กชายที่มีพัฒนาการช้า มีญาติทางฝ่ายมารดาที่เป็นผู้ชายมีพัฒนาการช้า และอาจจะมีลักษณะทางร่างกายอื่นๆ ที่มีความคล้ายคลึงกัน นอกจากนั้น ลักษณะพงสาวลีที่ได้จากการซักประวัติสมาชิกอื่นๆ ในครอบครัวซึ่งบ่งถึงการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะด้อยโดยผ่านทางโครโมโซม X (X-linked recessive inheritance) ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคถูกส่งผ่านมาจากหญิงที่เป็นพาหะซึ่งไม่แสดงอาการพบได้ในกลุ่มอาการที่เรียกว่า fragile X เป็นต้น ซึ่งในกรณีนี้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางพันธุศาสตร์สามารถช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคทางคลินิกได้

### การตรวจร่างกายเพื่อหาลักษณะผิดปกติที่อาจจะเข้าได้กับกลุ่มอาการที่จำเพาะ

การตรวจร่างกายอย่างละเอียดเพื่อหาลักษณะผิดปกติ (anomalies) อาจนำไปสู่การวินิจฉัยโรคและการหาสาเหตุที่ทำให้เด็กมีพัฒนาการช้า พัฒนาการช้าอาจจะเป็นส่วนหนึ่งของกลุ่มอาการที่มีสาเหตุมาจากปัจจัยทางพันธุกรรม ยกตัวอย่างเช่น การตรวจพบเด็กที่มีพัฒนาการช้า และมีลักษณะดังต่อไปนี้ ได้แก่ หน้าผากกว้าง (broad forehead), บริเวณรอบเบ้าตามีลักษณะโป่งหรือบวม (periorbital fullness), โหนกแก้มมีลักษณะแบน (malar flattening), ร่องริมฝีปากบนยาว (long philtrum), ริมฝีปากอัมหรือหนา (full lips), ปากกว้าง (wide mouth), ฟันเล็กและห่าง (small widely-spaced teeth) เป็นต้น นอกจากนี้ อาจจะมีลักษณะผิดปกติของหัวใจ ส่วนใหญ่มักจะเป็นชนิด

supravalvular aortic stenosis ลักษณะดังกล่าวนี้เข้าได้กับกลุ่มอาการ Williams (Williams syndrome)

ได้มีการศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับการประเมินการวินิจฉัยผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะพัฒนาการช้า จำนวน 411 คน ที่ได้รับการส่งตัวมาที่ศูนย์พันธุศาสตร์ของมหาวิทยาลัยแพทย์แห่งหนึ่ง พบว่าลักษณะที่พบในผู้ป่วยจากการตรวจร่างกายเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่จะบ่งบอกว่าสามารถให้การวินิจฉัยโรคได้หรือไม่ การที่ผู้ป่วยมีลักษณะผิดปกติร่วมด้วยทำให้การวินิจฉัยโรคมีความเป็นไปได้มากขึ้น ประมาณครึ่งหนึ่งของความผิดปกติที่ได้รับการวินิจฉัยอาศัยลักษณะที่สำคัญที่พบในผู้ป่วย อีกการศึกษาหนึ่งซึ่งเป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ในเด็กที่มีพัฒนาการช้า จำนวน 281 คน สามารถให้การวินิจฉัยได้ 150 คน คิดเป็นร้อยละ 54 ประมาณ 1 ใน 3 ได้รับการวินิจฉัยโดยอาศัยประวัติและการตรวจร่างกาย อีกประมาณ 1 ใน 3 ได้รับการวินิจฉัยโดยอาศัยประวัติและการตรวจร่างกายซึ่งได้รับการยืนยันจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ที่เหลืออีก 1 ใน 3 ได้รับการวินิจฉัยโดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการเท่านั้น<sup>6</sup> ดังนั้น การตรวจหาความผิดปกติเป็นสิ่งสำคัญในการประเมินเพื่อหาสาเหตุที่ทำให้เด็กมีปัญหาพัฒนาการช้า

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางพันธุศาสตร์

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางพันธุศาสตร์แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม

#### 1. การตรวจโครโมโซม (chromosomal analysis or cytogenetics)

ในกรณีที่ไม่มีทราบสาเหตุของการที่เด็กมีพัฒนาการช้า การตรวจโครโมโซมอาจจะนำไปสู่การวินิจฉัยโรคหรือความผิดปกติได้ การตรวจโครโมโซมต้องตรวจจากเซลล์ที่ยังมีชีวิตและแบ่งตัวได้ เนื้อเยื่อที่นิยมนำมาตรวจโครโมโซมได้แก่ เม็ดเลือดขาว การตรวจโครโมโซมจะต้องเลี้ยงเซลล์ กระตุ้นให้เซลล์เกิดการแบ่งตัว แล้วจึงหยุดการแบ่งตัวในช่วงหนึ่งของ mitosis คือ ระยะ metaphase การวิเคราะห์โครโมโซมทำได้โดยการย้อมและดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์ กำลังขยายประมาณ 1,000 เท่า มาตรฐานในการย้อมโครโมโซมจะเห็นขีด (band) บนโครโมโซมประมาณ 550 ขีดต่อโครโมโซม 1 ชุด การตรวจโครโมโซมแบบดั้งเดิม (conventional karyotyping) นี้สามารถตรวจพบความผิดปกติที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นหรือการขาดหายไปของโครโมโซม การสับเปลี่ยนโครโมโซม (translocation) ซึ่งทำให้ลักษณะของจีโนมโครโมโซมเปลี่ยนแปลงไป

ได้มีการศึกษาพบว่าประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้ามีโครโมโซมผิดปกติ<sup>6</sup> อีกการศึกษาหนึ่ง พบความผิดปกติของโครโมโซมในเด็กที่มีพัฒนาการช้าจำนวน 21 คนในทั้งหมด 266 คน (ร้อยละ 8.3) ดังนั้น แพทย์ควรส่งตรวจโครโมโซมแบบดั้งเดิมในกรณีที่ไม่มีทราบสาเหตุของการเกิดพัฒนาการช้าในเด็ก<sup>7</sup> ในกรณีที่การตรวจโครโมโซมแบบดั้งเดิมไม่พบความผิดปกติของโครโมโซมในผู้ป่วย แต่ลักษณะความผิดปกติที่พบในผู้ป่วยชี้บ่งว่าน่าจะเกิดจากโรคที่เกี่ยวข้องกับโครโมโซมเป็นอย่างมาก การตรวจหาโดยวิธี high-resolution karyotyping ซึ่งมี

ความละเอียดมากขึ้น โดยจะเห็นขีด (band) บนโครโมโซมมากกว่า 650 ขีดต่อโครโมโซม 1 ชุด อาจตรวจพบความผิดปกติไม่ว่าจะเป็นการขาดหายไปหรือเกินมาบางส่วนของชิ้นส่วนโครโมโซมที่มีขนาดเล็กซึ่งไม่สามารถตรวจพบได้โดยการตรวจโครโมโซมแบบดั้งเดิม ได้มีการศึกษาพบว่า การตรวจโครโมโซมโดยวิธี high-resolution karyotyping ในผู้ป่วยที่พบมีพัฒนาการช้า สามารถค้นพบโครโมโซมที่ผิดปกติได้ประมาณร้อยละ 9-36<sup>8</sup>

FISH (fluorescence in situ hybridization) เป็นนวัตกรรมที่ต่อเนื่องของวิธีทาง cytogenetics เป็นการนำ probe มาจับ (hybridize) กับโครโมโซมเฉพาะจุดที่เราสนใจ วิธีการนี้ นำมาใช้กันมากในการวินิจฉัยกลุ่มอาการที่เกิดจากการขาดหายไปของบางส่วนของโครโมโซมที่ไม่สามารถตรวจพบได้โดยวิธีการตรวจโครโมโซมแบบดั้งเดิม เช่น การยืนยันการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกเข้าได้กับกลุ่มอาการ Williams, กลุ่มอาการ del22q11 และ กลุ่มอาการ Prader-Wili เป็นต้น

นอกจากนี้ วิธีการตรวจโดย FISH สามารถนำมาใช้ในการตรวจหา submicroscopic subtelomeric rearrangements ซึ่งส่วนใหญ่แล้ว มักจะตรวจไม่พบโดยวิธีการตรวจโดยโครโมโซมแบบดั้งเดิม การขาดหายไปของส่วนที่ใกล้ส่วนปลาย (subtelomere) ของโครโมโซมอาจจะเป็นสาเหตุหนึ่งในหลายๆ สาเหตุของการที่เด็กมีพัฒนาการช้าได้ ในปัจจุบัน เทคนิค FISH ได้รับการพัฒนา สามารถที่จะนำมาใช้ตรวจหาความผิดปกติของส่วน subtelomere ของแต่ละโครโมโซมได้ โดยใช้ probe ที่มีความจำเพาะเจาะจงกับส่วนของ subtelomere ของแต่ละโครโมโซม การตรวจด้วยวิธีนี้พบว่าการขาดหายไปหรือเพิ่มขึ้นมา (deletion หรือ duplication) ของส่วน subtelomere เป็นสาเหตุของการที่เด็กมีพัฒนาการช้าที่เกิดจากโครโมโซมผิดปกติ ซึ่งพบบ่อยเป็นอันดับที่สองรองจาก Down syndrome<sup>9,10</sup> การศึกษาที่ผ่านมามีพบว่า ประมาณร้อยละ 7.4 ของเด็กที่มีสติปัญญาช้าระดับปานกลางถึงรุนแรงซึ่งก่อนหน้านี้การตรวจโครโมโซมแบบดั้งเดิมไม่พบความผิดปกติเกิดจากการขาดหายไปหรือเพิ่มขึ้นมาของส่วน subtelomere ซึ่งตรวจพบได้โดยวิธี FISH นอกจากนี้ วิธี FISH ได้นำไปสู่การค้นพบกลุ่มอาการ (recognizable syndromes) ซึ่งประกอบด้วย ความผิดปกติหลายอย่างรวมทั้งพัฒนาการช้า ที่เกิดจากความผิดปกติของ subtelomere ดังแสดงในตารางที่ 1<sup>11</sup>

ตารางที่ 1 กลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติในบริเวณ subtelomere

กลุ่มอาการ	ลักษณะที่สำคัญ
1pter deletion	เจริญเติบโตช้า (growth retardation); พัฒนาการช้า (mental retardation); ชัก (seizure); ปัญหาทางสายตา (visual problems); กระหม่อมหน้ากว้าง (large anterior fontanelle); หูผิดปกติและ

	เกาะต่ำ (asymmetric, low-set, dysplastic ears); ดึ่งจมูกแบน (depressed nasal bridge); คาง แหลม (pointed chin); นิ้วก้อยโค้งเข้าใน (fifth finger clinodactyly)
1p36.3 deletion	ความผิดปกติของหัวใจชนิด Ebstein anomaly; พัฒนาการช้า
1qter deletion	ศีรษะเล็ก (microcephaly); เจริญเติบโตช้าและ พัฒนาการช้า; ความผิดปกติที่ส่วนของ corpus callosum; ความผิดปกติของหัวใจ; รูเปิดของ ท่อปัสสาวะอยู่ใต้อองคชาต (hypospadias)
22qter deletion	พัฒนาการช้า; ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia); พูดไม่ได้ (absent speech)

เทคนิคทางพันธุศาสตร์และ cytogenetics ได้รับทางพัฒนาอย่างต่อเนื่องและรวดเร็ว เทคนิคบางอย่างสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการหาสาเหตุของโรคหรือความผิดปกติที่ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่มีความเป็นไปได้ที่จะเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรม เทคนิคใหม่ที่ได้รับการพัฒนาเมื่อไม่กี่ปีมานี้คือ array-based comparative genomic hybridization (array CGH) เป็นเทคนิคที่สามารถนำมาใช้ในการค้นหาการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเพียงเล็กน้อยของส่วนของโครโมโซมได้ (submicroscopic copy number changes) ซึ่งไม่สามารถตรวจพบได้โดยวิธีก่อนหน้านี การศึกษาวิจัยที่ผ่านมา พบว่า วิธี array CGH สามารถตรวจพบความผิดปกติซึ่งได้แก่ การขาดหายไปหรือเกินมาของชิ้นส่วนโครโมโซมเล็กๆ (interstitial deletions และ duplications) ในผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้าได้ประมาณร้อยละ 10-15<sup>12</sup> เป็นไปได้ว่า ในอนาคตอันใกล้นี้ เทคนิค array CGH จะถูกนำมาใช้ในทางคลินิกเพื่อตรวจหาสาเหตุของพัฒนาการช้าในเด็กซึ่งอาจจะมีอาการแต่กำเนิดหรือความผิดปกติร่วมด้วยก็ได้ที่ยังไม่ทราบสาเหตุ

2. การตรวจทางอณูชีววิทยา หรือ การตรวจหาการกลายพันธุ์ (molecular genetic testing) การตรวจการกลายพันธุ์ช่วยในการยืนยันการวินิจฉัยโรคพันธุกรรมบางโรค รวมทั้งโรคทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดพัฒนาการช้า และสามารถใช้เป็นวิธีการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดได้ เช่น ผู้ป่วยเด็กชายที่มีพัฒนาการช้า และมีความผิดปกติอื่นๆ ร่วมด้วย ได้แก่ ใบหูใหญ่ คางยื่น และลูกอัมตะโต ลักษณะอาการดังกล่าวทำให้นึกถึง กลุ่มอาการ fragile X ซึ่งสามารถตรวจยืนยันการวินิจฉัยทางคลินิกได้โดยวิธีการตรวจหาการกลายพันธุ์<sup>13</sup> ผู้ป่วยเด็กหญิงที่มีพัฒนาการช้า ร่วมกับความพิการแต่กำเนิดในหลายอวัยวะ เช่น ตาเล็กหรือไม่มีตา (microphthalmos หรือ anophthalmos), ปากแหว่ง และ/หรือ เพดานโหว่ (cleft lip with or without cleft palate), ฟันมีจำนวนน้อย (hypodontia), มือและเท้าผิดปกติ อาจจะมีลักษณะคล้ายกำมือเนื่องจากการขาด

หายไปของนิ้วมือบางส่วน (ectrodactyly), หรือ นิ้วติดกัน (syndactyly) และผิวหนังมีลักษณะที่เรียกว่า linear and patchy dermal hypoplasia ลักษณะทางคลินิกดังกล่าวเข้าได้กับกลุ่มอาการ Goltz (Goltz syndrome หรือ focal dermal hypoplasia) ยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคนี้เพิ่งได้รับการค้นพบไม่นานมานี้<sup>14, 15</sup> ทำให้การยืนยันการวินิจฉัยทางคลินิกสามารถกระทำได้โดยวิธีการตรวจหาการกลายพันธุ์<sup>16</sup>

อีกตัวอย่างหนึ่ง ผู้ป่วยเด็กหญิงพบมีพัฒนาการช้า ตรวจร่างกาย พบมีภาวะที่เข้าได้กับการที่มีต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน การตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบมีระดับ free T4 และ free T3 สูง ในขณะที่ TSH มีระดับต่ำ ตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อ thyroglobulin และ thyroid peroxidase (anti-thyroglobulin และ anti-thyroid peroxidase) จากข้อมูลดังกล่าว เข้าได้กับโรค nonautoimmune hyperthyroidism มากที่สุด จากการซักประวัติครอบครัวและการเขียนพงสาวลี พบว่า บิดาของผู้ป่วยมีภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกินเช่นเดียวกัน ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเข้าได้กับการถ่ายทอดในลักษณะเด่น ซึ่งโรคนี้เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *thyrotropin receptor (TSHR)* ดังนั้น การตรวจทางอณูชีววิทยาสามารถนำมาใช้ในการยืนยันการวินิจฉัยโรคในครอบครัวนี้ได้ ผลการตรวจพบว่า ผู้ป่วยเด็กและบิดามีการกลายพันธุ์ของยีนดังกล่าว ดังแสดงในรูปที่ 8 การที่สามารถวินิจฉัยโรคได้อย่างแน่นอน ทำให้แพทย์สามารถอธิบายผู้ป่วยและครอบครัวถึงธรรมชาติและการดำเนินโรค และให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมได้

การวินิจฉัยโรคหรือความผิดปกติทางพันธุกรรมได้อย่างแน่นอนมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและครอบครัว ดังสรุปได้ดังต่อไปนี้

- เข้าใจธรรมชาติหรือการดำเนินโรค
- รู้ปัญหาหรือภาวะแทรกซ้อนในปัจจุบันหรือที่อาจจะเกิดขึ้นในอนาคตได้
- การปรึกษาทางพันธุกรรม ซึ่งประกอบด้วย ทราบอุบัติการณ์การเกิดซ้ำ เข้าใจสภาพหรือปัญหาที่กำลังเผชิญอยู่ การเข้าถึงกลุ่มหรือองค์กรที่ให้ความช่วยเหลือ (support group) เช่น กลุ่มที่ประกอบด้วยครอบครัวที่มีผู้ป่วยเป็นโรคเดียวกัน ซึ่งสามารถให้คำแนะนำ ความช่วยเหลือ และกำลังใจซึ่งกันและกันได้ เป็นต้น

### 3. การตรวจทางชีวเคมีหรือเมแทบอลิก (metabolic testing)

การตรวจทางชีวเคมีมักเป็นการตรวจหาระดับเอนไซม์ (enzymatic activity) หรือการตรวจหาระดับสารตั้งต้น (substrate) หรือผลิตภัณฑ์ (product) ซึ่งพบมีความผิดปกติในกลุ่มโรค inborn errors of metabolism เด็กที่มีพัฒนาการช้าที่พบ่าเกิดจากโรคในกลุ่มนี้มีค่อนข้างน้อย อย่างไรก็ตาม การที่แพทย์สามารถให้การวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้ได้ มีผลกระทบอย่างสำคัญต่อการรักษาและการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยเด็กชายที่มีอาการคล้ายคลึงกับสมาธิสั้น (attention deficit hyperactivity disorder) มีอาการหลงลืมง่าย การเรียนเริ่มแย่ง ความผิดปกติทางระบบประสาทจะเป็นรุนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่ง ผู้ป่วยไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ ส่วนใหญ่



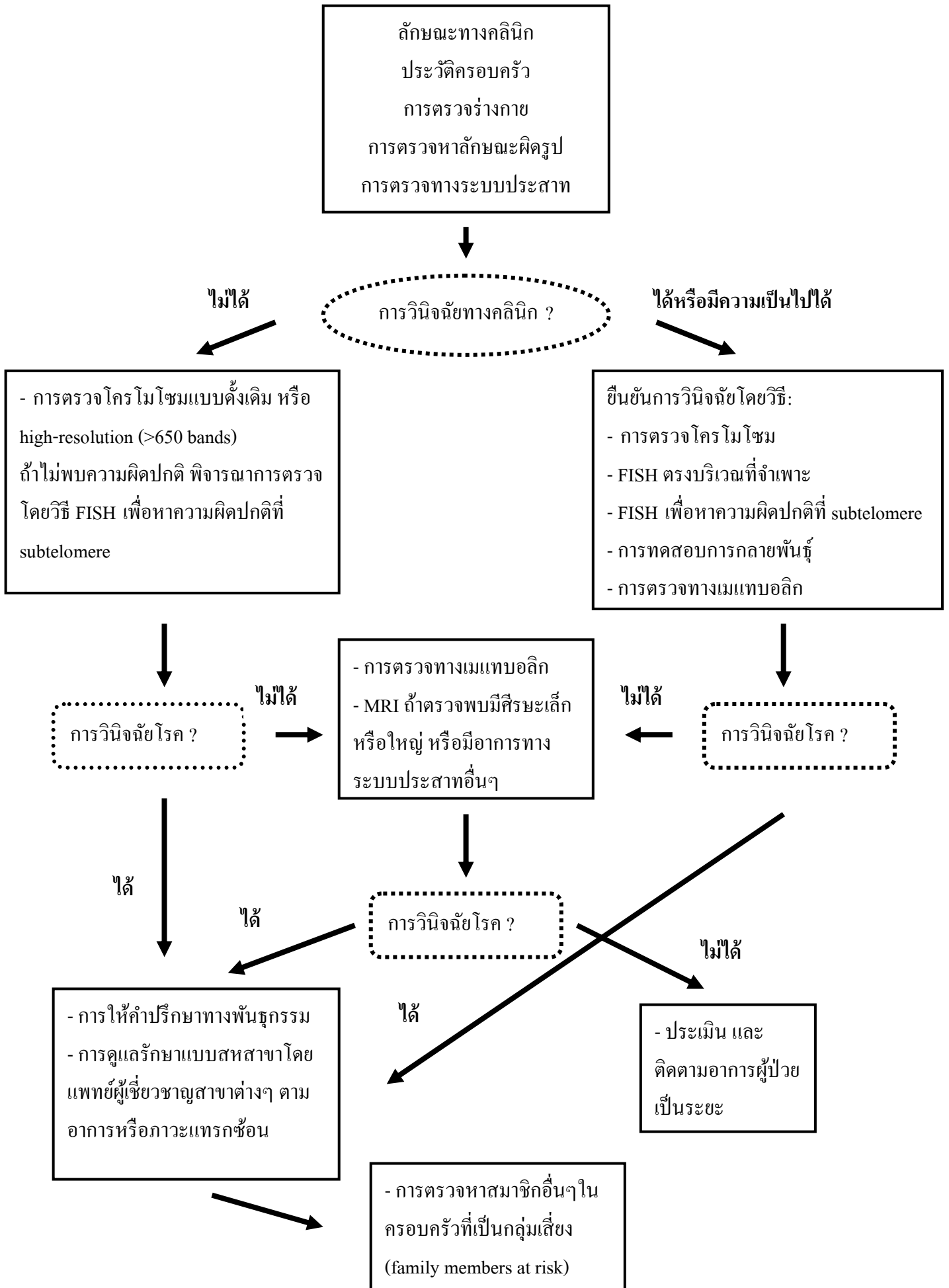
ภายใน 3 ปีนับจากที่เริ่มมีอาการ การตรวจทางชีวเคมี โดยการตรวจวัดระดับของ very long chain fatty acid (VLCFA) ในพลาสมา จะพบระดับของสาร C26:0 และอัตราส่วนของ C24:0 ต่อ C22:0, C26:0 ต่อ C22:0 ที่สูงผิดปกติ ซึ่งเข้าได้กับโรค X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD)<sup>17</sup> X-ALD เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดในลักษณะค้อยบนโครโมโซม X (X-linked recessive) ดังนั้น การส่งตรวจทางชีวเคมีในเด็กที่มีพัฒนาการช้า ควรจะกระทำเมื่อมีประวัติและลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้กับโรคในกลุ่มนี้

#### การตรวจโดย Computer Tomography (CT) และ Magnetic Resonance Imaging (MRI)

การศึกษาที่ผ่านมา พบว่า การตรวจดูลักษณะสมองโดยวิธี brain CT ในการประเมินผู้ป่วยเด็กที่มีพัฒนาการช้าที่ไม่ทราบสาเหตุ ได้ประโยชน์น้อย หรืออาจจะพบเป็นลักษณะที่ไม่เฉพาะเจาะจงหรือไม่แน่ชัด เช่น cerebral atrophy ซึ่งไม่สามารถนำไปสู่การวินิจฉัยหรือสาเหตุของโรคที่แน่ชัดได้<sup>18</sup> การศึกษาต่อมาโดยใช้วิธี MRI เพื่อตรวจดูความผิดปกติของสมองในผู้ป่วยเด็กที่มีพัฒนาการช้าที่ไม่ทราบสาเหตุ พบว่าการตรวจ MRI มีความไวและมีประโยชน์มากกว่าการตรวจโดยวิธี CT<sup>19</sup> การตรวจโดยวิธี MRI สามารถพบความผิดปกติของสมองในผู้ป่วยเด็กที่มีพัฒนาการช้าประมาณร้อยละ 30 อย่างไรก็ตาม การตรวจโดยวิธี MRI นำไปสู่การวินิจฉัยโรคหรือสาเหตุได้เพียงร้อยละไม่เกิน 3.9 ของผู้ป่วยที่นำมาศึกษา สำหรับการนำมาใช้ในทางปฏิบัติทาง American Academy of Neurology and Child Neurology Society ได้แนะนำการตรวจเพื่อดูลักษณะความผิดปกติของสมอง (neuro-imaging) เป็นส่วนหนึ่งของการประเมินผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้าเพื่อหาสาเหตุหรือช่วยในการวินิจฉัยโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในกรณีที่พบมีลักษณะผิดปกติร่วมด้วยจากการตรวจร่างกาย เช่น ศีรษะเล็ก (microcephaly) ความผิดปกติของระบบประสาทเป็นบางบริเวณ (abnormal focal neurologic finding) และการตรวจโดยวิธี MRI มีประโยชน์มากกว่าวิธี CT<sup>3</sup> ในทางพันธุศาสตร์ การประเมินผู้ป่วยเด็กที่มีพัฒนาการช้า เพื่อที่จะหาสาเหตุหรือนำไปสู่การวินิจฉัยโรค สามารถสรุปเป็นขั้นตอนได้ดังต่อไปนี้

1. ลักษณะทางคลินิก
2. ประวัติครอบครัว
3. การตรวจร่างกายเพื่อหาลักษณะผิดปกติที่อาจจะเข้าได้กับกลุ่มอาการที่จำเพาะ
4. การตรวจทางระบบประสาท
5. การตรวจโครโมโซม (chromosomal analysis or karyotyping)
6. FISH เพื่อหาความผิดปกติที่บริเวณ subtelomere
7. การตรวจทางอณูชีววิทยาหรือการทดสอบการกลายพันธุ์ เช่น Fragile X testing
8. การตรวจเพื่อดูลักษณะความผิดปกติของสมอง (Brain imaging) ได้แก่ MRI
9. การตรวจทางชีวเคมีหรือเมแทบอลิก

แผนผังสรุปการประเมินผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้า



ในที่นี้จะกล่าวถึงความผิดปกติหรือโรคทางพันธุกรรมที่พบบ่อยซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีพัฒนาการช้าร่วมด้วย ถ้าผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการวินิจฉัยและการดูแลรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสมและทันท่วงที สามารถที่จะลดความเจ็บป่วยและความพิการได้

#### กลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome)

กลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome หรือ trisomy 21) เป็นความผิดปกติแต่กำเนิดที่พบมีความผิดปกติหลายๆ อวัยวะร่วมกับการพัฒนาทางสติปัญญาที่ช้า เกิดจากการเกิดมาของสารพันธุกรรมจากโครโมโซมที่ 21 อุบัติการณ์ประมาณ 1 ใน 800 ของเด็กเกิดมีชีวิต เป็นสาเหตุของการเกิดการพัฒนาการช้าในระดับที่รุนแรงน้อยจนถึงปานกลางที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุด ประมาณร้อยละ 95 ของผู้ป่วยที่เป็น Down syndrome พบว่าเกิดจากการเกิดมาของโครโมโซมที่ 21 หนึ่งข้างในทุกๆเซลล์ของร่างกาย (trisomy 21) อีกประมาณร้อยละ 3-4 เกิดจากสารพันธุกรรมที่เกินมาของส่วนของโครโมโซมที่ 21 ที่เกิดจากการแลกเปลี่ยนของโครโมโซมคู่ต่าง (translocation) ระหว่างโครโมโซมที่ 21 และโครโมโซมที่มีเซนโทรเมียร์อยู่ใกล้ปลาย (acrocentric chromosome) เช่น โครโมโซมที่ 14, 21 เป็นต้น ที่เหลืออีกร้อยละ 1-2 เกิดจากการที่ผู้ป่วยมีสายพันธุ์ของเซลล์ 2 สายพันธุ์ซึ่งประกอบด้วยสายพันธุ์เซลล์ที่ปกติและสายพันธุ์เซลล์ที่เป็น trisomy 21 ลักษณะเช่นนี้เรียกว่า โมเสก (mosaic) ลักษณะทางคลินิกที่พบในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ สรุปได้ดังนี้

- Brachycephaly
- Epicanthal folds
- Upward slanting palpebral fissures
- Flat nasal bridge
- Small ears
- Open and small mouth
- Excessive skin at the nape of the neck
- Brachydactyly
- Broad hands
- Fifth finger clinodactyly
- Single transverse palmar crease
- Wide 1-2 toe gap
- Hypotonia
- Short stature

นอกจากนี้ ผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ มีความผิดปกติในหลายๆระบบและมีภาวะทางสุขภาพที่ต้องการการดูแลรักษาอย่างต่อเนื่อง เช่น มีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อการเป็นโรคหัวใจพิการแต่

กำเนิด (พบได้ประมาณร้อยละ 40), โรคทางตา (ร้อยละ 60), การได้ยินลดลง (ร้อยละ 75), หูชั้นกลางอักเสบ (ร้อยละ 50-75), การหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นของทางเดินหายใจ (obstructive sleep apnea) (ร้อยละ 50-75), โรคของต่อมไทรอยด์ (ร้อยละ 20), ทางเดินอาหารตีบตัน (ร้อยละ 12), มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) (ร้อยละ 3-5) และ โรค Hirschsprung (น้อยกว่าร้อยละ 1)<sup>20</sup> ดังนั้น แพทย์ผู้มีส่วนเกี่ยวข้องควรมีความเข้าใจถึงธรรมชาติของโรคและลักษณะทางกายและพัฒนาการที่แตกต่างไปของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ปัญหาสำคัญที่พบได้ในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ ซึ่งถ้าสามารถวินิจฉัยและให้การรักษาได้ทันเวลาที่ จะสามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อนหรือทุพพลภาพได้

#### การยืนยันผลการวินิจฉัยโรค

เมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยเด็กมีลักษณะเข้าได้กับกลุ่มอาการดาวน์ ถึงแม้ว่าการวินิจฉัยโดยใช้ลักษณะทางคลินิกมีโอกาสผิดพลาดน้อยมาก การส่งตรวจโครโมโซมมีความจำเป็นเพื่อที่จะยืนยันการวินิจฉัยโรค และช่วยค้นหาผู้ป่วยที่เกิดจากสารพันธุกรรมที่เกินมาของส่วนของโครโมโซมที่ 21 จากการสับเปลี่ยนของโครโมโซม (translocation) ซึ่งในกรณีนี้การตรวจโครโมโซมของพ่อและแม่มีความจำเป็น เนื่องจากพ่อหรือแม่มีโอกาสที่จะเป็นพาหะ (carrier) ของโครโมโซมที่เกิดจากการแลกเปลี่ยนของโครโมโซมคู่ต่างอย่างสมดุล (balanced translocation) ระหว่างโครโมโซมที่ 21 และโครโมโซมที่มีเซนโทรเมียร์อยู่ใกล้ปลาย การพบว่าพ่อหรือแม่เป็นพาหะมีผลต่อการให้การปรึกษาทางพันธุกรรม นอกจากนี้ยังช่วยนำไปสู่การค้นหาญาติอื่นๆ ในครอบครัวที่มีโอกาสเป็นพาหะและมีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการมีลูกเป็นกลุ่มอาการดาวน์ การซักประวัติครอบครัวโดยละเอียด และการเขียนพงสาวลี (pedigree) เป็นอีกทางหนึ่งที่มีส่วนสำคัญในการช่วยค้นหาบุคคลที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจากบุคคลเหล่านี้มักจะมีประวัติแท้งบุตรหรือมีลูกเป็นกลุ่มอาการดาวน์มาก่อน การมองข้ามความสำคัญของการส่งตรวจโครโมโซม และการซักประวัติครอบครัวโดยละเอียดอาจจะทำให้พลาดการค้นหาบุคคลที่มีความเสี่ยงสูงเหล่านี้

อัตราการเกิดซ้ำในครอบครัวที่มีบุตรเป็นกลุ่มอาการดาวน์ขึ้นอยู่กับลักษณะความผิดปกติของโครโมโซมที่พบ สรุปได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงอัตราการเกิดซ้ำของกลุ่มอาการดาวน์ (recurrence risk)

ลักษณะความผิดปกติของโครโมโซม	อัตราการเกิดซ้ำ
Trisomy 21	ร้อยละ 1 + maternal age-related risk (ความเสี่ยงตามอายุของมารดา)
Translocation (ระหว่างโครโมโซมที่ 21 และโครโมโซมที่มีเซนโทรเมียร์อยู่ใกล้ปลาย)	

(acrocentric chromosome) เช่น โครโมโซมที่ 14, 22)	
- กรณีที่มารดาเป็นพาหะ	ร้อยละ 10-15
- กรณีที่บิดาเป็นพาหะ	ร้อยละ 1-2
21q21q translocation	ร้อยละ 100

#### ภาวะการเจริญเติบโต

ผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์พบมีความผิดปกติของทางเดินอาหารร่วมด้วยได้ เช่น ลำไส้เล็กส่วนต้นตีบตัน (duodenal stenosis/atresia), ตับอ่อนเป็นวง (annular pancreas), โรค Hirschsprung หรือ ทวารหนักตีบตัน (anal stenosis/atresia) เป็นต้น ส่วนใหญ่แล้วแพทย์ให้การวินิจฉัยและรักษาภาวะลำไส้เล็กส่วนต้นตีบตัน (duodenal atresia) ได้ถูกต้องและทันท่วงที เนื่องจากอาการและอาการแสดงที่เกิดจากภาวะนี้ค่อนข้างชัดเจน อย่างไรก็ตาม บางครั้งผู้ป่วยไม่มีอาการอาเจียนเลยในช่วงแรกเกิด จนกระทั่งผ่านไปหลายเดือนจึงเริ่มมีอาการอาเจียนเป็นระยะๆ ยิ่งถ้าผู้ป่วยไม่มีปัญหาการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว ส่วนใหญ่จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะการไหลกลับของอาหารจากกระเพาะสู่หลอดอาหาร (gastroesophageal reflux, GER) มากกว่าภาวะลำไส้เล็กตีบ (duodenal stenosis) ถ้าผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษาภาวะ GER แล้ว การส่งตรวจวินิจฉัยภาวะ duodenal stenosis มีความจำเป็น มีผู้ป่วยหลายรายที่ได้รับการวินิจฉัยในช่วงแรกว่าเป็น GER ซึ่งแท้จริงแล้วผู้ป่วยเป็น duodenal stenosis ดังนั้น ถ้าพบผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ที่มีความผิดปกติดังกล่าว การตรวจวินิจฉัยอย่างละเอียดมีความจำเป็นเมื่อคำนึงถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการมีความผิดปกติของทางเดินอาหาร

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยเด็กกลุ่มอาการดาวน์ในระยะแรกจะมีน้ำหนักตัวและความยาวนานน้อยกว่าเทียบกับเด็กปกติ พอเข้าสู่ระยะวัยรุ่น ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งจะมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากจนกระทั่งค่าเฉลี่ยของน้ำหนักเมื่อเทียบกับความสูงเพิ่มขึ้น น้ำหนักเกิน (overweight) และความอ้วน (obesity) เป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญ ได้มีการศึกษาความชุกของการที่มีน้ำหนักเกินและความอ้วนในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์โดยใช้ค่า body mass index (BMI) เป็นตัววัด พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์มีความเสี่ยงสูงต่อการมีภาวะน้ำหนักเกินและอ้วน<sup>21,22</sup> การเฝ้าระวัง การติดตามอย่างใกล้ชิด การให้แนวทางการปฏิบัติตนไม่ว่าเรื่องอาหารหรือการออกกำลังกาย อาจจะช่วยป้องกันหรือลดความรุนแรงของปัญหาได้ ดังนั้น จำเป็นอย่างยิ่งที่แพทย์ผู้เกี่ยวข้องติดตามตัววัดการเจริญเติบโตเหล่านี้ตั้งแต่วัยทารก เพื่อที่จะเฝ้าระวังและหาทางแก้ไขได้ทันท่วงที

#### ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์

ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์<sup>23</sup> ถ้าไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษา ภาวะนี้ก็จะกลายเป็นสาเหตุที่สำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมีการพัฒนาทางสติปัญญาช้า การวินิจฉัยโดยอาศัยอาการทางคลินิกอย่าง

เดียวอาจจะล่าช้าและไม่สามารถเชื่อถือได้ การตรวจคัดโรคโดยอาศัยการวัดระดับ free T4 และ TSH จึงมีความจำเป็น ถึงแม้ว่าผลการคัดกรองภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำในทารกแรกเกิด (neonatal thyroid screen) จะเป็นปกติ ผู้ป่วยเด็กกลุ่มอาการดาวน์จะต้องได้รับการตรวจซ้ำเป็นระยะๆ ทุกปีตลอดชีวิต เนื่องจากภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำอาจจะเกิดขึ้นได้ในภายหลังในทุกช่วงอายุ

#### ความผิดปกติทางตา

ความผิดปกติทางสายตาอาจจะเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยเด็กกลุ่มอาการดาวน์ด้อยสมรรถภาพไปกว่าที่ควรจะเป็น ซึ่งถ้าได้รับการเอาใจใส่ เฝ้าระวังปัญหาที่จะเกิดขึ้น ก็จะช่วยลดความพิการหรือทุพพลภาพในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ ดังนั้น ผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์จึงมีความจำเป็นที่จะต้องได้รับการตรวจตาเป็นระยะๆ ทุกปีโดยจักษุแพทย์ เนื่องจากความผิดปกติทางตาพบได้ในทุกอายุ ความผิดปกติที่พบบ่อย ประกอบด้วย ต้อกระจก ต้อหิน ตาเข อาการตากระตุก สายตาสายหรือสายตาสั้น กระจกตาอักเสบ และต้อเนื้องอกตา เป็นต้น

#### ความผิดปกติของการได้ยิน

มากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์จะมีความบกพร่องของการได้ยินซึ่งมีได้ตั้งแต่เล็กน้อยไปจนถึงรุนแรงมาก ความบกพร่องของการได้ยินทั้งชนิด conductive และ sensorineural พบได้ทุกอายุ สาเหตุสำคัญอย่างหนึ่งของความบกพร่องของการได้ยินชนิด conductive คือ หูชั้นกลางอักเสบที่เป็นซ้ำๆ และ ภาวะที่มีน้ำในหูชั้นกลาง (otitis media with effusion) ซึ่งสาเหตุส่วนหนึ่งมาจากการที่มีช่องหูแคบ ดังนั้น การตรวจหูและการตรวจการได้ยินเป็นระยะๆ ทุกปีโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญมีความจำเป็น เด็กทารกที่เป็นกลุ่มอาการดาวน์ควรได้รับการตรวจกรองการได้ยินตั้งแต่แรกเกิดถ้าเป็นไปได้หรือภายใน 3 เดือนแรก เพื่อให้การดูแลรักษาได้ถูกต้องและทันที่

#### การหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นของทางเดินหายใจ (obstructive sleep apnea)

การที่ผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์มีการเจริญของส่วนกลางของใบหน้าน้อยกว่าปกติ บางครั้งก็พบร่วมกับการที่มีคอดหอยส่วนจมูกแคบ (nasopharynx) รวมทั้งการที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia) และ ภาวะน้ำหนักเกิน ปัจจัยเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด obstructive sleep apnea หรือ OSA ดังนั้น แพทย์ผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาจะต้องเฝ้าระวัง ประเมิน ส่งตรวจเพิ่มเติม หรือส่งต่อไปยังผู้เชี่ยวชาญ เมื่อผู้ป่วยเริ่มแสดงอาการที่ทำให้นึกถึงภาวะนี้

นอกจากนี้ยังมีภาวะหรือความผิดปกติอื่นๆ ที่พบได้บ่อยในเด็กกลุ่มอาการดาวน์ซึ่งไม่ได้กล่าวละเอียดในที่นี้เนื่องจากเป็นภาวะที่แพทย์ทุกคนทราบดีและให้การดูแลได้ถูกต้องเหมาะสม เช่น ความผิดปกติของหัวใจ ซึ่งเด็กกลุ่มอาการดาวน์ก็จะได้รับการตรวจและติดตามเป็นระยะๆ โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคหัวใจอยู่แล้ว หรือการให้การกระตุ้นพัฒนาการตั้งแต่แรกเริ่ม (early

intervention) ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่า การที่เด็กกลุ่มอาการดาวน์ได้รับการกระตุ้นพัฒนาการอย่างรวดเร็วเท่าไร เด็กก็จะได้เรียนรู้และช่วยเหลือตนเองได้มากขึ้นเท่านั้น

การให้การรักษาทางกาย ไม่ว่าจะเป็นการประเมินสุขภาพหรือการเฝ้าระวังเป็นระยะๆ สิ่งแวดล้อมในบ้านที่อบอุ่น การให้การกระตุ้นพัฒนาการตั้งแต่ระยะแรกเริ่ม การให้การศึกษา และการฝึกอบรมทางวิชาชีพ มีผลต่อระดับความสามารถของเด็กกลุ่มนี้อย่างมีนัยสำคัญ เด็กเหล่านี้สามารถเจริญเติบโตเป็นผู้ใหญ่ที่มีความมั่นใจ มีชีวิตที่มีความสุขเหมือนผู้อื่น และเป็นสมาชิกที่มีคุณภาพของสังคมได้ เพื่อให้การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้มีมาตรฐานเดียวกันและครอบคลุมทุกระบบที่เกี่ยวข้อง ได้มีการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาและการให้คำแนะนำด้านสุขภาพสำหรับผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ (health supervision for children with Down syndrome) โดย American Academy of Pediatrics (AAP) สรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 3 ซึ่งคัดแปลงมาจากแนวทางของ AAP<sup>24</sup>

ตารางที่ 3 การดูแลเด็กกลุ่มอาการดาวน์

	วัยทารก – วัยเด็กเล็ก											วัยเด็กโต	วัยรุ่น
	แรกเกิด	2 ด	4 ด	6 ด	9 ด	12 ด	15 ด	18 ด	24 ด	3 ปี	4 ปี	5-13 ปี (ทุกปี)	13-21 ปี (ทุกปี)
<b>การวินิจฉัย</b>													
-ตรวจร่างกาย	X												
-การส่งตรวจโครโมโซม	X												
-อธิบายโอกาสเป็นซ้ำ	X												
<b>การตรวจติดตามและการดูแล</b>													
-การเจริญเติบโต	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
-ไทรอยด์	X			X		X			X	X	X	X	X
-ตรวจการได้ยิน	T	O	O	O	O	S			S	O	O	O	O
-ตรวจการมองเห็น	O	S	O	O	S	O			S	O	O	O	O
-เอกซเรย์กระดูกสันหลังคอ											X		
-Echocardiogram	X												
-การตรวจนับเม็ดเลือด (CBC)	X												
-จิตใจ-อารมณ์-สังคม (พัฒนาการ, พฤติกรรม, ความสามารถในการเรียนรู้ และการเข้าสังคม)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
-พัฒนาการทางเพศ												X	X

X ทำ

T ตรวจการได้ยินด้วยวิธีการตรวจมาตรฐาน

O ถ้ามประพฤติ และตรวจร่างกายตามระบบ

S พิจารณาส่งปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

การบันทึกข้อมูลผู้ป่วยให้ระบุวันที่ที่ผู้ป่วยได้รับการประเมินลงในแบบฟอร์มที่มีเครื่องหมาย



### กลุ่มอาการ FGFR-related craniosynostosis

กลุ่มอาการ FGFR-related craniosynostosis ประกอบด้วย 8 โรคที่มีลักษณะทางคลินิกที่คล้ายคลึงกันและเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่ม *fibroblast growth factor receptors* (FGFRs) ซึ่งประกอบด้วย *FGFR1*, 2 และ 3 โรคในกลุ่มนี้ประกอบด้วย Pfeiffer syndrome, Apert syndrome, Crouzon syndrome, Beare-Stevenson syndrome, *FGFR2*-related isolated coronal synostosis, Jackson-Weiss syndrome, Crouzon syndrome with acanthosis nigricans และ Muenke syndrome

ในที่นี้จะกล่าวถึงกลุ่มอาการที่พบบ่อย ได้แก่ กลุ่มอาการ Crouzon, กลุ่มอาการ Apert, และกลุ่มอาการ Pfeiffer

กลุ่มอาการทั้ง 3 นี้ มีลักษณะความผิดปกติของกะโหลกศีรษะและใบหน้าที่คล้ายคลึงกัน แต่มีลักษณะของมือและเท้าที่แตกต่างกัน ความผิดปกติของกะโหลกศีรษะและใบหน้าเกิดจากการที่รอยแยกของกะโหลกศีรษะปิดก่อนกำหนด (craniosynostosis or premature closure of cranial sutures) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง รอยแยก coronal ทั้ง 2 ข้าง (bilateral coronal craniosynostosis) ทำให้รูปร่างศีรษะมีลักษณะแบนและกว้าง (brachycephaly) อาจจะมีรอยแยกอื่นๆ ที่ปิดก่อนกำหนดร่วมด้วยได้ เช่น lambdoid และ sagittal sutures รอยแยกที่ปิดก่อนกำหนดเหล่านี้ทำให้เกิดเป็นสันนูนขึ้นมา (ridging) ซึ่งอาจจะคลำพบได้จากการตรวจร่างกาย ซึ่งสามารถตรวจยืนยันได้โดยการตรวจทางรังสี (skull radiograph) หรือ head CT examination นอกจากนี้ ผู้ป่วยกลุ่มอาการดังกล่าวนี้มีความผิดปกติทางใบหน้าอื่นๆ ร่วมด้วย ได้แก่ ตาโปน (ocular proptosis) จากการที่เบ้าตาดื้น (shallow orbits) ตาห่าง (hypertelorism) และกระดูกโหนกแก้มเล็ก (maxillary or midface hypoplasia) เป็นต้น สำหรับลักษณะของมือและเท้าที่แตกต่างกันใช้เป็นเกณฑ์ในการแยกกลุ่มอาการทั้ง 3 ในทางคลินิก ดังแสดงในตารางที่ 4

(<http://www.genetests.org/>)

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะที่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่มอาการ

กลุ่มอาการ	นิ้วหัวแม่มือ	มือ	นิ้วหัวแม่เท้า	เท้า
<b>Crouzon</b>	ปกติ	ปกติ	ปกติ	ปกติ
<b>Apert</b>	บางครั้งอาจจะติด ไปกับนิ้วมือ	นิ้วมือติดกัน (syndactyly)	บางครั้งอาจจะติด ไปกับนิ้วเท้า	นิ้วเท้าติดกัน (syndactyly)
<b>Pfeiffer</b>	กว้างหรือปานออก และหันเข้าใน (broad, medially deviated)	นิ้วมือสั้น (brachydactyly)	กว้างหรือปาน ออกและหันเข้าใน (broad, medially deviated)	นิ้วมือสั้น (brachydactyly)

ลักษณะทางคลินิกในแต่ละกลุ่มอาการ สรุปได้ดังนี้

กลุ่มอาการ Crouzon

- ระดับสติปัญญา: ปกติ
- ศีรษะและใบหน้า: ตาโปน (proptosis), ตาเหล่ออก (external strabismus), คางยื่น (mandibular prognathism)
- แขนและขา: ปกติ
- ลักษณะอื่นๆ: อาจพบมีภาวะน้ำคั่งในโพรงสมอง (hydrocephalus)

กลุ่มอาการ Apert

- ระดับสติปัญญา: มักจะมีพัฒนาการช้า
- ศีรษะและใบหน้า: รูปร่างศีรษะมีลักษณะสูงและแบนออก (turribrachycephaly) ตาโปน กระดูกโหนกแก้มเล็ก (midface hypoplasia)
- แขนและขา: นิ้วมือและนิ้วเท้าติดกันมีลักษณะคล้ายถุงมือ (mitten glove)
- ลักษณะอื่นๆ: อาจพบมีภาวะน้ำคั่งในโพรงสมอง (hydrocephalus) กระดูกสันหลังส่วนคอติดกัน มักจะพบที่ระดับ C5-C6 (fused cervical vertebrae) และความผิดปกติของอวัยวะอื่นๆ

กลุ่มอาการ Pfeiffer

กลุ่มอาการ Pfeiffer แบ่งย่อยได้เป็น 3 ชนิดตามลักษณะอาการที่พบ โดยชนิดที่ 2 และ 3 พบได้บ่อยกว่าชนิดที่ 1

กลุ่มอาการ Pfeiffer type 1

- ระดับสติปัญญา: ปกติ
- ศีรษะและใบหน้า: กระดูกโหนกแก้มเล็ก (midface hypoplasia)
- แขนและขา: นิ้วหัวแม่มือและนิ้วหัวแมเท้ามีลักษณะกว้างหรือป้านออกและหันเข้าใน (broad, medially deviated thumbs and great toes) นิ้วมือมักจะมีขนาดสั้น (brachydactyly)
- ลักษณะอื่นๆ: อาจพบมีภาวะน้ำคั่งในโพรงสมอง (hydrocephalus) การได้ยินลดลง (hearing loss)

กลุ่มอาการ Pfeiffer type 2

- ระดับสติปัญญา: มักจะมีพัฒนาการช้า

- ศีรษะและใบหน้า: ศีรษะมีลักษณะคล้ายดอกจิก เป็นสี่แฉก (cloverleaf skull) ตาโปนมากทำให้หนังตาไม่สามารถปิดได้
- แขนและขา: นิ้วหัวแม่มือและนิ้วหัวแมเท้ามีลักษณะกว้างหรือป้านออกและหันเข้าไปใน (broad, medially deviated thumbs and great toes) นิ้วมือมักจะม้วน (brachydactyly) ข้อศอกหรือข้อเข่ามักจะติด (ankylosis of elbows and knees)

#### กลุ่มอาการ Pfeiffer type 3

- ระดับสติปัญญา: มักจะมีพัฒนาการช้า
- ศีรษะและใบหน้า: รูปร่างศีรษะมีลักษณะสูงและแบนออก (turribrachycephaly) ตาโปนมากทำให้หนังตาไม่สามารถปิดได้
- แขนและขา: นิ้วหัวแม่มือและนิ้วหัวแมเท้ามีลักษณะกว้างหรือป้านออกและหันเข้าไปใน (broad, medially deviated thumbs and great toes) นิ้วมือมักจะม้วน (brachydactyly) ข้อศอกหรือข้อเข่ามักจะติด (ankylosis of elbows and knees)
- ลักษณะอื่นๆ: อาจพบมีภาวะน้ำคั่งในโพรงสมอง (hydrocephalus) ความผิดปกติของกล่องเสียงและหลอดลม (laryngotracheal abnormalities) เป็นต้น

กลุ่มอาการ Pfeiffer ชนิดที่ 1 ซึ่งมีอาการรุนแรงน้อยกว่า มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าชนิดที่ 2 และ 3

กลุ่มอาการ Crouzon, Apert, และ Pfeiffer เป็น โรคพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบยีนเด่น (autosomal dominant inheritance) เกิดจากการกลายพันธุ์ของกลุ่มยีน *fibroblast growth factor receptors (FGFRs)* โดยกลุ่มอาการ Pfeiffer ชนิดที่ 1 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *FGFR1* ส่วนกลุ่มอาการ Crouzon, Apert, และ Pfeiffer ชนิดที่ 2 และ 3 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *FGFR2* ผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง ไม่มีประวัติบุคคลอื่นในครอบครัวเป็นเช่นเดียวกับผู้ป่วย (sporadic) บ่งชี้ว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่เกิดขึ้นเองหรือเกิดขึ้นใหม่ ซึ่งไม่ได้รับการถ่ายทอดมาจากบิดาหรือมารดา (*de novo mutation*) ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าอายุบิดาที่เพิ่มขึ้น (advanced paternal age) เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดการกลายพันธุ์ใหม่ ดังนั้นในครอบครัวที่บิดาและมารดาปกติแต่มีบุตรเป็นกลุ่มอาการดังกล่าว โอกาสที่บิดามารดาคู่นี้จะมีบุตรเป็นกลุ่มอาการนี้ซ้ำอีกจึงมีต่ำมาก แต่คนที่ เป็น โรคมี โอกาสร้อยละ 50 ที่จะมีบุตรที่เป็นกลุ่มอาการเดียวกัน การตรวจหาการกลายพันธุ์ (genetic testing) เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค หรือ การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด สามารถทำได้ที่ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<sup>25</sup>

การให้การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการดังกล่าวนี้ ต้องอาศัยทีมแพทย์และบุคลากรที่ประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญสาขาต่างๆ ตามอาการที่พบ ได้แก่ แพทย์ทางศัลยกรรมตกแต่งซึ่งเชี่ยวชาญทางด้านศีรษะและใบหน้า แพทย์ทางศัลยกรรมประสาท แพทย์ทางหู คอ จมูก แพทย์

ทางพันธุกรรม กุมารแพทย์ที่เชี่ยวชาญด้านพัฒนาการ ทันตแพทย์ นักอรรถบำบัด นักสังคมสงเคราะห์ เป็นต้น

### กลุ่ม Neural tube defects (NTD)

ความบกพร่องของการปิดของหลอดประสาท (neural tube defects) พบได้ค่อนข้างบ่อย เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตของเด็กทารก และความพิการในเด็กที่รอดชีวิต อุบัติการณ์พบได้แตกต่างกันในแต่ละประเทศ ตั้งแต่ร้อยละ 0.2 หรือต่ำกว่าในสหรัฐอเมริกา ถึงร้อยละ 1 ในไอร์แลนด์ ลักษณะของความผิดปกติมีได้หลายแบบ ชนิดที่รุนแรงที่สุด คือ สภาวะไร้สมองใหญ่ (anencephaly) ซึ่งผู้ป่วยไม่สามารถมีชีวิตอยู่ได้ เกิดจากการที่ neural fold ไม่ยกสูงขึ้น ทำให้ไม่เกิดการเชื่อมกันตรงกลาง ส่วนกลุ่ม neural tube defects อื่นๆ ที่มีอาการรุนแรงน้อยกว่า เช่น meningoceles, myeloceles, meningoencephaloceles, และ meningomyeloceles เป็นต้น อาจเกิดจากการเชื่อมกันของ neural folds ที่เคลื่อนเข้ามาหากันผิดปกติไป ผู้ป่วยที่เป็น anencephaly พบว่าสมองส่วนหน้า ส่วนของเยื่อหุ้มสมอง กระจกตารวมและผิวหนังที่ปกคลุมหายไป ประมาณ 2 ใน 3 ของเด็กทารกที่มีความผิดปกตินี้เป็นเพศหญิง ส่วนในกลุ่มกระดูกสันหลังโหว่ (spina bifida) พบว่าการเชื่อมต่อกันของกระดูกสันหลังส่วน โกง (vertebral arches) บกพร่องไป<sup>26</sup>

กลุ่มกระดูกสันหลังโหว่ (spina bifida) โดยมากพบที่ส่วนกระดูกปื้นเอว (lumbar) ความรุนแรงมีได้แตกต่างกันกันไป ตั้งแต่ spina bifida occulta ซึ่งพบความผิดปกติที่ส่วนกระดูกเท่านั้น จนถึง spina bifida aperta ซึ่งพบความผิดปกติของกระดูกร่วมกับ meningocele หรือ meningomyelocele ได้

สาเหตุของการเกิด neural tube defects สรุปได้ดังนี้

- Chromosome abnormalities
  - Trisomy 13 or 18
  - Triploidy
- Single gene mutations
  - Walker-Walburg syndrome
  - Jarco-Levin syndrome
  - Meckel-Gruber syndrome
- Teratogens
  - Thalidomide
  - Valproic acid
- Maternal diabetes mellitus
- Multifactorial inheritance

จะเห็นได้ว่าสาเหตุของ neural tube defects มีได้หลายอย่างซึ่งมีผลกระทบต่อกลไกการปิดของหลอดประสาทไม่มากนักน้อย จากการศึกษาวิจัย พบว่า ส่วนใหญ่เกิดจากพหุปัจจัย (multifactorial) จากทั้งสาเหตุทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม พบว่าการกลายพันธุ์ของยีนหลายตัวมีส่วนทำให้เกิด neural tube defects โดยเฉพาะอย่างยิ่งยีนที่เกี่ยวข้องกับขบวนการเมแทบอลิซึมของกรดโฟลิก (folic acid)<sup>27</sup> กรดโฟลิกมีบทบาทสำคัญต่อขบวนการสังเคราะห์สารดีเอ็นเอ (DNA synthesis) การแบ่งตัวของเซลล์ (cell division) และการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อ (tissue growth) การศึกษาวิจัยที่ผ่านมา แสดงหลักฐานชัดเจนว่า การให้ folic acid เสริมในขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวัน เริ่มตั้งแต่ 1 เดือนก่อนการตั้งครรภ์ จนถึงช่วงปลายของ 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ ช่วยลดอัตราการเกิด neural tube defects ได้ถึงร้อยละ 75<sup>28</sup>

#### การป้องกันการเกิด neural tube defects

ระดับ folic acid ขึ้นอยู่กับอาหารที่ทานเข้าไป และจะลดลงอย่างมากได้ในระหว่างการตั้งครรภ์ โดยเฉพาะผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *MTHFR* การได้รับ folic acid ที่เพียงพอจึงมีความจำเป็น จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า การให้ folic acid เสริม 400-800 ไมโครกรัมต่อวันแก่ผู้หญิงที่เตรียมพร้อมที่จะมีบุตรสามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิด neural tube defects ในประชากรได้ถึงร้อยละ 75

อัตราการเกิดซ้ำพบว่าสูงขึ้นในครรภ์ถัดไปในผู้หญิงที่คลอดบุตรที่เป็น NTD แล้ว การป้องกันการเกิดซ้ำสามารถทำได้โดยการให้ folic acid เสริมในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่ให้โดยปกติทั่วไปประมาณ 10 เท่า คือ 4,000 ไมโครกรัมต่อวัน หรือ 4 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเริ่มให้ตั้งแต่ 1 เดือนก่อนการตั้งครรภ์ นอกจากนี้ ความผิดปกตินี้สามารถตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดได้โดยวัดระดับ alpha-fetoprotein (AFP) ในเลือดแม่และในน้ำคร่ำซึ่งจะสูงในภาวะ anencephaly และกลุ่ม open spina bifida และโดยอัลตราซาวด์ (prenatal ultrasonography) ซึ่งก็จะพบความผิดปกติได้

การตรวจกรองสตรีมีครรภ์ทุกคนเพื่อวินิจฉัยภาวะ NTD ก่อนคลอด โดยวัดระดับ AFP ในเลือดแม่เริ่มแพร่หลายมากขึ้น ดังนั้น เป็นที่คาดการณ์ได้ว่าการให้ folic acid เสริม ร่วมกับการตรวจกรองระดับ AFP ในเลือดแม่จะช่วยให้อุบัติการณ์การเกิด NTD ลดลงได้

โดยสรุป การที่เด็กมีพัฒนาการที่ช้า มีผลกระทบต่อผู้ป่วย เป็นภาระต่อครอบครัวและสังคมเป็นอย่างมาก สาเหตุของโรคกลุ่มนี้มีหลากหลายทั้งสาเหตุทางพันธุกรรมและสาเหตุจากสิ่งแวดล้อม แพทย์จำเป็นต้องพยายามให้ถึงที่สุดเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่ชัด โดยการซักประวัติ การเขียนพงศาวลี และตรวจร่างกายรวมทั้งการตรวจทางระบบประสาทอย่างละเอียด การเลือกวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้อย่างเหมาะสม การศึกษาค้นคว้าจากตำรา websites ต่างๆ และการปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ เป็นต้น การได้การวินิจฉัยที่แน่ชัดจะทำให้แพทย์สามารถให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและครอบครัวได้อย่างถูกต้อง เช่น การดำเนินโรค การพยากรณ์โรคและโอกาสการเกิดซ้ำ ซึ่งเป็นข้อมูลที่มีความสำคัญมากสำหรับครอบครัวในการตัดสินใจต่อไป ถึงแม้ว่า ยังมีผู้ป่วยเด็กที่

มีพัฒนาการซ้ำจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่แน่ชัดหรือค้นหาสาเหตุได้ การกระตุ้นพัฒนาการตั้งแต่แรกเริ่มและการดูแลรักษาอาการอื่นๆ ที่พบร่วมด้วยอย่างถูกต้องเหมาะสม มีความจำเป็นและสำคัญอย่างยิ่ง ซึ่งอาจจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อน ช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น สามารถพัฒนาตามศักยภาพที่เป็นไปได้มากที่สุด และอยู่ร่วมในสังคมได้อย่างมีความสุข

## เอกสารอ้างอิง

- 1 Simeonsson RJ, Simeonsson NW. (2001) Developmental surveillance and intervention. In: Hoekelman RA, Adam HM, Nelson NM, Weitzman ML, Wilson MH, eds. *Primary pediatric care*. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, 274-282.
- 2 Leonard, H. & Wen, X. (2002) The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8, 117-134.
- 3 Shevell, M., Ashwal, S., Donley, D., Flint, J., Gingold, M., Hirtz, D., Majnemer, A., Noetzel, M. & Sheth, R.D. (2003) 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* 60, 367-380.
- 4 Curry, C.J., Stevenson, R.E., Aughton, D., Byrne, J., Carey, J.C., Cassidy, S., Cunniff, C., Graham, J.M., Jr., Jones, M.C., Kaback, M.M., Moeschler, J., Schaefer, G.B., Schwartz, S., Tarleton, J. & Opitz, J. (1997) Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet* 72, 468-477.
- 5 Hunter, A.G. (2000) Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetics clinic. *Am J Med Genet* 90, 60-68.
- 6 van Karnebeek, C.D., Jansweijer, M.C., Leenders, A.G., Offringa, M. & Hennekam, R.C. (2005) Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 13, 6-25.
- 7 van Karnebeek, C.D., Koevoets, C., Sluijter, S., Bijlsma, E.K., Smeets, D.F., Redeker, E.J., Hennekam, R.C. & Hoovers, J.M. (2002) Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation of unknown aetiology: the Amsterdam experience. *J Med Genet* 39, 546-553.
- 8 Schreppers-Tijdink, G.A., Curfs, L.M., Wieggers, A., Kleczkowska, A. & Fryns, J.P. (1988) A systematic cytogenetic study of a population of 1170 mentally retarded and/or behaviourally disturbed patients including fragile X-screening. The Hondsberg experience. *J Genet Hum* 36, 425-446.
- 9 Knight, S.J., Regan, R., Nicod, A., Horsley, S.W., Kearney, L., Homfray, T., Winter, R.M., Bolton, P. & Flint, J. (1999) Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 354, 1676-1681.

- 10 Biesecker, L.G. (2002) The end of the beginning of chromosome ends. *Am J Med Genet* 107, 263-266.
- 11 Moeschler, J.B. & Shevell, M. (2006) Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 117, 2304-2316.
- 12 Stankiewicz, P. & Beaudet, A.L. (2007) Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 17, 182-192.
- 13 Maddalena, A., Richards, C.S., McGinniss, M.J., Brothman, A., Desnick, R.J., Grier, R.E., Hirsch, B., Jacky, P., McDowell, G.A., Popovich, B., Watson, M. & Wolff, D.J. (2001) Technical standards and guidelines for fragile X: the first of a series of disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics. Quality Assurance Subcommittee of the Laboratory Practice Committee. *Genet Med* 3, 200-205.
- 14 Grzeschik, K.H., Bornholdt, D., Oeffner, F., Konig, A., del Carmen Boente, M., Enders, H., Fritz, B., Hertl, M., Grasshoff, U., Hofling, K., Oji, V., Paradisi, M., Schuchardt, C., Szalai, Z., Tadini, G., Traupe, H. & Happle, R. (2007) Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* 39, 833-835.
- 15 Wang, X., Reid Sutton, V., Omar Peraza-Llanes, J., Yu, Z., Rosetta, R., Kou, Y.C., Eble, T.N., Patel, A., Thaller, C., Fang, P. & Van den Veyver, I.B. (2007) Mutations in X-linked PORCN, a putative regulator of Wnt signaling, cause focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* 39, 836-838.
- 16 Leoyklang, P., Suphapeetiporn, K., Wananukul, S. & Shotelersuk, V. (2008) Three novel mutations in the PORCN gene underlying focal dermal hypoplasia. *Clin Genet* 73, 373-379.
- 17 Moser, A.B., Kreiter, N., Bezman, L., Lu, S., Raymond, G.V., Naidu, S. & Moser, H.W. (1999) Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol* 45, 100-110.
- 18 Lingam, S., Read, S., Holland, I.M., Wilson, J., Brett, E.M. & Hoare, R.D. (1982) Value of computerised tomography in children with non-specific mental subnormally. *Arch Dis Child* 57, 381-383.



- 19 Gabrielli, O., Salvolini, U., Coppa, G.V., Catassi, C., Rossi, R., Manca, A., Lanza, R. & Giorgi, P.L. (1990) Magnetic resonance imaging in the malformative syndromes with mental retardation. *Pediatr Radiol* 21, 16-19.
- 20 Marino, B., Digilio, M.C. & Di Donato, R. (2001) Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 108, 1384; author reply 1385.
- 21 Melville, C.A., Cooper, S.A., McGrother, C.W., Thorp, C.F. & Collacott, R. (2005) Obesity in adults with Down syndrome: a case-control study. *J Intellect Disabil Res* 49, 125-133.
- 22 Rubin, S.S., Rimmer, J.H., Chicoine, B., Braddock, D. & McGuire, D.E. (1998) Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Ment Retard* 36, 175-181.
- 23 Pueschel, S.M. & Pezzullo, J.C. (1985) Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child* 139, 636-639.
- 24 (2001) American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 107, 442-449.
- 25 Shotelersuk, V., Mahatumarat, C., Ittiwut, C., Rojvachiranonda, N., Srivuthana, S., Wacharasindhu, S. & Tongkobpetch, S. (2003) FGFR2 mutations among Thai children with Crouzon and Apert syndromes. *J Craniofac Surg* 14, 101-104; discussion 105-107.
- 26 Botto, L.D., Moore, C.A., Khoury, M.J. & Erickson, J.D. (1999) Neural-tube defects. *N Engl J Med* 341, 1509-1519.
- 27 Wenstrom, K.D., Johanning, G.L., Owen, J., Johnston, K.E., Acton, S., Cliver, S. & Tamura, T. (2000) Amniotic fluid homocysteine levels, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase genotypes, and neural tube closure sites. *Am J Med Genet* 90, 6-11.
- 28 Berry, R.J., Li, Z., Erickson, J.D., Li, S., Moore, C.A., Wang, H., Mulinare, J., Zhao, P., Wong, L.Y., Gindler, J., Hong, S.X. & Correa, A. (1999) Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 341, 1485-1490.