

ความพิการแต่กำเนิด (Congenital anomalies)

กัญญา สุภปิณฑิพร, วรศักดิ์ โชติเลิศศักดิ์

ความพิการแต่กำเนิด (congenital anomalies) หมายถึง ความผิดปกติทางรูปร่างแต่กำเนิด เป็นกลุ่มโรคที่มีอุบัติการณ์สูง และมีผลกระทบทั้งต่อร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยและครอบครัวเป็นอย่างมาก รวมทั้งสังคมและประเทศชาติโดยรวม เนื่องจากความก้าวหน้าทางเทคโนโลยี ความสะดวกรวดเร็วในการเข้าถึงข้อมูล และการตระหนักถึงความสำคัญของการศึกษาโรคกลุ่มนี้ ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับสาเหตุ และการดำเนินโรคดังกล่าวนี้มากขึ้น นำไปสู่การค้นหาวิธีการดูแลรักษาที่มีประสิทธิภาพ และการป้องกันการเกิดโรค

I. คำนิยามและการจำแนกประเภท

I.I นิยาม

คำศัพท์ทางพันธุศาสตร์เกี่ยวกับสาเหตุของความพิการแต่กำเนิดที่มักจะถูกนำมาใช้แทนกันจนเป็นที่สับสน แต่ที่จริงแล้ว คำเหล่านี้สื่อความหมายที่แตกต่างกัน ได้แก่ congenital, genetic, และ hereditary

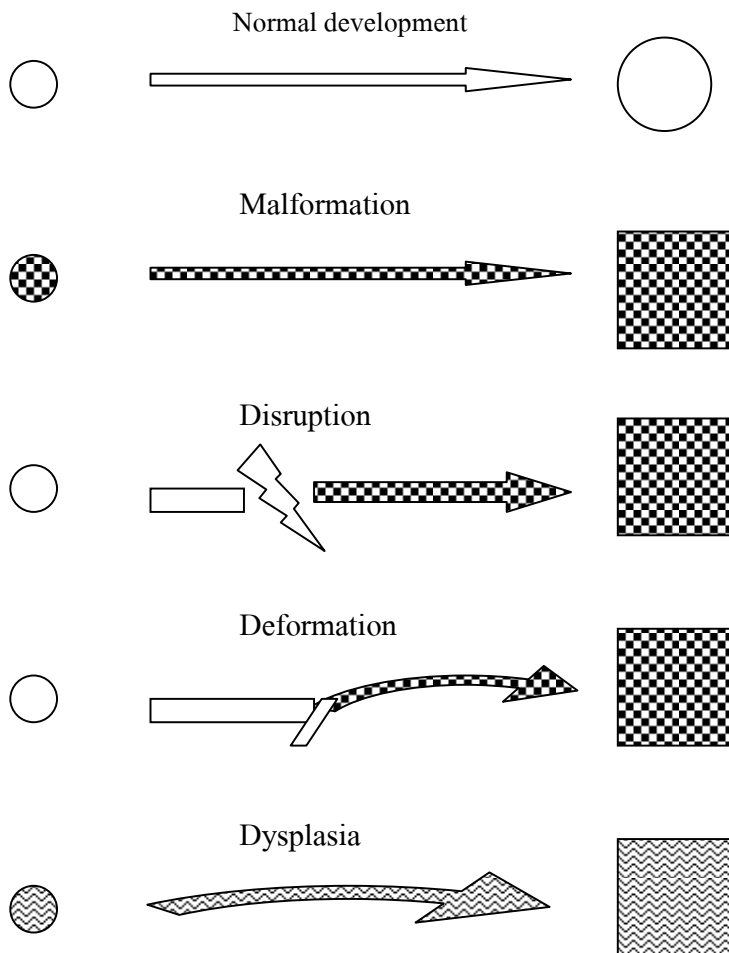
1. Congenital หมายถึง เป็นมาแต่กำเนิด โดยไม่ได้บ่งชี้ถึงสาเหตุ¹ ซึ่งสาเหตุอาจจะเป็นจากพันธุกรรมหรือสิ่งแวดล้อม ตัวอย่างโรคที่มีความผิดปกติมาแต่กำเนิดและมีสาเหตุจากพันธุกรรม ได้แก่ กลุ่มอาการ Crouzon ผู้ป่วยมีรูปร่างศีรษะผิดปกติ สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *FGFR2*² ส่วนตัวอย่างโรคที่มีความผิดปกติมาแต่กำเนิดและมีสาเหตุจากสิ่งแวดล้อม ได้แก่ กลุ่มอาการ fetal alcohol ผู้ป่วยจะตัวเล็ก เส้นรอบศีรษะเล็ก มีพัฒนาการที่ช้า และมีความผิดปกติของใบหน้าและอวัยวะอื่นร่วมด้วย กลุ่มอาการนี้เกิดจากการที่มารดาดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์มากเกินไปในขณะตั้งครรภ์
2. Genetic หมายถึง เกิดจากความผิดปกติของสารพันธุกรรม¹ โดยผู้ป่วยอาจมีอาการตั้งแต่แรกเกิด (congenital) เช่น กลุ่มอาการ Apert⁴ หรือเริ่มมีอาการในช่วงอายุอื่นของชีวิต เช่น ผู้ป่วยโรค X-linked adrenoleukodystrophy แรกเกิดจะปกติ ต่อมาขณะอายุประมาณ 4 ถึง 8 ปี จึงจะเริ่มแสดงอาการ⁵ โดยมากจะเป็นชนิด cerebral form ผู้ป่วยมักเริ่มด้วยมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง ลักษณะอาการคล้ายคลึงกับสมาธิสั้น (attention deficit hyperactivity disorder) หรือพบมีปัญหาการเรียนในด้านอื่นๆ ความผิดปกติทางระบบประสาทจะเป็น

รุนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่ง ผู้ป่วยไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ ส่วนใหญ่ภายใน 3 ปี นับจากที่เริ่มมีอาการ สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ในยีน *ABCD1* ซึ่งทำหน้าที่สร้างโปรตีนที่อยู่บนเยื่อหุ้มเพอร์ออกซิโซม (peroxisomal membrane) เป็นโปรตีนที่อยู่ในกลุ่มของ ATP-binding cassette transporter superfamily การกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้น ทำให้โปรตีนไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ ตัวอย่างอื่นๆ เช่น ผู้ป่วยโรค Huntington มักเริ่มมีอาการทางระบบประสาทหลังอายุ 30 ปี⁶ หรือผู้ป่วยโรค adult polycystic kidney มักเริ่มมีอาการทางไตหลังอายุ 40 ปี⁷ โรคที่เกิดจากความผิดปกติของสารพันธุกรรมอาจมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมจากบิดามารดาไปสู่บุตรหรือไม่ก็ได้

3. Hereditary หมายถึง มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมจากบิดาหรือมารดาไปสู่บุตร¹ ดังนั้นโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary) จะต้องเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของสารพันธุกรรม (genetic) แต่โรคที่เกิดจากความผิดปกติของสารพันธุกรรมอาจจะมีการถ่ายทอดหรือไม่ก็ได้ ตัวอย่างโรคที่เกิดจากความผิดปกติของสารพันธุกรรมแต่ไม่ได้รับการถ่ายทอดมาจากบิดาหรือมารดา และจะไม่ถ่ายทอดไปยังรุ่นต่อไป ได้แก่ โรคมะเร็งที่พบส่วนใหญ่ในผู้ใหญ่ ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของสารพันธุกรรมที่เริ่มเกิดขึ้นในเซลล์ร่างกาย (somatic cells) เพียงหนึ่งเซลล์ แล้วเซลล์นั้นเจริญแบ่งตัวมากผิดปกติเกิดเป็นมะเร็งขึ้น เซลล์สืบพันธุ์ (germ cells) ของผู้ป่วยไม่ได้มีความผิดปกติของสารพันธุกรรมด้วย การกลายพันธุ์นี้จึงไม่ถ่ายทอดไปยังลูกหลาน อย่างไรก็ตาม มีมะเร็งหลายชนิดที่เกิดจากความผิดปกติของสารพันธุกรรมที่พบทั้งในเซลล์สืบพันธุ์และเซลล์ร่างกาย และสามารถถ่ายทอดความผิดปกติไปยังลูกหลานได้ โรคกลุ่มนี้ได้แก่กลุ่มอาการมะเร็งที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary cancer syndromes or familial cancer syndromes) เช่น hereditary retinoblastoma, familial adenomatous polyposis (FAP) และ PTEN hamartoma tumour syndromes⁸

I.II ชนิด ความพิการแต่กำเนิดแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ความพิการแต่กำเนิดชนิดหลัก (major anomalies) หมายถึง ความพิการที่มีผลกระทบต่อการทำหน้าที่ของอวัยวะนั้น ๆ รวมถึงความสวยงามของผู้ที่มีความผิดปกติซึ่งจะมีผลต่อการเข้าสังคม จำเป็นต้องได้รับการรักษา เช่น ปากแหว่ง เพดานโหว่ นิ้วขาด และการไม่มีรูก้น ส่วนความพิการที่ไม่ได้มีผลกระทบอย่างสำคัญต่ออวัยวะในร่างกาย หรือความสวยงาม เรียกว่า ความพิการแต่กำเนิดชนิดรอง (minor anomalies) เช่น รูที่หน้าหู และนิ้วก้อยคด

I.III พยาธิกำเนิด กลไกการเกิดความพิการแต่กำเนิด สามารถเกิดจากกลไกที่ต่างกันไปหนึ่งสี่แบบ⁹ ดังต่อไปนี้



แผนภาพแสดงกลไกต่างๆ ที่นำไปสู่ความพิการแต่กำเนิด

(ดัดแปลงจาก Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. Principles of medical genetics. 2nd ed. Pennsylvania. Williams & Wilkins. 1998; 280)

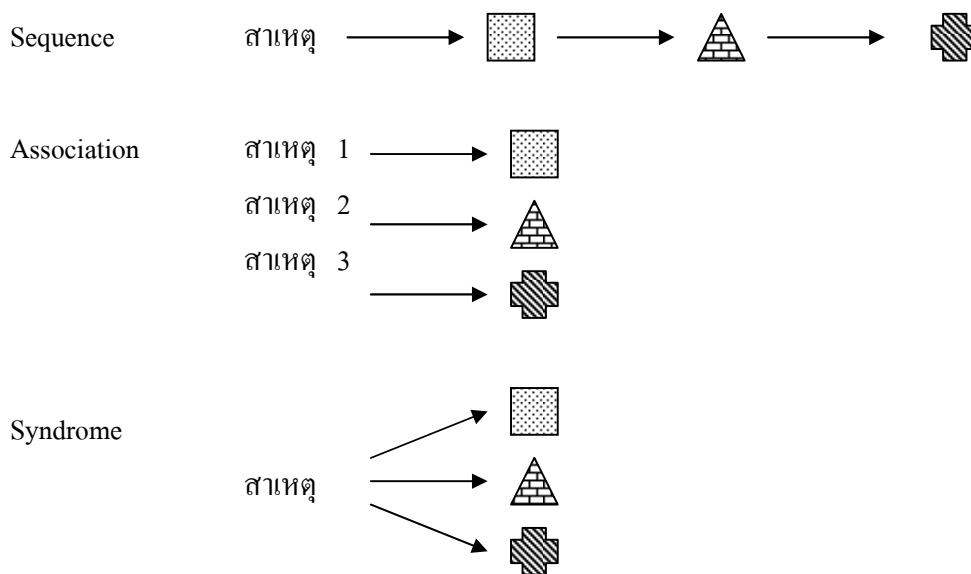
1. malformation หมายถึง ความผิดปกติทางรูปร่างของอวัยวะหรือส่วนของอวัยวะ โดยเป็นผลจากความผิดปกติภายในขบวนการเจริญเติบโตของอวัยวะนั้น ตัวอย่างความพิการแต่กำเนิดชนิด malformation ได้แก่ ปากแหว่ง เพดานโหว่ นิ้วเกิน (รูปที่ 7) และโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

2. disruption หมายถึง ความผิดปกติทางรูปร่างของอวัยวะหรือส่วนของอวัยวะ โดยเป็นผลมาจาก ปัจจัยภายนอกมาขัดขวางขบวนการเจริญเติบโตของอวัยวะนั้นซึ่งเดิมมีศักยภาพที่จะเจริญเป็น อวัยวะที่ปกติ ปัจจัยภายนอกอาจเป็นเชื้อโรค สารเคมี ยา การขาดเลือดมาเลี้ยงหรืออุบัติเหตุ ตัวอย่างความพิการแต่กำเนิดชนิดนี้ ได้แก่ การขาดหายไปของอวัยวะ เช่น นิ้วมือ ใน amnion rupture sequence
3. deformation หมายถึง ความผิดปกติของรูปร่างหรือ โครงสร้างของอวัยวะของร่างกายซึ่งเดิมเคย ปกติมาก่อน มีผลมาจากแรงภายนอกทำให้โครงสร้างที่กำลังพัฒนาผิดรูปไป แรงกดเบียดนี้อาจ เป็นแรงจากภายนอกตัวทารกในครรภ์ เช่น ความผิดปกติทางรูปร่างของมดลูก การตั้งครรภ์ แผล และภาวะน้ำคร่ำน้อย ตัวอย่างความพิการแต่กำเนิดชนิด deformation ได้แก่ ภาวะเท้าปุก (club foot)
4. dysplasia หมายถึง ความผิดปกติทางรูปร่างของอวัยวะหรือส่วนของอวัยวะ อันเป็นผลมาจาก ความผิดปกติในการจัดระเบียบ (organization) ของเซลล์ที่จะเจริญไปเป็นเนื้อเยื่อ ตัวอย่าง ความพิการแต่กำเนิดชนิดนี้ ได้แก่ achondroplasia¹⁰

I.IV กลุ่มของความพิการ ความพิการแต่กำเนิดมากกว่าหนึ่งอย่างอาจจะพบได้ในผู้ป่วย ซึ่งสามารถแบ่ง ออกได้เป็นหลายประเภทตามสาเหตุและพยาธิกำเนิด¹¹ ดังนี้

1. Sequence เป็นรูปแบบหนึ่งของความผิดปกติหลายอย่างอันมีสาเหตุมาจากความพิการหรือความ ผิดปกติเพียงอย่างเดียว แล้วความผิดปกตินั้นก่อให้เกิดความพิการอื่นต่อเนื่องกันมา ตัวอย่าง ของ sequence ได้แก่ Potter sequence ภาวะน้ำคร่ำน้อยเป็นเหตุให้ทารกในครรภ์มีเนื้อที่ในการ เจริญเติบโตน้อยและถูกกดเบียด เป็นผลให้ทารกมีใบหน้าแบน การเจริญเติบโตของมือและเท้า ผิดปกติ ปอดไม่ขยาย และอาจเสียชีวิตในที่สุด¹² Pierre Robin sequence ความผิดปกติแรกคือ คางเล็ก เป็นผลให้เนื้อที่ในช่องปากน้อย ลิ้นจึงตกไปด้านหลังและขัดขวางการปิดของเพดาน ปาก ก่อให้เกิดเพดานโหว่ขึ้นเป็นรูปตัว U
2. Association เป็นรูปแบบของความพิการแต่กำเนิดหลายอย่าง ความผิดปกติของรูปร่างหรือ โครงสร้างในหลายๆ อวัยวะที่พบว่าเกิดขึ้นร่วมกันบ่อยครั้งเกินกว่าที่จะเป็นไปได้โดยบังเอิญตาม หลักการทางสถิติ ซึ่งสาเหตุของความผิดปกติยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ตัวอย่างเช่น VATER association (vertebral defects, imperforate anus, esophageal atresia with tracheoesophageal fistula, radial and renal dysplasia)¹³ MURCS association (Mullerian duct aplasia, renal aplasia and cervicothoracic somite dysplasia)¹⁴

3. Syndrome หมายถึงความพิการแต่กำเนิดหลายอย่างที่เกิดร่วมกัน รูปแบบหรือกลุ่มอาการของความผิดปกติมีแบบแผนชัดเจน ผู้ที่มีความผิดปกติจะมีลักษณะคล้ายคลึงกัน ส่วนใหญ่แล้วจะทราบปัจจัยหรือสาเหตุ (recognizable patterns of anomalies) ตัวอย่างความพิการแต่กำเนิดชนิด syndrome ได้แก่ กลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome) เป็นความผิดปกติแต่กำเนิดที่พบมีความผิดปกติหลายๆ อวัยวะร่วมกับการพัฒนาทางสติปัญญาที่ช้า เกิดจากการเกินมาของสารพันธุกรรมจากโครโมโซมที่ 21 กลุ่มอาการ Marfan ผู้ป่วยมีความผิดปกติของ fibrillin ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ elastic tissue ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติของกระดูก หลอดเลือดแดงใหญ่ และเนื้อเยื่อที่ยึดเลนส์ตา⁸ กลุ่มอาการ Van der Woude มีปากแหว่ง เพดานโหว่ และตุ่มที่ริมฝีปาก⁹ กลุ่มอาการ Kabuki มีความผิดปกติของใบหน้า อวัยวะภายใน กระดูกและพัฒนาการช้า¹⁰ พยาธิกำเนิดของความพิการแต่กำเนิดหลายอย่างสรุปได้ดังในรูป



แผนภาพแสดงพยาธิกำเนิดของความพิการแต่กำเนิดหลายอย่าง

II. สาเหตุและอุบัติการณ์

จากการสำรวจอุบัติการณ์ของความผิดปกติทางรูปร่างแต่กำเนิดซึ่งให้ผลที่ใกล้เคียงกันในแต่ละการศึกษา พบว่า ทารกแรกเกิด 100 คน จะพบทารกที่มีความผิดปกติทางรูปร่างแต่กำเนิดชนิดหลัก (major anomalies) ประมาณ 2 ถึง 3 คน¹¹ ความพิการแต่กำเนิดชนิดหลัก หมายถึง ความพิการที่มี

ผลกระทบต่อการทำหน้าที่ของอวัยวะนั้น ๆ รวมถึงความสวยงามของผู้ที่มีความผิดปกติซึ่งจะมีผลต่อการเข้าสังคม ความพิการเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการรักษา เช่น ปากแหว่ง เพดานโหว่ นิ้วขาด และการไม่มีรูก้น ดังที่กล่าวไว้ในตอนต้น สำหรับความพิการแต่กำเนิดชนิดรอง (minor anomalies) เช่น รูที่หน้าหู และนิ้วก้อยคด เป็นความพิการที่ไม่ได้มีผลกระทบอย่างสำคัญต่ออวัยวะในร่างกาย หรือความสวยงาม พบอุบัติการณ์ในทารกแรกเกิดประมาณร้อยละ 10

ความพิการทางรูปร่างแต่กำเนิดเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเด็กเสียชีวิต โดยเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของเด็กในช่วงขวบปีแรกประมาณร้อยละ 25

ความพิการแต่กำเนิดมีสาเหตุจากปัจจัยทางพันธุกรรม และ/หรือสิ่งแวดล้อม โดยที่ประมาณร้อยละ 40 มีสาเหตุจากปัจจัยทางพันธุกรรม ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุของความผิดปกติทางรูปร่างแต่กำเนิด

สาเหตุ	ร้อยละ
พันธุกรรม	30-40
โครโมโซม	6
ยีนเดี่ยว	7.5
พหุปัจจัย	20-30
สิ่งแวดล้อม	5-10
ยาและสารเคมี	2
โรคติดเชื้อ	2
ความเจ็บป่วยของมารดาขณะตั้งครรภ์	2
สิ่งแวดล้อมทางกายภาพ	1
ไม่ทราบสาเหตุ	50

(ดัดแปลงจาก Turmpenny PD, Ellard S. Emery's elements of medical genetics. 12th ed. Pennsylvania. Elsevier. 2005; 253)

โรคหรือกลุ่มอาการของความพิการเหล่านี้เป็นจำนวนมาก ใน website ที่ชื่อ Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>> ซึ่งรวบรวมเฉพาะกลุ่มอาการที่เกิดจากยีนเดี่ยว และมีมากกว่า 10,000 รายการ เป็นแหล่งข้อมูลที่มีการเพิ่มเติมและปรับปรุงอยู่เสมอตามความรู้ใหม่ที่เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ จากความก้าวหน้าของวิชาพันธุศาสตร์

ความพิการแต่กำเนิดที่เกิดจากโรคทางพันธุกรรมสามารถแบ่งตามสาเหตุได้เป็น 3 กลุ่มหลัก ดังนี้

1. ความผิดปกติของโครโมโซม

โรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นหรือการขาดหายไปของโครโมโซมทั้งโครโมโซมหรือเพียงบางส่วนของโครโมโซม เนื่องจากโครโมโซมแต่ละโครโมโซมประกอบไปด้วยยีนหลายร้อยถึงหลายพันยีน ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมักจะมีรุนแรง ผู้ป่วยมักมีการเจริญเติบโตทางร่างกายช้า พัฒนาการช้า และมีความพิการทางร่างกายที่ชัดเจนในหลายอวัยวะ ตัวอย่างที่สำคัญของโรคในกลุ่มนี้ได้แก่ กลุ่มอาการดาวน์ กลุ่มอาการ trisomy 18 กลุ่มอาการ trisomy 13 และกลุ่มอาการ Turner เป็นต้น แสดงตัวอย่างโครโมโซมที่พบในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ที่เกิดจากการเกินมาของโครโมโซมที่ 21 หนึ่งข้าง (trisomy 21)

2. ความผิดปกติของยีนเดี่ยว

โรคที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนใดยีนหนึ่งมีมากกว่าพันโรค¹² แม้ว่าโรคกลุ่มนี้ส่วนมากจะมีอุบัติการณ์ต่ำแต่ก็มีบางโรคที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญ ตัวอย่างโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยวที่พบได้บ่อยในประเทศไทยได้แก่ โรคโลหิตจาง thalassemia ซึ่งมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะด้อยบนออโตโซม และโรคเลือดที่เกิดจากการขาด Glucose-6-phosphate dehydrogenase ซึ่งถ่ายทอดแบบลักษณะด้อยบนโครโมโซม X และพบประมาณร้อยละ 10 ของผู้ชายไทย¹³ ในประเทศทางตะวันตกพบผู้ป่วย familial hypercholesterolemia สูงถึง 1 ใน 500 ของประชากร อุตการณ์ของมะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่เป็นในครอบครัว (familial breast cancer และ hereditary colon cancer) พบโรคละ 1 ใน 300 ของประชากร^{14, 15} นอกจากนี้ ตัวอย่างโรคความพิการแต่กำเนิดที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว ได้แก่ กลุ่มอาการ Pfeiffer ผู้ป่วยจะมีรูปร่างศีรษะผิดปกติและมีนิ้วหัวแม่มือและนิ้วหัวแม่มือเท้าโต กลุ่มอาการนี้เกิดจากการกลายพันธุ์ในยีน *FGFR1* หรือ *FGFR2*¹⁶

3. ความผิดปกติชนิดพหุปัจจัย (multifactorial)

โรคพันธุกรรมชนิดพหุปัจจัย เกิดจากความผิดปกติของยีนหลายยีนร่วมกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม โรคกลุ่มนี้เป็นโรคพันธุกรรมกลุ่มใหญ่ที่สุดแต่ก็เป็นกลุ่มที่มนุษย์เข้าใจน้อยที่สุดเนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้อง ตัวอย่างของโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติชนิดพหุปัจจัย ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคมะเร็งบางชนิด โรคจิตเภท schizophrenia รวมไปถึงโรคที่ก่อให้เกิดความพิการแต่กำเนิด เช่น โรคหัวใจแต่กำเนิด โรคที่มีความผิดปกติของหลอดประสาท (neural tube) และโรคปากแหว่ง เพดานโหว่ เป็นต้น

ถึงแม้ว่ายังมีความพิการแต่กำเนิดจำนวนหนึ่งที่ไม่ทราบสาเหตุ ความพยายามอย่างดีที่สุดของบุคลากรทางการแพทย์ในการให้การวินิจฉัยกลุ่มความผิดปกติแต่กำเนิดได้อย่างถูกต้องมีความจำเป็นอย่างยิ่ง ในยุคข่าวสารข้อมูลที่มีการพัฒนาไปอย่างรวดเร็ว แพทย์สามารถนำความรู้ ประสบการณ์ที่ได้รับจากการดูแลผู้ป่วยในกลุ่มโรคเดียวกัน และข้อมูลต่างๆจากการศึกษาวิจัยของผู้เชี่ยวชาญ มาช่วยในการดูแลรักษา ป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้น รวมทั้งการพยากรณ์โรค และทำนายโอกาสการเกิดซ้ำได้

III. แนวทางการวินิจฉัย

III.I การซักประวัติ

ประวัติที่ครบถ้วนและถูกต้องเป็นสิ่งที่สำคัญมากในขั้นตอนการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีความพิการแต่กำเนิด ประวัติที่ดีควรครอบคลุมตั้งแต่พงศาวลี อายุบิดาและมารดาขณะให้กำเนิดบุตร บิดาอายุมาก ทำให้บุตรมีอัตราเสี่ยงที่สูงขึ้นต่อการเป็นโรคพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบยีนเด่นหลายโรค เช่น Achondroplasia¹⁷ กลุ่มอาการ Apert¹⁸ กลุ่มอาการ Crouzon¹⁹ และกลุ่มอาการ Pfeiffer¹⁹ ส่วนมารดาอายุมากทำให้บุตรมีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมสูงขึ้นไป เช่น trisomy 21, trisomy 18 และ trisomy 13²⁰ ประวัติการแต่งงานในเครือญาติ การที่บิดามารดาเกี่ยวพันกันทางสายเลือดจะทำให้บุตรมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบยีนด้อยสูงขึ้นไป เช่น โรคส่วนใหญ่ในกลุ่มพันธุกรรมเมแทบอลิก โรคโลหิตจาง thalassemia เป็นต้น ประวัติแท้งของมารดา ประวัติการเจ็บป่วยของญาติลำดับที่ 1 (first degree relatives) ซึ่งหมายถึงญาติที่มียีนร้อยละ 50 เหมือนผู้ป่วยอันได้แก่ บิดามารดา พี่น้อง และบุตร ประวัติภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ เช่น การติดเชื้อ การได้รับสารเคมีหรือยา สารก่อวิรูป (teratogen) และเครื่องเค็มที่มีแอลกอฮอล์ เหล่านี้อาจส่งผลให้ผู้ป่วยมีความพิการแต่กำเนิดได้ เช่น กลุ่มอาการ fetal hydantoin และกลุ่มอาการ fetal alcohol ประวัติช่วงคลอดและระยะแรกหลังคลอด เช่น ภาวะสมองขาดออกซิเจนในระหว่างคลอดอาจทำให้ผู้ป่วยมีพัฒนาการช้าและชัก อายุที่เริ่มมีความผิดปกติก็มีความสำคัญ เช่น โรค progeria ผู้ป่วยมักจะปกติดีจนกระทั่งอายุ 1 ปีจึงเริ่มแสดงอาการของคนสูงอายุ²¹ โรค X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดในลักษณะด้อยบนโครโมโซม X ผู้ป่วยที่พบเป็นชนิด cerebral ALD ซึ่งเป็นลักษณะอาการที่พบบ่อยที่สุดในเด็กที่เป็น X-ALD อายุที่เริ่มแสดงอาการอยู่ในช่วง 4 ถึง 8 ปี อาการเริ่มแรกมักจะมาด้วยลักษณะอาการคล้ายคลึงกับสมาธิสั้น (attention deficit hyperactivity disorder) หรือพบมีปัญหาการเรียนในด้านอื่นๆ ความผิดปกติทางระบบประสาทจะเป็นรุนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่ง ผู้ป่วยไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ ส่วนใหญ่ภายใน 3 ปีนับจากที่เริ่มมีอาการ²²

III.II การเขียนพงศาวลี

การเขียนพงสาวลีช่วยทำให้การบรรยายลักษณะและจำนวนบุคคลในครอบครัวเป็นไปได้สะดวกและแปลผลได้ง่าย สัญลักษณ์เพื่อใช้แทนบุคคลและความสัมพันธ์ของบุคคลต่างๆในครอบครัว ได้มีกลุ่มผู้เชี่ยวชาญคิดค้น และใช้กันทั่วโลก ดังนั้น แพทย์จำเป็นต้องทราบสัญลักษณ์สากลเหล่านี้ เพื่อใช้ในการติดต่อสื่อสารระหว่างกัน ในแต่ละพงสาวลี ควรจะเขียนอย่างน้อย 3 รุ่นขึ้นไป พงสาวลีที่ดีสามารถช่วยแพทย์ในการวินิจฉัยโรค การบอกลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรม และการหาบุคคลอื่นๆ ในครอบครัวที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหรือการให้กำเนิดบุตรที่มีความผิดปกติได้

III.III การตรวจร่างกาย

การตรวจร่างกายอย่างละเอียดเป็นส่วนที่จำเป็นและสำคัญในการประเมินผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางรูปร่างแต่กำเนิด แม้การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการทางพันธุศาสตร์ เช่น การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนต่าง ๆ จะก้าวหน้าไปอย่างรวดเร็ว การวินิจฉัยโรคพันธุกรรมหลายโรค เช่น neurofibromatosis 1²³ tuberous sclerosis²⁴ และกลุ่มอาการ Marfan²⁵ ยังคงต้องอาศัยลักษณะทางคลินิกเป็นหลัก ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญที่จะนำไปสู่การวินิจฉัยที่แน่ชัดอาจได้จากการสังเกตหาความผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ ตั้งแต่เส้นผมจนถึงลายฝ่าเท้า เช่น ผู้ป่วยทารกเพศชายที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia) มีปัญหาในการดูดกลืน มีองศาขนาดเล็กลง (micropenis) หรือ อัณฑะค้าง (cryptorchidism) เส้นผมและผิวหนังมีสีจาง (hypopigmentation) นิ้วมือและนิ้วเท้ามีขนาดเล็ก ทำให้นึกถึงโรคกลุ่มอาการ Prader-Wili ผู้ป่วยทารกเพศชายที่มีพัฒนาการช้าและมีเส้นผมจำนวนน้อย และเส้นเล็กหลุดง่าย เป็นลักษณะที่สำคัญทำให้นึกถึงโรคกลุ่มอาการ Menkes ส่วนผู้ป่วยทารกพัฒนาการช้าที่มีลายฝ่าเท้าลึก ต้องวินิจฉัยแยกโรค mosaic trisomy 8 เป็นต้น อย่างไรก็ตามการแปลผลลักษณะทางคลินิกเหล่านี้ต้องระลึกอยู่เสมอว่าโรคหนึ่ง ๆ อาจมีการแสดงออกที่แตกต่างกันได้ (variable expression) ลักษณะที่แสดงออกในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มอายุอาจแตกต่างกัน และเชื้อชาติที่แตกต่างกันย่อมส่งผลให้ลักษณะทางคลินิกแตกต่างกัน นอกจากนี้ ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยควรต้องเปรียบเทียบกับลักษณะของบิดามารดา พี่น้อง และญาติคนอื่นๆตามความเหมาะสม เนื่องจากความผิดปกติบางอย่างหนึ่งมักไม่จำเพาะกับโรคใดโรคหนึ่ง รูปแบบโดยรวมของความผิดปกติทั้งหมดต่างหากที่มีความสำคัญต่อการให้การวินิจฉัยที่แน่ชัด

การถ่ายรูปผู้ป่วยเด็กที่มีความพิการทางรูปร่างเป็นระยะๆ มีความสำคัญในการให้การวินิจฉัยเปรียบเทียบกับ ประเมินและติดตามอาการ บางครั้งลักษณะความผิดปกติยังไม่ชัดเจนในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุยังน้อย เมื่อเวลาผ่านไป รูปร่างหน้าตามีการเปลี่ยนแปลงและลักษณะบางอย่างปรากฏชัดขึ้น ทำให้แพทย์สามารถให้การวินิจฉัยและให้การดูแลรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมต่อไป นอกจากนี้แพทย์ผู้ดูแลสามารถนำภาพถ่ายไปสอบถามผู้รู้ หรือผู้เชี่ยวชาญ และแลกเปลี่ยนความรู้และประสบการณ์ แพทย์จึง

ควรให้คำอธิบายแก่ผู้ป่วยหรือผู้ปกครองถึงความจำเป็นและความสำคัญของการถ่ายรูปเป็นระยะๆ และผู้ป่วยหรือผู้ปกครองยินยอมให้ความร่วมมือก่อนที่จะทำการถ่ายรูป

ในกรณีที่ความผิดปกติหรือความผิดปกติทางรูปร่างของผู้ป่วยไม่เข้ากับกลุ่มอาการที่รู้จักหรือคุ้นเคยมาก่อน แพทย์สามารถค้นหาจากแหล่งข้อมูลใน websites ซึ่งเก็บรวบรวมกลุ่มอาการต่างๆ ที่ได้มีการรายงานจากทั่วโลก websites มีเป็นจำนวนมากที่ให้ข้อมูลของโรคพันธุกรรมและโรคความพิการแต่กำเนิด โดย website ที่ทันสมัย มีข้อมูลเป็นจำนวนมากและมีการปรับปรุงเพิ่มเติมข้อมูลใหม่ทุกวัน ไม่เสียค่าใช้จ่ายและใช้ง่าย โดยผู้ใช้พิมพ์ลักษณะที่สำคัญของผู้ป่วยลงไป โปรแกรมจะหากกลุ่มอาการที่มีลักษณะความผิดปกติที่ใกล้เคียงกับข้อมูลที่ใส่เข้าไปมากที่สุด website ดังกล่าวคือ OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM> > อย่างไรก็ตาม ผู้ใช้จำเป็นต้องบรรยายลักษณะและใช้คำศัพท์ทางการแพทย์ให้ถูกต้อง เพื่อที่จะได้กลุ่มอาการหรือความผิดปกติที่ใกล้เคียงที่สุด

III.IV การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการได้ถูกนำมาใช้มากขึ้นเรื่อยๆ ในการช่วยยืนยันการวินิจฉัยกลุ่มความผิดปกติทางรูปร่างที่มีสาเหตุจากปัจจัยทางพันธุกรรม อย่างไรก็ตาม ควรเลือกตรวจเฉพาะที่จำเป็นเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคหรือช่วยในการดูแลรักษา เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย

1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไป

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไปอาจช่วยในการวินิจฉัยโรคพันธุกรรมได้ เช่น

- การตรวจเม็ดเลือด (CBC) ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของแขนและนิ้วหัวแม่มือ มีพัฒนาการทางสมองช้า ตัวเล็ก กลุ่มอาการ Fanconi anemia ควรอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรค การตรวจเม็ดเลือดพบลักษณะ macrocytic anemia จะช่วยในการวินิจฉัย
- การตรวจปัสสาวะ ในผู้ป่วยชายที่มีพัฒนาการช้าและต่อกระเจก การตรวจพบน้ำตาลและเกลือแร่ต่างๆ ในปัสสาวะจะช่วยในการวินิจฉัยโรคกลุ่มอาการ Lowe
- การตรวจทางรังสี ในผู้ป่วยที่เตี้ย สูงหรือมีสัดส่วนผิดปกติ การตรวจทางรังสีมีประโยชน์มาก และอาจให้การวินิจฉัยที่แน่ชัดได้ เช่น ผู้ป่วยที่เตี้ย มีช่วงต้นแขนสั้น (rhizomelia) ควรส่งตรวจทางรังสีของกระดูกสันหลังบริเวณเอว (lumbar spine) ในกรณีที่พบวาระยะห่างระหว่าง peduncle ของกระดูกสันหลัง (interpeduncular distance) แคบลงเรื่อยๆ (caudal narrowing) จะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค achondroplasia¹⁰

2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษทางพันธุศาสตร์

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษทางพันธุศาสตร์แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม

2.1 การตรวจโครโมโซม (chromosomal analysis) การตรวจโครโมโซมต้องตรวจจากเซลล์ที่ยังมีชีวิตและแบ่งตัวได้ เนื้อเยื่อที่นิยมนำมาตรวจโครโมโซมได้แก่ เม็ดเลือดขาว เป็นต้น การตรวจโครโมโซมจะต้องเลี้ยงเซลล์ กระตุ้นให้เซลล์เกิดการแบ่งตัว แล้วจึงหยุดการแบ่งตัวในช่วงหนึ่งของ mitosis คือ ระยะ metaphase ดังนั้นการตรวจโครโมโซมจึงต้องใช้เวลาหลายวันถึงหลายสัปดาห์ การวิเคราะห์โครโมโซมทำได้โดยการย้อมและดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยายประมาณ 1000 เท่า มาตรฐานในการย้อมโครโมโซมจะเห็นขีด (band) บนโครโมโซมประมาณ 550 ขีดต่อโครโมโซม 1 ชุด การตรวจโครโมโซมแบบดั้งเดิมนี้สามารถตรวจพบความผิดปกติที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นหรือการขาดหายไปของโครโมโซม การสับเปลี่ยนโครโมโซม (translocation) ซึ่งทำให้ลักษณะของขีดบนโครโมโซมเปลี่ยนแปลงไป

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

2.2 การตรวจทางชีวเคมี การตรวจทางชีวเคมีมักเป็นการตรวจหาระดับเอนไซม์ (enzymatic activity) หรือการตรวจหาระดับสารตั้งต้น (substrate) หรือผลิตภัณฑ์ (product) เช่น ผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้า การเจริญของอวัยวะเพศไม่สมบูรณ์ และมีนิ้วเท้าที่ 2 และ 3 ติดกัน การตรวจพบระดับ cholesterol ที่ต่ำลง ช่วยในการวินิจฉัยโรคกลุ่มอาการ Smith-Lemli-Opitz ส่วนในผู้ป่วยที่พัฒนาการช้า มีช่วงต้นแขนสั้น ภาพถ่ายทางรังสีของกระดูกพบ epiphysis เป็นจุดๆ การตรวจพบระดับ plasmalogen ที่ผิดปกติ บ่งชี้ถึงโรค rhizomelic chondrodysplasia punctata ผู้ป่วยชายที่มีผิวหนังสีคล้ำมากขึ้นเรื่อยๆ (hyperpigmentation) โดยเฉพาะบริเวณริมฝีปาก เหงือก ลิ้น และตามข้อนิ้วมือ ซึ่งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เข้าได้กับ ภาวะที่เกิดจากการทำงานของต่อมหมวกไตบกพร่อง (primary adrenocortical insufficiency หรือ Addison disease) ในผู้ป่วยเด็กชายที่พบว่า เป็น Addison disease ที่ยังไม่ทราบสาเหตุ โรคหรือภาวะที่จะต้องนึกถึงและต้องมีการส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อแยกภาวะดังกล่าวนี้ออกไปให้ได้ คือ X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) ซึ่งพบว่า ประมาณร้อยละ 30 ของเด็กชายที่มีลักษณะเข้าได้กับ Addison disease เกิดจากโรคทางพันธุกรรม X-ALD²² การตรวจวัดระดับของ very long chain fatty acid

(VLCFA) ในพลาสมา ซึ่งก็คือ ระดับของสาร C26:0 และอัตราส่วนของ C24:0 ต่อ C22:0, C26:0 ต่อ C22:0 ถ้ามีระดับสูงผิดปกติ ช่วยในการวินิจฉัยโรค X-ALD เป็นต้น

2.3 การตรวจทางอณูชีววิทยา การตรวจทางอณูชีววิทยาช่วยในการยืนยันการวินิจฉัยโรค พันธุกรรมบางโรคและสามารถใช้เป็นวิธีการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดได้ เช่นผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้า ใบหูใหญ่ คางยื่น และลูกอ๊อดอะโตะ แพทย์ควรนึกถึงโรคกลุ่มอาการ fragile X ซึ่งยืนยันการวินิจฉัยได้โดยวิธีการตรวจทางอณูชีววิทยา²⁶ ผู้ป่วยที่เด็กชาย โข่งโดยเริ่มมีความผิดปกติขณะอายุประมาณ 1 ถึง 2 ปี แพทย์ควรนึกถึงโรค Pseudoachondroplasia ซึ่งยืนยันการวินิจฉัยได้โดยวิธีการตรวจทางอณูชีววิทยา เพื่อหาการกลายพันธุ์ในยีน *Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP)*²⁷ ผู้ป่วยเด็กทารกที่พบมีการบวมของขา หรือ แขน เป็นข้างเดียวหรือ 2 ข้างก็ได้ ลักษณะอาการคล้ายกับการติดเชื้อ แต่ภาพทางรังสีเข้าได้กับ cortical hyperostosis อาการดังกล่าวมักจะหายไปตัวเอง เด็กอาจจะมีแขนหรือขาผิดปกติ มักจะพบสมาชิกอื่นๆ ในครอบครัวมีประวัติการเจ็บป่วยในลักษณะเดียวกัน แพทย์ควรนึกถึงกลุ่มอาการ infantile cortical hyperostosis หรือ Caffey ซึ่งสามารถยืนยันการวินิจฉัยโดยวิธีการตรวจทางอณูชีววิทยาเพื่อหาการกลายพันธุ์ในยีน *COL1A1*^{28, 29} อย่างไรก็ตาม ภาวะ infantile cortical hyperostosis อาจจะเกิดจากการได้รับยา prostaglandin E เป็นระยะเวลาในการรักษาโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดบางอย่าง โดยที่ผู้ป่วยไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน *COL1A1* ดังนั้น ประวัติการได้รับยามีความสำคัญ และช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้³⁰

III.V แหล่งข้อมูลที่ช่วยในการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วย

หนังสือและตำราทางด้านความพิการแต่กำเนิดมีเป็นจำนวนมาก เล่มที่รวบรวมได้ดีและใช้ง่าย เนื่องจากมีดัชนีที่ดี ได้แก่ Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation³¹ นอกจากนี้ยังมี websites เป็นจำนวนมากที่ให้ข้อมูลของโรคพันธุกรรมและโรคความพิการแต่กำเนิด โดย website ที่ทันสมัย มีการปรับปรุงเพิ่มเติมข้อมูลใหม่ทุกวัน มีข้อมูลเป็นจำนวนมาก ไม่เสียค่าใช้จ่ายและใช้ง่าย โดยผู้ใช้พิมพ์ลักษณะที่สำคัญของผู้ป่วยลงไปแล้ว โปรแกรมจะหากกลุ่มอาการที่มีลักษณะความผิดปกติที่ใกล้เคียงกับข้อมูลที่ใส่เข้าไป website ดังกล่าวคือ OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) <<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>> อย่างไรก็ตามแพทย์จำเป็นต้องบรรยายลักษณะและใช้คำศัพท์ทางการแพทย์ให้ถูกต้อง เพื่อที่จะได้กลุ่มอาการหรือความผิดปกติที่ใกล้เคียงที่สุด

IV. ประโยชน์ของการให้การวินิจฉัยที่แน่ชัด

การให้การวินิจฉัยที่แน่ชัดเป็นหัวใจหลักซึ่งแพทย์จำเป็นต้องพยายามให้ถึงที่สุดที่จะให้ได้มาซึ่งการวินิจฉัยที่แน่ชัด เพื่อประโยชน์ต่อผู้ป่วยและครอบครัว

ประโยชน์ของการให้การวินิจฉัยที่แน่ชัดมีดังนี้

1. ประโยชน์ต่อผู้ป่วย

- เพื่อหาความผิดปกติอื่นซึ่งพบในกลุ่มอาการนั้นๆ ก่อนที่ความผิดปกติเหล่านั้นจะก่อให้เกิดอาการ เช่น ในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ ซึ่งอาจจะมีการสร้างรยรอยด์ได้ลดลงเมื่ออายุใดก็ได้ ดังนั้น ควรตรวจหน้าที่ของต่อมรยรอยด์ขณะผู้ป่วยอายุ 0, ½, 1 ปีและทุกปี การวินิจฉัยภาวะต่อมรยรอยด์ทำงานน้อยได้ตั้งแต่ระยะแรกๆ และให้การรักษาได้ทันท่วงที จะทำให้พัฒนาการของผู้ป่วยเป็นไปได้เต็มศักยภาพ นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ยังควรได้รับการตรวจอีกหลายประเภท ได้แก่ การตรวจตา ตรวจหูเป็นระยะๆ³² ในผู้ป่วยกลุ่มอาการ Turner เป็นความผิดปกติที่มีลักษณะที่ทำให้นึกถึงคือ ตัวเตี้ย (short stature) คอปึก (webbed neck) ไรมผมที่อยู่ด้านหลังเกาะต่ำ (low posterior hairline) ภาวะบวมน้ำเหลืองตามแขนขา (lymphedema) และแขนงิ่ง (cubitus valgus) เป็นต้น นอกจากนี้ ยังมีความผิดปกติอีกหลายระบบรวมทั้งที่หัวใจและไตซึ่งสามารถพบได้ การให้การดูแลรักษาเด็กกลุ่มนี้จำเป็นต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหลายฝ่าย แนวทางการเฝ้าระวัง การติดตาม และการประเมินสุขภาพเป็นระยะๆ เช่น การประเมินระบบหัวใจและหลอดเลือดในเด็กกลุ่มอาการ Turner มีความจำเป็นในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากพบความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ประมาณร้อยละ 20-40 ความผิดปกติส่วนใหญ่พบที่หัวใจห้องซ้าย โดยความผิดปกติชนิด bicuspid aortic valve พบได้มากที่สุด ตามด้วย coarctation of the aorta ภาวะการขยายขนาดของส่วน โคนของท่อเลือดแดงเอออร์ตา (aortic root dilatation) พบได้ร้อยละ 3-8 ซึ่งอาจจะนำไปสู่ภาวะหลอดเลือดโป่งพองที่เกิดจากการฉีกขาดของเลือด (dissecting aneurysm) และเสียชีวิตได้ เป็นต้น
- เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นหรือมีอายุยืนยาวขึ้น เช่น ผู้ป่วยกลุ่มอาการ Marfan อาจเสียชีวิตในช่วงอายุ 40 ปีจากการแตกของหลอดเลือดแดงใหญ่ การให้ beta blocker ในผู้ป่วยที่มีการขยายของหลอดเลือดแดงใหญ่ เพื่อลดแรงกระแทกต่อผนังหลอดเลือดใหญ่ตั้งแต่อายุน้อย จะทำให้อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มนี้ยืนยาวขึ้น³³ โรค X-ALD เป็นโรคทางพันธุกรรมโรคหนึ่งที่ทำให้การรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มแสดงอาการ สามารถลดความพิการและทุพพลภาพที่เกิดจากโรคและทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น การใช้การทดสอบทางพันธุกรรม สามารถให้การวินิจฉัยโรคนี้ได้อย่างถูกต้องและรวดเร็ว การให้ adrenal hormone ในผู้ป่วย X-ALD ที่พบมีการทำงานของต่อมหมวกไตบกพร่อง ช่วยป้องกันภาวะ adrenal crisis ซึ่งเมื่อเกิดขึ้นแล้ว อาจจะทำให้เสียชีวิตได้ นอกจากนี้ ยังทำให้ผู้ป่วยรู้สึกแข็งแรงมากขึ้น ไม่อ่อนเพลียง่าย ในกรณีที่ผู้ป่วยเริ่มพบมีการเปลี่ยนแปลงของสมองจากการทำ Brain MRI โดยที่ผู้ป่วยยังไม่มี

อาการทางระบบประสาท การปลูกถ่ายไขกระดูกสามารถที่จะป้องกันหรือยับยั้งความรุนแรงของโรคได้²²

- เพื่อให้การให้พยากรณ์โรคที่ถูกต้อง ผู้ป่วยที่แพทย์ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ แพทย์จะไม่สามารถให้พยากรณ์โรคที่ถูกต้องได้ เช่น ผู้ป่วยที่มีรูปร่างศีรษะผิดปกติ ถ้าผู้ป่วยเป็นกลุ่มอาการ Crouzon ผู้ป่วยมักมีระดับสติปัญญาปกติ แต่ถ้าผู้ป่วยเป็นกลุ่มอาการ Apert ผู้ป่วยมักมีภาวะปัญญาอ่อนร่วมด้วย

2. ประโยชน์ต่อครอบครัว

- เพื่อการค้นหาและรักษาญาติที่เป็นโรคเดียวกับผู้ป่วยก่อนที่จะแสดงอาการ (presymptomatic) เช่น โรค X-linked adrenoleukodystrophy ในกรณีที่ตรวจพบผู้ป่วยคนหนึ่ง ในครอบครัว ควรตรวจบุคคลอื่นที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นโรคด้วย ถ้ามีบุคคลอื่นที่ตรวจพบว่าเป็นโรคจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แต่ยังไม่แสดงอาการ การให้ยาบางชนิดหรือการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกอาจทำให้ผู้นั้นไม่แสดงอาการผิดปกติ ดังนั้นการที่แพทย์สามารถให้การวินิจฉัยได้อย่างถูกต้องและรวดเร็วจึงมีความสำคัญต่อผู้ป่วยและครอบครัวอย่างยิ่ง หลังจากที่มีการนำการทดสอบทางพันธุกรรมมาใช้ การวินิจฉัยโรค X-ALD สามารถทำได้อย่างถูกต้องและรวดเร็ว ทำให้การดูแลรักษามีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ การให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม ไม่ว่าจะเป็นการค้นหาพาหะ หรือสมาชิกอื่นๆ ในครอบครัวที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค รวมทั้งการให้การวินิจฉัยก่อนคลอด สามารถช่วยลดโอกาสการเกิดโรค และเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นได้ แสดงพงสาวลีของครอบครัวที่มีสมาชิกเป็นโรค X-ALD หลังจากที่สามารถให้การวินิจฉัยได้อย่างแน่นอน โดยการตรวจการกลายพันธุ์ในผู้ป่วย (proband) นอกจากนี้ การทดสอบทางพันธุกรรมสามารถนำมาใช้ในการค้นหาพาหะได้อย่างแน่นอน ซึ่งเป็นมารดาของผู้ป่วย และสมาชิกอื่นๆ ในครอบครัวที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค ซึ่งก็คือ น้องชายของผู้ป่วย ซึ่งพบการกลายพันธุ์แต่ยังไม่แสดงอาการ ช่วยให้การให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมเป็นไปอย่างถูกต้อง

- เพื่อลดโอกาสการเกิดซ้ำในครอบครัว เช่น กรณีที่มีบุตรมีความผิดปกติของหลอดประสาท การให้มารดาได้รับประทานกรดโฟลิก 4 มิลลิกรัมต่อวันในช่วง 1 เดือนก่อนตั้งครรภ์ไปจนหลังตั้งครรภ์ได้ 3 เดือนสามารถลดการเกิดความผิดปกติของหลอดประสาทของทารกในครรภ์ได้³⁴

- เพื่อการวินิจฉัยก่อนคลอด การได้การวินิจฉัยที่แน่ชัดในโรคจำนวนมากเปิดโอกาสให้บิดามารดามีทางเลือกที่จะได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอด เช่น ผู้ป่วยที่มีศีรษะผิดปกติและมีนิ้วติดกัน และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการ Apert การตรวจทางอนุพันธุศาสตร์จะพบการ

กลายพันธุ์ของยีน *FGFR2* ซึ่งแพทย์สามารถใช้วิธีการนี้ในการวินิจฉัยก่อนคลอดได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 11 สัปดาห์ จากการทำ chorionic villus sampling โรค Pompe หรือเรียกอีกชื่อได้ว่า glycogen storage disease type II (GSDII) หรือ acid maltase deficiency เป็นโรคพันธุกรรมที่ถ่ายทอดในลักษณะด้อย (autosomal recessive) เกิดจากการขาดเอนไซม์หรือมีเอนไซม์ไม่เพียงพอต่อการทำงานของเซลล์ในร่างกาย เอนไซม์ดังกล่าวคือ acid- α -glucosidase (GAA) ซึ่งอยู่ที่ไลโซโซม (lysosome) ทำให้มีการสะสมของสารไกลโคเจนซึ่งไม่ถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ดังกล่าวในไลโซโซมของเนื้อเยื่อต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง กล้ามเนื้อทั้ง 3 ชนิด (skeletal, cardiac, smooth muscle) ส่งผลให้อวัยวะต่างๆดังกล่าวทำงานผิดปกติ ผู้ป่วยที่เป็นโรค Pompe ที่มีอาการรุนแรง มักจะมีหัวใจโตก่อนอายุ 6 เดือนและโตมากขึ้นเรื่อยๆ ไกลโคเจนที่สะสมอยู่ในกล้ามเนื้อหัวใจทำให้ผนังหัวใจห้องล่างทั้งสองข้างรวมทั้งผนังกันห้องหนาเกิดภาวะ hypertrophic cardiomyopathy ผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตในขวบปีแรกจากภาวะหัวใจและทางเดินหายใจล้มเหลว การตรวจการกลายพันธุ์ช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค ตรวจหาพาหะหลังจากที่พบการกลายพันธุ์ในสมาชิกครอบครัวที่เป็น Pompe แล้ว และการนำมาใช้วินิจฉัยทารกก่อนคลอด (prenatal diagnosis) โดยการตรวจหาการกลายพันธุ์ที่พบแล้วในครอบครัวนั้นๆ ในเซลล์จาก chorionic villi หรือ เซลล์จากน้ำคร่ำ

- เพื่อให้ข้อมูลที่ถูกต้องประกอบการตัดสินใจของครอบครัว เช่น การให้ข้อมูลเกี่ยวกับโอกาสการเกิดซ้ำ (recurrence risk) เช่น ผู้ป่วย achondroplasia ที่มีบิดาหรือมารดาเป็นโรคด้วย โอกาสที่คู่สมรสนี้จะมียุทธที่เป็น achondroplasia อีกจะสูงถึงร้อยละ 50 ในขณะที่ผู้ป่วย achondroplasia ที่บิดามารดาปกติ โอกาสจะต่ำลงมาก เหลือไม่ถึงร้อยละ 1³⁵ คู่สมรสที่มีบุตรเป็น hydrocephalus มีโอกาสมีบุตรคนต่อไปเป็นซ้ำต่ำ แต่ถ้า hydrocephalus นั้นเป็นส่วนของกลุ่มอาการ hydroletharus ซึ่งถ่ายทอดแบบลักษณะด้อยบนออโตโซม โอกาสเกิดซ้ำจะสูงถึงร้อยละ 25³⁶

- เพื่อประโยชน์ทางจิตใจและความรู้สึกของผู้ป่วยและครอบครัว ในผู้ป่วยและครอบครัวบางรายที่เป็นโรคความพิการแต่กำเนิด การที่แพทย์สามารถให้การวินิจฉัยที่แน่ชัดได้และให้ข้อมูลต่างๆเกี่ยวกับโรคได้ แม้จะเป็นโรคที่ไม่มีทางรักษาให้หายขาด ผู้ป่วยและครอบครัวบางรายจะรู้สึกดีขึ้นมาก เนื่องจากทราบว่าตนเองกำลังต่อสู้อยู่กับอะไร และสามารถวางแผนชีวิตที่เหมาะสมกับครอบครัวนั้นๆ ได้

3. ประโยชน์ต่อสังคมและประเทศชาติ

ในกรณีที่แพทย์สามารถให้การวินิจฉัยที่แน่ชัดและสามารถป้องกันหรือลดความพิการแต่กำเนิดได้ เช่น การให้กรดโฟลิกเพื่อลดโอกาสการเกิดความผิดปกติของหลอดประสาท (neural tube) จะสามารถช่วยรัฐประหยัดค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ไปได้เป็นจำนวนมาก

4. ประโยชน์ต่อมนุษยชาติ

การให้การวินิจฉัยที่แน่ชัด ทำให้สามารถจัดแบ่งผู้ป่วยให้เป็นกลุ่มเดียวกันได้ ทำให้การวิจัยค้นคว้าเป็นไปได้อย่างถูกต้อง นำมาซึ่งความรู้ใหม่ซึ่งอาจจะนำไปสู่การรักษาที่มีประสิทธิภาพ เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยกลุ่มนั้นและบุคคลอื่น เช่น การศึกษาผู้ป่วยกลุ่มที่ชราเร็ว (premature aging syndromes) ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของสารพันธุกรรม เช่น กลุ่มอาการ progeria กลุ่มอาการ Rothmund-Thomson และกลุ่มอาการ Werner อาจทำให้เราเข้าใจกระบวนการของความชราได้ดีขึ้น และอาจตามมาด้วยวิธีการชะลอขบวนการชราและการรักษาโรคที่พบร่วมด้วย เช่น ภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบ มะเร็งบางชนิด ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อถึงมนุษย์ทุกคน²¹

V. แนวทางการดูแลรักษาและการป้องกันความพิการแต่กำเนิด

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความจำเป็นที่จะต้องได้รับการดูแลรักษาจากทีมแพทย์ที่ประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญหลายสาขา ซึ่งขึ้นอยู่กับความผิดปกติที่พบ การดูแลรักษาและการติดตามอย่างต่อเนื่องมีความจำเป็นในการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะพบร่วมด้วย การอธิบายให้ผู้ป่วยและผู้ปกครองเกิดความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับโรค การดำเนินโรคและการดูแลรักษา เป็นหัวใจสำคัญเช่นเดียวกับการดูแลรักษาโรคอื่นๆ

โดยทั่วไปแล้ว ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางรูปร่างหรือพิการแต่กำเนิดจะถูกส่งมาให้แพทย์ทางพันธุกรรมเพื่อรับการดูแลรักษาเพิ่มเติม นอกจากการช่วยยืนยันการวินิจฉัย การให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม และการช่วยประสานการดูแลรักษาของทีมแพทย์เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อตัวผู้ป่วยแล้ว การช่วยเหลือสมาชิกคนอื่นๆ ในครอบครัว ค้นหาสมาชิกที่มีความเสี่ยง การดูแลสถานะจิตใจของสมาชิกทุกคนในครอบครัว การหาแหล่งหรือองค์กรที่ครอบครัวของผู้ป่วยสามารถไปรับความช่วยเหลือได้ไม่ว่าจะเป็นทางด้านสังคม การศึกษา และการเงิน มีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยสรุปแล้ว ขั้นตอนการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมประกอบด้วย

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
2. การที่ฝ่ายหญิงรับประทานกรดโฟลิกวันละ 400 ไมโครกรัม เป็นเวลา 1 เดือนก่อนตั้งครรภ์ไปจนถึงสิ้นสุดไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ สามารถลดอุบัติการณ์ของความผิดปกติของหลอดประสาทลงได้มากถึงร้อยละ 70³⁴ และอาจสามารถลดโอกาสการเกิดโรคปากแหว่ง เพดานโหว่ลงได้ด้วย³⁷
3. เมื่อทราบว่าตั้งครรภ์ควรไปฝากครรภ์แต่เนิ่นๆ เพื่อตรวจสุขภาพมารดาและทารกในครรภ์ตลอดการตั้งครรภ์โดยเฉพาะช่วงต้นๆของการตั้งครรภ์ควรระวังไม่ให้ติดเชื้อ
4. เมื่อตั้งครรภ์ได้ประมาณ 16 สัปดาห์ สูติแพทย์อาจแนะนำให้มารดาตรวจว่าทารกในครรภ์เป็นกลุ่มอาการดาวน์หรือไม่ โดยถ้ามารดาอายุมากกว่า 35 ปี แพทย์อาจแนะนำให้เจาะตรวจน้ำคร่ำ แต่ถ้ามารดาอายุน้อยกว่า 35 ปี แพทย์อาจแนะนำให้ตรวจเลือด เพื่อประเมินอัตราเสี่ยงที่จะเป็นกลุ่มอาการดาวน์ของทารกในครรภ์

5. ในกรณีที่คู่สมรสมีประวัติครอบครัวของโรคพันธุกรรมหรือความพิการแต่กำเนิด ควรไปปรึกษาแพทย์ก่อนตั้งครรภ์ เพื่อรับคำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ ให้ทราบถึงทางเลือก โอกาสเสี่ยงและข้อมูลอื่นๆ เพื่อใช้ประกอบในการตัดสินใจการมีบุตร

โดยสรุป ความพิการแต่กำเนิดเป็นกลุ่มโรคที่มีอุบัติการณ์สูง เป็นภาระต่อผู้ป่วย ครอบครัวและสังคมเป็นอย่างมาก สาเหตุของโรคกลุ่มนี้มีหลากหลายทั้งสาเหตุทางพันธุกรรมและสาเหตุจากสิ่งแวดล้อม แพทย์จำเป็นต้องพยายามให้ถึงที่สุดเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่ชัด โดยการซักประวัติ การเขียนพงศาวลี และตรวจร่างกายอย่างละเอียด การเลือกวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้อย่างเหมาะสม ศึกษาค้นคว้าจากตำรา websites ต่างๆ และปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ การได้การวินิจฉัยที่แน่ชัดจะทำให้แพทย์สามารถให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและครอบครัวได้อย่างถูกต้อง เช่น การดำเนินโรค การพยากรณ์โรคและโอกาสการเกิดซ้ำ ซึ่งเป็นข้อมูลที่มีความสำคัญมากกับครอบครัวในการตัดสินใจต่อไป นอกจากนี้ความพิการแต่กำเนิดบางชนิดยังสามารถป้องกันได้ ทำให้โอกาสการเกิดลดลง และความพิการแต่กำเนิดบางชนิด การดูแลรักษาที่ถูกต้องสามารถลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบร่วมด้วยได้

เอกสารอ้างอิง

- 1 Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 28 ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994.
- 2 Shotelersuk, V., Ittiwut, C., Srivuthana, S., Mahatumarat, C., Lerdlum, S. & Wacharasindhu, S. (2002) Distinct craniofacial-skeletal-dermatological dysplasia in a patient with W290C mutation in FGFR2. *Am J Med Genet* **113**, 4-8.
- 3 Hannigan, J.H. & Armant, D.R. (2000) Alcohol in pregnancy and neonatal outcome. *Semin Neonatol* **5**, 243-254.
- 4 Shotelersuk, V., Mahatumarat, C., Ittiwut, C., Rojvachiranonda, N., Srivuthana, S., Wacharasindhu, S. & Tongkobetch, S. (2003) FGFR2 mutations among Thai children with Crouzon and Apert syndromes. *J Craniofac Surg* **14**, 101-104; discussion 105-107.
- 5 Berger, J., Moser, H.W. & Forss-Petter, S. (2001) Leukodystrophies: recent developments in genetics, molecular biology, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol* **14**, 305-312.
- 6 Rosenblatt, A. & Leroi, I. (2000) Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics* **41**, 24-30.

- 7 Hemal, A.K., Khaitan, A., Singh, I. & Kumar, M. (2000) Renal cell carcinoma in cases of adult polycystic kidney disease: changing diagnostic and therapeutic implications. *Urol Int* **64**, 9-12.
- 8 (1996) Health supervision for children with Marfan syndrome. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. *Pediatrics* **98**, 978-982.
- 9 Shotelersuk, V., Srichomthong, C., Yoshiura, K. & Niikawa, N. (2003) A novel mutation, 1234del(C), of the IRF6 in a Thai family with Van der Woude syndrome. *Int J Mol Med* **11**, 505-507.
- 10 Shotelersuk, V., Punyashthiti, R., Srivuthana, S. & Wacharasindhu, S. (2002) Kabuki syndrome: report of six Thai children and further phenotypic and genetic delineation. *Am J Med Genet* **110**, 384-390.
- 11 Christianson, R.E., van den Berg, B.J., Milkovich, L. & Oechsli, F.W. (1981) Incidence of congenital anomalies among white and black live births with long-term follow-up. *Am J Public Health* **71**, 1333-1341.
- 12 Antonarakis, S.E. & McKusick, V.A. (2000) OMIM passes the 1,000-disease-gene mark. *Nat Genet* **25**, 11.
- 13 Nuchprayoon, I., Sanpavat, S. & Nuchprayoon, S. (2002) Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Thailand: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common deficiency variant in the Thai population. *Hum Mutat* **19**, 185.
- 14 Evans, D.G. & Lalloo, F. (2002) Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. *J Med Genet* **39**, 865-871.
- 15 Jass, J.R. (2000) Familial colorectal cancer: pathology and molecular characteristics. *Lancet Oncol* **1**, 220-226.
- 16 Shotelersuk, V., Srivuthana, S., Ittiwut, C., Theamboonlers, A., Mahatumarat, C. & Poovorawan, Y. (2001) A case of Pfeiffer syndrome type 1 with an A344P mutation in the FGFR2 gene. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **32**, 425-428.
- 17 Wilkin, D.J., Szabo, J.K., Cameron, R., Henderson, S., Bellus, G.A., Mack, M.L., Kaitila, I., Loughlin, J., Munnich, A., Sykes, B., Bonaventure, J. & Francomano, C.A. (1998) Mutations in fibroblast growth-factor receptor 3 in sporadic cases of achondroplasia occur exclusively on the paternally derived chromosome. *Am J Hum Genet* **63**, 711-716.

- 18 Moloney, D.M., Slaney, S.F., Oldridge, M., Wall, S.A., Sahlin, P., Stenman, G. & Wilkie, A.O. (1996) Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. *Nat Genet* **13**, 48-53.
- 19 Glaser, R.L., Jiang, W., Boyadjiev, S.A., Tran, A.K., Zachary, A.A., Van Maldergem, L., Johnson, D., Walsh, S., Oldridge, M., Wall, S.A., Wilkie, A.O. & Jabs, E.W. (2000) Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet* **66**, 768-777.
- 20 Kuliev, A. & Verlinsky, Y. (2003) The role of preimplantation genetic diagnosis in women of advanced reproductive age. *Curr Opin Obstet Gynecol* **15**, 233-238.
- 21 Eriksson, M., Brown, W.T., Gordon, L.B., Glynn, M.W., Singer, J., Scott, L., Erdos, M.R., Robbins, C.M., Moses, T.Y., Berglund, P., Dutra, A., Pak, E., Durkin, S., Csoka, A.B., Boehnke, M., Glover, T.W. & Collins, F.S. (2003) Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* **423**, 293-298.
- 22 Moser, H.W., Mahmood, A. & Raymond, G.V. (2007) X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol* **3**, 140-151.
- 23 Gutmann, D.H., Aylsworth, A., Carey, J.C., Korf, B., Marks, J., Pyeritz, R.E., Rubenstein, A. & Viskochil, D. (1997) The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* **278**, 51-57.
- 24 Crino, P.B., Nathanson, K.L. & Henske, E.P. (2006) The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* **355**, 1345-1356.
- 25 De Paepe, A., Devereux, R.B., Dietz, H.C., Hennekam, R.C. & Pyeritz, R.E. (1996) Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* **62**, 417-426.
- 26 Jin, P. & Warren, S.T. (2003) New insights into fragile X syndrome: from molecules to neurobehaviors. *Trends Biochem Sci* **28**, 152-158.
- 27 Shotelersuk, V. & Punyashthiti, R. (2002) A novel mutation of the COMP gene in a Thai family with pseudoachondroplasia. *Int J Mol Med* **9**, 81-84.
- 28 Gensure, R.C., Makitie, O., Barclay, C., Chan, C., Depalma, S.R., Bastepe, M., Abuzahra, H., Couper, R., Mundlos, S., Sillence, D., Ala Kokko, L., Seidman, J.G., Cole, W.G. & Juppner, H. (2005) A novel COL1A1 mutation in infantile cortical hyperostosis (Caffey disease) expands the spectrum of collagen-related disorders. *J Clin Invest* **115**, 1250-1257.

- 29 Suphapeetiporn, K., Tongkobpetch, S., Mahayosnond, A. & Shotelersuk, V. (2007) Expanding the phenotypic spectrum of Caffey disease. *Clin Genet* **71**, 280-284.
- 30 Suphapeetiporn, K., Tongkobpetch, S., Mahayosnond, A. & Shotelersuk, V. (2008) Reversible prostaglandin-induced cortical hyperostosis in an infant without 3040C>T mutation in *COL1A1*. *Asia Biomedicine* **2**, 67-70.
- 31 Jones, K.L. (1997) *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. WB Saunders Company, Philadelphia, USA.
- 32 (1994) Health supervision for children with Down syndrome. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. *Pediatrics* **93**, 855-859.
- 33 Shores, J., Berger, K.R., Murphy, E.A. & Pyeritz, R.E. (1994) Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* **330**, 1335-1341.
- 34 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 [corrected; erratum to be published]. *N Engl J Med* **341**, 1485-1490.
- 35 Mettler, G. & Fraser, F.C. (2000) Recurrence risk for sibs of children with "sporadic" achondroplasia. *Am J Med Genet* **90**, 250-251.
- 36 Shotelersuk, V., Punyavoravud, V., Phudhichareonrat, S. & Kukulprasong, A. (2001) An Asian girl with a 'milder' form of the Hydrolethalus syndrome. *Clin Dysmorphol* **10**, 51-55.
- 37 Shotelersuk, V., Ittiwut, C., Siriwan, P. & Angspatt, A. (2003) Maternal 677CT/1298AC genotype of the MTHFR gene as a risk factor for cleft lip. *J Med Genet* **40**, e64.