

Genetic Evaluation of the Floppy Infant

ปองหทัย บุญสิมมา

บทนำ

ภาวะตัวอ่อนปวกเปียก หรือ “floppy infant” หมายถึง ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia) กล่าวคือ กล้ามเนื้อไม่มีแรงต้านต่อการเคลื่อนไหวที่กระทำต่อกล้ามเนื้อนั้น ๆ (passive stretching) น้อยลง ซึ่งมีสาเหตุได้หลากหลาย โดยอาจเกิดจากพยาธิสภาพในระบบประสาทส่วนกลาง และโรคของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular disorders) ปัจจุบันพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 20-50 มีสาเหตุจากโรคพันธุกรรม¹⁻³ โดยมีความสัมพันธ์กับโรคทางพันธุกรรมมากกว่า 500 โรค⁴

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ความรู้และเทคโนโลยีทางเวชพันธุศาสตร์ได้พัฒนาอย่างก้าวกระโดด ทำให้ศักยภาพในการวินิจฉัยสาเหตุทางพันธุกรรมของผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยนั้นสูงขึ้นเรื่อย ๆ การวินิจฉัยที่แน่ชัดสามารถนำไปสู่ความเข้าใจพยาธิกำเนิด, การดำเนินโรค และการรักษาที่จำเพาะได้ในหลาย ๆ โรค สำหรับโรคที่ยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะเจาะจง ก็สามารถให้การดูแลภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบได้อย่างเหมาะสม รวมทั้งให้คำปรึกษาทางเวชพันธุศาสตร์, ระบุโอกาสเกิดซ้ำ และการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis) ได้

แนวทางประเมินทางเวชพันธุศาสตร์

การประเมินมีแนวทางเช่นเดียวกับภาวะทางระบบประสาทส่วนใหญ่ ขั้นตอนแรกในการประเมินผู้ป่วย คือ การระบุตำแหน่งของพยาธิสภาพว่า ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยนั้นเกิดจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลาง (central hypotonia) หรือระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral hypotonia) โดยระบบประสาทส่วนกลางหมายถึงรวมถึงพยาธิสภาพของสมองไปจนถึงไขสันหลัง ส่วนระบบประสาทส่วนปลายหมายถึงรวมถึงพยาธิสภาพใน motor unit

หรือตั้งแต่ anterior horn cell ไปถึงเส้นใยกล้ามเนื้อ (muscle fibers) ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลาง มักมีลักษณะที่สำคัญ เช่น ลักษณะความผิดปกติ (dysmorphic features), ระดับความรู้สึกตัวที่ลดลง (decreased level of consciousness), ภาวะชัก, ภาวะพัฒนาการล่าช้า ตรวจร่างกายพบรีเฟล็กซ์ไว (hyperreflexia) หรือพบ ankle clonus เป็นต้น ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนปลายมักมีกล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscle weakness) เป็นลักษณะเด่น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับความรู้สึกตัวและระดับสติปัญญาปกติ การตรวจร่างกายอาจพบ muscle fasciculations, การฝ่อตัวของกล้ามเนื้อ (muscle atrophy) และรีเฟล็กซ์ที่ลดลง (hyporeflexia) สรุปลักษณะทางคลินิกที่สำคัญที่ใช้แยกภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลายดังแสดงตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญที่ใช้แยกภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลางและจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนปลาย

ลักษณะทางคลินิก	พยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลาง	พยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนปลาย
ความอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ	ไม่มีหรือมีเล็กน้อย	กล้ามเนื้ออ่อนแรง อาจเคลื่อนไหวต้านแรงโน้มถ่วงได้น้อย
ระดับ CK* ในเลือด	ปกติ	สูงหรือปกติ
ระดับความรู้สึกตัว	ลดลง	ส่วนใหญ่ปกติ
อาการชัก	พบได้	ไม่พบ
พัฒนาการทางสติปัญญา	ล่าช้า	ส่วนใหญ่ปกติ
รีเฟล็กซ์	รีเฟล็กซ์ไว อาจพบ ankle clonus	รีเฟล็กซ์ลดลงหรือปกติ
การเคลื่อนไหวผิดปกติของกล้ามเนื้อ	ไม่พบ	พบได้ เช่น fasciculation
ลักษณะทางโครงหน้าและร่างกาย	พบลักษณะความผิดปกติ (dysmorphic features) หรือความผิดปกติของหลายอวัยวะ (multiple anomalies)	Myopathic facies
ภาวะแทรกซ้อนทางการหายใจ	พบการหยุดหายใจหรือการหายใจไม่สม่ำเสมอ (apneas, irregular respiration)	ภาวะหายใจล้มเหลวหรือต้องใช้เครื่องช่วยหายใจต่อเนื่อง (ventilator dependence)

*CK, creatinine kinase

จะเห็นว่าลักษณะทางคลินิกหลักที่ใช้แยกระหว่างภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลางและจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนปลาย คือ ความอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ อย่างไรก็ตามการจำแนกภาวะดังกล่าวโดยใช้อาการและอาการแสดงอาจไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกราย มีงานวิจัยพบว่า การจำแนกภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลางและจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนปลายโดยลักษณะทางคลินิกมีความแม่นยำประมาณร้อยละ 80⁵ นอกจากนี้ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยมีลักษณะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยชนิดผสม (combined หรือ mixed hypotonia) กล่าวคือ มีอาการแสดงของทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยโรค congenital myotonic dystrophy ซึ่งพบมีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยร่วมกับกล้ามเนื้ออ่อนแรง (generalized weakness) และพัฒนาการทางสติปัญญาบกพร่อง (intellectual disability) ด้วย⁶

การซักประวัติ

ประวัติการตั้งครรภ์ของมารดา ได้แก่ อายุครรภ์, การใช้ยา, ภาวะติดเชื้อ, ความเจ็บป่วยของมารดา ตัวอย่างเช่น ทารกที่เกิดจากมารดาที่ป่วยเป็นโรค myasthenia gravis อาจมีภาวะ neonatal myasthenia จากการที่แอนติบอดีต่อ acetylcholine receptor (AChR) ของมารดาส่งผ่านไปยังทารกได้ การเคลื่อนไหวของทารกและผลการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) ในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยอาจพบภาวะคร่ำน้ำ (polyhydramnios) ร่วมกับการเคลื่อนไหวที่น้อยผิดปกติ

ประวัติการคลอด การซักถามคะแนน APGAR เพื่อประเมินภาวะ hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) หรือ birth asphyxia โดยทารกที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจาก HIE จะพบมีระดับความรู้สึกตัวลดลงและค่อย ๆ ดีขึ้นในช่วงเดือนแรก โดยภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยอาจเปลี่ยนเป็นภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (muscle spasticity) เมื่ออายุประมาณ 4-6 เดือนขึ้นไป แม้ว่าภาวะ HIE หรือ birth asphyxia อาจเป็นสาเหตุของภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลางได้ ประเด็นที่ควรคำนึงถึง คือ อาจพบภาวะ HIE ร่วมกับภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนปลายได้เช่นกัน เช่น ผู้ป่วยโรค neuromuscular disorder ที่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรงรุนแรง มี diaphragmatic หรือ bulbar weakness มากจนจำเป็นต้องได้รับการกู้ชีพ (resuscitation) หรือการช่วยหายใจ (assisted ventilation) ในช่วงแรกเกิด

การดำเนินโรค ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดจากโรคทางพันธุกรรม เช่น Down syndrome หรือ Prader-Willi syndrome มักมีแนวโน้มที่อาการจะคงที่หรือดีขึ้นเรื่อย ๆ เมื่อผู้ป่วยอายุมากขึ้น ในขณะที่ลักษณะการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนปลายซึ่งมักมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแอร่วมด้วยนั้น ลักษณะของกล้ามเนื้ออ่อนแรงจะช่วยแยกโรคได้ โดยกรณีมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ จะทำให้นึกถึงโรคที่มีการเสื่อมของ anterior horn cell หรือใยกล้ามเนื้อ เช่น spinal muscular atrophy (SMA) หรือ congenital muscular dystrophy เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะการหายใจล้มเหลว หรือต้องใส่ท่อช่วยหายใจเป็นระยะเวลายาวนานมักบ่งชี้ถึงภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนปลายที่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรงแรงร่วมด้วย การดูตกสืบและ/หรือการสำลักอาหารแสดงถึง bulbar muscle involvement อาการชักพบได้ทั้งในผู้ป่วยกลุ่มภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลายบางชนิด เช่น LAMA2 related muscular dystrophy โรคหัวใจ เช่น hypertrophic cardiomyopathy พบได้ในผู้ป่วย infantile-onset Pompe disease

ประวัติพัฒนาการ ภาวะพัฒนาการทางด้านกล้ามเนื้อมัดใหญ่ล่าช้าพบได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย ในขณะที่ภาวะความบกพร่องทางสติปัญญาพบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลาง

ประวัติครอบครัว ควรซักประวัติครอบครัวเพื่อให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับสมาชิกในครอบครัวอย่างน้อยสามรุ่นขึ้นไปและบันทึกข้อมูลพงศาวลี (pedigree) ข้อมูลที่มีความสำคัญ ได้แก่ ประวัติสมาชิกในครอบครัวที่มีอาการคล้ายกับผู้ป่วย, ความพิการแต่กำเนิด, ประวัติแท้ง, การตายคลอด, ประวัติการแต่งงานในเครือญาติ, ประวัติการเสียชีวิตของสมาชิกในครอบครัวตั้งแต่อายุน้อย, การเสียชีวิตที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด นอกจากนี้ยังมีอาการจำเพาะบางอย่างที่ควรซักถาม ได้แก่ ความบกพร่องทางสติปัญญา, กล้ามเนื้อส่วนปลายอ่อนแรง, ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance), หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia), โรคกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathy) หากพบอาการเหล่านี้ในมารดาอาจบ่งชี้ถึงโรค congenital myotonic dystrophy นอกจากนี้ประวัติ exercise intolerance, ปวดศีรษะไมเกรน, เบาหวาน, ประสาทการได้ยินบกพร่อง (sensorineural hearing loss) บ่งชี้ถึงกลุ่มโรคความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial disorders) เป็นต้น

การตรวจร่างกาย

อาการแสดงของผู้ป่วยส่วนใหญ่ คือ การตรวจพบลักษณะที่ผู้ป่วยนอนในท่า frog-leg position กล่าวคือ ขากางออก (extension and abduction) เขนมักอยู่แนบลำตัว การตรวจร่างกายเพิ่มเติมในท่าต่าง ๆ ได้แก่ pull-to-sit เพื่อประเมินความตึงตัวของกล้ามเนื้อส่วนกลางลำตัว โดยให้ผู้ป่วยนอนราบ ผู้ตรวจจับมือทั้ง 2 ข้างของผู้ป่วยแล้วดึงขึ้นจากท่านอนเป็นท่านั่ง ทารกเกิดครบกำหนดที่อายุตั้งแต่ 2 เดือนขึ้นไปศีรษะจะไม่แหงนไปด้านหลัง (head-lag) หรือแหงนเพียงเล็กน้อย การตรวจ vertical suspension ทำโดยการให้ผู้ตรวจยกผู้ป่วยขึ้นจากโดยประคองบริเวณข้อไหล่ของผู้ป่วย โดยปกติจะมีความตึงตัวของกล้ามเนื้อกระทำกับมือผู้ตรวจ และลำตัวผู้ป่วยจะไม่อ่อนปวกเปียกหรือมีแนวโน้มจะหลุดมือของผู้ตรวจ (slip through) การตรวจ horizontal suspension ทำได้โดยการประคองลำตัวผู้ป่วยขึ้นขนานกับพื้น โดยปกติทารกเกิดครบกำหนดจะงอแขนขา ไม่ห้อยตามแรงโน้มถ่วง และสามารถยกศีรษะเหนือแนวราบได้ อนึ่งการตรวจร่างกายเพื่อประเมินภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยอาจประเมินได้ยากในบางสถานการณ์ เช่น ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาอยู่ในหออภิบาลทารกแรกเกิดภาวะวิกฤต, ผู้ป่วยมีภาวะความเจ็บป่วยเฉียบพลัน หรือในกรณีที่

ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยที่เป็นไม่รุนแรง การตรวจติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องหรือการประเมินผู้ป่วยเป็นระยะจะช่วยให้แพทย์สามารถประเมินได้แม่นยำมากขึ้น

เมื่อมีการตรวจประเมินพบผู้ป่วยมีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยแล้ว ควรประเมินสิ่งต่าง ๆ ดังนี้

กำลังกล้ามเนื้อ สังเกตว่าผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวมากน้อยเพียงใด หากผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวด้านแรงโน้มถ่วงเพียงเล็กน้อย จะทำให้นึกถึงภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยที่เกิดจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนปลาย

การเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อที่ผิดปกติ เช่น tongue fasciculation ในผู้ป่วย SMA

Long tract signs การตรวจพบรีเฟล็กซ์ไวและ ankle clonus บ่งชี้ถึงภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลาง

ลักษณะใบหน้าของผู้ป่วย ลักษณะรูปร่างหน้าตาที่ผิดปกติ (dysmorphic features) อาจช่วยในการวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรม เช่น Down syndrome, Prader-Willi syndrome เป็นต้น นอกจากนี้ลักษณะศีรษะที่ยาว (dolichocephaly), ใบหน้ายาว (long faces) และเพดานปากสูง (high-arched palate) หรือที่เรียกว่า myopathic face บ่งชี้ถึงภาวะ congenital myopathy และ congenital myasthenic syndromes ที่มีอาการรุนแรงและส่งผลกระทบต่อกล้ามเนื้อใบหน้า นอกจากนี้การตรวจพบหนังตาตก (ptosis) และ ophthalmoplegia ยังบ่งชี้ถึงผลกระทบของโรคต่อ bulbar muscles

ข้อต่อ อาจตรวจพบข้อติด (joint contractures) หรือภาวะ arthrogyrosis แสดงถึงการที่ผู้ป่วยเคลื่อนไหวได้น้อยตั้งแต่อยู่ในครรภ์ (fetal akinesia) การตรวจพบข้อติดบางตำแหน่ง (localized joint contractures) อาจบ่งชี้ถึงโรคได้ เช่น collagen VI-related congenital muscular dystrophy อาจตรวจพบข้อศอก, ข้อนิ้ว (finger flexors) และเอ็นร้อยหวายยึด โรค LAMA2-related congenital myopathy อาจตรวจพบข้อศอกหรือข้อต่อสันหลังยึด (rigid spine)^{7,8}

การตรวจร่างกายสมาชิกในครอบครัวมีความสำคัญกับการวินิจฉัยแยกโรค เช่น อาจตรวจพบ grip myotonia หรือ percussion myotonia ในมารดาของผู้ป่วย congenital myotonic dystrophy

ตัวอย่างโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยที่เกิดจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลายดังแสดงในตารางที่ 2 และ 3 ตามลำดับ

ตารางที่ 2 โรคที่เป็นสาเหตุของภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยที่เกิดจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลาง

การวินิจฉัย	ลักษณะทางคลินิก
Chromosomal abnormalities	รูปร่างหน้าตาที่ผิดปกติ, ความผิดปกติของอวัยวะหลายระบบ, ศีรษะเล็ก, พัฒนาการล่าช้า, น้ำหนักและความยาวต่ำกว่าเกณฑ์, เจริญเติบโตช้า
Down syndrome	Flat facial profile, หางตาขึ้น (upslanted palpebral fissures), epicanthal folds, ใบหูผิดปกติ, transverse palmar crease, fifth finger clinodactyly, endocardial cushion defects, duodenal atresia
Prader-Willi syndrome	มือเท้าเล็ก, ตาคลายเม็ดอัลมอนต์ (almond-shaped eyes), มีปัญหาการดูดกลืนในช่วงขวบปีแรก เมื่อเข้าวัยเด็กเล็กรับประทานจุ, น้ำหนักเกิน, พัฒนาการล่าช้าเล็กน้อยถึงปานกลาง
Williams syndrome	ริมฝีปากหนา (full lips), เปลือกตาหนา (periorbital fullness), ฟันซี่เล็ก, น้ำหนักและส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์, โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด เช่น supravalvular aortic stenosis (AS), pulmonic stenosis (PS), ข้อต่อยึดหยุ่นมากกว่าปกติ, พัฒนาการล่าช้าปานกลาง

ตารางที่ 3 โรคและกลุ่มโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยที่เกิดจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนปลาย

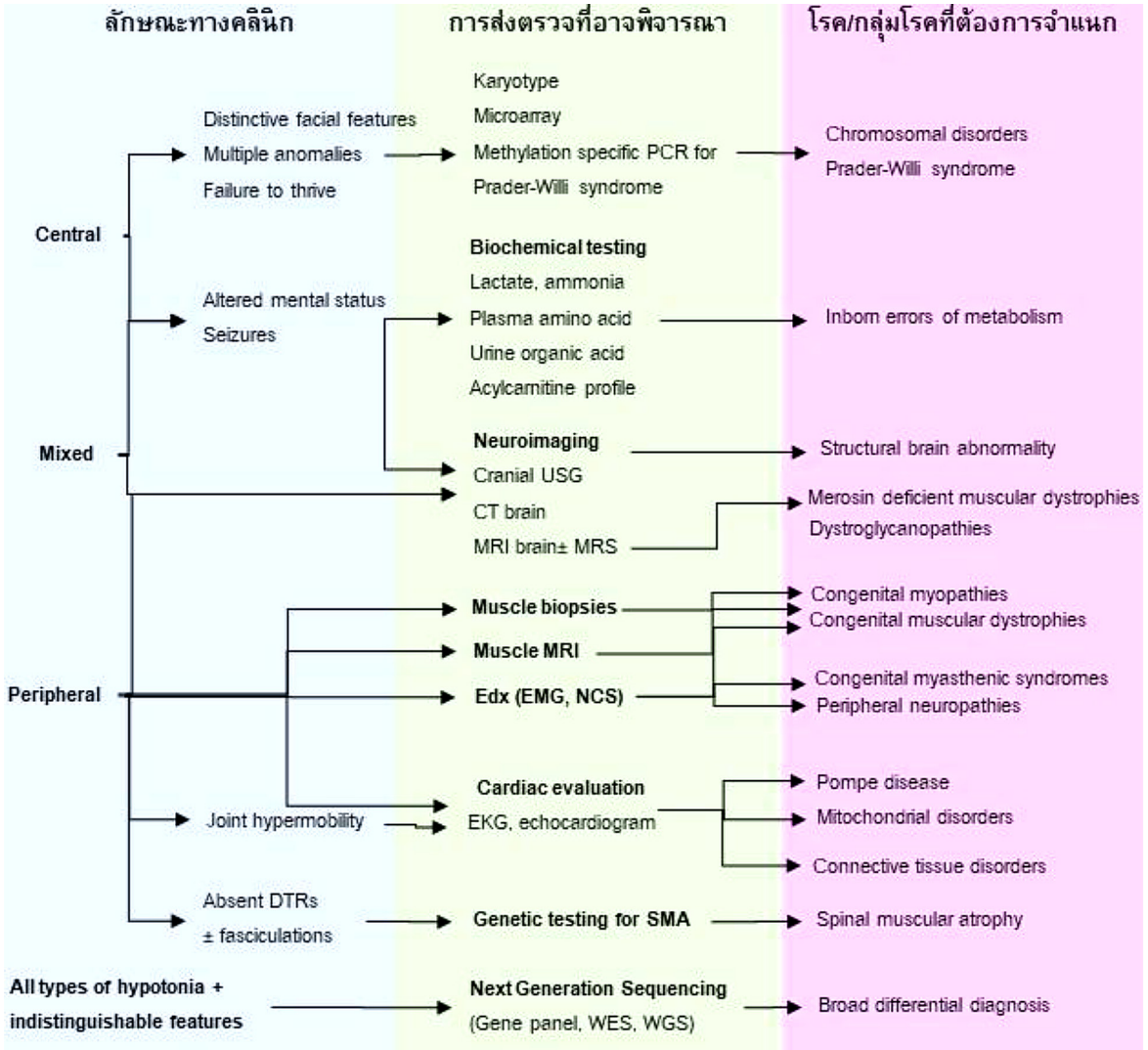
การวินิจฉัย	ลักษณะทางคลินิก
Spinal muscular atrophy	กล้ามเนื้อตัวอ่อนแอแรง (predominantly proximal weakness) โดยกล้ามเนื้อใบหน้าปกติ, absent deep tendon reflexes, การสั่นผิดปกติของกล้ามเนื้อหรือ กล้ามเนื้อ (fasciculations), อาการอ่อนแอแรงเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ ในผู้ป่วยที่มีอาการตั้งแต่อายุ 6 เดือน จะเสียชีวิตหากไม่ได้รับการรักษาจำเพาะ
Congenital myotonic dystrophy	กล้ามเนื้ออ่อนแอแรง, ใบหน้ายาว, กล้ามเนื้อใบหน้าอ่อนแอแรง, ริมฝีปากบนมีลักษณะ inverted-V shaped, ร้องเสียงเบา, ดูดกลืนลำบาก, พัฒนาการทางสติปัญญาล่าช้า, มารดามีประวัติกล้ามเนื้ออ่อนแอแรง เบาหวาน, ตรวจร่างกายมารดาพบ grip หรือ percussion myotonia
Congenital muscular dystrophies - LAMA2-related	กระดูกสันหลังโค้งงอ (kyphoscoliosis), ข้อยึด, พัฒนาการทางสติปัญญาบกพร่อง, ชัก, MRI สมองพบ hypersignal intensity ของ white matter

ตารางที่ 3 โรคและกลุ่มโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยที่เกิดจากพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนปลาย (ต่อ)

การวินิจฉัย	ลักษณะทางคลินิก
Congenital muscular dystrophies (ต่อ) - Collagen VI-deficient - Dystroglycanopathies (muscle eye brain disease) - LMNA-related	Bethlem myopathy, พบข้อศอก ข้อนิ้วมือ และเอ็นร้อยหวายยึดได้ อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงแรงมักเป็นไม่รุนแรงและการดำเนินโรคช้า Ullrich congenital muscular dystrophy กล้ามเนื้อลำตัวอ่อนแรง, ข้อต่อมือและเท้ายึดหยุ่นผิดปกติ (distal hypermobility) ในขณะที่ข้อต่อลำตัวยึด proximal contractures, กระดูกสันหลังคด (scoliosis), ภาวะหายใจล้มเหลวเกิดได้เร็วและผู้ป่วยมักเดินไม่ได้เมื่ออายุไม่เกิน 10 ปี Mixed hypotonia, ตรวจ MRI สมองพบ cobblestone lissencephaly หรือ neuronal migration abnormalities, พบความผิดปกติของตาได้หลากหลาย กล้ามเนื้ออ่อนแรง, ข้อไหล่ ข้อศอก และข้อเท้ายึด, โรคกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathy)
Congenital myopathies	กล้ามเนื้ออ่อนแรง, พบลักษณะ myopathic face, รีเฟล็กซ์ปกติหรือลดลง อาจมีประวัติ malignant hyperthermia ในโรคกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathy) พบกระดูกสันหลังคดได้
Congenital myasthenic syndromes	ร้องเสียงเบา, เสียงแหบ, ดูกิ่งลิ้นลำบาก, หนังตาตก, กล้ามเนื้อใบหน้าอ่อนแรง, fatigable weakness (ควรวินิจฉัยแยกภาวะ neonatal myasthenia ที่เกิดจากโรค myasthenia gravis ในมารดา)
Pompe disease	กล้ามเนื้อหัวใจหนา (hypertrophic cardiomyopathy), ตับโต, serum creatinine kinase สูง, ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ shortened P-R interval
Polyneuropathies	กล้ามเนื้อส่วนปลายอ่อนแรง (distal weakness), sensory loss, รีเฟล็กซ์ลดลง
Connective tissue disorders - Loeys-Dietz syndrome	ข้อต่อยึดหยุ่นผิดปกติ พบความผิดปกติของหัวใจ aortic root dilatation กระโหลกศีรษะเชื่อมติดกันผิดปกติ (craniosynostosis), ตาห่าง, เพดานโหว่ หรือ bifid uvula, ตรวจพบ tortuous blood vessels
Mitochondrial respiratory chain diseases	Exercise intolerance, ชัก, ปวดศีรษะไมเกรน, ลมชัก, ataxia, ประสาทตาเสื่อม (optic atrophy), ophthalmoplegia, sensorineural hearing loss, cardiomyopathy, รูปร่างเตี้ย, โรคเบาหวาน

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยที่ควรพิจารณาดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 ลักษณะทางคลินิกและการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ควรพิจารณาในผู้ป่วยที่ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4,5)

CT, computerized tomography; Edx, electrodiagnosis; EKG, electrocardiogram; EMG, electromyography; MRI, magnetic resonance imaging; MRS, magnetic resonance spectrophotometry; NCS, nerve conduction study; SMA, spinal muscular atrophy; WES, whole exome sequencing; WGS, whole genome sequencing; USG, ultrasonography

การส่งตรวจเพิ่มเติมทางเวชพันธุศาสตร์

ช่วยในการวินิจฉัยหาสาเหตุที่แน่ชัด มีประโยชน์ในการให้การดูแลที่เหมาะสม การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์, การพยากรณ์โรค, การระบุโอกาสการเกิดซ้ำ และการวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis) สามารถลดความวิตกกังวลของผู้ปกครอง ลดความเข้าใจที่คลาดเคลื่อน นอกจากนี้ยังสามารถลดการส่งตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ ที่มีความเสี่ยงหรือต้นทุนสูง

สาเหตุทางพันธุกรรมอาจเกิดจากความผิดปกติระดับโครโมโซม (chromosomal disorders) หรือการขาดหายหรือเกินของสารพันธุกรรมบางส่วน (microdeletion/duplication disorders) เทคนิค microarray ซึ่งมีความละเอียดขึ้นกว่าการตรวจโครโมโซม สามารถตรวจพบการขาดหายหรือเกินของสารพันธุกรรมบางส่วน (microdeletion/duplication) การตรวจโครโมโซมและ microarray มีโอกาสตรวจพบความผิดปกติมากขึ้น ถ้าผู้ป่วยมีรูปร่างหน้าตาที่ผิดปกติหรือ major anomalies ร่วมด้วย

ปัจจุบันพบว่า ร้อยละ 20-50 ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยซึ่งเกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรมจะมีความผิดปกติในระดับยีน (single-gene disorders)² ดังนั้นหากสามารถระบุโรคที่สงสัยได้แน่ชัด อาจส่งตรวจเฉพาะยีนเพื่อยืนยันการวินิจฉัย เช่น กรณีตรวจพบภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยร่วมกับกล้ามเนื้ออ่อนแรง รีเฟล็กซ์ลดลง และ muscle fasciculation จะสนับสนุนการวินิจฉัยโรค SMA ควรพิจารณาส่งตรวจยีน *SMN1* ในกรณีที่มีลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยไม่สามารถบ่งชี้ถึงโรคใดโรคหนึ่งหรือยีนใดยีนหนึ่ง การใช้เทคโนโลยี next-generation sequencing (NGS) ได้แก่ การระบุลำดับเบสทั้งทั้งเอ็กโซม (whole-exome sequencing), การระบุลำดับเบสทั้งจีโนม (whole-genome sequencing) และการระบุลำดับเบสในกลุ่มยีน (targeted gene panel) จะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัย^{2,9,10} โดยเทคโนโลยี NGS สามารถเพิ่มศักยภาพในการวินิจฉัยหาสาเหตุของโรคและนำไปสู่การรักษาที่แม่นยำและการค้นพบองค์ความรู้ใหม่

การดูแลรักษา

การรักษาที่จำเพาะเจาะจง (specific treatment)

โรคที่มีการรักษาจำเพาะ ได้แก่ โรค SMA ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของยีน *SMN1* มีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive โดยยีน *SMN1* ทำหน้าที่สร้างโปรตีน SMN ซึ่งจำเป็นต่อเซลล์ประสาทไขสันหลังซึ่งควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงในช่วงแรกเกิดถึงอายุต่ำกว่า 6 เดือน หรือ SMA ชนิดที่ 1 จะไม่สามารถนั่งได้เอง มีอาการกลืนอาหารและการหายใจลำบาก ซึ่งอาการมักเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยที่มีสติปัญญาปกติ ในอดีตการรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง SMA เป็นการรักษาแบบประคับประคอง ต่อมา ปี พ.ศ. 2559 ได้มีการเริ่มใช้ยา Nusinersen ในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม antisense oligonucleotide โดยฉีดเข้าไขสันหลัง พบว่า ผู้ป่วย infantile-onset SMA หรือ SMA ชนิดที่ 1 ที่ได้รับยาในช่วงอายุ 1-8 เดือน มีโอกาสรอดชีวิตเกินอายุ 2 ปี และมีพัฒนาการทางกล้ามเนื้อที่ดีขึ้นแบบที่ไม่เคยพบมาก่อนในอดีต ผู้ป่วยที่ได้รับยาจำนวนร้อยละ 22

สามารถชันคอได้, ร้อยละ 10 คว่ำเองได้, ร้อยละ 8 นั่งเองได้ และร้อยละ 1 สามารถเดินได้¹¹ ในเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2563 ยา Risdiplam ซึ่งเป็นยา splicing modifier ชนิดรับประทาน ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา และได้รับการยอมรับโดยองค์การอาหารและยา ประเทศไทยในปี พ.ศ. 2564 โดยผลการวิจัยของยา Risdiplam ในผู้ป่วย SMA พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 85 มีชีวิตรอดและสามารถหายใจได้เองโดยไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจต่อเนื่องที่อายุ 2 ปี^{12,13} นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วยยีนบำบัด (gene therapy) โดยใช้ยา Onasemnogene abeparvovec ซึ่งสามารถฉีดเพียงครั้งเดียว จากงานวิจัยในผู้ป่วย อายุ 1-8 เดือน จำนวน 15 ราย โดยติดตามไป 20 เดือน พบว่า ผู้ป่วยทุกรายรอดชีวิต¹⁴ งานวิจัยส่วนใหญ่บ่งชี้ว่า การได้รับการรักษาเร็วก่อนที่จะเกิดการเสื่อมของ anterior horn cell มีแนวโน้มสัมพันธ์กับพัฒนาการทางกล้ามเนื้อที่ดี เมื่อเทียบกับในอดีต SMA เป็นโรคที่ไม่มี การรักษาจำเพาะ ในปัจจุบันนอกจากจะมีทางเลือกในการรักษาแล้ว ยังมีการขยายงานวิจัยการรักษาไปสู่กลุ่มผู้ป่วย juvenile และ adult onset SMA และยังมีงานวิจัยในการตรวจคัดกรองและการรักษา ก่อนมีอาการอีกด้วย¹⁵⁻¹⁷

โรคที่มีการรักษาจำเพาะอีกชนิดที่อาจช่วยชีวิตผู้ป่วยได้ คือ Pompe disease หรือ glycogen storage disease type 2 เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของยีน *GAA* ซึ่งทำหน้าที่ผลิตเอนไซม์ acid alpha-glucosidase ซึ่งทำหน้าที่สลาย glycogen ใน lysosome¹⁸ ผู้ป่วยโรค infantile-onset Pompe disease มีภาวะพร่องเอนไซม์ acid alpha-glucosidase ทำให้เกิดการสะสมของ glycogen ในเนื้อเยื่อและทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ ความตึงตัวของกล้ามเนื้อน้อย, กล้ามเนื้ออ่อนแรง, หายใจลำบาก, การหายใจล้มเหลว, hypertrophic cardiomyopathy, มีการสลายของเซลล์กล้ามเนื้อและค่า creatinine kinase (CK) สูง ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจพบ short P-R interval การวินิจฉัยที่แน่ชัดทำได้โดยการตรวจระดับเอนไซม์ acid alpha-glucosidase ในเม็ดเลือดขาวและการตรวจยีน *GAA* ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค infantile-onset Pompe ควรได้รับการรักษาด้วยเอนไซม์ทดแทน (alglucosidase alfa) โดยควรเริ่มยาให้เร็วที่สุด หากไม่ได้รับการรักษาผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเสียชีวิตภายในเวลา 2 ปี¹⁸

นอกจากการรักษาที่จำเพาะ การดูแลป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่จำเพาะ คือ การป้องกันภาวะ malignant hyperthermia ซึ่งพบความเสี่ยงมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ในยีน *RYR1*¹⁹ ซึ่งสัมพันธ์กับโรคกลุ่ม congenital myopathies โดยผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงการได้รับยานำสลบประเภท volatile anesthetic agents ได้แก่ halothane, isoflurane, desflurane, sevoflurane และหลีกเลี่ยงการได้รับยา succinylcholine ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะ malignant hyperthermia ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการไข้สูง, กล้ามเนื้อสลาย, เลือดเป็นกรด, หัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นอันตรายถึงชีวิตได้

การดูแลตามระบบ

1. การตรวจประเมินพัฒนาการโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยนั้นเกิดจากพยาธิสภาพในระบบประสาทส่วนกลาง
2. การประเมินทางด้านกระดูกและข้อ
3. การบำบัดกายภาพและกิจกรรมบำบัด (physical and occupational therapy)

4. การดูแลและประเมินการทำงานของหัวใจ
5. การดูแลและประเมินการนอนหลับ การตรวจหาภาวะการหยุดหายใจขณะหลับ (obstructive sleep apnea)
6. การดูแลด้านโภชนาการ
7. การให้คำปรึกษาทางเวชพันธุศาสตร์ โดยมีการอธิบายสาเหตุ, พยากรณ์โรค, ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นในอนาคต, โอกาสเกิดซ้ำในบุตรคนต่อไปหรือกับสมาชิกในครอบครัว
8. การเข้าถึงกลุ่มหรือองค์กรที่ให้ความช่วยเหลือ (support group) เช่น กลุ่มที่ประกอบด้วยครอบครัวที่มีผู้ป่วยเป็นโรคเดียวกัน ซึ่งสามารถให้ความช่วยเหลือ, คำแนะนำ, และให้กำลังใจซึ่งกันและกันได้
9. การเข้าถึงสิทธิ์การรักษา เช่น สิทธิผู้พิการ เพื่อความช่วยเหลือแก่ผู้ป่วยและครอบครัวในระยะยาว
10. การติดตามและประเมินอาการเป็นระยะ

สรุป

ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อยอาจเกิดจากโรคทางพันธุกรรมที่หลากหลาย ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจประเมินเพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุ การซักประวัติ การเขียนพงศาวลี ตรวจร่างกายโดยละเอียด จะนำไปสู่การส่งตรวจเพิ่มเติมทางพันธุศาสตร์ได้อย่างเหมาะสม การทราบสาเหตุที่แน่ชัดจะนำไปสู่การดูแลรักษาผู้ป่วยที่จำเพาะ สามารถระบุการดำเนินโรค การพยากรณ์โรคและโอกาสการเกิดซ้ำได้ ปัจจุบันเทคโนโลยีทางเวชพันธุศาสตร์มีบทบาทมากขึ้นเรื่อย ๆ ในการช่วยวินิจฉัย นำไปสู่ความเข้าใจกลไกการเกิดโรคและการพัฒนาการรักษาเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิตและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้

เอกสารอ้างอิง

1. Savarese M, Di Fruscio G, Torella A, et al. The genetic basis of undiagnosed muscular dystrophies and myopathies: Results from 504 patients. *Neurology* 2016; 87: 71-6.
2. Wang Y, Peng W, Guo HY, et al. Next-generation sequencing-based molecular diagnosis of neonatal hypotonia in Chinese Population. *Sci Rep* 2016; 6: 29088.
3. Todd EJ, Yau KS, Ong R, et al. Next generation sequencing in a large cohort of patients presenting with neuromuscular disease before or at birth. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 148.
4. Lisi EC, Cohn RD. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: Perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 586-99.
5. Laugel V, Cossee M, Matis J, et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: Retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 517-23.

6. GeneReviews [Internet]. United states: National Institute of Health (NIH), National Center for Biotechnology Information (NCBI). Myotonic Dystrophy Type 1. [updated 2021 March 25; cited 2022 May 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>
7. GeneReviews [Internet]. United states: National Institute of Health (NIH), National Center for Biotechnology Information (NCBI). Collagen VI-Related Dystrophies. [updated 2021 March 11; cited 2022 May 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1503/>
8. GeneReviews [Internet]. United states: National Institute of Health (NIH), National Center for Biotechnology Information (NCBI). LAMA2 Muscular Dystrophy. [updated 2020 September 17; cited 2022 May 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97333/>
9. Savarese M, Di Fruscio G, Tasca G, et al. Next generation sequencing on patients with LGMD and nonspecific myopathies: Findings associated with ANO5 mutations. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 533-41.
10. Pattrakornkul N, Ittiwut C, Boonsimma P, et al. Congenital myasthenic syndromes in the Thai population: Clinical findings and novel mutations. *Neuromuscul Disord* 2020; 30: 851-8.
11. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1723-32.
12. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *N Engl J Med* 2021; 385: 427-35.
13. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): An open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20: 832-41.
14. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1713-22.
15. Tizzano EF, Zafeiriou D. Prenatal aspects in spinal muscular atrophy: From early detection to early presymptomatic intervention. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22: 944-50.
16. Vill K, Schwartz O, Blaschek A, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: Clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 153.
17. Wadman RJ, van der Pol WL, Bosboom WM, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: CD006282.
18. GeneReviews [Internet]. United states: National Institute of Health (NIH), National Center for Biotechnology Information (NCBI). Pompe Disease. [updated 2017 May 11; cited 2022 May 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>
19. GeneReviews [Internet]. United states: National Institute of Health (NIH), National Center for Biotechnology Information (NCBI). Malignant Hyperthermia Susceptibility. [updated 2020 January 16; cited 2022 May 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1146/>