



## Pediatric Genetic Emergency: Real-World Practice

*ภวินท์ กอนันตกุล  
กัญญา ศุภปิติพร*

### บทนำ

โรคพันธุกรรมแต่ละโรคมักจะพบได้ไม่บ่อย แต่เนื่องจากมีจำนวนโรคมก จึงพบได้ในเวชปฏิบัติ ภาวะฉุกเฉินที่เกิดขึ้นจากโรคเหล่านี้ อาจจะต้องการการดูแลที่ไม่ยาก แต่มีความจำเพาะเจาะจง โดยเฉพาะโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก (inborn errors of metabolism) ที่พบได้ไม่บ่อย แต่การรักษาอย่างถูกต้องจะเปลี่ยนพยากรณ์โรคของผู้ป่วยรายนั้น ๆ อย่างมาก ความเข้าใจพื้นฐานบางประการในการรักษาโรคเหล่านี้มีความสำคัญอย่างยิ่ง เพื่อการรักษาโรคนี้ในภาวะฉุกเฉินและส่งต่ออย่างเหมาะสม เพื่อเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ชีวิตที่ดีอีกครั้งได้

นอกจากโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกแล้ว ผู้ป่วยเด็กในภาวะวิกฤตยังสามารถเกิดจากโรคพันธุกรรมต่างๆ ได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะมีการแสดงเพียงเล็กน้อย หรือไม่มีอาการแสดงมาก่อนที่จะมีอาการป่วยรุนแรงได้ จึงทำให้วินิจฉัยได้ยาก ผู้ป่วยกลุ่มที่เป็นโรคหายากถึง 1 ใน 3 อาจเสียชีวิตก่อนอายุ 5 ปี<sup>1</sup> โดยผู้ป่วยเหล่านี้ มีโอกาสที่จะได้รับการวินิจฉัยอย่างแน่นอนจากการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม ในขณะที่เมื่อ 20 ปีก่อน การทำ genome sequencing ยังมีค่าใช้จ่ายสูง ราคาการตรวจสูงได้ถึงเกือบ 10,000,000 ดอลลาร์สหรัฐฯ ในปี พ.ศ. 2544<sup>2</sup> แต่ปัจจุบันต้นทุนเหลือเพียงต่ำกว่า 1,000 ดอลลาร์สหรัฐฯ การประยุกต์ใช้การตรวจทางพันธุกรรมแบบรวดเร็ว (rapid) เพื่อการวินิจฉัยผู้ป่วยเด็กในภาวะวิกฤตได้ทันทั่วทั้ง และใช้ประโยชน์กับการรักษาพยาบาลในเวชบำบัดวิกฤตได้ จึงถือเป็นเทคโนโลยีที่มีประโยชน์ โดยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้เริ่มนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิกแล้ว

## 1.ภาวะฉุกเฉินในโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก

### 1.1 ระบาดวิทยา

โรคพันธุกรรมเมแทบอลิก แต่ละโรคพบได้ยาก แต่มีโรคเป็นจำนวนมาก อุบัติการณ์โดยรวม ประมาณ 1 ใน 2000 ทารกแรกเกิด<sup>3</sup> สำหรับประเทศไทย โครงการนำร่องการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรคในพื้นที่กรุงเทพมหานครโดยโรงพยาบาลศิริราช พบผลคัดกรองทารกแรกเกิดเป็นบวกจากวิธี Tandem mass spectrometry ซึ่งมีเป้าหมายการคัดกรองเป็นโรคสารโมเลกุลเล็ก (small molecules) และโรคกลุ่มการสร้างพลังงานผิดปกติ (energy failure) พบผลบวกจากการตรวจ 15 ราย จากทารกทั้งหมด 99,234 ราย หรือคิดเป็นอุบัติการณ์ประมาณ 1 ใน 6,616 ทารกแรกเกิด<sup>4</sup>

### 1.2 กลุ่มโรค อาการและอาการแสดง

กลุ่มโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก แบ่งย่อยเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้<sup>5</sup>

**1.2.1 กลุ่มที่ 1 สารโมเลกุลเล็ก (small molecules)** โดยสารที่เป็นต้นเหตุ มักจะละลายน้ำได้ แบ่งเป็น

#### 1. กลุ่มที่มีการสะสมของสาร (accumulation)

อาการและอาการแสดงของกลุ่มนี้เกิดจากการสะสมสารพิษ (intoxication) โดยมักไม่มีอาการในช่วงตั้งครรภ์และคลอด มีช่วงเวลาที่ไม่มีอาการอาจนานเป็น วัน เดือน หรือปี (symptom-free interval) อาการแสดงอาจจะมาแบบเฉียบพลัน (acute) เช่น อาเจียน ซึม ตัวยาว เป็นต้น อาการเรื้อรัง (chronic) เช่น เลี้ยงไม่โต พัฒนาการช้า ตับแข็ง โรคกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathy) เป็นต้น รวมถึงกลุ่มที่มีอาการมากขึ้นเรื่อย ๆ (neurodegeneration)

อาการป่วยเฉียบพลัน (acute metabolic attack) ในกลุ่มนี้อาจจะเกิดจากการกระตุ้นจากการเจ็บป่วยอื่น ๆ ไข้ รับประทานอาหารไม่ได้ หรือการอดอาหาร (fasting) อาหารที่รับประทานมากเกินไป (เช่น โปรตีนมากเกินไป) หรืออื่น ๆ ที่ก่อให้เกิดขบวนการแคแทบอลิซึม (catabolism) เป็นต้น ตัวอย่างโรค เช่น organic acidemia (isovaleric acidemia, methylmalonic acidemia, propionic acidemia), maple syrup urine disease, multiple carboxylase deficiency (biotin-responsive) เป็นต้น

**2. กลุ่มที่มีการขาดสาร (deficiency)** กลุ่มนี้พบได้น้อยกว่า แตกต่างจากกลุ่มแรกที่มีอาการตั้งแต่อยู่ในครรภ์ได้ ไม่มีภาวะอาการป่วยเฉียบพลัน (no acute metabolic attack) และการดำเนินโรคแบบเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ จึงจะไม่กล่าวละเอียดในบทความนี้

**1.2.2 กลุ่มที่ 2 สารโมเลกุลซับซ้อน (complex molecules)** โดยสารที่เป็นต้นเหตุ มักจะละลายน้ำได้ไม่ดี ไม่สามารถแพร่ไปตามอวัยวะอื่น ๆ (water insoluble poorly diffusible) อาการมักจะเกิดขึ้นแล้วเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ เป็นถาวร และไม่ขึ้นกับการรับประทานอาหาร หรือการเจ็บป่วยต่าง ๆ รวมถึงมักจะไม่มีภาวะวิกฤตทางเมแทบอลิซึม จึงจะไม่กล่าวถึงในบทความนี้ ตัวอย่างโรค เช่น mucopolysaccharidosis, neuronal ceroid lipofuscinosis, หรือ congenital disorders of glycosylation เป็นต้น

### 1.2.3 กลุ่มที่ 3 สร้างพลังงานผิดปกติ (energy defect; disorders involving primarily energy metabolism)

กลุ่มนี้มีลักษณะเด่นที่ลักษณะของอาการที่เกิดขึ้นในอวัยวะที่ต้องการพลังงานสูง เช่น ตับ กล้ามเนื้อ หัวใจ กล้ามเนื้อลาย สมอง และอื่น ๆ มีอาการทางเมแทบอลิซึม เช่น น้ำตาลต่ำในเลือด (hypoglycemia) กรดแลคติกสูงในเลือด (hyperlactatemia) เลือดเป็นกรด คีโตนสูงหรือต่ำในเลือด โดยอาการอาจจะถูกกระตุ้นโดยการเจ็บป่วยหรือเหตุการณ์ที่ทำให้ร่างกายเกิดแคแทบอลิซึม อาการอื่น ๆ ที่อาจจะพบได้ เช่น ตับโต กล้ามเนื้ออ่อนแรงเฉียบพลัน หัวใจล้มเหลว เสียชีวิตไม่ทราบเหตุในวัยทารก (sudden unexpected death in infancy) อาการทางกล้ามเนื้อลายหรือหัวใจ (severe generalized hypotonia, myopathy, cardiomyopathy) ประสาทตาเสื่อมหรือฝ่อ (optic atrophy) และอาการทางสมอง ตัวอย่างโรค เช่น multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, respiratory chain disorders, gluconeogenesis defects, ketolysis defects และ fatty acid oxidation defects เป็นต้น

## 1.3 แนวทางการดูแลรักษาในภาวะฉุกเฉิน

อาการแสดงของโรคเหล่านี้มาได้หลากหลาย โดยอาการทางระบบประสาทในช่วงอายุทารกแรกเกิด ถือเป็นอาการฉุกเฉินที่ควรทราบมากที่สุด โดยอาจจะมีอาการ ดังแสดงในตารางที่ 1 และถึงแม้จะพ้นช่วงวัยทารกแล้ว อาจจะมีอาการในช่วงวัยเด็ก วันรุ่น หรือแม้แต่ในวัยผู้ใหญ่ก็สามารถพบได้ โดยอาจจะมีอาการเจ็บป่วยเฉียบพลันแบบเกิดขึ้นซ้ำ ๆ หรือมีอาการอื่น ๆ ดังตารางที่ 2

หากสงสัยโรคพันธุกรรมเมแทบอลิซึมในเด็กที่มีสถานการณ์ฉุกเฉินหรือวิกฤต ควรเก็บสิ่งส่งตรวจ ให้การรักษาตามมาตรฐาน แล้วประเมิน วิเคราะห์ ถึงแม้ในขณะนั้นจะยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ แต่เป็นแนวทางปฏิบัติที่ถูกต้องมากกว่า (sample first, treat, and then think)<sup>6</sup> โดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พิจารณาส่งได้ในประเทศไทย แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยในช่วงทารกและวัยเด็กเล็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 6)

กลุ่มอาการ	อาการ/อาการแสดง	ตัวอย่างโรคที่เป็นไปได้
Acute encephalopathy and metabolic crash (acute metabolic attack)	อาการไม่จำเพาะ เช่น หายใจเหนื่อย คุณคนไม่ดี อาเจียน ซึม ชัก กล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia) หลายโรครักษาได้	
	ตรวจพบ ketosis, acidosis, hyperlactacidemia, hyperammonemia, cytopenia (bone marrow suppression)	Organic acidemia (isovaleric acidemia [มีกลิ่นตัว], methylmalonic acidemia, propionic acidemia) Multiple carboxylase deficiency (biotin-responsive) and biotinidase deficiency Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type 2)
	Hyperammonemia เด่น	Urea cycle defects
	Ketosis แต่ไม่พบ acidosis	Maple syrup urine disease (มีกลิ่นตัวเฉพาะ)
ชัก (seizures)	อาจจะมีการรักษาจำเพาะในบางโรค	จะกล่าวถึงอาการที่นึกถึงได้ในกลุ่มอาการชัก ดังนี้
	Generalized	Pyridoxine-responsive seizures, folinic acid-responsive epilepsy
	Severe hypotonia, myoclonic jerks	Pyridox(am)ine-50-phosphate oxidase deficiency
	Severe hypoglycemia	Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia
	Metabolic ketoacidosis อาจจะมาด้วย neonatal seizures เด่นได้บ้างแต่ไม่บ่อย	Biotin-responsive holocarboxylase synthetase deficiency และ biotinidase deficiency
	Burst suppression และตรวจพบ hyperglycinemia ใน plasma amino acid	Nonketotic hyperglycinemia
	กลุ่มอื่น ๆ ที่อาจจะมาด้วยอาการชักเด่นได้ แต่อาจจะไม่มีการรักษาจำเพาะ	Respiratory chain disorders (mitochondrial diseases), Menkes' disease

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยในช่วงทารกและวัยเด็กเล็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 6) (ต่อ)

กลุ่มอาการ	อาการ/อาการแสดง	ตัวอย่างโรคที่เป็นไปได้
กล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia)	อาจเกิดร่วมกับอาการอื่น ๆ ข้างต้นได้ รวมถึง acute metabolic attack โดยเฉพาะเมื่อทารกป่วยหนัก อย่างไรก็ตาม หากอาการเด่นเป็น hypotonia ส่วนใหญ่มักจะไม่ใช่สาเหตุจากพันธุกรรมเมแทบอลิก และมักจะไม่มีความต้องการรักษาจำเพาะ ในที่นี้จะยกตัวอย่างเฉพาะที่เกี่ยวข้องเท่านั้น	
	ร่วมกับหัวใจโต หรืออาการ cardiomyopathy	Pompe disease
	ร่วมกับตับโต	Fatty acid oxidation defect, Carnitine transporter, Riboflavin transporter
	ร่วมกับอาการทางไต (tubulopathy)	Respiratory chain disorders (mitochondrial diseases)
อาการของตับและระบบทางเดินอาหาร	ตับโต น้ำตาลต่ำ และซั๊ก ไม่มีสัญญาณของตับวาย	Glycogen storage disease (hepatic type เช่น ชนิดที่ 1 หรือ 3 มักจะตับโตมาก) Gluconeogenesis defects Severe hyperinsulinism
	ตับวาย (liver failure)	Galactosemia Tyrosinemia type I (หลังอายุ 3 สัปดาห์) Respiratory chain disorders Infantile liver failure syndrome (episodes of recurrent acute infantile liver failure; NBAS)
	Cholestatic jaundice with failure to thrive	Citrin deficiency Inborn errors of bile acid metabolism Niemann-Pick type C disease Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHAD)
อาการทางหัวใจ	หัวใจล้มเหลว (heart failure)	Fatty acid oxidation disorders, Respiratory chain disorders
	Dilated hypertrophic cardiomyopathy	Pompe disease
	มักจะมี hypotonia, muscle weakness หรือภาวะเลี้ยงไม่โตร่วมด้วย	Carnitine uptake defect (systemic carnitine defect; ตอบสนองดีต่อ carnitine)

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยในช่วงทารกและวัยเด็กเล็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6, 7 และ 8)

กลุ่มอาการ	อาการ/อาการแสดง	ตัวอย่างโรคที่เป็นไปได้
กลุ่มอาการโคม่าหรืออาการเฉื่อยพลันทางระบบประสาท (coma, strokes, and attacks of vomiting with lethargy)	อาการไม่ได้สติใด ๆ ที่ไม่อาจจะอธิบายจากปัจจัยภายนอกที่ชัดเจนได้ (เช่น อุบัติเหตุ) อาจจะเป็นข้อบ่งชี้ในการนึกถึงโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกได้	
	พบร่วมกับ wide gap metabolic acidosis และ ketosis	Organic acidemia Multiple carboxylase deficiency Respiratory chain disorders Gluconeogenesis defects Ketolysis defects HMG-CoA synthase deficiency
	พบร่วมกับ wide gap metabolic acidosis อาจจะมี hyperammonemia ( $\text{NH}_3 > 100$ ไมโครโมล/ลิตร) แต่ไม่มี ketosis	Pyruvate dehydrogenase complex deficiency Ketogenesis defects Fatty acid oxidation defects Riboflavin transporter defects HMG-CoA synthase deficiency
	Hyperammonemia ( $\text{NH}_3 > 100$ ไมโครโมล/ลิตร)	Late-onset ornithine transcarbamylase deficiencies (โดยเฉพาะผู้ป่วยเพศหญิง) Urea cycle defects อื่นๆ Lysinuric protein intolerance
	Hypoglycemia	HMG-CoA synthase deficiency Fatty acid oxidation defects Gluconeogenesis defects Maple syrup urine disease (ร่วมกับมี ketosis)
	Hyperlactatemia	Respiratory chain defects และ mitochondrial diseases Multiple carboxylase deficiency Gluconeogenesis defects Fatty acid oxidation defects
	Strokes and cerebrovascular accidents	Homocystinuria Respiratory chain defects
	การวินิจฉัยแยกโรคอื่น ที่อาจจะเป็นสาเหตุนอกกลุ่มพันธุกรรมเมแทบอลิก	Diabetes Drugs and toxin Encephalitis Reye syndrome Ketotic hypoglycemia Adrenal insufficiency Growth hormone deficiency Hypopituitarism

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยในช่วงทารกและวัยเด็กเล็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6, 7 และ 8) (ต่อ)

กลุ่มอาการ	อาการ/อาการแสดง	ตัวอย่างโรคที่เป็นไปได้
อาการทางจิตเวชเฉียบพลัน (acute psychiatric symptoms)	กลุ่มนี้ อาจจะมีอาการคล้าย hysteria, schizophrenia, alcohol intoxication หรือ drug intoxication โดยที่อาจจะตรวจพบ hyperammonemia และ ค่าการทำงานของตับผิดปกติเพียงเล็กน้อย ในคนไข้กลุ่มนี้ การพิจารณาตรวจ ammonia (รวมถึงการตรวจบางอย่างที่อาจจะทำไม่ได้ทุกโรงพยาบาล เช่น plasma homocysteine) อาจจะเหมาะสม	Ornithine transcarbamylase deficiency (โดยเฉพาะผู้ป่วยเพศหญิง) Congenital hyperammonemia อื่นๆ เช่น urea cycle defects Wilson's disease
ตับวาย, Reye's syndrome	Normal bilirubin Slight elevation of transaminases, steatosis and fibrosis	Fatty acid oxidation defects Urea cycle defects
	Hyperlactatemia  Hemolytic jaundice Cirrhosis	Respiratory chain defects Fatty acid oxidation defects Wilson's disease Manganese transporter deficiency
ทารกเสียชีวิตไม่ทราบสาเหตุ หรือเหตุการณ์สั้น ๆ ที่อธิบายไม่ได้ในทารก (sudden unexpected death in infancy or Brief Resolved Unexplained Event)	ในช่วงอายุสัปดาห์แรก	Fatty acid oxidation disorders
	ในช่วงอายุมากกว่า 1 สัปดาห์	พบได้น้อย แต่เป็นไปได้
ออกกำลังกายไม่ได้หรือมีปัสสาวะเปลี่ยนสีหลังออกกำลังกาย (exercise intolerance and recurrent myoglobinuria)	มักเกิดจาก mild to moderate prolonged exercise และเป็นช่วงที่มีปัจจัยกระตุ้นอย่างอื่นด้วย เช่น การอดอาหาร ไข้หวัด เป็นต้น ค่า creatinine kinase อาจจะสูงเกิน 50 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ หรือสูงเกินค่าปกติ <sup>8</sup>	Fatty acid oxidation disorders

**ตารางที่ 3** การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกที่มาแสดงอาการแบบฉุกเฉิน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 6)

สิ่งส่งตรวจ	การตรวจ	วิธีการเก็บ และวิธีการส่งตรวจ
ปัสสาวะ  เลือด	ตรวจด้วยตนเอง : ตมกลิ่น สังเกตสีของปัสสาวะ ตรวจทางห้องปฏิบัติการ : urine dipstick for ketones, pH, reducing substances Metabolic investigations: urine organic acid	เก็บตรวจโดยใส่กระปุกสะอาด แช่แข็ง -20°C หากต้องรอส่ง จะสามารถเก็บไว้ได้นาน
	Complete blood count, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, electrolytes, calcium, liver function test, glucose, blood gas, 3-hydroxybutyrate	
	Ammonia	EDTA tube ไม่รัดแขน แช่เย็นระหว่างขนส่งแล้วส่งตรวจทันที ใน 20-30 นาที
	Lactic acid	NaF tube แช่เย็นระหว่างขนส่งแล้วส่งตรวจทันที
	Metabolic investigations: acylcarnitine profile และ amino acid ในกระดาศกรอง โดย Tandem mass spectrometry (ชื่อ Comprehensive metabolic test ในไทย), plasma amino acid, total homocysteine และการส่งตรวจทางพันธุกรรม	กระดาศกรอง เจาะแล้วตากให้แห้ง พลาสมา โดยการเจาะเลือดและเก็บใน Lithium Heparin tube และปั่นแยกเฉพาะพลาสมา แช่แข็งที่อุณหภูมิ -20 °C EDTA tube สำหรับส่งตรวจทางพันธุกรรม เจาะเลือดแช่ตู้เย็นช่องธรรมดา อาจจะเก็บไว้ได้สูงสุด 1-2 สัปดาห์ ก่อนสกัด DNA

DNA, deoxyribonucleic acid; EDTA, ethylene diaminetetracetate; NaF, sodium fluoride



แนวทางการรักษา โดยส่วนใหญ่เป็นหลักการรักษาสำหรักลุ่มที่มีลักษณะอาการเข้าได้กับ acute metabolic attack มีหลักการดังนี้<sup>6</sup>

**1.3.1** ดูแลให้ผู้ป่วยมีการหายใจและสัญญาณชีพคงที่

**1.3.2** ให้สารน้ำ และมีปริมาณปัสสาวะ (urine output) ออกอย่างเหมาะสม โดยทั่วไป อาจจะเริ่มพิจารณาจากการให้สารน้ำที่มีน้ำตาลเดกซ์โทรส 10% และโซเดียม 75 มิลลิโมล/ลิตร (10%DN/2)

**1.3.3** ลดสิ่งที่ส่งเสริมการเกิดแคแทบอลิซึมอื่นๆ (เช่น ให้อาหารดื่มน้ำ) และลดการรับสารอาหารที่อาจจะเป็พิษต่อร่างกายผู้ป่วยได้ (เช่น งดให้อาหารโดยเฉพาะโปรตีน 24-48 ชั่วโมง)<sup>9,10</sup>

**1.3.4** พิจารณาเริ่มการให้สารอาหารพลังงานสูงที่ไม่มีโปรตีนไปพร้อมๆ กัน โดยอาจจะให้คาร์โบไฮเดรตและไขมัน (หากไม่มีข้อห้าม เช่น ภาวะ fatty acid oxidation defect) โดยให้ total parental nutrition (TPN) ที่มีน้ำตาลเดกซ์โทรส และไขมันในรูปอีมัลชัน (intravenous lipid emulsions) แต่ยังไม่ใส่สารละลายกรดอะมิโนทางหลอดเลือด หากมีภาวะน้ำตาลสูง พิจารณาให้อินซูลินทางหลอดเลือด แทนการลดปริมาณน้ำตาลทางหลอดเลือดดำ<sup>8,9</sup>

**1.3.5** หลังจากเก็บตัวอย่างทางห้องปฏิบัติการตามตารางที่ 4 แล้ว พิจารณาเริ่มการรักษาด้วยวิธีฟอกเลือด (hemodialysis หรือ hemofiltration) เพื่อลดปริมาณสารโมเลกุลเล็กในเลือด โดยในบางสถานการณ์อาจจะไม่ต้องพิจารณารอผลการตรวจทางชีวเคมี หรือการยืนยันผลทางพันธุกรรม โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะโคม่า (coma)

**1.3.6** ให้การรักษาจำเพาะ เช่น

1. การให้สารอาหารและจำกัดสารอาหารตามโรค พิจารณาจากประวัติ การดำเนินโรคของผู้ป่วย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเท่าที่มีข้อมูล โดยทั่วไป อาจจะเป็การให้โปรตีนขนาดต่ำ (low protein) หลังจกงดอาหารมา 24-48 ชั่วโมง และพิจารณาให้ สัดส่วนของคาร์โบไฮเดรตสูง และให้ไขมันร่วมด้วยหากสามารถวินิจฉัยแยกโรคกลุ่ม fatty acid oxidation defects ได้ ซึ่งสามารถใช้ได้ในกรณีทั้งกลุ่มโรค organic acidemia, urea cycle defects และ fatty acid oxidation defects อย่างไรก็ตาม การป่วยเฉียบพลันในบางโรค อาจจะมีย่อยกเว้นพิเศษ เช่น citrin deficiency ซึ่งมีแสดงอาการเป็น citrullinemia type 2 ต้องพิจารณางดการให้น้ำตาล หรือให้น้อยที่สุดเท่าที่จะไม่เกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด<sup>11</sup>

2. การกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่เหลื่ออยู่ด้วยโคเอนไซม์ หรือ cofactor เนื่องจากบางกลุ่มโรค มียาที่ตอบสนองจำเพาะอย่างมาก เช่น วิตามิน B6 กับกลุ่ม pyridoxine-responsive seizures เป็นต้น โดยยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยอาจจะพิจารณากับผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 โคเอนไซม์ หรือ cofactor ที่อาจจะพิจารณาให้ได้ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8 และ 9)

Cofactor	ขนาด	โรค
Thiamine (วิตามิน B1)	50-1,200 มก./วัน	Maple syrup urine disease, Pyruvate dehydrogenase complex deficiency
	100-400 มก./วัน	Biotin-responsive basal ganglion disease, Thiamine transporter 1 deficiency
Riboflavin (วิตามิน B2)	100 - 300 มก./วัน แบ่งให้ 2-3 ครั้ง/วัน	Glutaric aciduria type 1, Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (Glutaric aciduria type 2)
Pyridoxine (วิตามิน B6)	ทดลองให้ 100 มก. IV 3 วัน (พร้อมประเมินการตอบ สนองผ่าน EEG) หลังจากนั้น ให้ 5-30 mg/kg/day (สูงสุด 500 mg/day หรือ 300 mg/day ในเด็กเล็ก)	Pyridoxine-responsive seizures,
	50 - 500 มก./วัน	Homocystinuria
Folinic acid	5-15 มก./วัน	Folinic acid-responsive epilepsy
Pyridoxal 5'-Phosphate (P5P)	30-60 มก./กก./วัน แบ่งให้ 4-6 ครั้งต่อวัน	Pyridox(am)ine-5'-phosphate oxidase deficiency
Biotin (วิตามิน B7)	5-20 มก./วัน	Propionic acidemia, multiple carboxylase deficiency, biotinidase deficiency, biotin-responsive basal ganglion disease
Hydroxocobalamin (วิตามิน B12)	1-2 มก./วัน IM	Methylmalonic acidemia, cobalamin defects
Coenzyme Q10 (ubidecarenone)	10-30 มก./กก./วัน แบ่งให้ 2 ครั้งต่อวัน <sup>12</sup>	Inborn errors of CoQ10 synthesis และ respiratory chain disorders อื่น ๆ
Arginine	250 มก./กก./วัน	อาจจะพิจารณาให้ในผู้ป่วยสงสัย urea cycle defects ก่อนวินิจฉัยได้ (มีข้อห้ามในโรค arginase 1 deficiency) <sup>9</sup>

IM, intramuscular; IV, intravenous

3. การให้สาร/ยาที่มีความจำเพาะต่อโรค เพื่อลดสารที่เป็นพิษ หรือเร่งการขับสารเป็นพิษต่าง ๆ ออกเพิ่มเติม

- L-carnitine 100-200 มก./กก./วัน แบ่งให้ 3 ครั้ง/วัน สำหรับผู้ป่วยสงสัย organic acidemias, primary carnitine deficiency (carnitine uptake defect), และโรคอื่น ๆ ที่อาจจะเกิด secondary carnitine deficiency<sup>8</sup>
- Sodium benzoate 250 มก./กก./วัน โดยแบ่งให้ สำหรับผู้ป่วย hyperammonemia ที่อาจจะเกิดจาก urea cycle defects หรือ organic acidemia<sup>8,9</sup>
- N-carbamylglutamate (carglumic acid, Carbaglu<sup>®</sup>) 100 มก./กก. bolus หลังจากนั้นให้ 25-62.5 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วย hyperammonemia ที่อาจจะเกิดจาก urea cycle defects หรือ organic acidemia<sup>8,9</sup>

4. แนะนำปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องพันธุกรรมเมแทบอลิก ตามระบบศูนย์การดูแลผู้ป่วยโรคหายากของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) เพื่อให้คำแนะนำจำเพาะตามผู้ป่วยแต่ละราย พิจารณาเรื่องการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยสามารถดูรายละเอียดพื้นที่ของแต่ละศูนย์ฯ รับผิดชอบ และวิธีติดต่อ ในคู่มือแนวทางปฏิบัติในการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ประจำปีงบประมาณ หรือติดต่อผ่านเบอร์โทรศัพท์ 1330

นอกจากนี้ บางโรคที่มาแสดงอาการแบบฉุกฉินหรือกึ่งฉุกฉิน อาจจะไม่ได้ดำเนินการรักษาตามข้างต้นทั้งหมด แต่มีการรักษาจำเพาะที่อาจจะต้องพิจารณา เช่น การให้เอนไซม์ทดแทนในทารกที่ได้รับการวินิจฉัยโรคปอมเป (Pompe disease) เป็นต้น จึงแนะนำให้พิจารณาปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพิ่มเติมด้วย

## 1.4 แนะนำแหล่งข้อมูลในการอ้างอิงการรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่มีภาวะฉุกฉิน

ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แหล่งข้อมูลในการอ้างอิงการรักษาโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก

แหล่งข้อมูล	ช่องทาง
ACMG ACT Sheets สำหรับผลคัดกรองทารกแรกเกิด	<a href="https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/ACT_Sheets_and_Algorithms.aspx">https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/ACT_Sheets_and_Algorithms.aspx</a>
BIMDG (British Inherited Metabolic Disease Group) Emergency Guidelines	<a href="https://bimdg.org.uk/site/guidelines.asp">https://bimdg.org.uk/site/guidelines.asp</a>
Metabolic Emergency Protocol โดย MetabERN	<a href="https://www.emergencyprotocol.net/">https://www.emergencyprotocol.net/</a>

## 2. การประยุกต์ใช้การตรวจทางพันธุกรรม แบบรวดเร็ว (rapid) เพื่อการวินิจฉัยผู้ป่วยเด็กในภาวะวิกฤต

เทคโนโลยีการตรวจพันธุกรรมแบบ Next generation sequencing นับว่าได้เปิดศักราชใหม่ในการวินิจฉัยผู้ป่วยเด็ก โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคหายาก ที่ได้ประโยชน์จากการใช้เทคโนโลยีจีโนมเพื่อช่วยการวินิจฉัยโรคให้ตรงจุด ลดเวลาในการวินิจฉัย หรือกระบวนการวินิจฉัยที่ยาวนานและซับซ้อน<sup>1,13</sup> ผู้ป่วยเด็กที่ป่วยหนัก ต้องได้รับการดูแลแบบเวชบำบัดวิกฤต โดยอาจจะมีประวัติบางอย่างมาก่อน เช่น พัฒนาการช้า แต่ไม่ได้รับการวินิจฉัยสาเหตุที่แน่นอนก่อนเจ็บป่วยหนัก การประยุกต์ใช้ exome และ genome sequencing โดยให้ได้ผลรวดเร็วมากขึ้น นับว่าเป็นความหวังที่จะรักษาผู้ป่วยเด็กในภาวะวิกฤตให้ดีขึ้น

### 2.1 ประสบการณ์การใช้งาน

มีรายงานการใช้งานในหลากหลายประเทศและภูมิภาค ตั้งแต่สหรัฐอเมริกา ยุโรป ออสเตรเลีย จีน ฮองกง ไต้หวัน โดยได้การวินิจฉัย ร้อยละ 30-69 ของผู้ป่วยที่ส่งตรวจ<sup>14-17</sup> ขึ้นอยู่กับเกณฑ์การเลือกผู้ป่วยเข้าตรวจพันธุกรรม และมีผู้ป่วยได้เปลี่ยนแปลงการให้การรักษาหรือการจัดการร้อยละ 8-60 ของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ<sup>16,17</sup>

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ร่วมกับสถาบันต่าง ๆ (มหาวิทยาลัยมหิดล มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร มหาวิทยาลัยขอนแก่น และสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี) ทำการสร้างระบบการส่งตรวจผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ในภาวะวิกฤตด้วยวิธี exome sequencing สามารถให้การวินิจฉัยได้ ร้อยละ 46 และผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือการจัดการร้อยละ 44 อย่างไรก็ตาม เวลาที่ใช้ในการรายงานผลค่อนข้างแตกต่างกันตั้งแต่ 5 ถึง 27 วัน (โดยมีค่ามัธยฐาน 12 วัน)<sup>15</sup>

ตัวอย่างผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์เด่นชัด คือผู้ป่วยโรค HMG-CoA synthase deficiency 2 ราย ซึ่งมาแสดงอาการคล้าย acute metabolic attack และเนื่องจากโรคนี้นี้ ไม่สามารถวินิจฉัยแน่นอนได้ด้วยวิธีทางชีวเคมีที่มีในประเทศไทย นอกจากการตรวจพันธุกรรมเท่านั้น และมีการจัดการโรคที่ไม่ยาก (โดยหลีกเลี่ยงการอดอาหาร) แต่หากรักษาไม่ถูกต้อง ย่อมมีโอกาสเสียชีวิตได้เช่นกัน<sup>7,15,18</sup>

นอกจากนี้ ยังมีความท้าทายทั้งในแง่การรวบรวมตัวอย่างเพื่อให้คุ้มทุนต่อการตรวจ การควบคุมเวลาการได้ผลให้ไม่แตกต่างกันเกินไป จากหลากหลายปัจจัย การวางระบบการแปลผลเพื่อให้ได้ผลที่ถูกต้องและแม่นยำ การเสนอให้การตรวจทางห้องปฏิบัติการนี้เป็นชุดสิทธิประโยชน์เพื่อให้ผู้ป่วยชาวไทยมีสิทธิเข้าถึงได้ และเป็นรายได้ที่ยั่งยืนในแง่ของผู้ให้บริการ

### 2.2 ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจพันธุกรรมแบบรวดเร็วในผู้ป่วยวิกฤต

ในทางเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยที่อาจจะเป็นโรคพันธุกรรมนั้นมีความเป็นไปได้หลากหลาย อันเนื่องมาจากความ

หลากหลายของโรคหายากถึงกว่า 7,000 โรคโดยประมาณ<sup>13</sup> อย่างไรก็ตาม Muriello และ Basel<sup>17</sup> ได้เสนอกรอบแนวคิดของข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจทางจีโนมของผู้ป่วยเด็กในภาวะวิกฤต ดังนี้

**2.2.1** อาการและ/หรือประวัติครอบครัวบ่งชี้โรคลกลุ่ม neurodevelopmental disorder ที่ยังไม่พบสาเหตุ เช่น

- Multiple congenital anomalies ที่อาจจะมีสาเหตุทางพันธุกรรม
- ตรวจพบผลทางห้องปฏิบัติการสงสัยโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก (เช่น hyperammonemia หรือ lactic acidosis เป็นต้น)
- อาการทางระบบประสาท (เช่น severe hypotonia หรือชัก) ซึ่งอธิบายจากการขาดออกซิเจน (hypoxic ischemic encephalopathy) ไม่ได้
- ญาติสายตรง (first-degree relative) มีประวัติเสียชีวิตไม่ทราบสาเหตุในวัยเด็ก
- อวัยวะทำงานผิดปกติหลายอวัยวะ
- สติปัญญาบกพร่อง หรือ พัฒนาการถดถอย

**2.2.2** อาการไม่สามารถอธิบายได้ด้วยโรคทางพันธุกรรม 1 โรค

**2.2.3** การดำเนินโรคไม่เป็นไปตามธรรมชาติของโรคตามปกติ (เช่น ความรุนแรง ระยะเวลา หรือการตอบสนองต่อการรักษา)

**2.2.4** อาการ อาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่สามารถอธิบายได้ตามปกติ

**2.2.5** หากวินิจฉัยแยกโรคไว้หลายอย่าง อาจจะพิจารณาตรวจทางพันธุกรรมมากกว่า 1 การทดสอบได้

นอกจากนี้ อาจจะมีปัจจัยอีกหลายอย่าง ซึ่งเป็นปัจจัยที่ต้องตัดสินใจแบบอัตวิสัย เพื่อพิจารณาตรวจผู้ป่วยรายหนึ่ง ๆ อนึ่ง ข้อควรคำนึงก่อนส่งตรวจเพิ่มเติม คือ ข้อมูลพันธุกรรมเป็นเรื่องลับซับซ้อน ผู้ปกครองควรได้รับคำปรึกษาทางพันธุศาสตร์อย่างเหมาะสมเช่นเดียวกับการตรวจทางพันธุกรรมอื่นๆ ซึ่งอาจจะมีประเด็นทั้งการเปิดเผยความสัมพันธ์ในครอบครัวโดยไม่ได้ตั้งใจ (misattributed parentage) จากการตรวจแบบผู้ป่วย คู่กับบิดาและมารดา<sup>19</sup> การพบผลพันธุกรรมอื่นที่ไม่เกี่ยวกับการวินิจฉัยหลัก<sup>20</sup> เป็นต้น

## สรุป

ภาวะฉุกเฉินทางกุมารเวชศาสตร์โรคพันธุกรรม หมายรวมถึง ภาวะฉุกเฉินของโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก ซึ่งมีแนวทางการรักษาจำเพาะหลากหลายโรค กุมารแพทย์ควรทราบหลักการเบื้องต้นของวิธีการรักษา การเก็บส่งตรวจเพื่อช่วยวินิจฉัย เพื่อให้ได้การวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้อง เพื่อการดูแลระยะยาว และลดความพิการ

ที่อาจเกิดขึ้น เนื่องด้วยเทคโนโลยีจีโนมที่ถูกลง เร็วและแม่นยำมากขึ้น ทำให้การตรวจทางพันธุกรรมแบบรวดเร็ว มีความเป็นไปได้ที่จะก้าวมาสู่เวชปฏิบัติในอนาคตอันใกล้ และเป็นมาตรฐานการตรวจวินิจฉัยทางคลินิก และช่วย ส่งเสริมคุณภาพการดูแลผู้ป่วยเด็กวิกฤตในอนาคตต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Davies SC. Annual Report of the Chief Medical Officer 2016, Generation Genome. London: Department of Health; 2017.
2. Wetterstrand KA [Internet]. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). [update 2023 May 16; cited 2023 June 5]. Available from: [www.genome.gov/sequencingcostsdata](http://www.genome.gov/sequencingcostsdata).
3. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health* 2018; 8 Suppl: 021102.
4. Liammongkolkul S, Sanomcham K, Vatanavicharn N, Sathienkijkanchai A, Ranieri E, Wasant P. AB133. Expanded newborn screening program in Thailand. *Ann Transl Med* 2017; 5 Suppl 2: AB133-AB133.
5. Saudubray JM, Mochel F, Lamari F, Garcia-Cazorla A. Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: A practical guide for clinicians. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42 Suppl: 706-727.
6. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am* 2018; 65 Suppl: 179-208.
7. Rojnueangnit K, Maneechai P, Thaweekul P, Piriyanon P, Khositseth S, Ittiwut C, et al. Expanding phenotypic and mutational spectra of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. *Eur J Med Genet* 2020; 63 Suppl: 104086.
8. Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla Á, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases : Diagnosis and Treatment*. 7th ed. Berlin: Springer; 2022.
9. Haberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42 Suppl: 1192-1230.
10. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. *J Inherit Metab Dis* 2021; 44 Suppl: 566-592.
11. Okano Y, Ohura T, Sakamoto O, Inui A. Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: Strategy to prevent CTLN2. *Mol Genet Metab* 2019; 127 Suppl: 175-183.
12. Avula S, Parikh S, Demarest S, Kurz J, Gropman A. Treatment of mitochondrial disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2014; 16 Suppl: 292.

13. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet* 2018; 19 Suppl: 253-268.
14. Petrikin JE, Cakici JA, Clark MM, Willig LK, Sweeney NM, Farrow EG, et al. The NSIGHT1-randomized controlled trial: rapid whole-genome sequencing for accelerated etiologic diagnosis in critically ill infants. *NPJ Genom Med* 2018; 3 Suppl: 6.
15. Kamolvisit W, Phowthongkum P, Boonsimma P, Kuptanon C, Rojnueangnit K, Wattanasirichaigoon D, et al. Rapid exome sequencing as the first-tier investigation for diagnosis of acutely and severely ill children and adults in Thailand. *Clin Genet* 2021; 100 Suppl: 100-105.
16. Australian Genomics Health Alliance Acute Care Flagship. Feasibility of Ultra-Rapid Exome Sequencing in Critically Ill Infants and Children With Suspected Monogenic Conditions in the Australian Public Health Care System. *JAMA* 2020; 323 Suppl: 2503-2511.
17. Muriello M, Basel D. Rapid Exome and Genome Sequencing in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin* 2022; 38 Suppl: 173-184.
18. Wu S, Shen L, Chen Q, Gong C, Yang Y, Wei H, et al. Clinical, Biochemical, Molecular, and Outcome Features of Mitochondrial 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Synthase Deficiency in 10 Chinese Patients. *Front Genet* 2021; 12 Suppl: 816779.
19. Eno C, Bayrak-Toydemir P, Bean L, Braxton A, Chao EC, El-Khechen D, et al. Misattributed parentage as an unanticipated finding during exome/genome sequencing: current clinical laboratory practices and an opportunity for standardization. *Genet Med* 2019; 21 Suppl: 861-866.
20. Miller DT, Lee K, Gordon AS, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021; 23 Suppl: 1391-1398.

