



สถาบันราชานุกูลมีความยินดีเผยแพร่ข้อมูล องค์ความรู้ นี้แก่ผู้สนใจ  
การนำข้อมูลจากเว็บไซต์นี้ไปใช้เพื่อการศึกษา วิจัย  
หรือเผยแพร่ต่อเพียงบางส่วน หรือทั้งหมด  
กรุณาอ้างอิง “ชื่อเจ้าของผลงาน” เป็นแหล่งที่มาของข้อมูล



รายงานการวิจัย

เรื่อง

การตรวจคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ

ในโรงพยาบาลราชานุกุล : รายงานเบื้องต้น

SCREENING FOR FRAGILE X SYNDROME

IN RAJANUKUL HOSPITAL : PRELIMINARY REPORT

โดย

นางนพวรรณ ศรีวงศ์พานิช

นายพรพต ลิ้มประเสริฐ

นายฉันทชัย สุระ

นางสาวนิชรา เรืองदारกานนท์

นางเรือนแก้ว กนกพงศ์ศักดิ์

นางสาววารุณี เมฆอริยะ

๑๔

เลขทะเบียน	017-81
วันที่ลงทะเบียน	4/4/43
เลขเรียกหนังสือ	๐๑ พ2๐.541๙๔, 2543

## โครงการวิจัย

1.ชื่อโครงการวิจัย การคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ

SCREENING FOR FRAGILE X SYNDROME

IN RAJANUKUL HOSPITAL

2.หน่วยงานที่รับผิดชอบ

โรงพยาบาลราชานุกูล

3.ที่ปรึกษาโครงการ

นายแพทย์อุดม เพชรสังหาร

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลราชานุกูล

4.ผู้วิจัย

นางนพวรรณ ศรีวงศ์พานิช

นายแพทย์ 5

นายพรพรด ติ่มประเสริฐ

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขล

นครินทร์

นายธัญชัย สุระ

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

นางสาวนิชรา เรืองคารกานนท์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

นางเรือนแก้ว กนกพงศ์ศักดิ์

นายแพทย์ 9

นางสาววารุณี เมฆอริยะ

นายแพทย์ 8

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณนายแพทย์อุดม เพชรสังหาร ผู้อำนวยการ โรงพยาบาล  
ราชานุกุลที่อนุญาติและสนับสนุนให้ทำการวิจัย

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หอผู้ป่วยเด็ก 3 ชาย 3 และชาย 4 รวมทั้งเจ้าหน้าที่หน่วย  
ตรวจผู้ป่วยนอกที่ให้ความช่วยเหลือในการตรวจผู้ป่วย

ขอขอบคุณ คุณแสง กายแก้ว และคุณบัวผัน ศรีตลวยที่ช่วยในการเจาะเลือด

ขอขอบคุณผู้ปกครอง เด็ก และบุคคลปัญญาอ่อนที่มารับบริการจากโรงพยาบาล  
ราชานุกุลที่ได้ให้ความสนใจและร่วมมือในการตรวจคัดกรองนี้

คุณประโยชน์ในการศึกษาครั้งนี้ขอมอบให้แก่ผู้ปกครอง เด็ก และบุคคลปัญญา  
อ่อน และผู้มีพระคุณของผู้วิจัย

คณะผู้วิจัย

## บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อค้นหาผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะในเด็กที่มีพัฒนาการช้า หรือบุคคลปัญญาอ่อนโดยไม่ทราบสาเหตุ ที่มารับบริการในโรงพยาบาลราชานุกูล

รูปแบบการวิจัย เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง โดยการตรวจคัดกรองผู้ที่มีพัฒนาการช้าหรือปัญญาอ่อน ที่มารับบริการในโรงพยาบาลราชานุกูลทั้งผู้ป่วยในและนอกตั้งแต่ ตุลาคม 2541 ถึง กันยายน 2542 โดยวิธีการตรวจดีเอ็นเอ

ผลการวิจัย พบว่าในจำนวนผู้ที่ได้รับการตรวจทั้งหมด 20 คน จาก 16 ครอบครัว พบว่าผิดปกติเป็นกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ 1 ครอบครัว จำนวนผู้ที่ผิดปกติเป็นโรค 2 คน เป็นพี่น้องกัน คนที่เป็นเด็กชายอายุ 13 ปี มีระดับสติปัญญาในเกณฑ์ปัญญาอ่อนระดับปานกลาง ( $IQ = 49$ ) ส่วนน้องชายอายุ 10 ปี มีระดับสติปัญญาในเกณฑ์ปัญญาอ่อนระดับปานกลางเช่นกัน ( $IQ = 39$ )

ลักษณะทางคลินิก ที่พบ ได้แก่ ใบหน้าแคบยาว หูกาง และอัมพาต

สรุป จากผลการศึกษาเบื้องต้นในโรงพยาบาลราชานุกูล พบผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ 1 ครอบครัว ใน 16 ครอบครัว คิดเป็นร้อยละ 6.25 ลักษณะทางคลินิกต่างๆคล้ายกับข้อมูลในต่างประเทศ

## Abstract

**Objective:** To find fragile X syndrome (FXS) in the children with developmental delay or mental retardation with unknown cause in Rajanukul hospital.

**Design:** Cross-sectional study; screening in 20 selected children from October 1998 to August 1999. All patients were diagnosed by DNA testing.

**Results:** We found a FXS family, composing of two full mutation males from sixteen families (20 total subjects). The patient was 13 years old boy with moderate mental retardation (IQ = 49). His brother was 10 years old with moderate mental retardation (IQ = 39). They had elongated face, prominent ears and macro-orchidism.

**Conclusions:** Two FXS males were reported from our preliminary data. The clinical manifestations were similar to previous reports.

## คำนำ

ตามนโยบายการดำเนินงานสุขภาพจิต ปีพ.ศ.2542 ของกรมสุขภาพจิต ส่งเสริมการให้บริการที่ครอบคลุมแก่ประชาชนซึ่งรวมถึงการป้องกันปัญหาสุขภาพจิต ภาวะปัญญาอ่อนเป็นปัญหาสุขภาพจิตที่สำคัญอันหนึ่ง และกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด ของภาวะปัญญาอ่อนซึ่งสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ มีความชุก 1: 3,000-4,000 ในผู้ชาย และ 1: 5,000-6,000 ในผู้หญิง เกิดจากการผ่าเหล่าชนิดใหม่ คือมีการซ้ำกันของ นิวคลีโอไทด์ทุก 3 ตัวชนิด cytosine-guanine-guanine (CGG repeats) มากกว่าคนทั่วไป ทำให้ยีนผิดปกติไป โดยพบว่า ในคนปกติจะมีจำนวนซ้ำ 6-54 ซ้ำ ผู้ที่เป็นพาหะ (premutation) ของโรคนี้อาจมีจำนวนซ้ำตั้งแต่ 55-200 ซ้ำ และผู้ที่เป็นโรค (full mutation) จะมีจำนวนซ้ำมากกว่า 200 ซ้ำ การเพาะเลี้ยงเซลล์แบบพิเศษอาจจะได้จุดเปราะอยู่บนตำแหน่งที่ 27.3 บนแขนยาวของโครโมโซมเอกซ์ (Xq27.3) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีภาวะปัญญาอ่อนส่วนใหญ่อยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรง มีใบหน้าแคบยาว หูใหญ่และกาง ศีรษะมักจะใหญ่และกางยื่น อัมตะใหญ่ พบปัญหาพฤติกรรมแบบอยู่ไม่นิ่ง (hyperactivity) และแบบออทิสติกได้ สามารถวินิจฉัยได้โดยอาศัยประวัติ อาการหรืออาการแสดงทางคลินิกที่สงสัยและเจาะเลือดตรวจหาความผิดปกติของดีเอ็นเอ

ในต่างประเทศมีการตรวจกรองโรคนี้อันเป็นผู้ป่วยปัญญาอ่อนตามสถาบันต่างๆ หรือนักเรียนที่มีปัญหาการเรียน ปัจจุบันในประเทศไทยเริ่มมีห้องปฏิบัติการที่ตรวจดีเอ็นเอ สำหรับผู้ป่วยโรคนี้อันที่ หน่วยมนุษยพันธุศาสตร์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เนื่องจากโรคนี้อันเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะปัญญาอ่อนที่ไม่ทราบสาเหตุและถ่ายทอดได้ทางพันธุกรรม หากเราให้การวินิจฉัยโรคนี้อันได้ มีการให้คำแนะนำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ การตรวจพาหะและการวินิจฉัยก่อนคลอด จะช่วยป้องกันการเกิดภาวะปัญญาอ่อนอันซึ่งเป็นปัญหาสุขภาพจิตที่สำคัญอันหนึ่ง ได้

## สารบัญ

	หน้า
<b>บทที่ 1 บทนำ</b>	
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์	2
สมมติฐาน	2
ขอบเขตการวิจัย	2
นิยามศัพท์เฉพาะ	3
กรอบแนวความคิดในการวิจัย	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
<b>บทที่ 2 วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง</b>	
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะปัญญาอ่อน	4
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการ โคร โม โชมเอกซ์เปราะ	8
<b>บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย</b>	
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	18
เครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูล	18
วิธีดำเนินการวิจัย	19
การรายงานข้อมูล	19
<b>บทที่ 4 ผลการวิจัย</b>	
หมวดที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	20
หมวดที่ 2 ผลการวิจัย	20



บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	หน้า
สรุปผลการวิจัย	27
อภิปรายผล	27
ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย	28
ข้อเสนอแนะ	29

#### สารบัญญัตราง

ตารางที่ 1	ความรุนแรงของภาวะปัญญาอ่อนตามระดับเชาวน์ปัญญา และอัตราความชุก	5
ตารางที่ 2	กลุ่มอาการต่างๆที่ถ่ายทอดทางโครโมโซมเอกซ์	9
ตารางที่ 3	กลุ่มอาการต่างๆที่ถ่ายทอดทางโครโมโซมเอกซ์	10
ตารางที่ 4	ลักษณะผิดปกติที่พบในผู้ป่วยชายกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ	13
ตารางที่ 5	แสดงเพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูงและความยาวรอบศีรษะ	22
ตารางที่ 6	คะแนนระดับสติปัญญา ความยาวของโบหู และขนาดของอวัยวะ	23
ตารางที่ 7	คะแนนการประเมินในแต่ละหัวข้อของผู้ป่วย	24
ตารางที่ 8	ลักษณะที่พบร่วมด้วย	25
ตารางที่ 9	ผลการตรวจดีเอ็นเอ	26

สารบัญรูป	หน้า
รูปที่ 1 โรคหรือกลุ่มอาการต่างๆที่มีขึ้นอยู่บนโครโมโซมเอกซ์	30
รูปที่ 2 ลักษณะใบหน้าและใบหูผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะในโรงพยาบาลราชานุกูล	31
รูปที่ 3 ลักษณะศีรษะใหญ่ คางยื่นและหูใหญ่ในผู้ป่วยต่างประเทศ	32
รูปที่ 4 ผลการตรวจดีเอ็นเอของผู้ป่วยในโรงพยาบาลราชานุกูล	33
รูปที่ 5 ลักษณะข้อนิ้วมือที่งอได้มากกว่าปกติ	34
รูปที่ 6 ลักษณะฝ่าเท้าแบนราบ	34
รูปที่ 7 ส่วนเปราะของโครโมโซมเอกซ์	35
รูปที่ 8 ส่วนเปราะบริเวณปลายแขนขาของโครโมโซมเอกซ์	36
รูปที่ 9 ส่วนเปราะของโครโมโซมเอกซ์แสดงด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน	37
รูปที่ 10 ภาพจากการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า สมองผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ	38
รูปที่ 11 พันธุประวัติของครอบครัวกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ	39
 บรรณานุกรม	 40
 ภาคผนวก	
แบบประเมินลักษณะทางคลินิก	
แบบฟอร์มส่งตรวจดีเอ็นเอ	

## บทที่ 1 บทนำ

### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะปัญญาอ่อนเป็นปัญหาสุขภาพจิตที่สำคัญอันหนึ่ง และกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด ของภาวะปัญญาอ่อนที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม<sup>1,2</sup> ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีภาวะปัญญาอ่อนส่วนใหญ่อยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรง มีใบหน้าแคบยาวหูใหญ่และกาง ศีรษะมักจะใหญ่และกางยื่น อัมตะใหญ่ พบปัญหาพฤติกรรมแบบอยู่ไม่นิ่ง (hyperactivity) และแบบออทิสติกได้ สามารถวินิจฉัยได้โดยอาศัยประวัติ อาการหรืออาการแสดงทางคลินิกที่สงสัย และเจาะเลือดตรวจหาความผิดปกติของดีเอ็นเอ<sup>2,3,4</sup>

ความชุกของกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะในกลุ่มบุคคลปัญญาอ่อนที่ไม่ทราบสาเหตุ ประมาณร้อยละ 1-3 โดยพบว่ามีความชุกทั่วไป 1: 3,000-4,000 ในผู้ชาย และ 1: 5,000-6,000 ในผู้หญิง<sup>5</sup>

ในต่างประเทศมีการตรวจกรองโรคนี้นในผู้ป่วยปัญญาอ่อนตามสถาบันต่างๆ หรือในนักเรียนที่มีปัญหาการเรียน จากการศึกษาของ Blomquist และคณะ<sup>6</sup> ในปี พ.ศ.2527 ในประเทศสวีเดน พบกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะร้อยละ 6 และจากการศึกษาของ Sutherland และ Hecht ในปี พ.ศ.2528 ในประเทศ ออสเตรเลีย พบกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะร้อยละ 2<sup>7</sup> การศึกษาในประเทศจีนพบความชุกตั้งแต่ร้อยละ 0.6-2.8<sup>8,9</sup>

ในประเทศไทย เคยมีการศึกษาของสุรพล เกษะเรียนอุดม<sup>7</sup> ในปี พ.ศ. 2530 ศึกษาในบุคคลปัญญาอ่อนเพศชายที่ไม่ใช่กลุ่มอาการดาวน์ จำนวน 100 คน ในโรงพยาบาลราชานุกูล โดยวิธีเพาะเลี้ยงเซลล์เม็ดเลือดขาว (lymphocyte culture) โดยใช้น้ำยาเพาะเลี้ยงที่ไม่มีกรดฟอสฟอริก ไม่พบกลุ่มอาการนี้

พรสวรรค์และคณะ<sup>10</sup> ได้รายงานผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะรายแรกในประเทศไทย ในปี พ.ศ.2537 และจากการศึกษาของ อุไรวรรณ และคณะ<sup>1</sup> ในผู้ป่วยพัฒนาการช้าและปัญญาอ่อน ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่ปี พ.ศ.2534-2539 พบผู้ป่วย กลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ ร้อยละ 2.7

ปัจจุบันเทคโนโลยีได้ก้าวหน้าไปมาก มีการค้นพบวิธีที่สามารถตรวจได้แม่นยำขึ้น โดยการตรวจดีเอ็นเอ ซึ่งในประเทศไทยเริ่มมีห้องปฏิบัติการที่ตรวจดีเอ็นเอ สำหรับผู้ป่วย

โรคนี้ที่ หน่วยมนุษยพันธุศาสตร์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย  
สงขลานครินทร์”

เนื่องจากโรคนี้เป็นสาเหตุสำคัญของภาวะปัญญาอ่อนที่ไม่ทราบสาเหตุและถ่ายทอดได้ทางพันธุกรรม หากเราสามารถตรวจคัดกรองพบผู้ป่วยโรคนี้ทราบถึงลักษณะทางคลินิก อาการและอาการแสดง ปัญหาพฤติกรรมและพัฒนาการต่างๆ สามารถให้การวินิจฉัยโรคนี้ได้ จะช่วยเป็นแนวทางในการให้คำแนะนำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ การตรวจพาหะและการวินิจฉัยก่อนคลอด อันจะช่วยป้องกันการเกิดภาวะปัญญาอ่อนซึ่งเป็นปัญหาสุขภาพจิตที่สำคัญ ได้ต่อไป

#### วัตถุประสงค์

1. ค้นหาผู้ป่วย กลุ่มอาการ โครโมโซมเอกซ์เปราะ ในกลุ่มเด็กที่มีพัฒนาการช้า หรือบุคคลปัญญาอ่อน ที่มารับบริการในโรงพยาบาลราชานุกูล ทั้งผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยใน

2. เป็นข้อมูลเบื้องต้น ในการพิจารณาการตรวจคัดกรอง ผู้ป่วยกลุ่มอาการ โครโมโซมเอกซ์เปราะต่อไป

#### สมมติฐานการวิจัย

ความชุกของกลุ่มอาการ โครโมโซมเอกซ์เปราะ ในกลุ่มเด็กที่มีพัฒนาการช้า หรือบุคคลปัญญาอ่อน ที่มารับบริการในโรงพยาบาลราชานุกูล ไม่ต่างจากการศึกษาทั่วไป คือ ประมาณร้อยละ 1-3

ลักษณะทางคลินิกปัญหาพฤติกรรมและพัฒนาการของผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้ คล้ายกับการศึกษาอื่นๆ

#### ขอบเขตการวิจัย

##### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร เป็นเด็กพัฒนาการช้าและบุคคลปัญญาอ่อน โดยไม่ทราบสาเหตุที่มารับบริการในโรงพยาบาลราชานุกูล

**กลุ่มตัวอย่าง** เป็นเด็กและบุคคลปัญญาอ่อนโดยไม่ทราบสาเหตุ ที่มีประวัติพัฒนาการช้าหรือปัญญาอ่อนในครอบครัวโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือ มีลักษณะ ทางคลินิกเข้าได้กับกลุ่มอาการโครโมโซมเอ็กซ์เปราะ

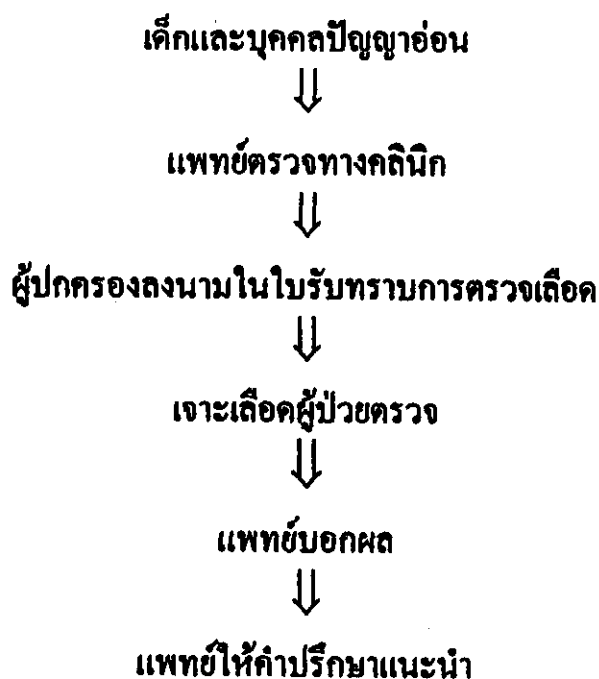
### **นิยามศัพท์เฉพาะ**

การตรวจคัดกรอง ในที่นี้หมายถึง การแยกผู้ที่เป็นโรคออกจากผู้ที่ไม่ได้เป็นโรค

AAMR ย่อมาจาก American Association of Mental Retardation

DSM IV ย่อมาจาก Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition

### **กรอบแนวคิดในการวิจัย**



### **ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ**

1. สามารถเป็นโครงการนำร่อง สำหรับการตรวจคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอ็กซ์เปราะสำหรับหน่วยงานในกระทรวงสาธารณสุข
2. เป็นแนวทางในการดำเนินการควบคุมและป้องกันโรคกลุ่มอาการโครโมโซมเอ็กซ์เปราะ

## บทที่ 2

### วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะปัญญาอ่อน

ภาวะปัญญาอ่อน หมายถึง ภาวะที่มีความจำกัดในการเรียนรู้อย่างมีนัยสำคัญ เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะปัญญาอ่อนตาม DSM IV 1994 ประกอบไปด้วย<sup>4,12-16</sup>

1. ความสามารถทางสติปัญญาค่าต่ำกว่าเกณฑ์เฉลี่ยอย่างมีนัยสำคัญ
2. มีความบกพร่องของทักษะการปรับตัวอย่างน้อย 2 ด้านจาก 10 ด้าน คือ
  - การสื่อความหมาย (communication)
  - การดำรงชีวิตภายในบ้าน (home living)
  - การใช้สาธารณประโยชน์ (community use)
  - สุขอนามัยและความปลอดภัยเบื้องต้น (health and safety)
  - สันทนาการ / การใช้เวลาว่าง (leisure)
  - การทำงาน (work)
  - การดูแลตนเอง (self care)
  - ทักษะทางสังคม/การมีปฏิสัมพันธ์กับผู้อื่น (social skill)
  - การควบคุมตนเอง (self direction)
  - การนำความรู้มาใช้ในชีวิตประจำวัน (functional academic)
3. อาการเกิดก่อนอายุ 18 ปี

ความสามารถทางสติปัญญาโดยทั่วไปวัดโดยใช้แบบทดสอบมาตรฐาน เช่น Stanford-Binet Intelligence Scales, forth edition ปรับปรุงใหม่ในปี พ.ศ.2529 หรือ Wechsler Intelligence Scales for Children (WISC-III) ปรับปรุงใหม่ในปี พ.ศ.2534 ใช้ทดสอบเด็กอายุ 6-16 ปี ส่วน Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence (WPPSI-R) ปรับปรุงใหม่ในปีพ.ศ.2532 ใช้ทดสอบเด็กอายุ 4-6ปี ครั้ง<sup>12,17</sup>

การวัดความสามารถในการปรับตัว โดยใช้แบบทดสอบ เช่น Vineland Adaptive Behavior Scales หรือ AAMR Adaptive Behavior Scales<sup>12,17</sup>

การประเมินความสามารถทั้งด้านสติปัญญาและการปรับตัว ต้องพิจารณาถึงเครื่องวัดที่เหมาะสมกับวัฒนธรรม สังคม ภาษา ความพิการที่เกิดร่วม แรงจูงใจและความร่วมมือด้วย<sup>12</sup>

การแบ่งประเภทของภาวะปัญญาอ่อนมีหลายวิธี เช่นแบ่งตามระดับความรุนแรง สาเหตุ หรือ ความช่วยเหลือที่เด็กต้องการ<sup>1</sup>

การแบ่งระดับความรุนแรง ของภาวะปัญญาอ่อนตามระดับเชาวน์ปัญญา แบบDSM IVแบ่งเป็น 4 ระดับ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความรุนแรง ของภาวะปัญญาอ่อนตามระดับเชาวน์ปัญญา และอัตราความชุก<sup>12</sup>

ความรุนแรง	ระดับเชาวน์ปัญญา	อัตราความชุกร้อยละ
ปัญญาอ่อนระดับน้อย (mild mental retardation)	50-55 ถึงประมาณ 70	85
ปัญญาอ่อนระดับปานกลาง (moderate mental retardation)	35-40 ถึง 50-55	10
ปัญญาอ่อนระดับรุนแรง (severe mental retardation)	20-25 ถึง 35-40	3-4
ปัญญาอ่อนระดับรุนแรงมาก (profound mental retardation)	ต่ำกว่า 20-25	1-2

การแบ่งระดับความรุนแรง ของภาวะปัญญาอ่อนตามความช่วยเหลือที่เด็กต้องการ<sup>4,15,18</sup> ได้แก่

- ต้องการความช่วยเหลือเป็นครั้งคราว (intermittent)
- ต้องการความช่วยเหลือปานกลาง (limited)
- ต้องการความช่วยเหลือมาก (extensive)
- ต้องการความช่วยเหลือตลอดเวลา (pervasive)

ในปี พ.ศ.2535 สมาคมปัญญาอ่อนแห่งประเทศไทย(American Association of mental retardation หรือ AAMR)<sup>18</sup> ได้ใช้ ค่าคะแนน 70 หรือ 75 ในการ

วินิจฉัยภาวะปัญญาอ่อน และใช้ค่าคะแนน 50 แบ่งเป็นภาวะปัญญาอ่อนระดับน้อยและรุนแรง ซึ่งการแบ่งแบบนี้มีความสำคัญเพราะว่าแทนที่จะเน้นที่ระดับของความบกพร่องจะมานั้นที่ความสามารถของแต่ละบุคคลที่จะปฏิบัติได้ในสังคม<sup>14</sup>

ความชุกของภาวะปัญญาอ่อนโดยทั่วไปประมาณร้อยละ 1-3<sup>13,19</sup> ในประเทศไทย Dr. Allen Stroller จากองค์การอนามัยโลก ตำรวจไว้เมื่อปี พ.ศ.2500 พบบุคคลปัญญาอ่อนประมาณร้อยละ 1 ของประชากร ใน ปี พ.ศ.2531-2532 โรงพยาบาลราชานุกุลตำรวจใน 4 ภาคของประเทศไทย จำนวนประชากร 221,928 คน พบบุคคลปัญญาอ่อนร้อยละ 0.4 ของประชากร<sup>12</sup>

สาเหตุของภาวะปัญญาอ่อน อาจเกิดจากปัจจัยทางชีวภาพ ทางสังคม จิตวิทยา อย่างใดอย่างหนึ่ง หรือ ทั้งสองอย่างรวมกัน โดยทั่วไปสาเหตุของภาวะปัญญาอ่อนมักจะซับซ้อนและมีหลายปัจจัย (multi-factorial)<sup>20</sup>

ภาวะปัญญาอ่อนที่ตรวจพบสาเหตุ ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มปัญญาอ่อนระดับรุนแรง แต่ในกลุ่มปัญญาอ่อนระดับเล็กน้อยมักตรวจไม่พบสาเหตุ แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับปัจจัยทางเศรษฐกิจและสังคม คือพบมากในคนยากจนคือยโอกาส และมีอัตราการเกิดซ้ำในครอบครัวบ่อยกว่ากลุ่มปัญญาอ่อนระดับรุนแรง<sup>4</sup>

ปัจจัยสำคัญที่เป็นสาเหตุของภาวะปัญญาอ่อน<sup>12</sup> มีดังต่อไปนี้

#### 1. ปัจจัยทางพันธุกรรม (Hereditary) พบประมาณร้อยละ 5

- ความผิดปกติของยีนเดี่ยว (single gene disorders)
  - ความผิดปกติ ของการเผาผลาญสารอาหารประเภทต่างๆ (inborn errors of metabolism : PKU, Hurler syndrome)
  - โรคต่างๆ เช่น neurocutaneous disorders หรือ fragile X syndrome
- ความผิดปกติของโครโมโซม (chromosomal disorders)
  - กลุ่มอาการดาวน์ ชนิดที่มีการเคลื่อนย้ายที่ของโครโมโซม (translocation)
- ความผิดปกติของหลายยีนร่วมกัน (polygenic familial syndrome)



2. การผันแปรของการพัฒนาตัวอ่อนในครรภ์ตั้งแต่ระยะต้นๆ (Early alteration of embryonic development) พบประมาณร้อยละ 30

- การเปลี่ยนแปลงของโครโมโซม ได้แก่ กลุ่มอาการความผิดปกติ trisomy 21 และ mosaic
- การติดเชื้อ ได้แก่ cytomegalovirus, rubella, toxoplasmosis, AIDS, syphilis
- สารที่ก่อให้เกิดความพิการ (แอลกอฮอล์, รั้งตี, ยาต่างๆ)
- ความผิดปกติของรก
- ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางแต่กำเนิดโดยไม่ทราบสาเหตุ

3. ปัญหาต่างๆ ในระยะตั้งครรภ์และคลอด พบประมาณร้อยละ 10

- การติดเชื้อ เช่น เริม (herpes simplex) เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย (bacterial meningitis)
- ภาวะขาดเลือดที่ทำให้สมองขาดออกซิเจน ขาดเลือด
- เลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ (intracranial hemorrhage)
- ภาวะทุโภชนาการของทารกในครรภ์
- คลอดก่อนกำหนด
- ความผิดปกติของเมตาบอลิซึม เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia), ภาวะตัวเหลืองผิดปกติในทารก (hyperbilirubinemia)

4. ปัญหาต่างๆ ในระยะหลังคลอด พบประมาณร้อยละ 5

- การติดเชื้อ เช่น สมองอักเสบ (encephalitis), เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis)
- การได้รับบาดเจ็บที่สมองอย่างรุนแรง
- ภาวะขาดออกซิเจน (จมน้ำ ชัก)
- ความผิดปกติของเมตาบอลิซึม (ภาวะน้ำตาลต่ำ โซเดียมสูง)
- ได้รับสารพิษ (ตะกั่ว โลหะหนัก)
- เลือดออกภายในกะโหลกศีรษะ
- ภาวะทุโภชนาการ

5.ปัจจัยต่างๆจากสิ่งแวดล้อมและความผิดปกติทางจิตอื่นๆ พบประมาณร้อยละ

15-20

- ความยากจนและครอบครัวแตกแยก
- ความผิดปกติในปฏิสัมพันธ์ระหว่างผู้เลี้ยงดูกับเด็ก
- ความผิดปกติทางจิตของผู้เลี้ยงดู
- ความผิดปกติทางจิตอย่างรุนแรง
- ผู้เลี้ยงดูติดยาเสพติด

6.ไม่ทราบสาเหตุ ประมาณร้อยละ 30

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ

กลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ (Fragile X syndrome) หรือ กลุ่มอาการ Martin-Bell เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะปัญญาอ่อนที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม<sup>1,2,11</sup> แม้ว่ากลุ่มอาการคาว์นจะเป็นโรคทางพันธุกรรม ซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะปัญญาอ่อนที่พบบ่อยที่สุด แต่กลุ่มอาการคาว์นส่วนใหญ่ ไม่ถ่ายทอดทางโครโมโซม<sup>4,11</sup> กลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะเป็นหนึ่งในกลุ่มโรคของภาวะปัญญาอ่อน ที่ถ่ายทอดทางโครโมโซมเอกซ์ (X-linked mental retardation : XLMR) ซึ่งปัจจุบันมีมากมายหลายโรค และมีการค้นพบขึ้นแล้วถึงรูปที่ 1 และตารางที่ 2 และ 3 <sup>4,21,22</sup>

โรคนี้ได้ถูกรายงานเป็นครั้งแรกใน ปี พ.ศ.2486 ( ค.ศ.1943 ) โดย Martin และ Bell<sup>1</sup> ซึ่งได้รายงานครอบครัวใหญ่ที่มีสมาชิกเป็นชายปัญญาอ่อนถึง 11 คน มีชายปกติเพียง 2 คน และไม่มีหญิงในครอบครัวเป็นปัญญาอ่อนเลย โดยที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุของภาวะปัญญาอ่อนได้<sup>2</sup>

ต่อมาในปี พ.ศ.2512 (ค.ศ. 1969) Lubs พบว่าการเพาะเลี้ยงเซลล์โดยวิธีพิเศษสามารถแสดงให้เห็น จุดเปราะหักที่ปลายแขนข้างยาวของโครโมโซมเอกซ์ได้<sup>23</sup>

จากการศึกษาของ Sutherland ในปี พ.ศ.2528 ในกลุ่มประชากรออสเตรเลีย พบความชุกของกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะร้อยละ 2<sup>7</sup> และพบความชุกร้อยละ 5 จากการศึกษานี้ของ Kahkonen และคณะในประเทศฟินแลนด์ในปี พ.ศ.2524 เช่นกัน<sup>6</sup> และการศึกษาในกลุ่มคนปัญญาอ่อนเพศชาย ในประเทศฟินแลนด์พบร้อยละ 3<sup>24</sup>

MIM no./ref.	Name	Locus	Description
309585	Wilson/MRXS6	Xp21.1-q22	Obesity, gynecomastia, tapering fingers, emotional lability
[Abidi et al., 1999]	Abidi	Xq12-q21	Short stature, small head, sloping forehead, hearing loss
[Ahmad et al., 1997]	Ahmad/MRXS7	Xp11.3-q22	Obesity, hypogonadism, tapered fingers
[Aldred et al., 1994]	Aldred		Retinitis pigmentosa, microcephaly
[Armfield et al., 1999]	Armfield	Xq28	Macrocephaly, glaucoma, cleft palate, seizures, short stature, small hands and feet
[Atkin et al., 1985]	Atkin-Flaitz		Macrocephaly, "coarse" face, short stature, macroorchidism
[Breslau-Siderius et al., 1999]	Breslau-Siderius	Xp11.3-q21.3	Cleft lip and palate, broad nasal tip, large hands
[Carpenter et al., 1999]	Carpenter	Xp11.3-q23	Peculiar face, brachydactyly, short stature
[Chudley et al., 1997]	Chudley	Xq21.2-q23	Prognathism, synophrys, hirsutism, seizures, abnormal gait, and weakness
[Golabi et al., 1984]	Golabi-Ito-Hall		Short stature, triangular face, epicanthic folds, microcephaly, brittle hair
[Hamel et al., 1994]	Hamel		Congenital heart defect, cleft palate, short stature, facial anomalies
[Holmes et al., 1984]	Holmes-Gang		"Coarse" face, epicanthic folds, flat nasal bridge, dental anomalies
[Hyde-Forster et al., 1992]	Hyde-Forster		Craniofacial anomalies with plagiocephaly, flattened occiput
[Johnson et al., 1998]	Johnson	Xq12-q21	Macrocephaly, macroorchidism, midface hypoplasia, triangular face
[Kang et al., 1992]	Kang		Microcephaly; dys/agenesis of corpus callosum; hydrocephalus; spasticity; short, broad hands; facial anomalies
[Lubs et al., 1999]	Lubs	Xq28	Hypertelorism, short nose, seizures, hearing loss, early demise, cardiomegaly at autopsy
[Pai et al., 1997]	Pai	Xq28	Epicanthus, high nasal bridge, small mouth, seizures, early demise
[Porteous et al., 1992]	Porteous	Xp11.4-q13	Short stature, high-pitched voice, high forehead, receding hairline
[Proud et al., 1992]	Proud		Microcephaly, agenesis of corpus callosum, arthrogryposis, renal dysplasia, hypospadias
[Schwartz et al., 1999]	Schwartz	Xq28	Stub thumbs, midface hypoplasia, unfolded helices, seizures, hyperextensible joints [K8035]
[Seemanova and Lesny, 1996]	Seemanova		Microcephaly, microphthalmia, growth retardation
[Sklower-Brooks et al., 1994; Morava et al., 1996]	Sklower-Brooks		Peculiar face, growth retardation, optic atrophy, spastic diplegia, atrophic hydrocephalus
[Stevenson et al., 1997]	Stevenson	Xq12-q21.2	Hypotonia, areflexia, tapered fingers, arches increased, genu valgum
[Stocco dos Santos et al., 1991]	Stocco dos Santos		Short stature, hip luxation, precocious puberty
[Stoll et al., 1991]	Stoll		Short stature, prominent forehead, hypertelorism, broad nasal tip, anteverted nares
[Tariverdian et al., 1991]	Tariverdian		Acromegaly, central nervous system anomalies, macroorchidism
[Vasquez et al., 1979]	Vasquez		Hypogonadism, gynecomastia, short stature, obesity
[Vies et al., 1990]	Vies		Corpus callosum agenesis, spastic quadriparesis, irregular lining of lateral ventricles
[Wittwer et al., 1996]	Wittwer		Square face; high, broad forehead; frontal bossing; hypertelorism; down-slanting palpebral fissures; anteverted nares
[Young and Hughes, 1992]	Young-Hughes		Short stature, obesity, hypogonadism
[Zollino et al., 1992]	Zollino		Peculiar face, micrognathia, micropenis, failure to thrive, hypotonia and seizures, lissencephaly, and agenesis of corpus callosum; includes Berry-Kravis [Berry Kravis and Israel, 1994]

ตารางที่ 2 แสดงกลุ่มอาการต่างๆที่ถ่ายทอดทางโครโมโซมเอกซ์

MIM no./ref.	Name	Locus	Description
*305400	Aarskog-Scott (FGDY)	Xp11.21	Hypertelorism, short stature, down-slanting palpebral fissures, anteverted nostrils, sternal scrotum, joint hyperlaxity
304200 #301040	Akesson ATRX (XH2/XNP)	Xq18	Cutis verticis gyrata, thyroid aplasia Microcephaly, "coarse" face, genital and skeletal anomalies, $\alpha$ -thalassemia and HbH inclusions in some; includes Juberg-Marsidi (#309690)
*301900	Borjeson-Forsman-Lehmann	Xq26-q27	Obesity, hypogonadism, round face, narrow palpebral fissures, epilepsy
301950	Branchial arch		Short stature, down-slanting eyes, low-set ears, webbed neck, highly arched palate
308830 *309020 309490 #303600	Cantu Christian Chudley-Lowry Coffin-Lowry (RSK2)	Xq27-q28	Macrocephaly, dwarfism, keratosis follicularis Skeletal dysplasia, VI nerve palsy Short stature, obesity, small genitalia
*305000	Dyskeratosis congenita	Xq28	"Coarse" face, drumstick phalanges, skeletal anomalies
*305460	FG	Xq12-q21.3	Skin pigmentation, nail dystrophy, leukoplakia of oral mucosa
*309550	Fragile X (FMR1)	Xq27.3	Macrocephaly, agenesis of corpus callosum, gastrointestinal anomalies, deafness
301590	Graham		Macrocephaly, long face, long ears, macroorchidism
*302000	Hereditary bullous dysfunction	Xq27.3-q28	Anophthalmos, ankyloblepharon, orbital underdevelopment
307010	Hydrocephalus with cerebellar agenesis		Short stature, microcephaly, alopecia, bullous dystrophy, hypogonitalism
*309800	Lenz		Hydrocephalus, cerebellar agenesis, absence of Magendie and Luschka's foramina
*309520	Lujan-Fryns		Microphthalmia, thumb and skeletal anomalies, urogenital and cardiovascular anomalies
*309605	Miles/MRXS4	Xp21.1-q22	Marfanoid habitus, triangular face, narrow palate, hypernasal voice
*302350	Nance-Horan	Xp22.3-p21.1	Microcephaly, asymmetric face, hypogonadism, joint hypermobility, 10 digital arches
*300000 *311300	Optix G/BBB (MID1) Oto-palato-digital	Xp22 Xq27-q28	Cataract, microcornea, cone-shaped incisors, supernumerary teeth
*309510 [Gedeon et al., 1994b]	Partington/MRXS1	Xp22.2-p22.1	Hypertelorism, hypospadias
*304340	Pettigrew/MRXS5	Xq26-q27.1	Short stature, hearing loss, cleft palate, characteristic face
300055	PPM-X	Xq28	Dysarthria, dystonic hand movements, ataxia, seizures
*309610 [Martinez et al., 1996]	Prieto/MRXS2	Xp21.1-p11.3	Long, "coarse" face; hydrocephalus; hypotonia; spasticity; ataxia; seizures; iron accumulation in basal ganglia; Dandy-Walker anomaly
*309500 [Stevenson et al., 1998]	Ranpenning	Xp11.4-p11.2	Psychosis, pyramidal signs, macroorchidism
308200 314320 #312870	Rud Say-Meyer Simpson-Golabi-Behmel (GPC3)	Xp22 Xq26	Peculiar face, dental anomalies, sacral dimple, joint dysplasia, epilepsy
309580	Smith-Fineman-Myers		Microcephaly, short stature
*309583 [Arena et al., 1996]	Snyder-Robinson	Xp22.2-p21.2	Ichthyosis, epilepsy, nystagmus, hypogonadism
*309470	Sutherland/MRXS3	Xp11.3-q12	Trigonocephaly, short stature
309480 314390	Tranebjaerg I VACTERL with hydrocephalus		Macrocephaly, "coarse" face, polydactyly, extra nipples, heart defects
*314500	Van den Bosch		Peculiar face, microcephaly, short stature, seizures
311450	W syndrome		Macrocephaly; long, thin face; high, narrow/cleft palate; asthenic body build; scoliosis
308400	Warkany		Microcephaly, short stature, small testes, spastic diplegia
			Epilepsy, psoriasis
			Vertebral, anal, tracheo-esophageal, renal, and radial defects plus hydrocephalus
			Choroideremia, acrokeratosis verruciformis, anhidrosis, skeletal deformities
			Characteristic face, clefting, subluxed elbow, camptodactyly
			Intrauterine growth retardation, microcephaly

ตารางที่ 3 แสดงกลุ่มอาการต่างๆที่ถ่ายทอดทางโครโมโซมเอกซ์

### สถานการณ์ในประเทศไทย

ในประเทศไทย จากการศึกษาของสุรพล เกาะเรียนอุดม ในปี พ.ศ. 2530 ศึกษาในบุคคลปัญญาอ่อนเพศชายที่ไม่ใช่กลุ่มอาการดาวน์ จำนวน 100 คน ในโรงพยาบาลราชานุกูล โดยวิธีเพาะเลี้ยงเซลล์เม็ดเลือดขาว (lymphocyte culture) โดยใช้ยาเพาะเลี้ยงที่ไม่มีกรดโฟลิก ไม่พบกลุ่มอาการนี้<sup>7</sup>

ปัจจุบันในประเทศไทย เริ่มมีห้องปฏิบัติการที่ตรวจดีเอ็นเอ สำหรับผู้ป่วยโรคนี คือ ที่หน่วยมนุษยพันธุศาสตร์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์<sup>11,25</sup>

รายงานผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะในคนไทยรายแรก โดยพรสวรรค์ และคณะ<sup>10</sup> ในปี พ.ศ.2537 จากอาการทางคลินิกและตรวจพบจุดเปราะบนโครโมโซมเอกซ์ แต่ไม่มีผลการตรวจดีเอ็นเอ อุไรวรรณและคณะศึกษาผู้ป่วยปัญญาอ่อน พัฒนาการช้าและออทิสติก 260 ราย ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่ พ.ศ.2534-2539 พบผู้ป่วย 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.7<sup>1</sup>

พรพุดและคณะได้รายงานในปี พ.ศ.2542 นี้ถึงการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมาย เพศชายที่ส่งมาจากสถาบันทางการแพทย์ต่างๆตั้งแต่อายุ 0-15 ปี พบผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้ 16 คน จากจำนวน 237 คน คิดเป็นความชุกร้อยละ 6.8<sup>25</sup>

นิชราและคณะได้ทำการตรวจคัดกรองผู้ป่วยเด็กอายุ 0-15 ปีซึ่งมาตรวจที่หน่วยพัฒนาการเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี ด้วยปัญหาพัฒนาการช้าหรือปัญญาอ่อนตั้งแต่ปี พ.ศ.2540-2541 จำนวน 60 คน พบผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะจำนวน 3 คน จาก 2 ครอบครัว<sup>26</sup>

ปัจจุบันพบผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้ 20 ครอบครัวจากทั่วประเทศ อายุน้อยที่สุดที่ได้รับการวินิจฉัย คือ เด็กหญิงอายุ 6 เดือน จากครอบครัวที่รู้ประวัติแล้ว

จะเห็นว่าความชุกของโรคนีในประเทศไทยค่อนข้างสูง สมควรที่จะมีการให้ความรู้ให้คำแนะนำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ และการวินิจฉัยก่อนคลอดต่อไปเพื่อป้องกันโรคนี

#### อาการและอาการแสดงทางคลินิก<sup>2-4,27-31</sup> ได้แก่

-ภาวะปัญญาอ่อนส่วนใหญ่อยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรง ร้อยละ 70 แต่อาจอยู่ในระดับน้อยถึงรุนแรงมากได้ (mild to profound mental retardation) ถ้าหากมาพบแพทย์ตั้งแต่อายุน้อย จะพบพัฒนาการช้า

- ผู้ป่วยจะมีใบหน้าแคบยาว หูใหญ่และกาง ศีรษะมักจะใหญ่และกางยื่น ดังรูปที่ 2 และ 3 โดยมักมีรูปร่างหน้าตาปกติเมื่อแรกเกิด และจะเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเริ่มเข้าวัยเด็กโต

- อัมตะใหญ่ พบประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยในวัยเด็กแต่ถ้าเข้าสู่วัยรุ่นจะพบถึงร้อยละ 90 การวินิจฉัยโดยใช้ orchidometry (เครื่องมือวัดขนาดของอัมตะ) วัดและเทียบกับขนาดตามอายุต่างๆ หรือจากการคำนวณโดยใช้สูตร<sup>2</sup>

$$\text{ปริมาตรอัมตะ} = \pi/6 \times \text{ความยาว} \times \text{ความกว้าง}^2$$

ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบแต่เนื้อเยื่อสมอง ไม่มีอะไรสำคัญ

- พฤติกรรมอยู่ไม่นิ่ง (hyperactivity) และพฤติกรรมแบบออทิสติก (autistic-like behavior) เช่น ไม่สบตา (poor eye contact) โบกมือซ้ำๆ (hand flapping) หรือพูดซ้ำๆ ไม่สื่อความหมาย พูดตะกุกตะกัก (perseverative speech) เป็นต้น

- ลักษณะอื่นๆที่ไม่จำเพาะแต่พบร่วมด้วย<sup>32</sup> เช่น เพดานปากบนโค้งสูง (high arched palate), ข้อต่อกระดูกมีความยืดหยุ่นสูง (hyperextensible joint) โดยเฉพาะข้อนิ้วมือ, เส้นลายมือตัดขวางเพียงเส้นเดียวบนฝ่ามือ (transverse palmar crease or simian crease), เท้าแบน (flat feet) ศีรษะหงายและมีรอยขุ่นมากกว่าปกติ พบภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลปิดไม่สนิท (mitral valve prolapse) ได้ถึงร้อยละ 5<sup>33</sup> และพบโรคลมชักได้ร้อยละ 20 ซึ่งพบได้ตั้งแต่ระยะหลังเกิด<sup>34</sup>

ตารางที่ 4 ลักษณะผิดปกติที่พบในผู้ป่วยชายกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ<sup>11</sup>

ลักษณะทางคลินิก	ระยะก่อนวัยรุ่น	วัยรุ่นและผู้ใหญ่
หน้ายาว	64	80
หูกาง	78	66
ข้อนิ้วมืองัดงอได้มากกว่าปกติ	81	49
เพดานปากสูง	51	63
ฝ่าเท้าแบนราบ	82	60
อวัยวะใหญ่	54	92

\*รวมที่มีขนาดตั้งแต่ 3 มล. ขึ้นไป

Hagerman 1996

#### ระบาดวิทยา

เดิมคาดว่ามีความชุก 1: 1,250 ในผู้ชาย และ 1: 2,500 ในผู้หญิง<sup>1</sup> แต่ในปัจจุบันการศึกษาโดยการตรวจดีเอ็นเอ พบว่ามีความชุก 1: 3,000-4,000 ในผู้ชาย และ 1: 5,000-6,000 ในผู้หญิง<sup>5</sup>

พบประมาณร้อยละ 1-18 ในชายปัญญาอ่อนทั้งหมด พบร้อยละ 40-50 ในชายปัญญาอ่อน ที่มีประวัติครอบครัวว่า มีชายปัญญาอ่อนหลายคนแบบถ่ายทอดทางโครโมโซมเอกซ์ (X-linked mental retardation) โดยไม่มีสาเหตุอื่น และร้อยละ 80 ในชายปัญญาอ่อนระดับรุนแรงที่มีอวัยวะโตด้วย<sup>28</sup>

การถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคนี้นี้เป็นแบบ X-linked dominant ที่มี incomplete penetrance<sup>1,11,35</sup> พบผู้ป่วยได้ทั้งเพศชายและหญิง แต่ผู้หญิงจะมีอาการรุนแรงน้อยกว่า เนื่องจากผู้หญิงมีโครโมโซมเอกซ์ 2 แท่ง ถ้าแท่งหนึ่งมียีนที่ผิดปกติ อีกแท่งหนึ่งที่ปกติยังมีการสร้างโปรตีนของยีนนี้ได้ แต่ในผู้ชายมีโครโมโซมเอกซ์เพียง 1 แท่ง เมื่อมียีนที่ผิดปกติจะแสดงอาการของโรค พบว่า ผู้ชายจะแสดงอาการของโรคประมาณร้อยละ 80 ในขณะที่ผู้หญิงแสดงอาการของโรคเพียงร้อยละ 35<sup>35</sup> ผู้ชายที่เป็นพาหะ คือ ไม่มีอาการแต่ถ่ายทอด

โครโมโซมเอกซ์ที่ผิดปกติไปยังลูกสาวเรียกว่า normal transmitting male (NTM)<sup>36,37</sup> หญิงที่เป็นพาหะร้อยละ 50 จะพบมีความบกพร่องทางสติปัญญาในระดับปัญญาอ่อนคามเส้นหรือปัญญาอ่อนตั้งแต่ระดับเล็กน้อยเป็นต้นไป อีกร้อยละ 50 มีระดับเขาวนปัญญาปกติแต่มีปัญหาในด้านการเรียน และสมาธิ<sup>2</sup>

### โมเลกุลพันธุศาสตร์

สาเหตุของความผิดปกติเกิดจากการผ่าเหล่า (mutation) ชนิดใหม่เรียกว่า tri-nucleotide repeat expansion คือมีการซ้ำกันของ nucleotide ทุก 3 ตัว มากกว่าคนทั่วไป ทำให้ยีนไม่คงตัว ซึ่งพบได้ในหลายโรค เช่น กลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ (fragile X syndrome), Huntington disease, myotonic dystrophy, Friedreich's ataxia, spinal and bulbar muscular atrophy, และ spinocerebellar ataxia type 1<sup>19</sup> เป็นต้น ซึ่งทุกโรคมีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง และการถ่ายทอดของโรคเหล่านี้จะมีปรากฏการณ์ (phenomenon of anticipation) คือเมื่อโรคดำเนินไปในหลายชั่วรุ่น จะพบผู้ป่วยที่แสดงอาการตั้งแต่อายุน้อยลง และความรุนแรงของโรคจะมากขึ้น ความรุนแรงและการถ่ายทอดของโรคที่แสดงออกขึ้นกับจำนวนของ tri-nucleotide ที่ซ้ำกัน<sup>2,35</sup>

สำหรับกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะนี้ พบว่าจุดเปราะอยู่ตำแหน่งที่ 27.3 บนแขนยาวของโครโมโซมเอกซ์ (Xq27.3) ซึ่งมี tri-nucleotide ชนิด CGG (cytosine-guanine-guanine) ซ้ำกันที่ตำแหน่ง 5' untranslated region ของ exon 1 ของยีน FMR 1 (fragile X mental retardation -1) ผิดปกติ (พบยีนนี้ ในปี ค.ศ. 1991 หรือ พ.ศ.2534) ในคนปกติจะมีจำนวนซ้ำ 6-54 ซ้ำ ผู้ที่เป็นพาหะ (premutation) ของโรคนี้จะมีจำนวนซ้ำตั้งแต่ 55-200 ซ้ำ และผู้ที่เป็นโรค (full mutation) จะมีจำนวนซ้ำมากกว่า 200 ซ้ำ<sup>1,2,35,38</sup>

ปกติยีนนี้จะควบคุมการสร้างโปรตีนที่เรียกว่า FMRP (fragile X mental retardation protein) แต่ในคนที่ เป็นโรคจะพบว่า มี methylation บริเวณ Cytosine phosphodiester Guanine (CpG island) ทำให้ยีนไม่สร้างโปรตีนนี้<sup>35</sup> ซึ่ง methylation นี้ ไม่พบในคนปกติ และในพาหะ ความสำคัญของโปรตีนนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่น่าจะเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบประสาท<sup>11</sup>

ในต่างประเทศได้มีการประชุมเกี่ยวกับภาวะปัญญาอ่อน ที่ถ่ายทอดทางโครโมโซมเอกซ์และกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะหลายครั้ง ครั้งล่าสุด คือครั้งที่ 8 จัดขึ้นเมื่อ 16-



22 สิงหาคม พ.ศ. 2540 ที่ออนตาริโอ ประเทศแคนาดา มีความก้าวหน้าโดยพบกลุ่มอาการใหม่ๆ (new syndromes) ที่เกี่ยวข้องกับภาวะปัญญาอ่อนที่ถ่ายทอดทางโครโมโซมเอกซ์<sup>35</sup> และโปรตีน FMR 1 ซึ่งเชื่อกันว่ามีการสร้างที่วงจรประสาท (synapses) และจำเป็นสำหรับการเจริญและการปรับแต่งวงจรประสาทซึ่งพบในพัฒนาการปกติของสมอง<sup>21,22,35</sup>

### การวินิจฉัย

ผู้ป่วยทุกรายที่มีปัญญาอ่อนโดยไม่ทราบสาเหตุโดยเฉพาะอย่างยิ่งเป็นชาย หรือมีประวัติครอบครัวมีปัญญาอ่อนหลายคนโดยไม่ทราบสาเหตุในสมาชิกที่เป็นชายมากกว่าหญิงร่วมกับอาการหรืออาการแสดงทางคลินิก เมื่อสงสัยให้เจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งเดิมใช้วิธี เซลล์พันธุศาสตร์ (cytogenetics) เพาะเลี้ยงเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ ในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ไม่มีโฟเลต (folate) หรือมีสารต้านโฟเลตซึ่งจะพบโครโมโซมเอกซ์มีจุดเปราะที่ตำแหน่ง Xq27.3 ซึ่งการส่งตรวจโครโมโซมโดยวิธีมาตรฐานไม่สามารถแสดงให้เห็นจุดเปราะได้ ซึ่งวิธีนี้มีข้อจำกัดโดยเฉพาะในการตรวจหาพาหะ<sup>39</sup> ก่อนข้างยุ่งยาก ใช้เวลานาน และมีผลลบหรือผลบวกปลอมก่อนข้างสูง เนื่องจากในระยะแรกการตรวจจุดเปราะบนโครโมโซมเอกซ์จะตรวจที่ตำแหน่ง xq27.3 เรียกว่า FRAXA เพราะเป็นจุดเปราะตำแหน่งแรกที่พบบนโครโมโซมเอกซ์ [ในปัจจุบันมีจุดเปราะอื่นบนโครโมโซมเอกซ์ซึ่งใกล้เคียงกับ FRAXA คือ FRAXD (xq27.2), FRAXE (xq28) และ FRAXF (xq28)<sup>40</sup> ]

ในปัจจุบัน วิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคนี้คือ การตรวจดีเอ็นเอ (DNA) โดยตรวจหาจำนวนซ้ำของ CGG ด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) และใช้วิธีตรวจดีเอ็นเอโดยตรงที่ไม่มีการเพิ่มจำนวนแบบ PCR ควบคู่กันเสมอ คือ southern blot analysis เพื่อยืนยัน full mutation และป้องกันผลลบปลอมและผลบวกปลอมจากจุดเปราะตำแหน่งอื่นบนโครโมโซมเอกซ์ดังกล่าว สามารถตรวจหาพาหะ และช่วยในการวินิจฉัยก่อนคลอดได้<sup>41</sup>

วิธี southern blot ใช้ restriction enzyme EcoRI และ EagI (methylation sensitive) เพื่อดูการทำงานของยีน เพราะในผู้ป่วยที่มี methylation ดีเอ็นเอบริเวณ CpG island ของยีน FMR -1 ไม่ถูกตัดด้วย EagI ซึ่งในคนปกติและพาหะ จะถูกตัดด้วยเอนไซม์นี้ โดยตัดโครโมโซมเอกซ์ที่ active ได้ส่วนของดีเอ็นเอ ซึ่งยาว 2.8 kb (kilobase)<sup>35</sup>

ส่วน EcoRI จะตัดดีเอ็นเอของโครโมโซมเอกซ์ของทุกคนที่ inactive ได้ส่วนของดีเอ็นเอ 5.2 kb เมื่อใช้หลักการของ southern blot และ hybridization ด้วย StB12.3 probe จะได้แบบของท่อนดีเอ็นเอต่างกันในคนปกติและพาหะตามรูปที่ 4 และ 5 โดยในผู้ชายปกติจะมีแถบ (band) ของโครโมโซมเพียง 1 แถบ คือ 2.8 kb ในผู้หญิงปกติจะมี 2 แถบ ทั้ง 2.8 kb จาก โครโมโซมเอกซ์ที่ active และ 5.2 kb จาก โครโมโซมเอกซ์ที่ inactive ส่วนในพาหะ (premutation) จะพบทั้ง 2 แถบ แต่แถบของ 2.8 kb จะใหญ่กว่าปกติแสดงถึงการที่มีจำนวนซ้ำของ CGG (CGG expansion) จำนวนมาก ในผู้ที่เป็นโรค (full mutation) ส่วนของดีเอ็นเอจะถูกตัดด้วย EcoRI ได้ส่วนของดีเอ็นเอที่มีขนาดใหญ่กว่า 5.2 kb มักใหญ่กว่า 6 kb มีลักษณะเป็นหลายขนาด<sup>35</sup>

ในการตรวจกรองว่าผู้ป่วยรายใดสมควรที่จะได้รับการตรวจดีเอ็นเอนั้น Hagerman และคณะ<sup>42</sup> ได้รายงานในปีพ.ศ. 2534 เสนอแบบประเมินซึ่งมี 13 หัวข้อ รวมลักษณะทางร่างกายและพฤติกรรมเฉพาะของกลุ่มอาการนี้ ซึ่งช่วยในการค้นหาและวินิจฉัยผู้ป่วยโดยการให้คะแนนโดย 0, 1 หรือ 2 คะแนน สำหรับลักษณะดังกล่าวว่า ไม่พบ, ไม่ชัดเจน หรือพบชัดเจน ตามลำดับ และพบว่าคะแนนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 16 มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบว่าเป็นกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะร้อยละ 45 และพบว่าคะแนนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 19 มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบว่าเป็นกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะร้อยละ 60 ตามลำดับ

พรพรดและคณะได้ทำการศึกษาโดยใช้แบบประเมินซึ่งมี 7 หัวข้อ ได้แก่

1. ระดับสติปัญญาหรือพัฒนาการ
2. ประวัติพัฒนาการช้าหรือปัญญาอ่อนในครอบครัว
3. ใบหน้าแคบยาว
4. หูกางใหญ่
5. สมารถยืน อยู่ไม่นิ่ง
6. พฤติกรรมแบบออทิสติก
7. อัมตะใหญ่

โดยให้คะแนน 0,1 หรือ 2 คะแนนเช่นกัน พบว่าในการคิดคะแนนตามแบบประเมินว่ารายใดสมควรที่จะได้รับการตรวจเลือดนั้น ถ้าคิดคะแนนตามแบบของพรพรดและคณะ (คิดต่อส่วนตัว) ซึ่งมีการให้น้ำหนักในหัวข้อการประเมินแต่ละหัวข้อไม่เท่ากัน [ ตามสูตร 2FH +

F + 0.5E + 2AH + T โดยมีคะแนนรวม 13 คะแนน พบว่าถ้าคะแนนมากกว่า 4 ขึ้นไป จะพบว่ามีควมไว (sensitivity) ในการพบว่าเป็นโรคนี 100% และมีความเฉพาะเจาะจง (specificity) 78.7% ]

### การป้องกันและการวินิจฉัยก่อนคลอด

ปัจจุบันได้มีคำแนะนำจากการประชุมของนักเวชพันธุศาสตร์ในสหรัฐอเมริกาว่า ในการประเมินผู้ป่วยปัญญาอ่อนนั้น การตรวจกรองหาผู้ป่วย กลุ่มอาการโครโมโซมเอ็กซ์เปราะ เป็นสิ่งที่ควรกระทำอย่างยิ่งในชายหรือหญิงที่มีภาวะปัญญาอ่อนโดยไม่ทราบสาเหตุ โดยเฉพาะถ้ามีประวัติปัญญาอ่อนในครอบครัว ลักษณะทางร่างกายและพฤติกรรมเข้าได้กับโรคนี<sup>39,43</sup> ซึ่งในต่างประเทศ ส่วนใหญ่จะตรวจกรองโรคนีในกลุ่มเป้าหมาย เช่น ผู้ป่วยปัญญาอ่อนตามสถาบันต่างๆ หรือ นักเรียนที่มีปัญหาการเรียน เป็นต้น ในต่างประเทศมีรายงานการวินิจฉัยก่อนคลอดโดยการตรวจภูมิคุ้มกันชนิด monoclonal antibody ในเซลล์ที่ได้มาจากการตัดชิ้นเนื้อรก (chorionic villi sampling) ซึ่งยังทำในผู้ป่วยจำนวนน้อยของห้องเรียนต่อไป<sup>44</sup>

การวินิจฉัยก่อนคลอดในปัจจุบันทำโดยการเจาะตรวจน้ำคร่ำ (amniocentesis) หรือ ชิ้นเนื้อรก (chorionic villi sampling) มาตรวจหาความผิดปกติของดีเอ็นเอ<sup>2,27,45,46</sup>

เนื่องจากโรคนีเป็นสาเหตุสำคัญของปัญญาอ่อนในผู้ชายที่ไม่มีสาเหตุและถ่ายทอดได้ทางพันธุกรรม หากเราให้การวินิจฉัยโรคนีได้ มีการให้คำแนะนำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ การตรวจพาหะและการวินิจฉัยก่อนคลอด จะช่วยป้องกันการเกิดภาวะปัญญาอ่อน ซึ่งเป็นปัญหาสุขภาพจิตที่สำคัญอันหนึ่ง ได้

เมื่อพบผู้ป่วยโรคนี จะต้องมีการเขียนพงศาวลีหรือพันธุประวัติ (pedigree) เพื่อหาสมาชิกอื่นในครอบครัวรวมทั้งญาติพี่น้องที่อาจเป็นพาหะหรือโรคนี

### การรักษา

ยังไม่มีวิธีรักษา ส่วนใหญ่เป็นการรักษาโรคทางกายที่พบร่วมด้วย การควบคุมปัญหาพฤติกรรมโดยการใช้จ่ายทางจิตเวช และการดูแลแบบสหวิชาชีพ เช่น อรรถบำบัด กิจกรรมบำบัด การฝึกทักษะในด้านต่างๆ และการจัดการศึกษาพิเศษ<sup>2,11</sup> มีการศึกษาโดยให้โฟเลท ผลยังไม่แน่นอน ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป<sup>27,47,48</sup>

### บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร เป็นเด็กพัฒนาการช้าและบุคคลปัญญาอ่อน โดยไม่ทราบสาเหตุที่มารับบริการในโรงพยาบาลราชานุกูลทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน

กลุ่มตัวอย่าง เป็นเด็กและบุคคลปัญญาอ่อนโดยไม่ทราบสาเหตุ ที่มีประวัติพัฒนาการช้า หรือปัญญาอ่อนในครอบครัวโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือ มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับกลุ่มอาการ โครโมโซมเอกซ์เปราะ จำนวน 31 คน (26 ครอบครัว) เข้าร่วมในโครงการนี้ 20 คน (16 ครอบครัว)

ในจำนวนนี้ 5 ครอบครัว ทั้งบิดาและมารดาได้รับการเจาะเลือดด้วย อีก 10 ครอบครัว มารดาได้รับการเจาะเลือดด้วย ใน 5 ครอบครัวมีการเจาะเลือดพี่หรือน้องด้วย อีก 2 ครอบครัวทั้งบิดาและมารดาเสียชีวิตแล้ว

#### เครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูล

ใช้แบบประเมินของการวิจัยร่วมของหน่วยมนุษยพันธุศาสตร์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และหน่วยพัฒนาการเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ซึ่งประเมินลักษณะต่างๆที่พบในกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ 7 อย่าง ได้แก่

1. ระดับสติปัญญาหรือพัฒนาการ
2. ประวัติพัฒนาการช้าหรือปัญญาอ่อนในครอบครัว
3. ใบหน้าแคบยาว
4. หูกางใหญ่
5. ตมามิสั้น อยู่ไม่นิ่ง
6. พฤติกรรมแบบออทิสติก
7. อัมพาตใหญ่

โดยให้คะแนน 0,1 หรือ 2 คะแนน สำหรับลักษณะดังกล่าวว่า ไม่พบ, ไม่ชัดเจน หรือ พบชัดเจน ตามลำดับ รวมคะแนนเต็ม 14 คะแนน และประเมินลักษณะที่พบร่วมด้วยว่ามีหรือ

ไม่ ได้แก่ เพดานสูงโค้ง ข้อต่อกระดูกขีดยุ่นผิดปกติ เส้นลายมือตัดขวางเส้นเคียว รอยต่อระหว่างคิ้วกว้างผิดปกติ และเท้าแบน รวมทั้งระบุเมื่อพบลักษณะอื่นๆ

ระยะเวลาดำเนินการ

ตุลาคม 2541- กันยายน 2542

สถานที่ดำเนินการ

โรงพยาบาลราชานุกูล

ค้นหาผู้ป่วย เก็บข้อมูล

และตัวอย่าง

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ศกคคิเอ็นเอ

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ตรวจดีเอ็นเอ

วิธีดำเนินการวิจัย

1. ค้นหาผู้ป่วยนอก หรือผู้ป่วยในของโรงพยาบาลราชานุกูล ที่มีพัฒนาการช้า หรือปัญญาอ่อนโดยไม่ทราบสาเหตุ และมีประวัติพัฒนาการช้าหรือปัญญาอ่อนในครอบครัวโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือ มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ

2. ชักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วย

3. อธิบายผู้ปกครองเรื่อง การตรวจกรองกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ และให้ผู้ปกครองลงนามในใบรับทราบการตรวจเลือด

4. เจาะเลือดผู้ป่วย ที่น้องที่สงสัย (ถ้ามี) รวมทั้งบิดามารดา เท่าที่ทำได้ ปริมาณ 3-5 มิลลิลิตร แล้วส่งศกคคิเอ็นเอ ที่ห้องปฏิบัติการ หน่วยเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

5. ส่งดีเอ็นเอไปตรวจโดยวิธี PCR และ Southern blot ที่ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา ซึ่งดำเนินการจัดส่งโดยหน่วยเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

6. แจ้งผลการตรวจให้ผู้ปกครองทราบ

7. ให้คำปรึกษาแนะนำ

การรายงานข้อมูล โดยการบรรยาย

## บทที่ 4 ผลการวิจัย

### หมวดที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของเด็กและบุคคลปัญญาอ่อน

ผู้ป่วยนอกหรือผู้ป่วยใน ของโรงพยาบาลราชานุกูล ที่มีพัฒนาการช้า หรือปัญญาอ่อนโดยไม่ทราบสาเหตุ และ มีประวัติพัฒนาการช้าหรือปัญญาอ่อนในครอบครัวโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือ มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ จำนวน 31 คน จาก 26 ครอบครัว เข้าร่วมในโครงการนี้จำนวนทั้งสิ้น 20 คน (16 ครอบครัว) เป็นเพศชาย 18 คน เพศหญิง 2 คน อายุตั้งแต่ 1 ปี 2 เดือน ถึง 52 ปี

ข้อมูลทั่วไปของเด็กและบุคคลปัญญาอ่อน ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง และความยาวรอบศีรษะ แสดงในตารางที่ 5

ผู้ป่วยที่ทราบระดับสติปัญญาจำนวน 16 คน มีระดับสติปัญญาในเกณฑ์ปัญญาอ่อนระดับรุนแรง 8 คน และระดับปานกลาง 8 คน คะแนนระดับสติปัญญา (IQ) ตั้งแต่ต่ำกว่า 27 จนถึง 62 มีความยาวของใบหูตั้งแต่ 4.50-7.10 เซนติเมตร (ความยาวโดยเฉลี่ย 6 เซนติเมตร) โดยมีใบหูยาวกว่าปกติ 3 คน มีปริมาตรอวัยวะตั้งแต่ 2.00-38.50 มิลลิลิตร (ปริมาตรโดยเฉลี่ย 12 มิลลิลิตร) โดยมีขนาดอวัยวะใหญ่กว่าปกติชัดเจน 3 คน คะแนนระดับสติปัญญา ความยาวของใบหู และขนาดของอวัยวะของผู้ป่วยแต่ละรายแสดงในตารางที่ 6

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในโครงการนี้ มีประวัติพัฒนาการช้าหรือปัญญาอ่อนในครอบครัวโดยไม่ทราบสาเหตุ 11 ครอบครัว จาก 16 ครอบครัว ใบหน้าแคบยาว 7 คน ใบหูกาง 5 คน มีปัญหาพฤติกรรมที่ชัดเจนแบบชน สมาธิสั้น 2 คน และมีปัญหาพฤติกรรมแบบออทิสติก 7 คน คะแนนการประเมินในแต่ละหัวข้อของผู้ป่วย แสดงในตารางที่ 7 ลักษณะที่พบร่วมด้วยในผู้ป่วยที่เข้าร่วมในโครงการแต่ละรายแสดงในตารางที่ 8

### หมวดที่ 2 ผลการวิจัย

จากการคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ ในโรงพยาบาลราชานุกูล โดยตรวจผู้ที่มีพัฒนาการช้าหรือปัญญาอ่อนโดยไม่ทราบสาเหตุ และ มีประวัติพัฒนาการช้าหรือปัญญาอ่อนในครอบครัวโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือ มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับ

กลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ ซึ่งมีจำนวนผู้ที่ได้รับการตรวจทั้งหมด 20 คน จาก 16 ครอบครัว พบว่า ผลิตปกติเป็นกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ 1 ครอบครัว จำนวนผู้ที่ผลิตปกติเป็น โรค 2 คน เป็นพี่น้องกัน คือผู้ป่วยลำดับที่ 1 และ 2 ในตารางที่ 5-9 คนที่เป็นเด็กชายอายุ 13 ปี มีระดับสติปัญญาในเกณฑ์ปัญญาอ่อนระดับปานกลาง (IQ = 49) ส่วนน้องชายอายุ 10 ปี มีระดับสติปัญญาในเกณฑ์ปัญญาอ่อนระดับปานกลางเช่นกัน (IQ = 39)

ลักษณะทางคลินิกที่พบ ได้แก่ หูกางใหญ่ ใบหน้าแคบยาว และอวัยวะใหญ่ ในทั้งสองคน ความยาวของใบหูและขนาดของอวัยวะดังแสดงในตารางที่ 6 ลักษณะใบหน้าและใบหูของผู้ป่วยที่พบในโรงพยาบาลราชานุกูล ดังรูปที่ 2 เปรียบเทียบกับลักษณะใบหน้าและใบหูที่พบในผู้ป่วยต่างประเทศดังรูปที่ 3

ลักษณะที่พบร่วมด้วย ในผู้ป่วยที่พบว่าเป็น กลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์ เปราะ 2 ราย ได้แก่ เพดานสูงโค้งในคนน้องและรอยต่อระหว่างคิ้วกว้างในคนที่

ผลการตรวจดีเอ็นเอของผู้ป่วยแต่ละรายแสดงในตารางที่ 9 ยกเว้นผู้ป่วยรายที่ 8 และรายที่ 13 นั้น ไม่ได้รับการตรวจ ดีเอ็นเอ เนื่องจากได้ตรวจดีเอ็นเอ ของพี่น้องแล้วพบว่าปกติ จากผลการตรวจดีเอ็นเอ โดยวิธี PCR และยืนยันโดยวิธี Southern blot พบว่าผู้ป่วยรายที่ 1 และ 2 ซึ่งเป็นพี่น้องกัน เป็นโรค (full mutation) และพบว่ามารดาเป็นพาหะ (premutation) โดยมีจำนวนซ้ำของ CGG 50 และ 70 ซ้ำ ในขณะที่บิดามีเพียง 29 ซ้ำ ผลการตรวจดีเอ็นเอของผู้ป่วยและมารดาแสดงในรูปที่ 4

จากการตรวจพบว่ามารดาเป็นพาหะ ได้ให้คำแนะนำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ แก่ บิดามารดาเพื่อค้นหาพาหะและป้องกันการเกิดโรคนี้ต่อไป สำหรับตาและชายของผู้ป่วยนั้นไม่ได้ตรวจ จึงไม่ทราบว่าใครเป็นพาหะ

ตารางที่ 5 แสดงเพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง และความยาวรอบศีรษะ

ลำดับครอบครัว	ลำดับที่	ลำดับผู้ป่วย	เพศ	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กก.)	ส่วนสูง (ซม.)	ความยาวรอบศีรษะ(ซม.)
1	1	1	ชาย	10.2	38.50	138.00	54.50
	2	2	ชาย	13.7	54.00	160.00	55.00
2	1	3	ชาย	7.10	20.30	122.50	51.00
3	1	4	ชาย	5.3	23.00	113.00	48.00
4	1	5	หญิง	3.6	23.80	115.00	53.50
5	1	6	ชาย	11.5	25.00	129.00	52.00
6	1	7	ชาย	12.2	24.40	130.00	50.50
7	1	8	ชาย	40.4	-	-	-
8	1	9	ชาย	52	-	-	-
	2	10	ชาย	10.5	24.00	129.00	53.50
9	1	11	ชาย	1.2	7.00	65.50	44.00
	2	12	ชาย	4.8	17.70	95.00	50.00
	3	13	ชาย	15.10	29.00	140.00	49.50
10	1	14	ชาย	4.4	19.40	111.00	51.00
11	1	15	ชาย	16.10	82.40	170.00	55.00
12	1	16	หญิง	36	101.00	-	-
13	1	17	ชาย	8.6	21.60	125.00	50.50
14	1	18	ชาย	16.4	41.70	166.50	52.50
15	1	19	ชาย	12.6	23.50	127.50	53.00
16	1	20	ชาย	16.2	47.50	164.00	56.00



ตารางที่ 6 แสดงคะแนนระดับสติปัญญา ความยาวของใบหู และขนาดของอวัยวะ

ลำดับผู้ป่วย	IQ	ความยาวของใบหู (ซม.)	ขนาดของอวัยวะ (มถ.)
1	39	7.1	13.00
2	49	7.0	38.50
3	34-35	5.0	2.50
4	-	-	2.00
5	62-73	-	-
6	41-42	-	4.00
7	<30	6.0	13.00
8	<27	-	-
9	<33	-	-
10	31-39	6.2	6.00
11	-	4.5	3.00
12	-	5.0	5.00
13	<28	6.0	19.00
14	49(DQ)	5.5	4.00
15	-	7.0	23.50
16	50	6.5	-
17	<30-32	6.0	2.50
18	46	6.5	38.50
19	<31	5.5	5.00
20	<30	6.2	23.5

ตารางที่ 7 แสดงคะแนนการประเมินในแต่ละหัวข้อของผู้ป่วย

ลำดับผู้ ป่วย	ปัญหา อ่อน	ประวัติ ครอบครัว	ใบหน้า แคบยาว	หู กลาง ใหญ่	ชน สมาริ สั้น	พฤติกรรม แบบออ ทิสติก	อัมพา ะใหญ่	คะแนน รวม
1	2	2	2	2	1	0	2	11
2	2	2	2	2	1	0	2	11
3	2	0	1	1	2	2	1	9
4	2	-	0	2	1	2	0	7
5	2	-	1	1	0	0	0	4
6	2	1	1	2	0	0	0	6
7	2	0	1	1	0	2	1	7
8	2	2	2	0	1	1	-	8
9	2	2	2	1	1	0	-	8
10	2	0	2	2	2	1	1	10
11	2	2	1	0	0	0	1	6
12	2	2	1	0	0	0	1	6
13	2	2	1	0	0	0	1	6
14	2	0	1	0	1	2	1	7
15	2	2	1	1	0	0	0	6
16	2	2	0	1	0	0	-	5
17	2	2	1	0	0	0	0	5
18	2	2	2	1	0	2	2	11
19	2	1	2	1	1	2	0	9
20	2	2	1	0	2	2	1	10

ตารางที่ 8 แสดงลักษณะที่พบร่วมด้วย

ลำดับ ผู้ป่วย	เพดานสูง โค้ง	รอยต่อ ระหว่าง คิ้วกว้าง	ข้อต่อ ยี่ดหุ้มสูง	เส้นลาย มือตัด ขวาง	เท้าแบน	อื่นๆ
1	พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
2	ไม่พบ	พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
3	ไม่พบ	พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
4	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
5	ไม่พบ	พบ	พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
6	พบ	ไม่พบ	พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
7	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
8	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
9	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
10	พบ	พบ	พบ	ไม่พบ	พบ	ไม่พบ
11	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	นิ้วเรียวยาว
12	ไม่พบ	ไม่พบ	พบ	พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
13	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
14	ไม่พบ	พบ	พบ	ไม่พบ	พบ	ไม่พบ
15	ไม่พบ	พบ	พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
16	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ฮ้วน
17	ไม่พบ	ไม่พบ	พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
18	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	พบ	พบ	ไม่พบ
19	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
20	พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ

ตารางที่ 9 แสดงผลการตรวจดีเอ็นเอ

ลำดับผู้ป่วย	CGG	South blot
1	smear	full mutation
2	smear	full mutation
3	29	-
4	29	-
5	29,29	normal
6	30	-
7	43	-
8	-	-
9	29	-
10	29	-
11	27	-
12	27	-
13	-	-
14	30	-
15	30	-
16	30,30	-
17	29	normal
18	30	-
19	29	-
20	29	-

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย

#### สรุปผลการวิจัย

จากการคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะในโรงพยาบาลราชานุกูล โดยตรวจผู้ที่มีพัฒนาการช้าหรือปัญญาอ่อนโดยไม่ทราบสาเหตุ และมีประวัติพัฒนาการช้าหรือปัญญาอ่อนในครอบครัวโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือ มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะซึ่งมีจำนวนผู้ที่ได้รับการตรวจทั้งหมด 20 คน จาก 16 ครอบครัว พบว่าผิดปกติเป็นกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ 1 ครอบครัว จำนวนผู้ที่ผิดปกติเป็นโรค (full mutation) 2 คน เป็นพี่น้องกัน คนที่เป็นเด็กชายอายุ 13 ปี มีระดับสติปัญญาในเกณฑ์ปัญญาอ่อนระดับปานกลาง (IQ = 49) ส่วนน้องชายอายุ 10 ปี มีระดับสติปัญญาในเกณฑ์ปัญญาอ่อนระดับปานกลางเช่นกัน (IQ = 39)

ลักษณะทางคลินิกที่พบ ได้แก่ หูกางใหญ่ ใบหน้าแคบยาว และอัมพาตใหญ่ในทั้งสองคน

#### อภิปรายผล

ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ 1 ครอบครัว จากจำนวนผู้ป่วยที่ส่งตรวจทั้งสิ้น 16 ครอบครัว คิดเป็นความชุกร้อยละ 6.25 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ในประเทศไทยและในต่างประเทศ ที่พบประมาณร้อยละ 2-7<sup>1,7,24,25</sup> ซึ่งมักจะมีการคัดเลือกผู้ป่วยเช่นเดียวกับการศึกษานี้ โรงพยาบาลราชานุกูลเป็นสถาบันที่ให้บริการสุขภาพ ส่งเสริมและฟื้นฟูสมรรถภาพแก่บุคคลปัญญาอ่อนโดยเฉพาะ มีบุคคลปัญญาอ่อนมารับบริการจำนวนมาก น่าจะมีโอกาสตรวจพบโรคนี้ได้มากกว่าโรงพยาบาลอื่นทั่วไป คงต้องมีการศึกษาต่อไป อย่างไรก็ตามการที่จะนำความชุกที่ได้นี้ไปใช้ต่อไป ยังต้องมีความระมัดระวัง เนื่องจากจำนวนผู้ที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ยังมีจำนวนน้อยมาก เมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นๆ

ลักษณะทางคลินิกที่พบ ได้แก่ หูกางใหญ่ ใบหน้าแคบยาว และอัมพาตใหญ่ ในผู้ป่วยทั้งสองคนนั้นคล้ายกับการศึกษาอื่นๆ<sup>1,6,9,10,23,25</sup>

ผู้ป่วยไม่มีปัญหาพฤติกรรมและพัฒนาการ เช่น ชน สมาธิสั้น หรือพฤติกรรมแบบ

อภิตศดิกซ์เจน ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Hagerman และคณะ กับ Teisl และคณะ<sup>42,50</sup> ที่พบ ปัญหาชน สมาริ์ต้นคั้งแต่ร้อยละ 87-100 และพฤติกรรมแบบอภิตศดิกคั้งแต่ร้อยละ 53-97 และต่างจากการศึกษาของพรพรตและคณะที่พบปัญหาชน สมาริ์ต้นร้อยละ 87 และ พฤติกรรมแบบอภิตศดิกร้อยละ 33 (ติดต่อด่วนตัว) ทั้งนี้เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่พบว่าเป็นกลุ่มอาการโครโมโซมเอ็กซ์เปราะในการศึกษานี้ มีจำนวนเพียง 2 คน ถ้ามีการศึกษาต่อไปในจำนวนที่มากกว่านี้ น่าจะบอกถึงค่าความชุก ปัญหาพฤติกรรมและพัฒนาการในผู้ป่วย กลุ่มอาการนี้ได้ดีกว่านี้

ในผู้ป่วยทั้งสองรายนี้ คณะเนนประเมินในแต่ละข้อคั้งแสดงในตารางที่ 3 ซึ่งมี คณะเนนรวมเท่ากัน คือ 11 คณะเนนจาก 14 คณะเนน และถ้าคิดคณะเนนตามแบบของพรพรต และคณะ (ติดต่อด่วนตัว) ซึ่งมีการให้น้ำหนักในหัวข้อการประเมินแต่ละหัวข้อไม่เท่ากัน [ ตามสูตร  $2FH + F + 0.5E + 2AH + T$  โดยมีคณะเนนรวม 13 คณะเนน และถ้าคณะเนนมากกว่า 4 ขึ้นไป จะพบว่ามีคววมไว (sensitivity) ในการพบว่าเป็นโรคนี 100% และมีคววม เฉพาะเจาะจง (specificity) 78.7% ] จะมีคณะเนนรวม 11 คณะเนน จาก 13 คณะเนน ซึ่งเป็นค่า คณะเนนที่สูงมาก เมื่อเทียบกับผู้ป่วยรายอื่นที่ตรวจแล้วไม่พบว่าเป็นโรคนี และเนื่องจาก จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการมีน้อย จึงไม่สามารถวิเคราะห์ได้ว่า มีความแตกต่างใน ลักษณะทางคลินิก หรือ คณะเนนในการประเมินแต่ละหัวข้อ ระหว่างผู้ป่วยที่พบว่าเป็นกลุ่ม อาการโครโมโซมเอ็กซ์เปราะ และผู้ป่วยที่ไม่ใช่กลุ่มอาการโครโมโซมเอ็กซ์เปราะอย่างไร

ในจำนวนผู้ที่ได้รับการคัดกรองรายที่ 8 และรายที่ 13 นั้น ไม่ได้รับการตรวจ ดีเอ็น เอ เนื่องจากได้ตรวจดีเอ็นเอของพี่น้องในครอบครัว ที่มีปัญหาพัฒนาการช้าหรือปัญญา อ่อน โดยไม่ทราบสาเหตุเช่นกันแล้วพบว่าปกติ

จากการตรวจเพิ่มเติม พบว่ามารดาเป็นพาหะ ได้ให้คำแนะนำปรึกษาทางพันธุ ศาสตร์แก่บิดามารดาเพื่อป้องกันการถ่ายทอดของโรคนีต่อไป สำหรับตาและชายของผู้ป่วย นั้นไม่ได้ตรวจ จึงไม่ทราบว่าใครเป็นพาหะ

#### ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

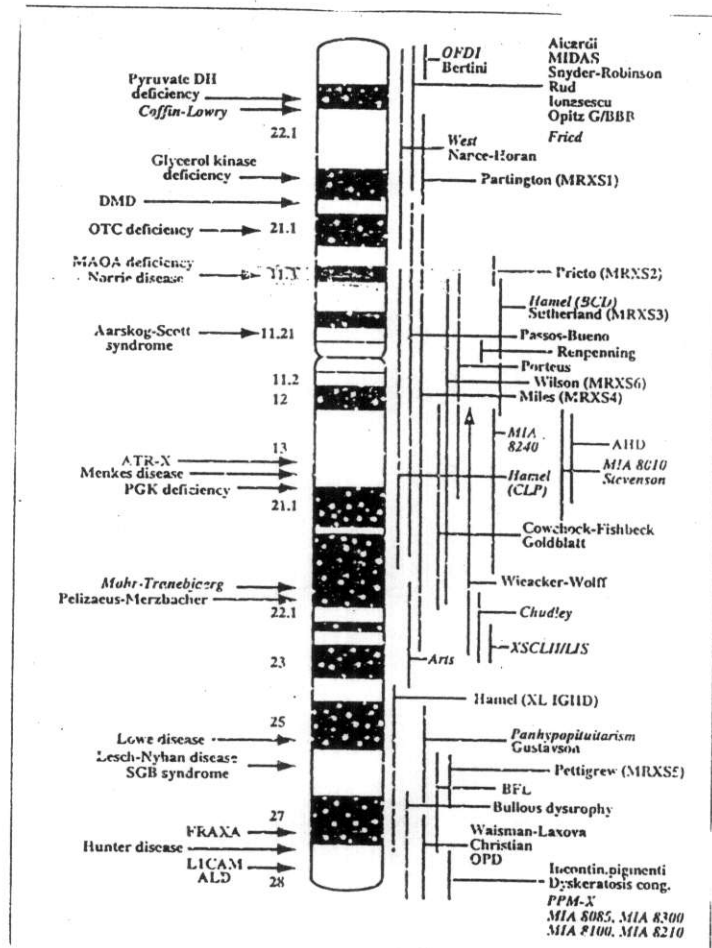
1. เป็นโครงการนำร่องสำหรับการตรวจกรองผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอ็กซ์ เปราะ สำหรับหน่วยงานในกระทรวงสาธารณสุข
2. สามารถให้คำแนะนำการวินิจฉัยก่อน และหลังคลอดแก่ครอบครัวผู้ป่วยกลุ่ม อาการโครโมโซมเอ็กซ์เปราะ

3.เป็นแนวทางในการดำเนินการควบคุมและป้องกันโรคกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ ( FRAXA ) ต่อไปในจำนวนที่มากกว่านี้ และควรมีการตรวจหากกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะชนิด อี (fragile X syndrome site E) ซึ่งเป็นกลุ่มภาวะปัญญาอ่อนที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมอีกชนิดหนึ่งที่ขึ้นอยู่ใกล้ๆ กลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะชนิด เอ (fragile X syndrome site A)

นอกจากนี้ควรมีการพัฒนาวิธีการตรวจกรองหาสาเหตุอื่นๆต่อไป มีการให้ความรู้เกี่ยวกับโรคนี้ แก่ประชาชนทั่วไป ให้แพร่หลายมากขึ้น เนื่องจากเป็นโรคที่สามารถตรวจคัดกรอง และให้การวินิจฉัยก่อนคลอดเพื่อป้องกันภาวะปัญญาอ่อนได้



รูปที่ 1 แผนภาพแสดงโรคหรือกลุ่มอาการต่างๆที่มียีนอยู่บนโครโมโซมเอกซ์

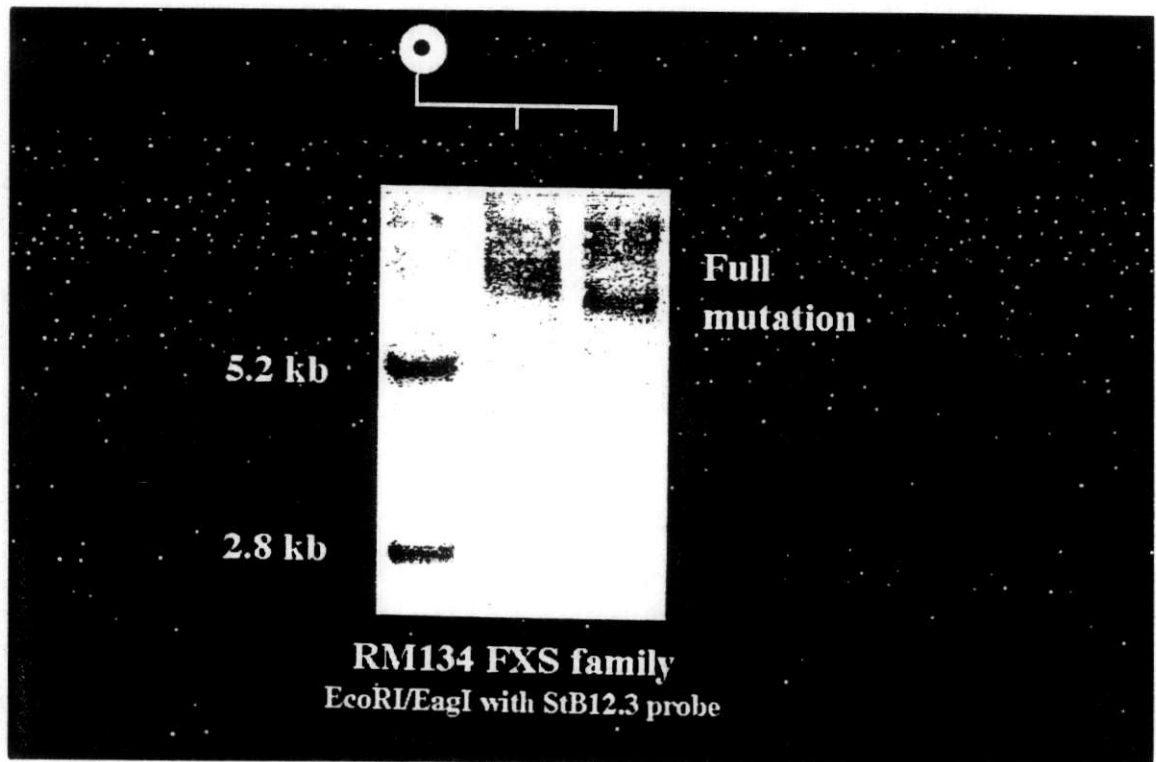




รูปที่ 2 ลักษณะใบหน้าและใบหูผู้ป่วยกลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะในโรงพยาบาลราชานุกูล



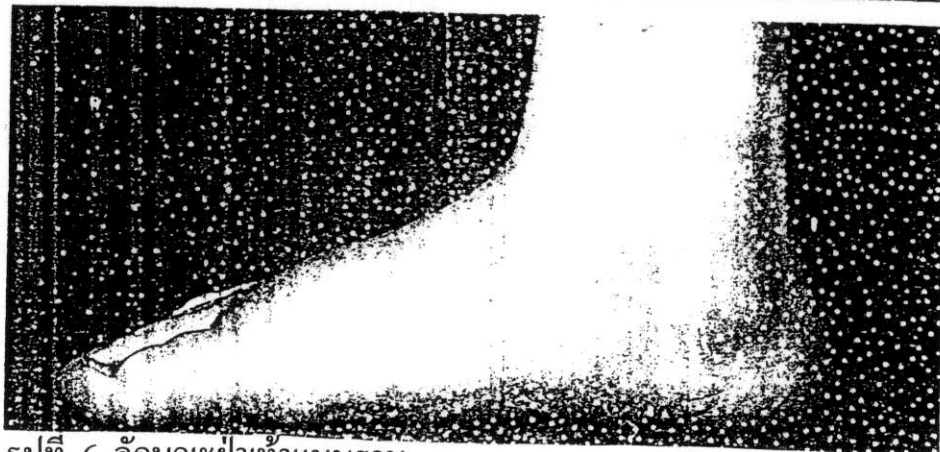
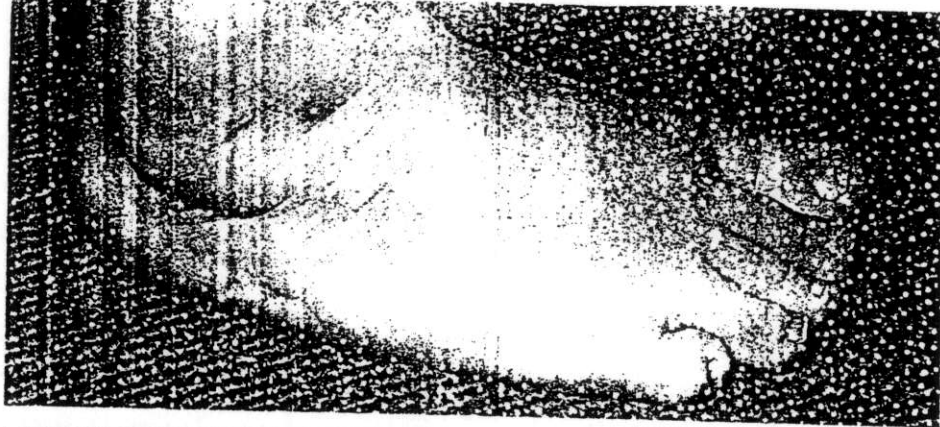
รูปที่ 3 ลักษณะศีรษะใหญ่ คางยื่นและหูใหญ่ ในผู้ป่วยต่างประเทศ  
 ภาพ A และ B เด็กชายคนเดียวกันที่อายุ 8 และ 21 ปี  
 ภาพ C และ D เด็กชายคนเดียวกันที่อายุ 3 และ 22 ปี  
 ภาพ E และ F เด็กชายคนเดียวกันที่อายุ 2 และ 4 ปี



รูปที่ 4 แสดงผลการตรวจดีเอ็นเอของผู้ป่วยในโรงพยาบาลราชานุกูล  
 มารดาซึ่งเป็นพาหะ ดีเอ็นเอถูกตัดด้วย EagI ได้ส่วนของดีเอ็นเอ 2.8 kb  
 และถูกตัดด้วย EcoRI ได้ส่วนของดีเอ็นเอ 5.2 kb  
 ผู้ป่วยซึ่งไม่ถูกตัดด้วย EagI แต่ถูกตัดด้วย EcoRI ได้ส่วนของดีเอ็นเอที่ใหญ่  
 กว่า 5.2 kb มีลักษณะเป็นหลายขนาด



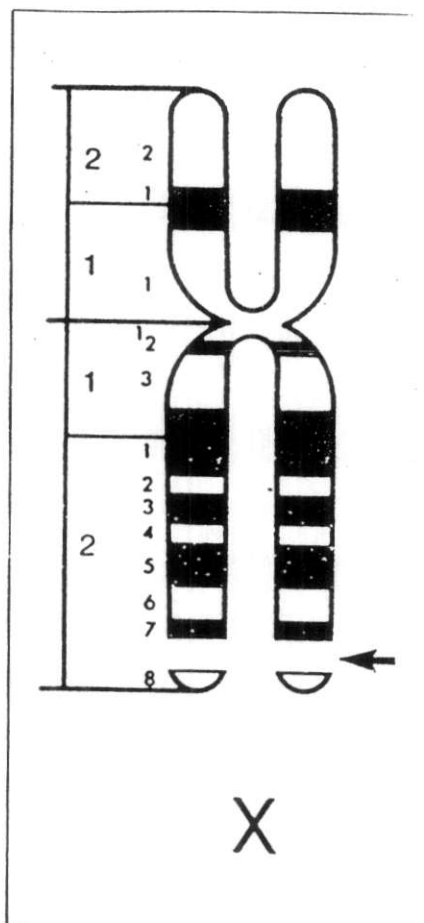
รูปที่ 5 ลักษณะข้อนิ้วมือที่งอได้มากกว่าปกติ



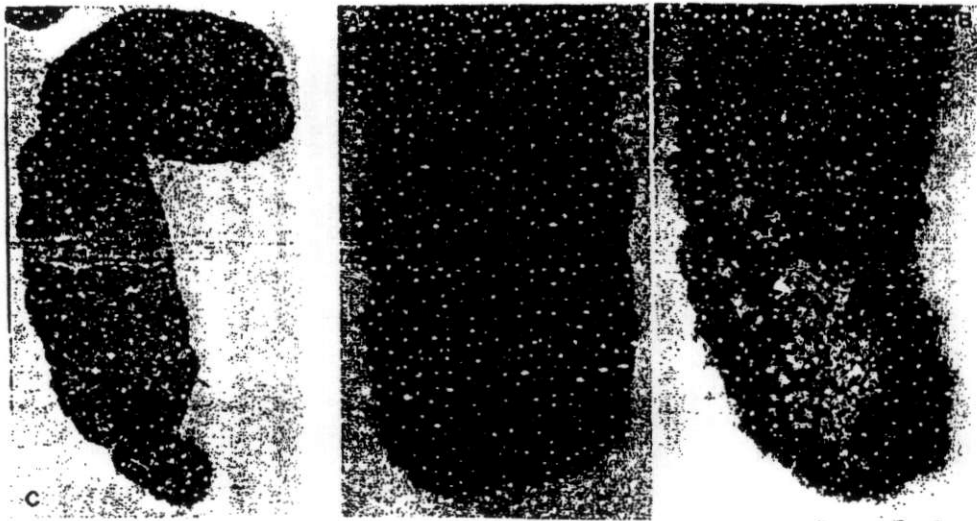
รูปที่ 6 ลักษณะฝ่าเท้าแบนราบ



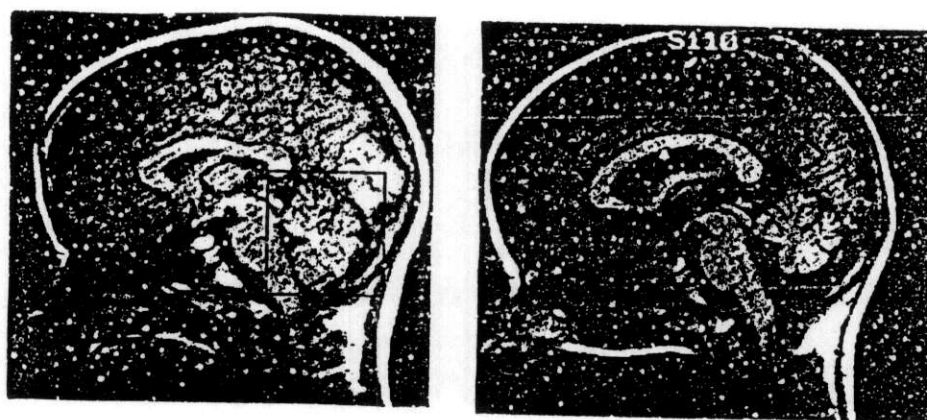
รูปที่ 7 ลูกศรแสดงส่วนแปรของโครโมโซมเอกซ์ในผู้ป่วย



รูปที่ 8 แผนภาพแสดงส่วนประาบริเวณปลายแขนยาวของโครโมโซม  
เอกซ์ซึ่งอยู่ระหว่างยีน xq27 และ xq28



รูปที่ 9 ส่วนประกอบของโครโมโซมเอกซ์แสดงด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน



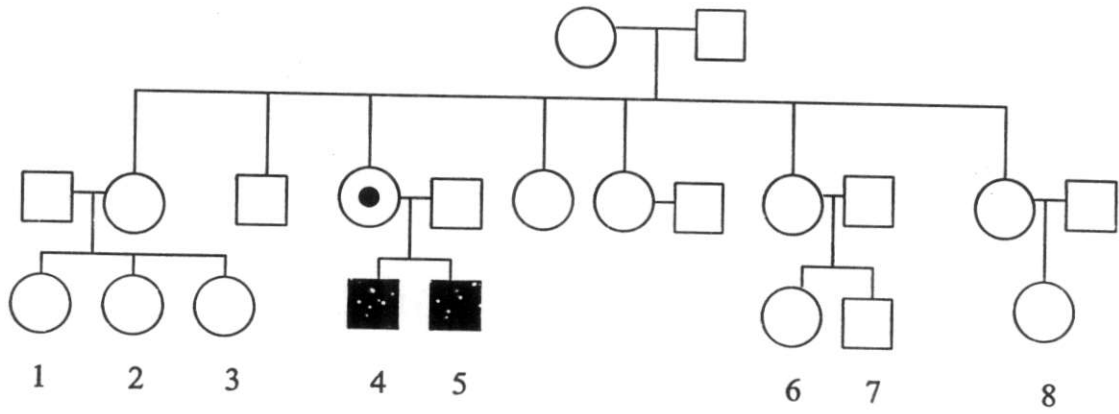
A

B

รูปที่ 10 ภาพจากการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) ลักษณะสมอง  
ส่วน cerebellum ที่ฝ่อในผู้ป่วย (B) เมื่อเทียบกับคนปกติ (A)



รูปที่ 1 แสดงพันธุประวัติ (pedigree) ของครอบครัวกลุ่มอาการโครโมโซม  
เอกซ์เปราะ



ผู้หญิงปกติ



ผู้หญิงเป็นพาหะ



ผู้ชายปกติ



ผู้ชายเป็นโรค

## บรรณานุกรม

1. Jinorose U, Vasiknanonte P, Limprasert P, Brown WT, Panich V. The frequency of fragile X syndrome among selected patients at Songklanagarind Hospital during 1991-1996, studied by cytogenetic and molecular methods. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997;28 (suppl 3):69-74.
2. Adesman AR. Fragile X syndrome. In Capute AJ, Accardo PJ. *Developmental disabilities in infancy and childhood volume II* Paul H Brookes Publishing Co., Baltimore, Maryland 1996;255-269.
3. Hagerman R. Fragile X syndrome. In: Parker S, Zuckerman B, Alpert J, ed. *Behavioral and Developmental Pediatrics* : Boston : Little Brown and Company, 1995:153-6.
4. นิขรา เรื่องคารกานนท์. ภาวะปัญญาอ่อน ใน: วันดี วราวิทย์, ประพุทธศิริบุญย์, สุรางค์ เขียมจรรยา (บรรณาธิการ). *ตำรากุมารเวชศาสตร์ เล่ม 3*. กรุงเทพฯ : ไซติสติก แพบลิชซิง, 2541:69-76.
5. Morton JE, Bunday S, Webb TP, MacDonald F, Rindl PM, Bullock S. Fragile X syndrome is less common than previously estimated. *J Med Genet* 1997;34:1-5 .
6. Blomquist HK, Gustavson KH, Holmgren G, Nordenson I, Sweins A. Fragile X chromosomes and X-linked mental retardation in severely retarded boys in a northern Swedish county. A prevalence study. *Clin Genet* 1982;21:209-14 .
7. สุรพล เกาะเวียนอุดม การตรวจหาค่าแห่งเปราะบนโครโมโซมเอกซ์ในคนปัญญาอ่อนเพศชาย วิทยานิพนธ์ บัณฑิตวิทยาลัย ภาควิชาพันธุศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2531.
8. Pang CP, Poon PM, Chen QL, Lai KL, Yin CH. Trinucleotide CGG repeat in the FMR 1 gene in Chinese mentally retarded patients. *Am J Med Genet* 1999;84:179-83.

9. Zhong N, Ju W, Xu W, Ye L, Shen Y. Frequency of the fragile X syndrome in Chinese mentally retarded populations is similar to that in Caucasians *Am J Med Genet* 1999;84:191-4.
10. Wasant P, Boonprakob W, Wattanaweeradej S, Kamonlsilp M, Jarurisutra K. Fragile X syndrome : case report and review of literature. *Siriraj Hosp Gaz* 1994;46:218-24.
11. นิขรา เรื่องคารกานนท์ , พรพรด ลิ้มประเสริฐ. กลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ วารสารคลินิก มิ.ย. 2541.
12. ชวลา เขียรชฌุ, กัลยา สุตะบุตร. ภาวะปัญญาอ่อน เอกสารกองโรงพยาบาลราชานุกุลกรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข พิมพ์ครั้งที่ 2 พ. ค. 2539.
13. King BH, State MW, Shah B, Davanzo P, Dykens E. Mental retardation : a review of the past 10 years. part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1656-1663.
14. Batshaw ML. Mental retardation *Ped Clin North Am* 1993;40:507-21.
15. Accardo PJ, Capute AJ. Mental retardation in Capute AJ, Accardo PJ. *Developmental Disabilities in Infancy and Childhood volume II* Paul H. Brookes Publishing Co., Baltimore, Maryland 1996;211-219.
16. Crocker AC, Nelson RP. Mental retardation. In Levine MD, Carey WB, Crocker AC. *Developmental Behavioral Pediatrics* WB Saunders, Philadelphia, 1999:551-9.
17. ขนิษฐา ตันติกุล. แบบทดสอบทางจิตวิทยาสำหรับเด็ก ใน : วันดี วราวิทย์, ประพุทธ ศิริปัญย์, สุรางค์ เขียมจรรยา (บรรณาธิการ). *ตำรากุมารเวชศาสตร์* เล่ม 3. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพดลิซซิ่ง, 2541:34-40.
18. Coulter D. Mental retardation : The diagnostic work up in Parker S *Behavioral Developmental Pediatrics* Little, Brown and Company USA 1995:207-210.
19. State MW, King BH, Dykens E. Mental retardation : a review of the past 10 years. part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1664-1671.

20. Kastner T, Walsh K. Mental retardation : Behavioral problems in Parker S Behavioral Developmental Pediatrics Little, Brown and Company USA 1995:203-206.
21. Holden J, Percy M, Allingham - Hawkins D, Brown WT. Eight international workshop on the fragile X syndrome and X-linked mental retardation. Am J Med Genet 1999;83:221-236.
22. Lubs H, Chiurazzi P, Arena J, Schwartz C, Tranebjaerg L, Neri G. XLMR Genes : Update 1998. Am J Med Genet 1999;83:237-247.
23. Lubs HA. A marker X chromosome. Am J Hum Genet 1969;21:231-44.
24. Mazurczak T, Bocian E, Milewski M. Frequency of Fra X syndrome among institutionalized mentally retarded males in Poland. Am J Med Genet 1996;64:184-6.
25. Limprasert P, Ruangdaraganon N, Sura T, Vasiknanonte P, Jinorose U. Molecular screening for fragile X syndrome in Thailand. Southeast Asian J Trop Med and Pub Health 1999;30 ( suppl 2 ): (in press).
26. Ruangdaraganon N, Limprasert P, Sombuntham T, Sura T, Sriwongpanich N, Kotchabhakdi N. Screening for fragile X syndrome at child development unit, Ramathibodi hospital : preliminary report.เสนอในที่ประชุมวิชาการนานาชาติปีพ.ศ.2541.
27. ทศวรรค์ วทันต์. โรคทางพันธุกรรม ใน : มนตรี คู่จินดา, วินัย สุวัฑฒิ, อรุณ วงษ์จิราภรณ์ (บรรณาธิการ). กุมารเวชศาสตร์ เล่ม 2 .กรุงเทพฯ:โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์, 2541:1101-93.
28. คงฤดี วัฒนศิริชัยกุล. เวชพันธุศาสตร์ ใน : วันดี วราวิทย์, ประพุทธ ศิริบุณย์, สุรางค์ เขียมจรรยา (บรรณาธิการ). ตำรากุมารเวชศาสตร์ เล่ม 1. กรุงเทพฯ:โฮลิตติก พับลิชชิ่ง, 2540:55-108.
29. Hagerman RJ. Chromosomal disorders. In Levine MD, Carey WB, Crocker AC. Developmental Behavioral Pediatrics WB Saunders, Philadelphia,1999:230-9.
30. Fragile site mental retardation-1 จาก [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
31. An atlas of clinical syndromes 2<sup>nd</sup> edition 1992, Wolfe publishing ltd ,London,England.

32. Simko A, Hornstein L, Soukup S, Bagamery N. Fragile X syndrome : recognition in young children. *Pediatrics* 1983;83:547-52.
33. Crabbes LS, Bensky AS, Kornman L. Prenatal diagnosis of fragile X syndrome by direct detection of the unstable DNA sequence. *NEJM* 1991 ; 325(24):1720-2.
34. Hecht F. Seizure disorders in the fragile X chromosome syndrome . *Am J Med Genet* 1991;38:509.
35. Kaufmann WE, Reiss AL. Molecular and cellular genetics of fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1999;88:11-24.
36. Roy B, Smedt M, Raes R. Fragile X trait in a large kindred : transmission also through normal males. *J Med Genet* 1983;20:286-9.
37. Johnson VP, Carpenter NJ, Skorey PA. Martin-Bell syndrome segregating in a large kindred with normal transmitting males : clinical cytogenetic and linkage study. *Am J Med Genet* 1991;38:275-82.
38. de Vries BB, Halley DJ, Oostra BA, Niermeijer MF. The fragile X syndrome. *J Med Genet* 1998;35:579-89.
39. American college of medical genetics Fragile X syndrome :Diagnostic and carrier testing *Am J Med Genet* 1994;53:380-1.
40. Sutherland GR, Baker E. The common fragile site in band 27 of the human X chromosome is not coincidence with the fragile X. *Clin Genet* 1990;37:167-72.
41. Howard-Peebles PN, Maddalena A, Spence WC, Levinson G, Fallon L, Bick DP, Black SH, Schulman JD. Fragile X screening: What is the real issue? *Am J Med Genet* 1994;53:382.
42. Hagerman RJ, Amiri K, Cronister A. Fragile X checklist. *Am J Med Genet* 1991;38:283-7.
43. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC et al. Evaluation of mental retardation : recommendations of a consensus conference : American college of medical genetics. *Am J Med Genet* 1997;72:468-77.

44. Jenkins EC, Wen GY, Kim KS, Zhong N. Prenatal fragile X detection using cytoplasmic and nuclear specific monoclonal antibodies. *Am J Med Genet* 1999;83:342-6.
45. Jenkins EC, Krawozun MS, Stark-Houck SL. Improved prenatal detection of fra (x) (q27.3) :methods for prevention of false negative in chorionic villus and amniotic fluid cell cultures. *Am J Med Genet* 1991;38:447-52.
46. Sutherland GR, Gedeon A, Kornman L. Prenatal diagnosis of fragile X syndrome by direct detection of the unstable DNA sequence. *NEJM*1991;325(24):1720-2.
47. Brown WT, Jenkins EC, Friedman E, Brooks J, Cohen IL. Folic acid therapy in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1984;17:289-97.
48. Lejeune J. Is the fragile X syndrome amenable to treatment ? *Lancet* 1982;January 30.

ใบส่งตรวจ Fragile X syndrome (วิจัย)

หน่วยพัฒนาการเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ชื่อผู้ป่วย(ต.จ.):.....นามสกุล.....  
 H.N..... วันเกิด.....อายุ.....ปี.....เดือน.....  
 ชื่อแพทย์ผู้ส่ง.....  
 โรงพยาบาล.....วันที่.....  
 Head circumference.....cm. Body weight.....kg. Height.....cm.

ข้อประเมิน	คะแนน			คะแนนผู้ป่วย
	0	1	2	
1. (A) Mental retardation ตอบ (B) เมื่อไม่มีผล IQ (B) Developmental delay	IQ>89 None	IQ 70-89 Speech only	IQ < 70 Speech + any	
2. Family History*	None	Un-identified	x-linked	
3. Narrow and long face	None	Boderline	Present	
4. Prominent and large ears	None	Either	Both	
5. Attention deficit/Hyperactivity	None	Either	Both	
6. Autistic like behavior	None	1 behavior	> 1 behavior	
7. Macroorchidism(.....ml)	None	Borderline	Present	
			รวมคะแนน	

\* Larning difficulty or Mental retardation

ลักษณะที่พบร่วม(X) ถ้าพบ ( ) 1. High arched palate ( ) 2. Hypertelorism ( ) 3. Hyperextensible joint ( ) 4. simian crease ( ) 5. flat feet 6. อื่น ๆ.....

พันธุประวัติ (อย่างน้อย 3 รุ่น) เขียนด้านหลังกระดาษ

ตารางแสดงขนาดอัณฑะที่เกินปกติ (95% ของประชากร) เทียบตามอายุ โดยเทียบกับ orchidometer

อายุ (ปี)	0-8	9-10	11	12	13	14	15	16	17	18
ขนาด (ml)	2	3	6	9	12	15	17	19	21	22

ตารางแสดงความยาวใบหูที่เกินปกติ (95% ของประชากร) เทียบตามอายุ

อายุ (ปี)	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18
ความยาว (Cm)	5.4	5.7	6.0	6.2	6.3	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9

ใบรับทราบการตรวจเลือด

ข้าพเจ้า (นาย, นางสาว, นาง).....ผู้ปกครองของ  
(คช., ดญ.).....ได้รับทราบโครงการ “การ  
ตรวจกรองหาผู้ป่วยปัญญาอ่อนที่มีจุดเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์โดยใช้แบบประเมินอย่างง่าย  
ร่วมกับการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์” ดังนี้

โรคปัญญาอ่อนที่มีจุดเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ เป็นโรคปัญญาอ่อนที่พบได้บ่อยที่สุด  
สามารถวินิจฉัยได้ด้วยการตรวจสอบสารพันธุกรรมในเลือด ขั้นตอนนี้เป็นส่วนหนึ่งของการวินิจฉัย  
หาสาเหตุของโรค เมื่อพบความผิดปกติจะสามารถให้คำแนะนำที่ถูกต้อง รวมทั้งป้องกันการ  
เกิดโรคซ้ำ ผู้วิจัยต้องการเก็บข้อมูลประวัติ, ลักษณะทางคลินิก และเจาะเลือดจากเส้นเลือดดำ  
ประมาณ 3-5 มิลลิลิตรซึ่งเป็นการเจาะเลือดแบบปกติทั่วไป เพื่อเป็นแนวทางในการตรวจ  
กรองโรคต่อไปในอนาคต

ข้าพเจ้าเข้าใจคำอธิบายข้างต้นและยินยอมรับการตรวจเลือดตามโครงการดังกล่าว

ลงชื่อ.....

( )

ผู้ปกครอง

ลงชื่อ.....

( )

แพทย์ผู้ตรวจ

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....



Medical Genetics and Molecular Medicine, Department of Medicine  
Ramathibodi Hospital 201-1374, 201-1391

ต่ง  
ห้อง Lab DNA ภาควิชา  
อายุรศาสตร์ ชั้น 8 โทร. 201-1715

แบบฟอร์มส่งตรวจ DNA analysis

ชื่อผู้ป่วย..... HN..... วันที่.....

Specimen

- Peripheral blood  
(ใช้ EDTA + เลือด 3 C.C.)
- Fluid เช่น amniotic fluid, pus, effusion, discharge ใช้ EDTA จาก  
หลอด CBC (EDTA 1 หลอดใช้กับ fluid 3 C.C.)
- Chorionic villi ใต้นิ้ว sterilized ที่มี EDTA จากหลอด CBC หรือ  
ใต้น้ำกั้น

Diagnosis/ Impression

Prominent clinical findings:

Family history & Pedegree

- - Female  
□ - Male  
● - affected female  
■ - affected male

Report

Technique

- PCR  
 RFLP  
 อื่นๆ

## DNA Diagnosis

### การเก็บ Specimens

- Specimens ที่เป็นเลือดและ pus สามารถเก็บไว้ในตู้เย็นธรรมดาที่ 4°C ได้ 48 ชม. ถ้าหากเก็บนานกว่านั้นให้เก็บไว้ใน freezer จนถึงวันส่งตรวจ.
- Specimens ที่เป็น Tissue หรือ fluid เก็บไว้ในตู้เย็นธรรมดาที่ 4°C ได้ 48 ชม. ถ้าเกินกว่านั้นให้เก็บไว้ใน freezer

### ข้อแนะนำ

ส่ง Specimen ได้เร็วที่สุด จะเป็นผลดีต่อการแยก DNA

## ประวัติผู้วิจัย

1. ชื่อ-นามสกุล (ภาษาไทย) นางนพวรรณ ศรีวงศ์พานิช  
(ภาษาอังกฤษ) Noppawan Sriwongpanich
2. วัน เดือน ปีเกิด 20 สิงหาคม 2508
3. ตำแหน่งปัจจุบัน นายแพทย์ 5 กลุ่มงานการแพทย์
4. ที่อยู่ (ที่ทำงาน) โรงพยาบาลราชานุกูล 4734 ถ. ดินแดง  
แขวงดินแดง เขตดินแดง  
กรุงเทพฯ 10400
5. ประวัติการศึกษาและการทำงาน
  - ระดับอุดมศึกษา - ปริญญาตรีสาขาแพทยศาสตรบัณฑิต  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
มหาวิทยาลัยมหิดล ปีที่จบ พ.ศ. 2532
  - ระดับหลังปริญญา - อนุมัติบัตรผู้เชี่ยวชาญกุมารเวชศาสตร์ จากแพทยสภา  
ปีที่จบ พ.ศ.2539  
(ฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านจากภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี)
  - ประกาศนียบัตรสาขาพัฒนาการเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ปีที่จบ พ.ศ. 2541

## ประวัติผู้วิจัยร่วม

1. ชื่อ-นามสกุล (ภาษาไทย) นายพรพรต ลิมประเสริฐ  
(ภาษาอังกฤษ) Pornprot Limprasert
2. วัน เดือน ปีเกิด 29 สิงหาคม 2509
3. ตำแหน่งปัจจุบัน อาจารย์ภาควิชาพยาธิวิทยา
4. ที่อยู่ (ที่ทำงาน) คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์  
อ. หาดใหญ่ จ. สงขลา
5. ประวัติการศึกษาและการทำงาน
  - ระดับอุดมศึกษา - ปริญญาตรีสาขาแพทยศาสตรบัณฑิต  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์  
ปีที่จบ พ.ศ. 2534
  - ระดับหลังปริญญา - Ph.D. (Human Genetics)  
Louisiana State University Medical Center , USA  
ปีที่จบ พ.ศ. 2538
  - Diplomate of the American Board of Medical Genetics  
(Clinical Molecular Genetics)  
University of Washington, Medical School , USA  
ปีที่จบ พ.ศ. 2545

## ประวัติผู้วิจัยรวม

1. ชื่อ-นามสกุล (ภาษาไทย) นายรัชชชัย สุระ  
(ภาษาอังกฤษ) Tanyachai Sura
2. วัน เดือน ปีเกิด 2 ธันวาคม 2499
3. ตำแหน่งปัจจุบัน รองศาสตราจารย์ภาควิชาอายุรศาสตร์
4. ที่อยู่ (ที่ทำงาน) คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
กรุงเทพฯ
5. ประวัติการศึกษาและการทำงาน
  - ระดับอุดมศึกษา - ปริญญาตรีสาขาแพทยศาสตร์บัณฑิต
  
  - ระดับหลังปริญญา - วุฒิบัตรผู้เชี่ยวชาญอายุรศาสตร์ จากแพทยสภา  
ปีที่ยจบ พ.ศ.2530  
(ฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านจากภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี)  
- Certificate in medical genetics and molecular medicine,  
Oxford University, Oxford. ปีที่ยจบ พ.ศ. 2533  
- MRCP (London) ปีที่ยจบ พ.ศ. 2535

## ประวัติผู้วิจัยร่วม

1. ชื่อ-นามสกุล (ภาษาไทย) นางสาวนิชรา เรืองคารกานนท์  
(ภาษาอังกฤษ) Nichara Ruangdaraganon
2. วัน เดือน ปีเกิด 4 สิงหาคม 2504
3. ตำแหน่งปัจจุบัน ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
4. ที่อยู่ (ที่ทำงาน) คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
กรุงเทพฯ
5. ประวัติการศึกษาและการทำงาน
  - ระดับอุดมศึกษา - ปริญญาตรีสาขาแพทยศาสตร์บัณฑิต  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี  
มหาวิทยาลัยมหิดล  
ปีที่จบ พ. ศ. 2528
  - ระดับหลังปริญญา - อนุมัติบัตรผู้เชี่ยวชาญกุมารเวชศาสตร์ จากแพทยสภา  
ปีที่จบ พ.ศ.2534  
(ฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านจากภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี)
  - ประกาศนียบัตรสาขาพัฒนาการเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ปีที่จบ พ.ศ. 2536
  - ประกาศนียบัตร Developmental- Behavioral Pediatrics  
Children's Hospital Boston, USA ปีที่จบ พ.ศ. 2539



ประวัติผู้วิจัยร่วม

- |   |  |
|---|--|
| 1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย)<br>(ภาษาอังกฤษ)     | นางสาววารุณี เมฆอริยะ<br>Varunee Mekareeya   |
| 2. วัน เดือน ปีเกิด                             | 1 กุมภาพันธ์ 2498  |
| 3. ตำแหน่งปัจจุบัน                              | นายแพทย์ 8 กลุ่มงานการแพทย์  |
| 4. ที่อยู่(ที่ทำงาน)                            | โรงพยาบาลราชานุกุล 4737 ถ.ดินแดง<br>แขวงดินแดง เขตดินแดง<br>กรุงเทพฯ 10400   |
| 5. ประวัติการศึกษาและการทำงาน<br>ระดับอุดมศึกษา | - ปริญญาตรีสาขาแพทยศาสตรบัณฑิต<br>คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี<br>มหาวิทยาลัยมหิดล ปีที่จบพ.ศ. 2522                     |
| ระดับหลังปริญญา                                 | - วุฒิปดฺรผู้เชี่ยวชาญจิตเวชศาสตร์ จากแพทยสภา<br>ปีที่จบพ.ศ. 2528<br>(ฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านจากโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าพระยา) |



