

บทคัดย่อ

ลักษณะทางคลินิก ภาวะแทรกซ้อน และพันธุกรรมของผู้ป่วยเด็กไทยที่เป็น Achondroplasia และ Hypochondroplasia

บทนำ Achondroplasia และ Hypochondroplasia เป็นโรคกระดูกพันธุกรรมที่พบได้บ่อย ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่นบนอโตโซม และเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *FGFR3* ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของทั้งสองโรคนี้คือ ตัวเตี้ยชนิดแขนขาสั้น ศีรษะโต และมีลักษณะใบหน้าจำเพาะ ภาวะแทรกซ้อนพบได้ในระบบกระดูก หูชั้นกลาง การหายใจ และระบบประสาท ซึ่งบางครั้งอาจรุนแรงจนทำให้เกิดการเสียชีวิตหรือความพิการ ในต่างประเทศมีแนวทางการดูแลสุขภาพและติดตาม ตั้งแต่แรกเกิดไปจนถึงวัยผู้ใหญ่เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์ เนื่องจากในประเทศไทยข้อมูลเกี่ยวกับทั้งสองโรคนี้ยังมีน้อย โดยเฉพาะอัตราการเกิด ภาวะแทรกซ้อน การรักษาที่ได้รับ และลักษณะการกลายพันธุ์ นอกจากนี้ยังไม่มีแนวทางการดูแลรักษาแบบสหสาขาสำหรับผู้ป่วยไทย ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาวิจัยผู้ป่วยสองโรคนี้ในโรงพยาบาลศิริราชเพื่อรวบรวมและแสดงลักษณะทางคลินิก ภาวะแทรกซ้อน และพันธุกรรมในผู้ป่วยเด็กไทย

วิธีดำเนินการวิจัย การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบวิจัยย้อนหลัง โดยผู้วิจัยได้ค้นหาผู้ป่วย Achondroplasia และ Hypochondroplasia ที่มารับการติดตามที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราชตั้งแต่ มกราคม 2551 จนถึงธันวาคม 2561 จากระหัส ICD10 หลังจากนั้นจึงคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยด้วยผลการตรวจยีน *FGFR3* หรือลักษณะภาพรังสีของกระดูก เพื่อเก็บข้อมูลจากการทบทวนแฟ้มหน่วยพันธุศาสตร์และเวชระเบียนของโรงพยาบาลศิริราช ข้อมูลที่เก็บประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ลักษณะทางคลินิก ภาวะแทรกซ้อน การดูแลรักษาที่ได้รับ และลักษณะการกลายพันธุ์ ข้อมูลที่ได้จะนำมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยโปรแกรม SPSS

ผลการวิจัย จากผู้ป่วยที่ค้นหาจากรหัส ICD10 และเข้าเกณฑ์การวิจัยจำนวน 63 คน มีที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยทั้งหมด 46 คน เป็น Achondroplasia 38 คน และ Hypochondroplasia 8 คน โดยผู้ป่วย Achondroplasia มักจะถูกส่งตัวมาพบแพทย์พันธุศาสตร์ที่อายุน้อยกว่า Hypochondroplasia โดยส่วนใหญ่มาที่อายุน้อยกว่า 12 เดือน ลักษณะทางคลินิกที่พบบ่อยที่สุดของทั้งสองโรคคือตัวเตี้ยผิดสัดส่วน ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดใน Achondroplasia คือหูชั้นกลางอักเสบ (42%) ซึ่งนำไปสู่หัตถการที่ผู้ป่วยได้รับบ่อยที่สุดคือใส่ pressure equalizing tube (16%) ส่วนภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทได้แก่ hydrocephalus ที่ต้องผ่าตัดใส่ shunt หรือ cervicomedullary compression พบน้อยและมีอัตราต่ำกว่าการศึกษาในต่างประเทศ ส่วนผู้ป่วย Hypochondroplasia พบภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า Achondroplasia และไม่พบภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท ผู้ป่วย Achondroplasia ที่ได้ตรวจยีน *FGFR3* พบการกลายพันธุ์ c.1138G>A ทุกคน ส่วนผู้ป่วย Hypochondroplasia มีการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยคือ c.1620C>A และ c.1620C>G ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยจากการศึกษาในต่างประเทศเช่นเดียวกัน ดังนั้นลักษณะการกลายพันธุ์ของยีน *FGFR3* จะช่วยแยกสองโรคนี้ออกจากกันได้

สรุป การศึกษานี้เป็นการศึกษา Achondroplasia และ Hypochondroplasia ที่มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดในประเทศไทย ผลการศึกษานี้จะช่วยกำหนดแนวทางการวินิจฉัยดูแลรักษาผู้ป่วยคือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกของสองโรคนี้ควรได้รับการยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *FGFR3* ผู้ป่วย Achondroplasia ควรได้รับการตรวจหูโดยแพทย์เฉพาะทาง และอาจพบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงของระบบประสาทจึงควรได้รับการติดตามอาการแสดงที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อนนี้ใกล้ชิดโดยเฉพาะใน 1 ปีแรก

คำสำคัญ “Achondroplasia, Hypochondroplasia, *FGFR3*, ลักษณะทางคลินิก”

Abstract

CLINICAL FEATURES, COMPLICATIONS, AND GENETICS OF THAI PEDIATRIC PATIENTS WITH ACHONDROPLASIA AND HYPOCHONDROPLASIA

Introduction: Achondroplasia and Hypochondroplasia are common skeletal dysplasias caused by *FGFR3* mutations. Clinical characteristics are short-limbed dwarfism, and peculiar craniofacial appearance. Complications are found in several systems, and can result in death or disability. In other countries, the health supervision guideline for these disorders was established to prevent complications from infancy to adulthood.

Objectives: In Thailand, patients' data of Achondroplasia and Hypochondroplasia are scarce. Thus the objective of this study is to characterize clinical features, complications, and genetics of Thai patients with these conditions.

Methods: This retrospective study was done by recruiting patients who followed in Department of Pediatrics, Siriraj Hospital during 2008-2018 from ICD10 codes. Only patients whose diagnoses were confirmed by *FGFR3* mutation analysis or bone radiographs were selected for medical chart review.

Results: From sixty-three recruited patients, only 38 and 8 individuals were confirmed with Achondroplasia and Hypochondroplasia respectively. Patients with Achondroplasia were referred to clinical geneticists at earlier ages than those with Hypochondroplasia, and mostly before 12 months of age. Most common feature and complication are disproportionate short stature and otitis media respectively. The

latter resulted in pressure equalizing tube insertions. Nervous system complications including hydrocephalus or cervicomedullary compression are rare. Complications are less frequently found in Hypochondroplasia. All Achondroplasia patients had heterozygous c.1138G>A mutation, and common mutations in Hypochondroplasia patients were c.1620C>A and c.1620C>G.

Conclusion: Our study characterizes the largest number of Thai patients with Achondroplasia and Hypochondroplasia. Its data will contribute to a future Thai guideline for management of these rare diseases.

Keywords: “Achondroplasia, Hypochondroplasia, *FGFR3*, clinical features”

