

# การศึกษาลักษณะทางคลินิกและพันธุกรรมของผู้ป่วยเด็กไทยที่เป็นโรค กล้ามเนื้อเสื่อมพันธุกรรมดูเชน

นางสาว สิริกุล ทุนเทพย์

บทคัดย่อ

โรคกล้ามเนื้อเสื่อมพันธุกรรมดูเชน (Duchenne muscular dystrophy, DMD) เป็นโรคกล้ามเนื้อเสื่อมที่มีสาเหตุจากพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุดในทุกเชื้อชาติ พบได้หนึ่งในสามพันห้าร้อยรายของทารกแรกเกิดเพศชาย โดยมีอาการของกล้ามเนื้อเสื่อมอย่างช้าๆ โดยเกิดจากการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีน DMD บนโครโมโซมเอ็กซ์ การกลายพันธุ์อาจเป็นการขาดหายไป (deletion) การเพิ่มจำนวน (duplication) หรือเกิดจากการกลายพันธุ์ชนิดอื่น ทำให้ไม่สามารถสร้างโปรตีน dystrophin หรือมีการสร้างโปรตีน dystrophin ที่ผิดปกติไปสู่การอักเสบและตายของเซลล์กล้ามเนื้อ การวินิจฉัย DMD อาศัยข้อมูลจากอาการ อาการแสดง ผล serum creatine phosphokinase (CPK) และยืนยันด้วยผลการตรวจหาพันธุกรรม และ/หรือผลการตรวจชิ้นกล้ามเนื้อ (muscle biopsy)

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกและการกลายพันธุ์ในผู้ป่วย DMD ที่มารับการตรวจที่คลินิกพันธุกรรม ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

**วิธีการศึกษา** เป็นการศึกษาย้อนหลังที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์โรงพยาบาลศิริราช โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มารับบริการที่คลินิกพันธุศาสตร์ ตั้งแต่ปี พ.ศ.2540-2551 จำนวน 27 ราย ทั้งหมดเป็นผู้ป่วยเด็กที่กุมารแพทย์เฉพาะทางด้านพันธุศาสตร์วินิจฉัยว่าเป็น DMD จากอาการ อาการแสดงของโรค ผลทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นและยืนยันด้วยการตรวจทางพันธุกรรมด้วยวิธี multiplex polymerase chain reaction (mPCR) หรือ multiplex ligation-probe amplification (MLPA) และ/หรือการตรวจชิ้นกล้ามเนื้อ

**ผลการศึกษา** พบว่า อายุเฉลี่ยของบิดา  $30.1 \pm 9.4$  ปี อายุเฉลี่ยของมารดา  $27.4 \pm 11.4$  ปี มีประวัติครอบครัว 12 คน (44.4%) อาการนำมาด้วยท่าเดินผิดปกติ 18 คน (66.7%), พัฒนาการช้าด้านกล้ามเนื้อ 4 คน (14.8%) เริ่มเดินได้ช้า 4 คน (14.8%) และปัญหาทางการเรียน 1 คน (3.7%) อายุเฉลี่ยที่เริ่มเดินได้  $21.3 \pm 1.4$  เดือน อายุเฉลี่ยที่ได้รับการวินิจฉัย  $7.3 \pm 4.6$  ปี อายุเฉลี่ยที่เริ่มมีกล้ามเนื้ออ่อนแรง  $4.9 \pm 3.9$  ปี อายุเฉลี่ยที่ต้องนั่งรถเข็น  $9.3 \pm 2.5$  ปี ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจ 2/16 คน (12.5%) IQ เฉลี่ย  $70.3 \pm 36$  ค่า median serum CPK ของผู้ป่วย 11,704 IU/L ค่า median serum CPK ของมารดา 92 IU/L ผลการตรวจประเมินสัญญาณไฟฟ้าของกล้ามเนื้อ (EMG) พบว่ามีความผิดปกติแบบ myopathic ทั้งหมด 7 คนที่ได้รับการตรวจ ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยวิธี multiplex PCR มีทั้งหมด 18 คน พบ DMD exon deletion 6 คน (33.3%) ผู้ป่วยที่ไม่พบ deletion จาก multiplex PCR จำนวน 12 คน ได้นำกลับมาทำ MLPA จำนวน 6 คน ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยวิธี MLPA มีทั้งหมด 15 คน พบ DMD exon deletion 6 คน (40%) exon duplication 4 คน (26.7%) และผู้ที่ตรวจ multiplex PCR และ MLPA แล้ว ไม่พบความผิดปกติได้รับการตรวจชิ้นกล้ามเนื้อทั้งหมด 11 คน ทุกรายพบว่าผลกล้ามเนื้อ negative staining for dystrophin (100%) ดังนั้นจากการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยเด็กไทยมี DMD exon deletion 12/27 คน (44.4%) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศไทยและฮ่องกงที่ผ่านมา แต่น้อยกว่าผู้ป่วย DMD ในประเทศทางตะวันตกซึ่งพบประมาณ 60% และพบ exon duplication 4 คน (14.8%) ซึ่งมากกว่าในการศึกษาอื่นที่พบประมาณ 10%

**บทสรุป** จากการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการตรวจทางพันธุกรรมสามารถช่วยวินิจฉัย DMD ในผู้ป่วยไทยประมาณ 60% ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ต้องได้รับการตรวจชิ้นกล้ามเนื้อซึ่งต้องทำให้ผู้ป่วยต้องเสี่ยงต่อการผ่าตัดและดมยาสลบ นอกจากนี้การตรวจทางพันธุกรรมยังช่วยในการวินิจฉัยมารดาที่เป็นพาหะและวินิจฉัยก่อนคลอดในครรภ์ถัดไป

# CLINICAL AND GENETIC FINDINGS IN THAI CHILDREN WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

MISS SIRIKOON THUNTHEP

## Abstract

**Background:** Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common inherited neuromuscular disorder in childhood affecting 1 in 3,500 males with little ethnic variation. The patients usually present with slowly progressive muscle degeneration leading to early death. DMD is caused by mutations of the *DMD* gene on chromosome X. Mutations comprise of exon deletions, duplications, and point mutations leading to a loss or abnormalities of dystrophin protein which attribute to inflammation of myocytes and finally cell death. Diagnosis of DMD is based on clinical findings, serum creatine phosphokinase (CPK), and confirmation by gene analysis or muscle biopsy.

**Objectives:** To study clinical features and mutations in patients with DMD at the Genetics Clinic, Department of Pediatrics, Siriraj Hospital.

**Methods:** We retrospectively reviewed medical records of twenty-seven DMD patients who had been diagnosed at the Genetics Clinic between 1997 and 2008. They were diagnosed with DMD by clinical findings, serum CPK, and then confirmed by multiplex polymerase chain reaction (mPCR), multiplex ligation-probe amplification (MLPA), or muscle biopsy. The studied informations include the followings: clinical presentations, age of onset, family history, cardiac involvement in patients older than 10 years, serum CPK levels of the patients and of their mothers, results of electromyography, and results of gene analysis or muscle biopsy.

**Results:** The mean age of fathers is  $30.1 \pm 9.4$  years, and the mean age of mothers is  $27.4 \pm 11.4$  years. The family history revealed affected family members in 12 patients (44.4%). The most common presentation is gait problem (66.7%), followed by general motor delays (14.8%), delay in walking (14.8%), and learning difficulty (3.7%). The mean age of starting to walk is  $21.3 \pm 1.4$  months. The mean onset age of muscle weakness is  $4.9 \pm 3.9$  years. The mean age of diagnosis is  $7.3 \pm 4.6$  years. The mean age of wheel-chair bound is  $9.3 \pm 2.5$  years. There is cardiac involvement in 2/16 patients (12.5%). The mean IQ is  $70.3 \pm 36$ . The median serum CPK in patients is 11,704 IU/L, and that in their mothers is 92 IU/L. All 9 patients who underwent electromyography revealed myopathic findings. We found *DMD* exon deletions in 6 out of 18 patients who were tested with mPCR. We found *DMD* exon deletions and duplications in 6 and 4 out of 15 patients respectively who were tested with MLPA. All patients, who were negative for *DMD* mutation analysis, had negative staining for dystrophin in muscle biopsy. Overall, twelve patients (44.4%) had *DMD* exon deletions, whereas at least four patients (14.8%) had *DMD* exon duplications. In comparison with other studies, the percentage of Thai patients with exon deletions is comparable to DMD patients in Hong Kong but less than those of western countries (approximately 60%). However, the percentage of Thai patients with exon duplications is higher than those of other countries (approximately 10%).

**Conclusion:** *DMD* gene analysis by mPCR and MLPA can diagnose 44% and 59% of DMD patients in Thai population respectively. The genetic tests will obviate an invasive muscle biopsy, and enable a prenatal diagnosis for subsequent pregnancy.

