



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์
ศิริราชพยาบาล

ส่วนที่ 7



โรคหัวใจ พิการแต่กำเนิด

ชนิดวิกฤตในการก่อกำเนิดและเด็กเล็ก

โรคที่พบบ่อย

บทที่ 38

ส่วนที่

7

โรคที่พบร่วม
(associated disorders)

โรคพันธุกรรมที่พบบ่อยร่วมกับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

Common Genetic Disorders associated with Congenital Heart Disease

- บทนำ
- สาเหตุของโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด
- ตัวอย่างโรคทางพันธุกรรมที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดร่วม
 - กลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome)
 - กลุ่มอาการ Trisomy 13 (Patau syndrome หรือ trisomy D syndrome)
 - กลุ่มอาการ Trisomy 18 (Edward syndrome หรือ trisomy E syndrome)
 - กลุ่มอาการเทอร์เนอร์ (Turner syndrome)
 - 22q11.2 deletion syndrome
 - Williams syndrome (WS)
 - Oculo-Auriculo-Vertebral spectrum (OAVS)
- สรุป
- เอกสารอ้างอิง

บทนำ

ความพิการแต่กำเนิด (birth defects) พบได้ร้อยละ 2-4 ของทารกเกิดมีชีพ⁽¹⁾ และเป็นสาเหตุสำคัญของการแท้งและการเสียชีวิตในทารก รวมถึงทุพพลภาพในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี⁽²⁾ ความพิการแต่กำเนิดที่พบบ่อย ได้แก่ โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease, CHD) ความผิดปกติของกล้ามเนื้อโครงสร้างและแขนขา (musculoskeletal system) ภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ (cleft lip and palate) และภาวะหลอดประสาทไม่ปิด (neural tube defects) โดย CHD ถือเป็นความพิการแต่กำเนิดที่พบบ่อยที่สุด อุบัติการณ์ประมาณ 6-10 รายใน 1,000 รายของทารกเกิดมีชีพ หรือคิดเป็นร้อยละ 0.6-1 ของทารกเกิดมีชีพ

ผู้ป่วย CHD อาจมี CHD เพียงอย่างเดียว (isolated CHD) หรืออาจมีความผิดปกติของระบบอื่นในร่างกายร่วมด้วยได้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นโรคพันธุกรรม ผู้ป่วยที่เป็นโรคพันธุกรรมและมี CHD ร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและผลข้างเคียงจากตัวโรคที่รุนแรงมากกว่าผู้ป่วยที่เป็น isolated CHD การให้การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องรวดเร็วตั้งแต่ต้นในผู้ป่วย CHD ที่มีสาเหตุจากโรคพันธุกรรม มีความสำคัญต่อการวางแผนการรักษาด้านหัวใจและความผิดปกติร่วมในระบบอื่น ๆ การติดตามการรักษาในระยะยาว รวมถึงสามารถให้คำแนะนำความเสี่ยงในการเกิดซ้ำในบุตรคนถัดไปและการวางแผนครอบครัวต่อไป⁽³⁾

สาเหตุของโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

1. สาเหตุที่เกิดจากความผิดปกติของพันธุกรรม

แบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้ ดังนี้

1.1 ความผิดปกติของโครโมโซม (chromosomal disorder) เช่น Down syndrome, Turner syndrome, Trisomy 13

1.2 ความผิดปกติของยีนเดี่ยว (single gene disorder หรือ Mendelian inheritance disorder) เช่น Noonan syndrome, Kabuki syndrome, Holt-Oram syndrome, Marfan syndrome

1.3 ความผิดปกติที่เกิดจากหลายปัจจัย (multifactorial disorder) คือ ปัจจัยพันธุกรรมที่ยีนหลายยีนกระทำร่วมกันกับสิ่งแวดล้อม ซึ่งอาจเป็นอาหารหรือระดับสารบางอย่างในเลือดมารดา ไม่เพียงพอขณะตั้งครรภ์ ลักษณะเด่นของกลุ่มนี้คือ ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดจะมีความพิการแต่กำเนิดเพียงอย่างเดียวในร่างกาย

1.4 กลุ่มอื่น ๆ เช่น microdeletion syndrome, imprinting disorder, mitochondrial disorder โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงกลุ่ม microdeletion syndrome เป็นหลัก ได้แก่ 22q11.2 deletion syndrome และ Williams syndrome

การเลือกส่งตรวจทางพันธุกรรมแบบใดนั้นขึ้นกับสาเหตุที่สงสัย ถ้าสงสัยความผิดปกติของโครโมโซมให้ส่งตรวจ chromosome study ถ้าสงสัยความผิดปกติของยีนเดียวให้ส่งตรวจ molecular study ของยีนก่อโรคนั้น ๆ ถ้าสงสัยกลุ่ม microdeletion syndrome ให้ส่งตรวจพันธุกรรมด้วยเทคนิคพิเศษ เช่น Fluorescent in situ Hybridization (FISH) study, Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) test หรือ Chromosome microarray (CMA)

กุมารแพทย์ควรมีความรู้และให้การวินิจฉัยโรคพันธุกรรมที่พบบ่อยในทารกแรกเกิดและเด็กเล็กที่มี CHD ร่วมด้วยได้ การวินิจฉัยโรคพันธุกรรมที่รวดเร็วถูกต้องนั้นอาศัยการจดจำลักษณะจำเพาะของโรคพันธุกรรมนั้น ๆ (pattern recognition) การซักประวัติและการตรวจร่างกายที่ละเอียดเพื่อนำไปสู่การส่งตรวจทางพันธุกรรมที่เหมาะสมจนได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องและวางแผนการรักษาต่อไป โรคพันธุกรรมที่พบบ่อยและมี CHD ร่วมด้วยที่ควรรู้จักและควรให้การวินิจฉัยได้รวดเร็วตั้งแต่ในวัยทารกแรกเกิดและเด็กเล็ก เช่น Down syndrome, Turner syndrome, Trisomy 13, Trisomy 18, Noonan syndrome, CHARGE syndrome, 22q11.2 deletion syndrome, Williams syndrome, VACTERL association และ Oculo-Auriculo-Vertebral spectrum (OAVS) เป็นต้น รายละเอียดของโรคหัวใจและอุบัติการณ์ของโรคพันธุกรรมในทารกแรกเกิดและเด็กเล็กที่สำคัญแสดงในตารางที่ 1⁽³⁻¹⁴⁾

ตารางที่ 1 โรคพันธุกรรมที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดเป็นความผิดปกติร่วมและสามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่วัยทารกแรกเกิดและเด็กเล็ก

โรคพันธุกรรม	สาเหตุ	อุบัติการณ์ในทารกเกิดมีชีพ	โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด	ร้อยละที่มี CHD
Down syndrome	Chromosomal disorder (Trisomy 21)	1:660–1:1,000	ASD, VSD, AVSD, TOF	40-50
Trisomy 13	Chromosomal disorder (Trisomy 13)	1:5,000–1:10,000	ASD, VSD, DORV, HLHS, TGA, AVSD, TAPVR	80-90
Trisomy 18	Chromosomal disorder (Trisomy 18)	1:3,000–1:8,000	VSD, ASD, DORV, TOF, CoA, HLHS	90-95
Turner syndrome	Chromosomal disorder (Monosomy X)	1:2,000–1:2,500 ของทารกเพศหญิง	CoA, BAV, AS, HLHS, PAPVR	25-45

ตารางที่ 1 โรคพันธุกรรมที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดเป็นความผิดปกติร่วมและสามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่วัยทารกแรกเกิดและเด็กเล็ก (ต่อ)

โรคพันธุกรรม	สาเหตุ	อุบัติการณ์ในทารกเกิดมีชีพ	โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด	ร้อยละที่มี CHD
22q11.2 deletion syndrome	Microdeletion disorder (22q11.2)	1:3,000–1:4,000	IAA (B), VSD, TOF, TA	75-85
Williams syndrome	Microdeletion disorder (7q11.23)	1:7,500	SVAS, PPS, PS	75-80
Noonan syndrome	Autosomal dominant disorder (<i>PTPN11</i> , <i>SOS1</i> , <i>RAF1</i> , <i>RIT1</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i>)	1:1,000–1:2,500	PS, ASD, PVS, HCM	70-90
CHARGE syndrome	Autosomal dominant disorder (<i>CHD7</i> , <i>SEMA3E</i>)	1:8,500–1:15,000	ASD, VSD, valve defects	50-80
Kabuki syndrome	Autosomal dominant disorder (<i>KMT2D</i>) and X-linked disorder (<i>KDM6A</i>)	1:32,000–1:86,000	CoA, ASD, VSD	40
Holt-Oram syndrome	Autosomal dominant disorder (<i>TBX5</i>)	1:100,000	ASD, VSD, AVSD, TOF	80
VACTERL association	Sporadic, chromosomal disorder, teratogen	1:10,000-1:40,000	VSD, ASD, HLHS, TGA, TOF, PDA	40-80
Oculo-Auriculo-Vertebral spectrum (OAVS)	Sporadic, chromosomal disorder, single gene disorder, teratogen	1:3,500-1:30,000	TOF, TGA, VSD, ASD, aortic arch anomalies	1-58

ASD, atrial septal defect; AS, aortic stenosis; AVSD, atrioventricular septal defect; BAV, bicuspid aortic valve; CoA, coarctation of aorta; DORV, double outlet right ventricle; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; HLHS, hypoplastic left heart syndrome; IAA(B), interrupted aortic arch (type B); TGA, transposition of great arteries; PAPVR, partial anomalous pulmonary venous return; PDA, patent ductus arteriosus; PPS, peripheral pulmonary stenosis; PS, pulmonary stenosis; PVS, pulmonary valve stenosis; SVAS, supraaortic stenosis; TA, truncus arteriosus; TAPVR, total anomalous pulmonary venous return; TOF, tetralogy of Fallot; VSD, ventricular septal defect (ข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3-14)

2. สาเหตุที่ไม่ใช่จากความผิดปกติของพันธุกรรม

เกิดจากตัวอ่อนในครรภ์ (embryo) ได้รับสารก่อวิรูป (teratogen) ในช่วงแรกของการตั้งครรภ์^(4,7) ตัวอย่างโรคในกลุ่มนี้ได้แก่

- Congenital rubella syndrome เกิดจากการติดเชื้อหัดเยอรมันในขณะตั้งครรภ์ ทำให้ทารกที่เกิดมามีน้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่าเกณฑ์ (small for gestational age, SGA) พบ CHD ร้อยละ 30-60 ได้แก่ patent ductus arteriosus (PDA), รูรั่วหัวใจห้องล่าง (ventricular septal defect, VSD), รูรั่วหัวใจห้องบน (ASD), pulmonary stenosis (PS), tetralogy of Fallot (TOF), ต้อกระจกแต่กำเนิด และการได้ยินบกพร่อง
- Fetal alcohol syndrome เกิดจากการดื่มน้ำแอลกอฮอล์ขณะตั้งครรภ์โดยเฉพาะในช่วงสามเดือนแรกของการตั้งครรภ์ ทำให้ทารกมีหน้าตาที่จำเพาะร่วมกับ CHD (VSD, ASD, TOF) พัฒนาการช้า และ SGA
- Diabetic embryopathy เกิดจากการตาเป็นเบาหวานและควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี โดยเฉพาะในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ ทำให้ทารกมีความพิการของใบหน้าและหู พบ CHD ร้อยละ 5 (VSD, ASD, TGA, AVSD, TAPVR, CoA, TOF) และได้ผิดปกติ
- Retinoic acid embryopathy เกิดจากการรับประทานยารักษาสิวกกลุ่ม vitamin A derivative ทำให้ทารกมีความพิการของใบหน้าและหู สมอผิดปกติ และ CHD ร้อยละ 25 ได้แก่ truncus arteriosus (TA), TOF, interrupted aortic arch (IAA), double outlet right ventricle (DORV)

การให้การวินิจฉัยทารก CHD ที่มีสาเหตุที่ไม่ใช่จากความผิดปกติของพันธุกรรมเหล่านี้ ต้องอาศัยการซักประวัติการตั้งครรภ์ของมารดา การซักประวัติครอบครัวและการตรวจร่างกายที่ละเอียดครบถ้วน ร่วมกับการแยกโรค CHD ที่เกิดจากสาเหตุพันธุกรรมออกไปโดยการส่งตรวจทางพันธุกรรมที่จำเป็นก่อนที่จะสรุปว่าทารกรายนั้นเป็น CHD ที่เกิดจากสาเหตุที่ไม่ใช่จากพันธุกรรม ในขณะเดียวกันถ้าพบว่าสาเหตุของ CHD เกิดจากการได้รับสารก่อวิรูป การติดเชื้อบางชนิดขณะตั้งครรภ์ หรือจากโรคประจำตัวของมารดาเอง ถ้ามารดาได้รับทราบข้อมูลและงดการใช้สารก่อวิรูป ป้องกันการติดเชื้อบางชนิด หรือรักษาโรคในมารดาให้ดีขึ้นในครรภ์ถัดไป โอกาสเกิดซ้ำในครรภ์ถัดไปจะต่ำมาก

พบว่าสาเหตุที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซม ความผิดปกติของยีนเดี่ยว และการได้รับสารก่อวิรูปนั้น รวมกันคิดเป็นสาเหตุร้อยละ 20 ของผู้ป่วย CHD ทั้งหมด ส่วนอีกร้อยละ 80 ของผู้ป่วย CHD มักไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดแต่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ multifactorial disorder ที่เกิดจากปัจจัยพันธุกรรมกระทำร่วมกับสิ่งแวดล้อม⁽⁴⁾