

กลุ่มอาการแอนเจิลแมน (Angelman syndrome)



แปลและเรียบเรียงจาก Angelman syndrome: by
Charles A Williams, Aditi I Dagi and
Daniel J. Driscoll

Gene Reviews: last update September, 5 2008
www.genereviews.org

ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 1: พฤษภาคม 2553

โดย อ.พญ.ทิพย์วิมล ทิมอรุณ
อ.พญ.สุดาทิพย์ ไชลิตะมงคล
อ.นพ.พฤษ์ พงษ์มี
ศ.พญ.ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

กลุ่มอาการแอนเจิลแมน (Angelman syndrome)

โรคแอนเจิลแมนได้รับการกล่าวถึงครั้งแรกในปี ค.ศ.1965 โดย นพ.แฮร์รี แอนเจิลแมน ได้บรรยายถึงเด็ก 9 คนที่มีลักษณะคล้ายกันคือ มีการเดินผิดปกติ, ไม่พูด, หัวเราะเก่ง และมีอาการชัก ความชุกของโรคพบได้ 1 คนในประชากร ทุกๆ 12,000 – 20,000 คน

ลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนเจิลแมน

- ช่วงแรกเกิดไม่พบความผิดปกติใด โดยมีประวัติการตั้งครรภ์ ประวัติ การคลอดปกติ เส้นรอบศีรษะปกติ
- อายุ 6-12 เดือน เริ่มพัฒนาการไม่ก้าวหน้าตามวัยที่ควรจะเป็น จนทำให้พัฒนาการล่าช้ากว่าวัย แต่จะไม่มีภาวะถดถอยของพัฒนาการ
- จนอายุหลังจาก 1 ปีอาการและอาการแสดงอื่นๆ เด่นชัดมากขึ้น
- ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ
- ผลตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองหรือ MRI มักจะปกติ

เกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการแอนเจิลแมน

พบเสมอ (100%)

- พัฒนาการช้ามาก
- มีปัญหาในการพูด โดยพูดได้ไม่กี่คำ ส่วนความเข้าใจภาษาด้านการ ฟังหรือการใช้ท่าทางสื่อสารจะดีกว่าภาษาพูด
- มีปัญหาในการเคลื่อนไหว โดยมักมีอาการเดินเซ เดินไม่มั่นคงหรือมี การเคลื่อนไหวไขว่คว้าของมือที่ผิดปกติ
- มีพฤติกรรมเฉพาะคือ มักจะยิ้มง่าย/หัวเราะเก่ง อารมณ์ดี, ตื่นเต้น ง่าย, ชอบตบมือ, ความสนใจสั้น

พบบ่อย (>80%)

- ศีรษะโตช้า โดยมักมีปัญหาศีรษะเล็กหลังอายุ 2 ปี
- มีอาการชัก โดยปกติมักเริ่มก่อนอายุ 3 ปี
- คลื่นสมองมีความผิดปกติจำเพาะ

พบบ้าง (20-80%)

- รูปร่างหน้าตา ได้แก่ ตาเหล่ ผิวและผมสีอ่อน ปากกว้าง ฟันห่าง คางยื่น รูปศีรษะแบน อ้วน (ในผู้ใหญ่)
- ทำทางการเดินเฉพาะ คือ เดินขาแกง มักยกแขนและงอแขน ขณะเดิน
- มีปัญหาการดูดและกลืน, ซอบเคี้ยว
- รีเฟลกซ์ไว (Hyperactive tendon reflex)
- มีปัญหาการกินในช่วงวัยทารก
- ซึ้อ่อน
- มีปัญหาการนอน คือ นอนน้อย ตื่นกลางคืน
- มีน้ำลายไหล แลบลิ้น (protruding tongue)
- ซอบเล่นน้ำ ซอบจับกระดาดหรือพลาสติกที่มีเสียง

ความผิดปกติทางพันธุกรรม

เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของสารพันธุกรรมในโครโมโซมคู่ที่15 เรียกว่า ยูบิควิตีเอ (UBE3A) ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น มีการขาดหายไปของส่วนหนึ่งของโครโมโซม การเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรม

ซึ่งโดยปกติแล้ว UBE3A จากบิดาจะไม่ทำงานในเซลล์สมอง มีเพียงยีน UBE3A จากมารดาเท่านั้นที่ทำงานในสมอง ดังนั้นเมื่อมีการขาดหายไปหรือมีการเปลี่ยนแปลงของยีน UBE3A จากมารดา จึงทำให้ผู้ป่วยมีอาการดังกล่าว

ปัญหาทางการแพทย์และพัฒนาการ

1. ภาวะชัก

- มากกว่า 90% ของผู้ป่วยมีอาการชัก โดย 25% จะมีอาการชักในอายุระหว่าง 1 ปี ถึง 3 ปี
- อาการชักเป็นได้หลายรูปแบบ เช่นมีอาการกระตุกทั้งตัว หรืออาการชักแบบเหม่อ
 - อาการชักในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักควบคุมได้ยาก
 - ยากันชักที่นิยมใช้ในผู้ป่วยเหล่านี้ ได้แก่ Valproic acid, Clonazepam, Topiramate
 - นิยมให้ยาชนิดเดียวมากกว่าที่จะให้หลายชนิดร่วมกัน
 - ยากันชักที่ควรหลีกเลี่ยง คือ Vigabatin และ Tigabine (เนื่องจากจะเพิ่ม GABA ในสมอง) ควรพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางระบบประสาทอย่างต่อเนื่อง

2. การเดินและการเคลื่อนไหวผิดปกติ

- ผู้ป่วยจะมีการเคลื่อนไหวของแขนขา ที่มากกว่าปกติตั้งแต่วัยทารก ซึ่งความรุนแรงจะมีได้หลายระดับตั้งแต่การกระตุกเล็กน้อยจนถึงมีอาการมากจนเป็นอุปสรรคต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน
- ผู้ป่วยจะมีพัฒนาการช้าของกล้ามเนื้อใหญ่ โดยมักจะเริ่มนั่งได้หลังอายุ 12 เดือน และเดินได้ที่อายุประมาณ 3-4 ปี ในช่วงเด็กเล็กในรายที่มีอาการน้อยมักเดินโดยโน้มตัวไปข้างหน้ายกแขนขึ้น เดินกางขา ซึ่งเป็นลักษณะ เฉพาะของผู้ป่วยโรคนี้ แต่ในรายที่มีอาการมากมักจะมีอาการตัวแข็งคล้ายหุ่นยนต์ หรือมีอาการสั่นมากจนไม่สามารถเดินได้ พบผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 ที่ไม่สามารถเดินได้เอง

การดูแลรักษา การกายภาพบำบัดจึงมีความสำคัญในการช่วยเหลือผู้ป่วย
ในบางรายอาจต้องใช้ในการผ่าตัดหรือใช้อุปกรณ์ช่วย

3. อาการซุกซนไม่นิ่ง Hyperactivity

- ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีลักษณะเฉพาะ คือมีสมาธิสั้นและมีภาวะซนมากกว่าปกติ โดยจะมีความรุนแรงไม่ต่างกันในเพศหญิงและเพศชาย
- ในช่วงเด็กเล็กผู้ป่วยจะชอบเล่นมือหรือชอบเอาของเข้าปาก การฝึกพฤติกรรมบำบัดอย่างสม่ำเสมอจะสามารถช่วยลดพฤติกรรมเหล่านี้ได้
- ความรุนแรงของภาวะสมาธิสั้นมีตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงมาก ในผู้ป่วยที่มีอาการน้อยอาจสามารถเรียนรู้วิธีการสื่อสารได้ ซึ่งในกลุ่มนี้สามารถฝึกพัฒนาการได้ดีกว่า

การดูแลรักษา โดยทั่วไปความซนจะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น ในบางรายการใช้ยากลุ่ม Methyl phenidate (Ritalin) จะช่วยลดอาการจนสามารถช่วยให้ผู้ป่วยนิ่งขึ้นได้

4. อารมณ์ดี / หัวเราะง่าย

- จนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่สามารถอธิบายได้ว่าเหตุใดผู้ป่วยจึงหัวเราะบ่อยแม้กระทั่งการตรวจสมองด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) ก็ไม่พบความผิดปกติ
- ผู้ป่วยจะยิ้มง่ายตั้งแต่อายุประมาณ 1-3 เดือน ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยจะเป็นคนอารมณ์ดี มีส่วนน้อยอาการอารมณ์ดีจะหายไปอย่างรวดเร็วและถูกแทนที่ด้วยอาการกระสับกระส่าย, ร้องไห้, กรีดร้อง เป็นอาการหลักแทน

5. การพูดและภาษา

ผู้ป่วยจะมีพัฒนาการทางภาษาล่าช้า โดยส่วนใหญ่แล้วความเข้าใจภาษาจะดีกว่าภาษาพูด ซึ่งความรุนแรงของความล่าช้าจะแตกต่างกันไป อายุ 10-18 เดือน อาจเริ่มออกเสียง “มามา” หรือ “แม่ะ แม่ะ” แต่ไม่บ่อยและไม่มีความหมายเฉพาะเจาะจง

อายุ 2-3 ปี จะเริ่มเห็นชัดว่าพัฒนาการทางภาษาล่าช้า

อายุ 3 ปี ผู้ป่วยบางรายจะเริ่มมีพัฒนาการด้านภาษาที่ไม่ใช่ภาษาพูด เช่น ความเข้าใจ, การสื่อสารโดยใช้รูปภาพจะเป็นประโยชน์มาก

- จนเข้าสู่วัยเด็กโตและวัยผู้ใหญ่ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงไม่สามารถสื่อสารด้วยคำพูด แต่สามารถบอกความต้องการได้ทั้งโดยการชี้นิ้ว การแสดงท่าทางและการพูด

- เป็นที่ทราบโดยทั่วกันว่า ความสามารถของผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนเจิลแมนจะสูงกว่าความสามารถที่ทดสอบ การทดสอบพัฒนาการในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะทำได้ต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากภาวะสมาธิสั้น ชนและการควบคุมการพูดและการเคลื่อนไหวไม่ดี

การดูแลรักษา ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะสนใจผู้คนที่สามารถเข้าร่วมกลุ่มกิจกรรมช่วยเหลืองานบ้าน ดำเนินชีวิตประจำวันเหมือนกับคนปกติ เช่น ดูทีวี, เล่นกีฬา การดูแลอย่างใกล้ชิด การปรับและกระตุ้นพฤติกรรมอย่างสม่ำเสมอจะทำให้ผู้ป่วยมีพัฒนาการดีขึ้นได้

6. ผิวขาว

ผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนเจิลแมน มักมีตาและผิวสีอ่อน จากการขาดหายไปของยีนที่เกี่ยวกับการสร้างเม็ดสี ผิวหนังจึงไวต่อแสงแดด ดังนั้นจึงควรทายากันแดดและใส่เสื้อแขนยาวและใส่แว่นตากันแดด เมื่อต้องเจอแดดแรงๆ

7. อาการตาเหล่

อาการตาเหล่พบได้ 30-60% ของผู้ป่วยและพบได้บ่อยกว่าในคนที่มีตาสีปกติ เนื่องจากเม็ดสีในจอประสาทตามีความสัมพันธ์กับการพัฒนาของเส้นประสาทตา ส่วนการดูแลเด็กที่ตาเหล่นั้นดูแลเหมือนเด็กปกติที่ตาเหล่ คือ ปรึกษาจักษุแพทย์ และผ่าตัดแก้ไขเมื่อแพทย์เห็นสมควร

8. การนอนหลับ

ผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนเจิลแมนพบปัญหาการนอนหลับได้บ่อย บางครั้งพบละเมอลุกขึ้นละเมอเดินตอนกลางคืน ตื่นเข้ามามากกว่าปกติ นอนน้อยกว่าปกติ มีการเปลี่ยนแปลงของวงจรการนอน

การดูแลรักษา ถ้าวินิจฉัยการดำเนินชีวิตมากเกินไปก็สามารถให้ยา Diphenhydramine (Benadryl เบนนาดริล) Chloral hydrate หรือการให้ melatonin เมลาโตนิน 0.3 mg กินก่อนนอน 1 ชม. ก็สามารถช่วยได้

9. ปัญหาการกิน

ผู้ป่วยมักมีปัญหาการกินอาหารแต่โดยทั่วไปจะไม่รุนแรง มักเกิดจากกล้ามเนื้อที่ใช้ในการกินและกลืนอาหารทำงานไม่สัมพันธ์กัน การทำงานของลิ้นไม่ปกติ ส่วนใหญ่มักมาพบแพทย์ด้วยอาการเลี้ยงไม่โต

ผู้ป่วยจะชอบดูดนิ้ว เอาของเข้าปาก แลบลิ้น (protruding tongue) ซึ่งปัญหาการแลบลิ้นนี้จะติดไปจนโต และอาจมีปัญหาเรื่องน้ำลายไหล ไม่ควรกินยาที่ทำให้ให้น้ำลายแห้ง

การดูแลรักษา ในช่วงวัยเด็กทารกให้ฝึกกระตุ้นเรื่องการดูดกลืน จัดท่าทางระหว่างและหลังการกิน ให้นั่งขึ้น อย่าให้นอนราบกิน ส่วนน้อยที่มีอาการรุนแรงแพทย์อาจพิจารณาให้ยา และผ่าตัดแก้ไขภาวะกรดไหลย้อน

10. การเจริญเติบโต

แรกเกิดการตรวจร่างกายมักไม่พบความผิดปกติ แต่ศีรษะจะเริ่มโตช้าลงหลังขวบปีแรก และมีปัญหาศีรษะเล็กในที่สุด โดยปกติแล้วเมื่ออายุ 3 ปี ผู้ป่วยจะมีเส้นรอบวงศีรษะน้อยกว่าศีรษะด้านหลังแบน

ความสูงมักปกติ สำหรับน้ำหนักนั้นพบว่าช่วงขวบปีแรกผู้ป่วยมีปัญหาด้านการกินทำให้น้ำหนักขึ้นช้า แต่เมื่อโตขึ้นน้ำหนักและไขมันใต้ผิวหนังใกล้เคียงปกติ

ลักษณะที่แสดงออกทางเพศ เมื่อเข้าวัยหนุ่มสาวจะเป็นปกติ และความสามารถการเจริญพันธุ์เป็นปกติ สามารถที่จะมีลูกได้ ฉะนั้น เมื่อถึงวัยต้องดูแลอย่างใกล้ชิด บางรายเลือกที่จะผ่าตัดมดลูกเนื่องจากไม่สามารถดูแลประจำเดือนได้ด้วยตนเอง และป้องกันการตั้งครรภ์

11. การเรียน

ผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนเจิลแมนควรได้รับการศึกษาพิเศษ โดยทางด้านการสื่อสารนั้นควรเน้นไปที่ภาษาท่าทาง รูปภาพมากกว่าการพูดเขียน อาจมีอุปกรณ์ช่วยเหลือในการสื่อสาร เช่น สมุดภาพ กิจกรรมบำบัด เพื่อช่วยเหลือเกี่ยวกับกล้ามเนื้อมัดเล็ก การกินอาหารในรายที่เดินไม่ได้หรือการทรงตัวไม่ดี ควรได้รับการฝึกกายภาพบำบัดด้วย

การปรับพฤติกรรมอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอทั้งที่บ้านและที่โรงเรียนจะช่วยให้เด็กสามารถช่วยเหลือดูแลตัวเองในด้านการกิน, แต่งตัว การดำเนินชีวิตประจำวันได้

12. การดูแลรักษาอื่นๆ

- พบแพทย์ทางพันธุศาสตร์อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง

- การจัดสิ่งแวดล้อมที่บ้านให้ปลอดภัย โดยเฉพาะห้องนอน
- กิจกรรมบำบัด ช่วยกระตุ้นกล้ามเนื้อมัดเล็กและการดูคกลืนให้ดีขึ้น
- การฝึกพูด
- ปรีกษาแพทย์กระดูกหากพบปัญหาหลังคด ข้อเท้าบิด
- ยากันชักที่ควรหลีกเลี่ยงสำหรับผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนเจิลแมนคือ Vigabatrin, Tigabine

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ในเด็กที่สงสัยกลุ่มอาการแอนเจิลแมน นั้นควรได้รับการตรวจโครโมโซมและฟิช (Fluorescence in situ hybridization, FISH) 15q11-13 ซึ่งจะสามารถวินิจฉัยยืนยันโรคได้ 70% หรือตรวจดีเอ็นเอ เมทิลเลชัน (DNA methylation) ซึ่งจะสามารถให้การวินิจฉัยได้ประมาณ 80-85% มีผู้ป่วยส่วนน้อยที่จำเป็นต้องได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน UBE3A

การให้คำแนะนำทางด้านพันธุศาสตร์และโอกาสมีลูกเป็นโรคอีก

ร้อยละ 70-75 ของผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนเจิลแมน เกิดจากการขาดหายไปของส่วนของโครโมโซมคู่ที่ 15q11-13 หรือการหายไปของยีนจากมารดาซึ่งเกิดขึ้นเอง อัตราการเกิดซ้ำในกลุ่มนี้ต่ำกว่าร้อยละ 1 และสามารถให้การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดได้

ส่วนในกรณีที่เกิดจากมีการกลายพันธุ์ของยีน ซึ่งเป็นไปได้ว่าอาจเกิดการกลายพันธุ์ขึ้นใหม่หรือเกิดจากยีนที่ได้รับมาจากมารดาก็ได้ ซึ่งในกรณีนี้โอกาสเกิดซ้ำต่ำกว่าร้อยละ 1 ถ้าเป็นการกลายพันธุ์ใหม่ แต่โอกาสเกิดซ้ำจะสูง

ส่วนในกรณีที่การตรวจพันธุกรรมในผู้ป่วยนั้นผลปกติ การประเมิน อัตราการเกิดซ้ำรวมถึงการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดจะทำได้ยาก แต่โดยทฤษฎี อัตราการเกิดซ้ำอาจสูงได้ถึงร้อยละ 50 ถ้าความผิดปกตินั้นได้รับการถ่ายทอด มาทางมารดา

โดยสรุป การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดสำหรับโรคแอนเจิลแมนทั่วไปทำโดยการ เจาะน้ำคร่ำ ตรวจโครโมโซมและพีช หรือส่งตรวจพิเศษด้วยวิธีดีเอ็นเอเมทิล เลชั่น ยกเว้นกรณีมีการกลายพันธุ์ของยีนยูบีอีทีรีเอ (UBE3A) ต้องตรวจการ กลายพันธุ์ด้วยวิธีวิเคราะห์ลำดับเบส และควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

