คำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกแบบเพิ่มจำนวนโรค (Expanded Newborn Screening) ด้วย Tandem Mass Spectrometry พุทธศักราช 2567

จัดทำโดย

สมาคมเพื่อเด็กพิการแต่กำเนิด (ประเทศไทย) ชมรมเวชพันธุศาสตร์กุมารแห่งประเทศไทย

สมาคมเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์ทางการแพทย์ ชมรมเวชศาสตร์ทารกแรกเกิดแห่งประเทศไทย

และราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย

คำนำ

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก (inborn errors of metabolism, IEM) เป็นโรคหายากแต่เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตและพิการในเด็ก และมีการรักษาจำเพาะที่ได้ผลดีถ้าได้รับการรักษาในระยะเริ่มต้น ถึงแม้การดูแลรักษาขั้นสุดท้ายและระยะยาวต้องอาศัยกุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์ แต่กุมารแพทย์ทั่วไปมีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัยและดูแลรักษา โดยจำเป็นต้องนึกถึงโรคกลุ่มนี้ในการวินิจฉัยแยกโรคสำหรับอาการนำชนิดต่าง ๆ รู้แนวทางการวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิก การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น และการเก็บสิ่งส่งตรวจเพื่อส่งไปยังห้องปฏิบัติการพันธุศาสตร์ รวมถึงสามารถให้การดูแลรักษาเบื้องต้นในกรณีฉุกเฉินได้

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2563 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้ประกาศสิทธิประโยชน์การดูแลรักษาโรคหายาก โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกสารโมเลกุลเล็ก 24 โรค อันเป็นการนำกลุ่มโรคนี้เข้าในระบบการให้บริการทางการแพทย์ระดับชาติอย่างเป็นทางการ แต่จากการศึกษายังพบว่ามีความล่าช้าในการวินิจฉัยทำให้การรักษายังไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร สมาคมเพื่อเด็กพิการแต่กำเนิด (ประเทศไทย) จึงได้เสนอให้มีการศึกษาความคุ้มค่าและความเป็นไปได้ของการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกสารโมเลกุลเล็กด้วย tandem mass spectrometry (TMS) หรือเรียกอีกอย่างว่า การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค (expanded newborn screening) ในประเทศไทย และนำไปสู่สิทธิประโยชน์การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดด้วย TMS สำหรับทารกแรกเกิดสัญชาติไทยทุกรายในปี พ.ศ. 2565

ดังนั้นเมื่อการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด และ การวินิจฉัยและดูแลรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก อยู่ในนโยบายระดับชาติแล้ว ทางชมรมเวชพันธุศาสตร์กุมารแห่งประเทศไทย และ สมาคมเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์ทางการแพทย์จึงเห็นสมควรจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกแบบเพิ่มจำนวนโรคด้วย tandem mass spectrometry เพื่อเป็นแนวทางปฏิบัติมาตรฐานให้แก่กุมารแพทย์ทั่วประเทศ

แนวทางเวชปฏิบัตินี้เป็นแนวทางเพื่อประกอบการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด วินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกสารโมเลกุลเล็ก มิใช่กฎตายตัว เนื่องจากการตามทารกที่มีผลตรวจคัดกรองผิดปกติ การวินิจฉัย และการดูแลผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีปัจจัยของผู้ป่วยและปัจจัยแวดล้อมในบริบทที่แตกต่างกัน ทางผู้จัดทำจึงขอสงวนสิทธิ์มิให้ผู้หนึ่งผู้ใดนำไปใช้อ้างอิงทางกฎหมายโดยไม่ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการผู้ทรงคุณวุฒิหรือผู้เชี่ยวชาญในแต่ละกรณี

คณะกรรมการจัดทำแนวทางปฏิบัติมาตรฐานเพื่อการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในทารกแรกเกิดด้วย tandem mass spectrometry ขอขอบพระคุณ ศ.เกียรติคุณ พญ.พรสวรรค์ วสันต์ ผู้บุกเบิกด้านโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกและผลักดันให้การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรคเป็นสิทธิประโยชน์ในประเทศไทย ขอขอบคุณแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้ร่วมสละเวลาในการให้ความเห็นและข้อเสนอแนะต่าง ๆ ผ่านการทำประชาพิจารณ์ในการประชุมการประชุมใหญ่กุมารเวชศาสตร์ ครั้งที่ 89 เมื่อวันที่ 27 เมษายน 2567 และขอขอบคุณราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทยที่สนับสนุนการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ในครั้งนี้ คณะกรรมการจัดทำฯ หวังเป็นอย่างยิ่งว่าแนวทางเวชปฏิบัตินี้จะมีส่วนช่วยให้ติดตามทารกที่มีผลการตรวจคัดกรอง

ผิดปกติ การวินิจฉัย และการดูแลรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกเป็นไปด้วยความรวดเร็วมีประสิทธิภาพอันเป็นการบรรลุวัตถุประสงค์ในการป้องการความพิการและการเสียชีวิตในเด็กไทยต่อไป

คณะกรรมการจัดทำฯ

ตุลาคม 2567

คณะกรรมการจัดทำแนวทางปฏิบัติมาตรฐานเพื่อการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในทารกแรกเกิดด้วย tandem mass spectrometry

ที่ปรึกษา

1.	ศ. พญ.ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
2.	ศ. ดร. พญ.กัญญา ศุภปีติพร	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
3.	ศ. นพ.ประชา นันท์นฤมิต	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ประธาน

รศ. นพ.นิธิวัชร์ วัฒนวิจารณ์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

กรรมการ

1.	ผศ. นพ.กุณฑล วิชาจารย์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
2.	พญ.จุฬาลักษณ์ คุปตานนท์	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี กรมการแพทย์
3.	รศ. พญ.ทิพยวิมล ทิมอรุณ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
4.	รศ. พญ.กิติวรรณ โรจนเนืองนิตย์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
5.	พ.ต. นพ.ทิม เพชรทอง	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
6.	พญ.พัชรินทร์ ถนอมสิงห์	กุมารแพทย์ทารกแรกเกิด รพ.มหาราชนครราชสีมา
7.	นพ. ดร.พริษฐ์ วงศ์กิตติโชติ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย (รวกท.)
สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย (สกท.)
สำนักงาน: ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพมหานคร 10310
โทรศัพท์: (662) 716-6200-1 E-Mail: thaipediatrics@gmail.com Website: http://www.thaipediatrics.org
THE ROYAL COLLEGE OF PEDIATRICIANS OF THAILAND (RC Ped T.)
PEDIATRIC SOCIETY OF THAILAND (PST.)
OFFICE: 9th Floor, The Royal Golden Jubilee Building 2 Soonvijai Alley, Petchaburi-Tadmai Road, Bang Kapi, Huai Khwang, Bangkok 10310 Thailand.
Telephone: (662) 716-6200-1 E-Mail: thaipediatrics@gmail.com Website: http://www.thaipediatrics.org

วันที่ 20 สิงหาคม 2567

แบบฟอร์มเปิดเผยการมีผลประโยชน์ทับซ้อน
(Declare Conflict of interest)

ข้าพเจ้าและคณะ เป็นผู้นิพนธ์แนวทางเวชปฏิบัติ (clinical practice guidelines, CPG) เรื่อง การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกแบบเพิ่มจำนวนโรค (Expanded Newborn Screening) ด้วย Tandem Mass Spectrometry ขอให้คำรับรองว่า ข้าพเจ้าและคณะ ไม่มีความเกี่ยวข้อง หรือมีส่วนได้ส่วนเสีย ไม่ว่าโดยตรง หรือโดยอ้อม หรือผลประโยชน์ใด ๆ ที่จะก่อให้เกิดความขัดแย้งทางผลประโยชน์ในการจัดทำ CPG ฉบับนี้

ข้าพเจ้าและคณะ ได้วางตัวเป็นกลางในการดำเนินการ เกี่ยวกับการทบทวนเอกสาร และรายงานการวิจัย เพื่อนำมาประกอบในการจัดทำ CPG โดยปฏิบัติหน้าที่ด้วยจิตสำนึก ด้วยความโปร่งใส มุ่งประโยชน์ส่วนรวมเป็นสำคัญ

(รศ.นพ.นิธิวัชร์ วัฒนวิจารณ์)	(ผศ.นพ.กุณฑล วิชาจารย์)
(พญ.จุฬาลักษณ์ คุปตานนท์)	(รศ.พญ.ทิพยวิมล ทิมอรุณ)
(รศ.พญ.กิติวรรณ โรจนเนืองนิตย์)	(ผศ.พ.ท.นพ.ทิม เพชรทอง)
(พญ.พัชรินทร์ ถนอมสิงห์)	(อ.ดร.นพ.พริษฐ์ วงศ์กิตติโชติ)
(.....)	(.....)
(.....)	(.....)

คำชี้แจงระดับคุณภาพหลักฐานและน้ำหนักคำแนะนำ

คุณภาพหลักฐาน (quality of evidence)

ระดับ A หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

A1 การทบทวนแบบมีระบบ (systematic review) หรือการวิเคราะห์แปรฐาน (meta-analysis) ของการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม (randomize-controlled clinical trials) หรือ

A2 การศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุมที่มีคุณภาพดีเยี่ยม (a well-designed, randomize-controlled, clinical trial) อย่างน้อย 1 ฉบับ

ระดับ B หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

B1 การทบทวนแบบมีระบบของการศึกษาควบคุม แต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่าง (systematic review of nonrandomized, controlled, clinical trials) หรือ

B2 การศึกษาควบคุม แต่ไม่สุ่มตัวอย่าง ที่มีคุณภาพดีเยี่ยม (well-designed, non-randomized, controlled clinical trial) หรือ

B3 หลักฐานจากรายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัยเป็นอย่างดี มาจากสถาบัน หรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่ม หรือ

B4 หลักฐานจากพหุกาลานุกรม (multiple time series) ซึ่งมีหรือไม่มีมาตรการดำเนินการ หรือหลักฐานที่ได้จากการวิจัยทางคลินิกรูปแบบอื่น หรือทดลองแบบไม่มีการควบคุม ซึ่งมีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษจากการปฏิบัติมาตรการที่เด่นชัดมาก เช่น ผลของการนำยาเพ็นนิซิลินมาใช้ในราว พ.ศ. 2480 จะได้รับการจัดอยู่ในหลักฐานประเภทนี้

ระดับ C หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

C1 การศึกษาพรรณนา (descriptive studies) หรือ

C2 การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพพอใช้ (fair-designed, controlled clinical trial)

ระดับ D หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

D1 รายงานของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ ประกอบกับความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ บนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก หรือ

D2 รายงานอนุกรมผู้ป่วยจากการศึกษาในประชากรต่างกลุ่ม และคณะผู้ศึกษาต่างคณะ อย่างน้อย 2 ฉบับ

การให้น้ำหนักคำแนะนำ (strength of recommendation)

กำหนดขึ้นโดยคำนึงถึงประสิทธิผล (effectiveness) ที่เป็นเป้าหมายสุดท้ายของเวชบริการ ได้แก่ การมีชีวิตที่ยืนยาว (prolonged life) การลดการเจ็บป่วย (decreased morbidity) และการสร้างเสริมคุณภาพชีวิต (improved quality of life) รวมทั้งคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ดูแลผู้ป่วยด้วย การกำหนดน้ำหนักคำแนะนำตั้งอยู่บนพื้นฐานของการทบทวนหลักฐานเท่าที่ค้นคว้ามาได้ในปัจจุบัน ประกอบกับฉันทามติ (systematic review and consensus of peer reviewers)

น้ำหนัก ++ หมายถึง “แนะนำอย่างยิ่ง” (strongly recommend)

คือ ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า (cost effective) (ควรทำ)

น้ำหนัก + หมายถึง “แนะนำ” (recommend)

คือ ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ (อาจไม่ทำก็ได้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์และความเหมาะสม: น่าทำ)

น้ำหนัก +/- หมายถึง “ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน” (neither recommend nor against)

คือ ความมั่นใจยังก้ำกึ่งในการให้คำแนะนำ เนื่องจากมาตรการดังกล่าวยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่า อาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังนั้นการตัดสินใจกระทำ ขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ (อาจทำหรืออาจไม่ทำก็ได้)

น้ำหนัก - หมายถึง “ไม่แนะนำ” (not recommend)

คือ ความมั่นใจของคำแนะนำ ไม่ให้ทำอยู่ใน ระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่า หากไม่จำเป็น (อาจทำก็ได้กรณีมีความจำเป็น แต่โดยทั่วไป “ไม่น่าทำ”)

น้ำหนัก - - หมายถึง “ไม่แนะนำอย่างยิ่ง/คัดค้าน” (strongly not recommend / against)

คือ ความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษ หรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย (ไม่ควรทำ)

คำนิยาม

การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค (Expanded newborn screening, ENBS) หมายถึง การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดที่เพิ่มเติมจากการตรวจคัดกรองพื้นฐาน 2 โรค คือ ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด (congenital hypothyroidism, CH) และฟีนิลคีโตนูเรีย (phenylketonuria, PKU) เป็นการตรวจคัดกรอง CH และ กลุ่มโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก (Inborn errors of metabolism, IEM) อีก 40 โรค

การส่งตรวจคัดกรองซ้ำหรือการส่งตรวจคัดกรองครั้งที่ 2 (Repeat or second newborn screening) หมายถึง การส่งตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดซ้ำเป็นครั้งที่ 2 ในทารกที่เคยส่งตรวจไปแล้ว โดยกระบวนการส่งตรวจและลงทะเบียนทำเช่นเดียวกับครั้งแรกแต่ควรระบุว่าเป็นการส่งตรวจซ้ำ การส่งตรวจคัดกรองซ้ำจะทำใน 2 กรณี คือ 1) ทารกมีน้ำหนักตัวน้อยหรือมีความเจ็บป่วยในขณะเจาะตรวจคัดกรองครั้งแรกซึ่งอาจทำให้เกิดผลลบลวง (false negative) จึงแนะนำให้เจาะซ้ำเมื่อทารกพ้นภาวะนั้น โดยเจาะตรวจคัดกรองทั้ง TSH และ IEM และ 2) ทารกมีผลการตรวจคัดกรองครั้งแรกผิดปกติ (positive) ซึ่งกุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์หรือห้องปฏิบัติการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแนะนำให้เจาะซ้ำ ในกรณีนี้จะเจาะตรวจคัดกรองเฉพาะ IEM

การเรียกทารกกลับมา (Recall) หมายถึง การตามทารกที่ผลตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดผิดปกติ (positive) ซึ่งกุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์หรือห้องปฏิบัติการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแนะนำให้ตามทารกกลับมารับการประเมินตามความเร่งด่วนของแต่ละโรค

ห้องปฏิบัติการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด หมายถึง ห้องปฏิบัติการที่สามารถให้บริการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด และ การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรคด้วย tandem mass spectrometry ตามสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค หมายถึง ห้องปฏิบัติการที่สามารถให้บริการการทดสอบตรวจวินิจฉัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกตามสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ศูนย์การดูแลผู้ป่วยโรคหายากหรือศูนย์โรคหายาก หมายถึง หน่วยบริการในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหายาก โดยหน่วยบริการเหล่านี้จะต้องได้รับการอนุมัติจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติให้สามารถส่งตรวจยืนยันการวินิจฉัยและดูแลรักษาที่จำเพาะแก่ผู้ป่วยโรคหายากตามสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

คำย่อที่ใช้บ่อย

BUN	blood urea nitrogen	GIR	glucose infusion rate
CBC	complete blood count	IEM	inborn errors of metabolism
CK	creatine kinase	LFTs	liver function tests
CMT	comprehensive metabolic test	PAA	plasma amino acids
Cr	creatinine	PN	parenteral nutrition
CRRT	continuous renal replacement therapy	TPN	total parenteral nutrition
CXR	chest radiography	TMS	tandem mass spectrometry
DBS	dried blood spots	TSH	thyroid stimulating hormone
ECG	electrocardiogram	UCD	urea cycle disorders
ENBS	expanded newborn screening	UOA	urine organic acids
FAOD	fatty acid oxidation disorders		

อักษรย่อหน่วยชั่งตวงวัด

ก.	กรัม
กก.	กิโลกรัม
ดล.	เดซิลิตร
มก.	มิลลิกรัม
มล.	มิลลิลิตร

สารบัญ

หน้า

คำนำ I

คณะกรรมการจัดทำแนวทางปฏิบัติมาตรฐานฯ III

แบบฟอร์มเปิดเผยการมีผลประโยชน์ทับซ้อน IV

คำชี้แจงระดับคุณภาพหลักฐานและน้ำหนักคำแนะนำ V

คำนิยาม VII

คำย่อที่ใช้บ่อย VIII

บทที่

1. บทนำและกระบวนการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค **1**

2. แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกที่มีผลการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดด้วย TMS ผิดปกติหรือสงสัยว่าจะเป็นโรคสารโมเลกุลเล็ก **10**

3. แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรองผิดปกติรายโรค **16**

3.1 กรณีผลการตรวจคัดกรอง phenylalanine สูง **(โรค phenylketonuria และ tetrahydro-biopterin defects)** **19**

3.2 กรณีผลการตรวจคัดกรอง succinylacetone สูง **(โรค tyrosinemia type 1)** **23**

3.3 กรณีผลการตรวจคัดกรอง tyrosine สูง **(โรค tyrosinemia type 2 และ 3)** **27**

3.4 กรณีผลการตรวจคัดกรอง leucine, isoleucine และ valine สูง **(โรค maple syrup urine disease)** **31**

3.5 กรณีผลการตรวจคัดกรอง methionine สูง **(โรค homocystinuria และ hypermethionine-mia)** **35**

3.6 กรณีผลการตรวจคัดกรอง glutamine และอัตราส่วน glutamine ต่อ citrulline สูง **(โรค ornithine transcarbamylase deficiency และ proximal urea cycle disorders)** **41**

3.7 กรณีผลการตรวจคัดกรอง citrulline สูง **(โรค citrullinemia type I, argininosuccinate lyase deficiency และ citrin deficiency)**..... **46**

3.8 กรณีผลการตรวจคัดกรอง arginine สูง **(โรค argininemia)** **51**

3.9 กรณีผลการตรวจคัดกรอง ornithine สูง (**โรค hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome)** **55**

3.10 กรณีผลการตรวจคัดกรอง propionylcarnitine (C3) สูง **(โรค propionic acidemia, methylmalonic acidemia, adenosylcobalamin synthesis defects และ combined methylmalonic acidemia and homocystinuria)** **59**

3.11 กรณีผลการตรวจคัดกรอง malonylcarnitine (C3DC) หรือ hydroxybutyrylcarnitine (C4OH) สูง **(โรค malonic aciduria และ short-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency)** **66**

3.12 กรณีผลการตรวจคัดกรอง butyrylcarnitine หรือ isobutyrylcarnitine (C4) สูง **(โรค short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency และ isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency)** **70**

3.13 กรณีผลการตรวจคัดกรอง isovalerylcarnitine หรือ methylbutyrylcarnitine (C5) สูง **(โรค isovaleric acidemia และ 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency)** **74**

3.14 กรณีผลการตรวจคัดกรอง glutarylcarnitine (C5DC) สูง **(โรค glutaric acidemia type 1)** **80**

3.15 กรณีผลการตรวจคัดกรอง 3-hydroxyisovalerylcarnitine หรือ 3-hydroxy-2-methylbutyryl-carnitine (C5OH) สูง **(โรค 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency, beta-ketothiolase deficiency, multiple carboxylase deficiency และ 3-methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency)** **83**

3.16 กรณีผลการตรวจคัดกรอง free carnitine (C0) ต่ำ **(โรค carnitine uptake defect)** **92**

3.17 กรณีผลการตรวจคัดกรอง free carnitine (C0) สูง **(โรค carnitine palmitoyltransferase I deficiency)** **96**

3.18 กรณีผลการตรวจคัดกรอง hexadecanoyl carnitine (C16) และ octadecenoylcarnitine (C18:1) สูง **(โรค carnitine palmitoyltransferase II deficiency และ carnitine-acylcarnitine translocase deficiency)** **100**

3.19 กรณีผลการตรวจคัดกรอง octanoylcarnitine (C8) สูง **(โรค medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency) ...** **105**

3.20 กรณีผลการตรวจคัดกรอง tetradecenoyl carnitine (C14:1) สูง **(โรค very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)** **109**

3.21 กรณีผลการตรวจคัดกรอง 3-hydroxyhexadecanoylcarnitine (C16OH) สูง **(โรค long chain-3-hydroxy-acyl-CoA-dehydrogenase deficiency และ mitochondrial trifunctional protein deficiency)** **112**

3.22 กรณีผลการตรวจคัดกรอง acylcarnitines สูงหลายตัว **(โรค multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency)** **116**

ภาคผนวก

1. โรคสารโมเลกุลเล็กที่สามารถตรวจคัดกรองด้วย TMS และความเร่งด่วนในการตามทารกกรณีผลตรวจคัดกรองผิดปกติ **120**
2. วิธีการและขั้นตอนการเจาะเลือดใส่กระดาษซับเลือดเพื่อส่งตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด **122**
3. การเก็บสิ่งส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก **124**
4. ยาและการรักษาจำเพาะของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก **125**

ภาคผนวกเสริม

1. ศูนย์ตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดและเขตพื้นที่รับผิดชอบ **128**
2. รายชื่อศูนย์โรคหายาก กุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์ และเบอร์โทรติดต่อผู้ประสานงาน **129**
3. รายชื่อห้องปฏิบัติการที่ให้บริการตรวจวินิจฉัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก **131**

สารบัญตาราง

ตารางที่	ชื่อตาราง	หน้า
1	การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นและผลที่คาดว่าจะพบในโรคสารโมเลกุลเล็ก	12
2	โรคสารโมเลกุลเล็กที่ตรวจกรองโดย TMS และสารจำเพาะที่ตรวจพบในโรคนั้น	16
3	ชนิดของ methylmalonic acidemia (MMA) ลักษณะทางชีวเคมี และ ยีน สาเหตุ	60
4	สรุปผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในโรคที่มีผลตรวจคัดกรอง 3-hydroxyisovalerylcarnitine หรือ 3-hydroxy-2-methylbutyrylcarnitine (C5OH) สูง	88

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่	ชื่อแผนภูมิ	หน้า
1	แผนผังแนวทางการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค	5
2	แนวทางการดูแลทารกที่ผลการตรวจคัดกรอง IEM ผิดปกติ	6

บทที่ 1 บทนำและกระบวนการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก (inborn errors of metabolism, IEM) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์ (enzyme) ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาของกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) เอนไซม์ถูกกำหนดรหัส (encode) โดยยีนเดี่ยว (single gene) เมื่อมีการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนเหล่านี้ก็จะทำให้เกิดการสร้างเอนไซม์ที่ลดลงหรือทำงานผิดปกติจนนำไปสู่การคั่งของสารตั้งต้น (substrate) หรือสารที่เป็นพิษ (toxic metabolite) และการลดลงของผลิตภัณฑ์ (product) ที่จำเป็นสำหรับเซลล์ IEM จัดเป็นโรคหายากแต่เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตและพิการในเด็ก[1]

IEM มีหลายชนิด แต่ชนิดที่มีการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดด้วย tandem mass spectrometry (TMS) เป็นโรคชนิดสารโมเลกุลเล็ก (small-molecule disorders) ซึ่งมีการสะสมของสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ (toxic metabolites) เช่น แอมโมเนีย กรดอินทรีย์ สารเหล่านี้มีขนาดโมเลกุลเล็กจึงสามารถกระจายทางกระแสเลือดไปทั่วร่างกายและผ่าน blood-brain barrier ได้อย่างอิสระทำให้มีผลกระทบต่ออวัยวะเป้าหมายจนเกิดลักษณะทางคลินิก เช่น อาการทางสมองเฉียบพลันจากภาวะสมองบวม ไม่ดูดนม อาเจียน ซึม ชัก ไม่รู้สึกตัว รวมทั้งอาการทางระบบประสาทแบบอื่น เช่น เดินเซ พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง หรืออาการแสดงของอวัยวะอื่น เช่น ตับวายเฉียบพลัน อาการอาจเป็นแบบเรื้อรัง เช่น การเจริญเติบโตล้มเหลว พัฒนาการช้าหรือถดถอย (regression)[2] การรักษาโรคสารโมเลกุลเล็กประกอบด้วย การดูแลรักษาทางโภชนาการ เช่น การจำกัดโปรตีน การให้นมเมตาบอลิก (metabolic formulas) การให้ยาที่ใช้กำจัดสารพิษที่สะสมในร่างกาย และการให้วิตามินเพื่อกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่บกพร่อง ในบางโรคอาจมีการปลูกถ่ายอวัยวะ เช่น ตับหรือไต[3] อย่างไรก็ตาม ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างทันท่วงทีตั้งแต่ระยะเริ่มต้นจะนำไปสู่การเสียชีวิตหรือพิการ

เนื่องจากโรคสารโมเลกุลเล็กเป็นโรคหายากที่ต้องการแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านพันธุศาสตร์ ห้องปฏิบัติการที่มีเทคโนโลยีเฉพาะและนักวิทยาศาสตร์ที่เชี่ยวชาญ รวมทั้งยาและนมพิเศษที่มีเฉพาะในบางโรงเรียนแพทย์ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) จึงได้จัดตั้งศูนย์ดูแลผู้ป่วยโรคหายาก 7 ศูนย์และอนุมัติให้การดูแลรักษาโรคสารโมเลกุลเล็กอยู่ในสิทธิประโยชน์การดูแลรักษาโรคหายากตั้งแต่ปีงบประมาณ 2563[4]

การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค (Expanded newborn screening, ENBS)

เดิมประเทศไทยมีการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดที่อยู่ในสิทธิประโยชน์ 2 โรค คือ ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด (congenital hypothyroidism, CH) และฟีนิลคีโตนูเรีย (phenylketonuria, PKU) แต่ในปัจจุบันมีการใช้เทคโนโลยี TMS ซึ่งเป็นการตรวจแยกไอออนของสารโดยใช้ molecular mass-to-charge ratio และวัดความเข้มข้นของสารนั้น ๆ ในสิ่งส่งตรวจที่เป็นหยดเลือดบนกระดาษซับเลือด (dried blood spots, DBS) ชนิดเดียวกันกับที่ใช้ตรวจคัดกรอง 2 โรคและใช้ปริมาณเลือดเท่าเดิม การตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดด้วย TMS มีความไวอยู่ที่ร้อยละ 99.99 และความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 99[5-6] นอกจากนี้ยังมีความแม่นยำและรวดเร็วในการค้นหาผู้ป่วย IEM เพื่อให้การวินิจฉัยและรักษาก่อนมีอาการอันเป็นการป้องกันการเสียชีวิตและความพิการ[7] การ

ตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดด้วยวิธีนี้ทำให้สามารถเพิ่มจำนวนโรคที่ตรวจคัดกรองได้มากขึ้นเรียกว่า expanded newborn screening (ENBS) TMS จึงเป็นวิธีการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดที่เป็นมาตรฐานสากลในหลายประเทศมากกว่า 10 ปี[8-13] จำนวนโรคสารโมเลกุลเล็กที่สามารถตรวจคัดกรองด้วยวิธีนี้มีประมาณ 40 โรค[14] ดังแสดงในภาคผนวกที่ 1 ต่อมามีการศึกษาประเมินความคุ้มค่าและความเป็นไปได้ของการตรวจคัดกรองผู้ป่วย IEM ด้วย TMS โดยโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP) พบว่าการรักษาผู้ป่วย IEM ก่อนมีอาการแสดงทางคลินิกมีความคุ้มค่ามากเมื่อเทียบกับการรักษาเมื่อมีอาการแล้ว[15] นำไปสู่สิทธิประโยชน์การตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรค IEM ด้วย TMS สำหรับทารกแรกเกิดไทยทุกรายในปี พ.ศ. 2565

กระบวนการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค

1. **การให้ความรู้แก่บิดามารดาและครอบครัวของทารก**

กระบวนการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดจะเริ่มตั้งแต่การให้ความรู้เกี่ยวกับการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแก่หญิงตั้งครรภ์และคู่สามีในช่วงที่มาฝากครรภ์ โดยหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง เช่น แผนกฝากครรภ์ เป็นต้น รวมถึงการให้ความรู้หลังทารกเกิดในหอผู้ป่วยหลังคลอด ควรมีแผ่นพับให้ความรู้ ที่ระบุถึงความสำคัญ ผลการตรวจ การปฏิบัติตัวหากผลการตรวจผิดปกติ ทั้งนี้บุคลากรทางการแพทย์สามารถตอบข้อซักถามได้ พร้อมทั้งมีระบบการจัดเก็บข้อมูลที่จำเป็นในการติดต่อกรณีผลผิดปกติ[16-18] (C1,++)

2. **การเก็บสิ่งส่งตรวจ**

ปัจจุบันการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดนิยมใช้การตรวจเลือดจาก DBS[19-23] (B4,++) เนื่องจากเป็นวิธีที่ง่ายและสะดวกในการขนส่งสิ่งส่งตรวจจากสถานพยาบาลต้นทางที่ทารกเกิดไปยังห้องปฏิบัติการของศูนย์ตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด การเก็บสิ่งส่งตรวจใช้การเจาะเลือดจากส้นเท้า หลอดเลือดดำส่วนปลาย หรือเก็บเลือดจากสายสวนหลอดเลือดสายสะดือ ขั้นตอนและวิธีการแสดงในภาคผนวกที่ 2 ผู้ปฏิบัติงานควร**<u>กรอกข้อมูลเกี่ยวกับทารกให้ครบถ้วน</u>** ได้แก่ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด ความเจ็บป่วยของทารก ทารกได้รับนมหรือยังไม่ได้รับนม ทารกได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition, PN) และยาที่ทารกได้รับ ข้อมูลนี้มีความสำคัญในการแปลผลการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด และการติดตามผู้ป่วยในกรณีผลผิดปกติ

3. **ช่วงอายุที่เหมาะสมในการเก็บสิ่งส่งตรวจ**

- ทารกแรกเกิด**<u>ทุกราย</u>** แนะนำให้เจาะเลือดส่งตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดที่**<u>อายุ 48-72 ชั่วโมง</u>**หลังเกิด
- กรณีที่แนะนำให้**เจาะส่งตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดซ้ำ (repeat newborn screening)** มีดังนี้
  - ทารกแรกเกิดที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม หรือทารกป่วยจำเป็นต้องเข้า NICU แนะนำให้เจาะเลือดส่งตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดซ้ำที่อายุ 2-3 สัปดาห์ หรือ หากทารกออกจากโรงพยาบาลก่อน 2-3 สัปดาห์ให้เจาะก่อนออกจากโรงพยาบาล[24] (D1,++)
  - ทารกป่วยที่ไม่ได้รับนมในขณะที่เจาะเลือดครั้งแรก ควรเจาะเลือดซ้ำเมื่อได้รับนมเต็มที่แล้วอย่างน้อย 24 ชั่วโมง[25] (D1,++)

- ทารกที่จำเป็นต้องได้รับเลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือดซึ่งรวมถึง pack red cell, fresh frozen plasma และ platelet concentration ให้เจาะเลือดส่งตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดครั้งแรกก่อนให้เลือดไม่ว่าอายุเท่าใดก็ตาม และให้เจาะเลือดส่งตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดซ้ำหลังหยุดให้เลือดอย่างน้อย 48 ชั่วโมง แต่ไม่เกินอายุ 3 สัปดาห์[24] (D1,++)

- ทารกที่จำเป็นต้องส่งตัวไปรับการรักษาต่อในสถานพยาบาลอื่น (refer) ในช่วงอายุ 48-72 ชั่วโมง ให้สถานพยาบาลแรกเจาะเลือดส่งตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด**ก่อน refer**[25-27] (D1,++)
- ทารกที่มีอาการและอาการแสดงที่ทำให้สงสัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกให้ส่งตรวจคัดกรองครั้งแรกทันที โดยไม่ต้องรอให้ครบอายุ 48 ชั่วโมง
- สิทธิประโยชน์ของ สปสช. ครอบคลุมการเจาะส่งตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดซ้ำเพียง 1 ครั้งที่อายุไม่เกิน 3 สัปดาห์

4. ระบบการส่งสิ่งส่งตรวจไปยังห้องปฏิบัติการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด

กระดาษซับเลือดควรปล่อยให้แห้งที่อุณหภูมิห้องอย่างน้อย 4 ชั่วโมง เพื่อป้องกันความชื้น ซึ่งอาจทำให้กระดาษซับเลือดขึ้นรา ตรวจสอบข้อมูลที่บันทึกในกระดาษซับเลือดให้ถูกต้อง จากนั้นจึงบรรจุใส่ซองกระดาษ ไม่ควรใส่ซองพลาสติก โดยสามารถบรรจุได้มากกว่า 1 แผ่นต่อ 1 ซอง จากนั้นนำส่งศูนย์ตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดที่รับผิดชอบในแต่ละเขตพื้นที่ (ศูนย์ตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดและเขตพื้นที่รับผิดชอบ แสดงในภาคผนวกเสริมที่ 1) โดยผ่านระบบ EMS ด่วนพิเศษของบริษัทไปรษณีย์ไทยดิสทริบิวชั่นหรือระบบบริการรับส่งเอกสาร (messenger) ขึ้นอยู่กับแต่ละเขตพื้นที่ และจัดส่งโดยเร็วที่สุด แนะนำให้จัดส่งทุกวัน (ถ้าเป็นไปได้) โดยไม่ต้องรอรวบรวมสิ่งส่งตรวจหลาย ๆ วัน เพื่อไม่ให้เกิดการวินิจฉัยล่าช้า[28] (B3,++)

5. การรายงานผล

เมื่อสิ่งส่งตรวจมาถึงห้องปฏิบัติการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแล้ว เจ้าหน้าที่ของศูนย์ตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดจะทำการตรวจสอบความครบถ้วนของข้อมูลทารก และตรวจสอบกระดาษซับเลือดว่าผ่านเกณฑ์มาตรฐานหรือไม่ หากไม่ผ่านเกณฑ์มาตรฐาน เจ้าหน้าที่จะติดต่อไปยังสถานพยาบาลต้นทางเพื่อแนะนำให้เก็บสิ่งส่งตรวจใหม่หรือกรอกข้อมูลทารกให้ถูกต้อง กระดาษซับเลือดที่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานจึงจะได้รับการตรวจ การรายงานผลการตรวจคัดกรอง IEM ที่ผิดปกติจะอยู่ใน 4 กลุ่มโรค คือ กลุ่มโรคกรดอินทรีย์ (disorders of organic acid metabolism) กลุ่มโรคกรดอะมิโน (disorders of amino acid metabolism) กลุ่มโรคกรดไขมัน (disorders of fatty acid oxidation) และกลุ่มโรควงจรยูเรีย (urea cycle disorders) โดยจำแนกเป็น**กลุ่มเร่งด่วนมาก** (ต้องได้รับการประเมินภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับผล) กับ**กลุ่มเร่งด่วนปานกลาง** (ต้องได้รับการประเมินภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับผล)[29] ดังแสดงในภาคผนวกที่ 1

6. การติดตามทารกที่ผลการตรวจคัดกรอง IEM ผิดปกติเพื่อตรวจยืนยันการวินิจฉัยและเข้าสู่ระบบการรักษา

เมื่อผลการตรวจคัดกรอง IEM ผิดปกติ ศูนย์ตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดจะประสานไปยังผู้ประสานงานของโรงพยาบาลที่ทารกเกิดให้รีบติดต่อผู้ปกครองทารกเพื่อประเมินอาการเบื้องต้น และติดตามตัวทารกมาประเมิน

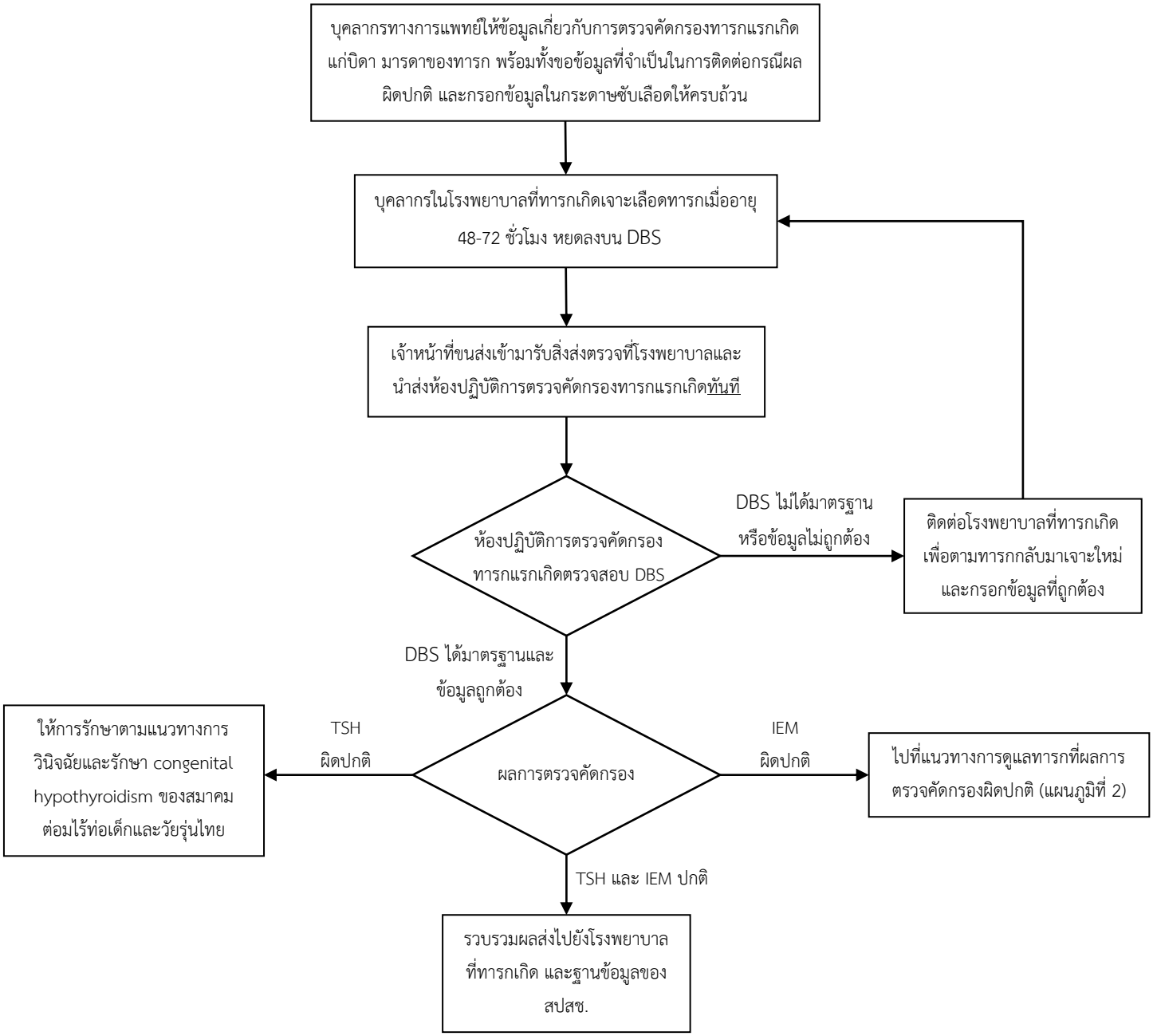
อาการโดย**กุมารแพทย์**ในโรงพยาบาลที่ทารกเกิดหรือกุมารแพทย์ในโรงพยาบาลแม่ข่ายในเขตพื้นที่นั้น ๆ หรือโรงพยาบาลที่สามารถนำทารกไปรับการประเมินตามความเร่งด่วน กุมารแพทย์ผู้ประเมินทารกติดต่อ**กุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์**ประจำศูนย์โรคหายากในเขตพื้นที่รับผิดชอบ (รายชื่อศูนย์โรคหายาก กุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์และเบอร์โทรติดต่อผู้ประสานงานแสดงในภาคผนวกเสริมที่ 1 และ 2) ซึ่งจะเป็นผู้ให้คำแนะนำแก่กุมารแพทย์ผู้ประเมินทารก และเก็บสิ่งส่งตรวจตามแนวทางการวินิจฉัยและรักษารายโรค (รายชื่อห้องปฏิบัติการที่ให้บริการตรวจวินิจฉัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกแสดงในภาคผนวกเสริมที่ 3 และวิธีการเก็บสิ่งส่งตรวจแสดงในภาคผนวกที่ 3)

เมื่อกุมารแพทย์ได้ประเมินอาการของทารกแล้วพบว่า**ทารกมีอาการผิดปกติ** ให้การดูแลเบื้องต้นตามแนวทางการวินิจฉัยและรักษารายโรค และพิจารณารับผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาล (admit) หรือ refer ศูนย์โรคหายากตามคำแนะนำของกุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์

ในกรณีทารกไม่มีอาการผิดปกติ กุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์อาจแนะนำส่งตรวจคัดกรองซ้ำหรือส่งตรวจวินิจฉัยแล้วแต่กรณีและติดตามทารกแบบผู้ป่วยนอก กุมารแพทย์ควรแนะนำบิดามารดาหรือผู้ปกครองให้สังเกตอาการที่ผิดปกติและให้กลับมาที่โรงพยาบาลทันทีที่มีอาการ หากทารกมีอาการผิดปกติหรือผลการตรวจคัดกรองซ้ำหรือผลตรวจวินิจฉัยผิดปกติ ให้การดูแลเบื้องต้นตามแนวทางการวินิจฉัยและรักษารายโรค และพิจารณา admit หรือ refer ทารกไปยังศูนย์โรคหายากตามคำแนะนำของกุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์ ถ้าผลการตรวจคัดกรองซ้ำหรือผลการตรวจวินิจฉัยปกติและทารกไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ แสดงว่าผลตรวจคัดกรองเป็นบวกลวง (false positive) กุมารแพทย์แจ้งผลปกติกับบิดามารดา กระบวนการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรคและการติดตามทารกที่ผลการตรวจคัดกรองโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกผิดปกติแสดงในแผนภูมิที่ 1 และ 2

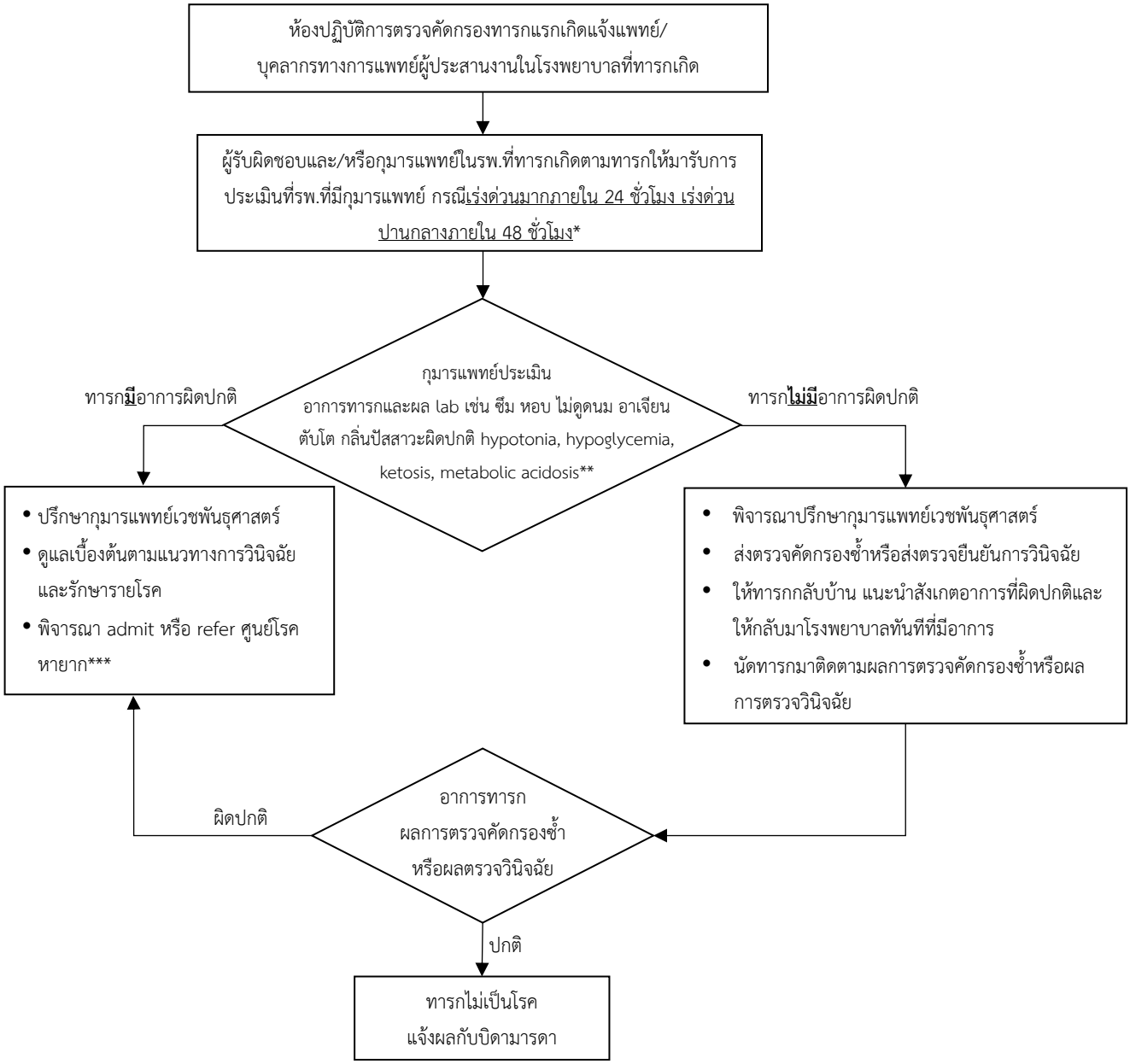
ทารกที่ผลตรวจคัดกรองเป็นลบหรือปกติไม่ได้ตัดความเป็นไปได้ว่าทารกนั้นจะไม่เป็นโรค ทั้งนี้เนื่องจากการเกิดผลลบลวง (false negative) จากการตรวจคัดกรองสามารถเกิดขึ้นได้จากหลายปัจจัย เช่น ทารกยังไม่ได้รับนม ช่วงที่เจาะเลือดสารที่จำเพาะกับโรคนั้นยังไม่ขึ้นสูงเกินระดับค่า cutoff หรือข้อจำกัดของสารที่จำเพาะไม่ได้มีความไวสูงมากสำหรับโรคนั้น ๆ รวมถึงอาจมีข้อผิดพลาดทางห้องปฏิบัติการที่ทำให้เกิดผลลบลวง **ดังนั้นทารกที่ผลตรวจคัดกรองเป็นลบ หรือทารกที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองแต่มีอาการที่สงสัยเข้าได้กับโรคสารโมเลกุลเล็กควรได้รับการวินิจฉัยและดูแลรักษาเหมือนทารกที่สงสัยว่าเป็นโรค**

แผนภูมิที่ 1 แสดงแผนผังแนวทางการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดแบบเพิ่มจำนวนโรค



DBS, dried blood spots; IEM, inborn errors of metabolism; TSH, thyroid stimulating hormone

แผนภูมิที่ 2 แนวทางการดูแลทารกที่ผลการตรวจคัดกรอง IEM ผิดปกติ



หมายเหตุ

* รายชื่อโรคที่ต้องได้รับการดูแลรักษาเร่งด่วนปานกลางและเร่งด่วนมาก แสดงในภาคผนวกที่ 1

** รายละเอียดอาการและการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานสามารถค้นหาจากแนวทางการวินิจฉัยและรักษารายโรค

*** รายชื่อศูนย์โรคหายาก กุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์ และเบอร์โทรติดต่อผู้ประสานงาน แสดงในภาคผนวกเสริมที่ 1 และ 2

เอกสารอ้างอิง

1. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. Journal of global health. 2018;8:021102.
2. พรสวรรค์ วสันต์. โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกในประเทศไทย. ใน: พรสวรรค์ วสันต์, บก. ตำรากุมารเวชศาสตร์พันธุกรรมเมตาบอลิกในเด็ก. กรุงเทพฯ: บริษัท พี.เอ. ลีฟวิ่ง จำกัด; 2546. หน้า 829-918.
3. Clarke JTR. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases. 3 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
4. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. คู่มือแนวทางปฏิบัติในการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ปีงบประมาณ 2564. กรุงเทพฯ: หจก. แสงจันทร์การพิมพ์; 2563. หน้า 169-79.
5. Ceglarek U, Leichtle A, Brügel M, Kortz L, Brauer R, Bresler K, et al. Challenges and developments in tandem mass spectrometry based clinical metabolomics. Molecular and Cellular Endocrinology. 2009;301:266-71.
6. Yoon H-R. Screening newborns for metabolic disorders based on targeted metabolomics using tandem mass spectrometry. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2015;20:119-24.
7. Mak CM, Lee H-CH, Chan AY-W, Lam C-W. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 2013;50:142-62.
8. Therrell B LF, Eaton R, Frazier D, Hoffman G, Boyle C, et al. MMWR [serial online] 2008 Impact of Expanded Newborn Screening-United States, 2006 2008 [Available from: Available from: URL:http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5737a2.htm.
9. Yamaguchi S, Purevusren J, Kobayashi H. Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. J Jap Soc Mass Screen. 2013;23:270-6.
10. Niu DM, Chien YH, Chiang CC, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. J Inherit Metab Dis. 2010;33:S295-S305.
11. Shi XT, Cai J, Wang YY, Tu WJ, Wang WP, Gong LM, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism in mainland china: 30 years of experience. JIMD Rep. 2012;6:79-83.
12. Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS, et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program. Mol Genet Metab. 2014;113:53-61.

13. Padilla C. Case detection of selected inherited disorders through expanded newborn screening in the Philippines. Acta Medica Philippina. 2012;46:24-9.
14. Sweetman L, Millington DS, Therrell BL, et al. Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. Pediatrics. 2006;117:S308-S14.
15. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP). Policy Brief: ฉบับที่ 87: รู้เร็ว รักษาไว ทางออกใหม่ในการค้นหาผู้ป่วย โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกตั้งแต่แรกเกิด ด้วยเทคโนโลยี Tandem mass spectrometry (MS/MS) [Internet]. 2564 [cited July 10th, 2021] Available from: https://www.hitap.net/documents/180836
16. IJzebrink A, van Dijk T, Franková V, Loeber G, Kožich V, Henneman L, et al. Informing Parents about Newborn Screening: A European Comparison Study. Int J Neonatal Screen. 2021;7:13.
17. Odenwald B, Brockow I, Hanauer M, Lüders A, Nennstiel U. Is Our Newborn Screening Working Well? A Literature Review of Quality Requirements for Newborn Blood Spot Screening (NBS) Infrastructure and Procedures. Int J Neonatal Screen. 2023;9:35.
18. Wilaiwongsathien K, Wattanasirichaigoon D, Rattanasiri S, Aonnuam C, Tangshewinsirikul C, Tim-Aroon T. Parental Awareness, Knowledge, and Attitudes Regarding Current and Future Newborn Bloodspot Screening: The First Report from Thailand. Int J Neonatal Screen. 2023;9:25.
19. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics. 1963;32:338-43.
20. Clinical Laboratory and Standards Institute. Blood collection on filter paper for newborn screening programs; Approved standard–Fifth edition. CLSI document LA4-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
21. Lim MD. Dried Blood Spots for Global Health Diagnostics and Surveillance: Opportunities and Challenges. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2018;99:256-65.
22. Wagner M, Tonoli D, Varesio E, Hopfgartner G. The use of mass spectrometry to analyze dried blood spots. Mass Spectrom Rev. 2016;35:361-438.
23. McDade TW. Development and validation of assay protocols for use with dried blood spot samples. Am J Hum Biol. 2014;26:1–9.
24. NSW and ACT Newborn Screening Programme. Sampling information and guidelines [Internet]. 2558 [cited July 10th, 2021] Available from: https://www.schn.health.nsw.gov.au/files/attachments/newborn_screening_guidlines_2015.pdf

25. Manual of Operations. National Comprehensive Newborn Screening System, revised edition 2020. Newborn Screening Reference Center, National Institutes of Health, University of the Philippines Manila [Internet]. 2563 [cited July 10th, 2021] Available from: https://www.newbornscreening.ph/images/stories/ResourcesTechnicalDocuments/NCNBSS%20Manual%20of%20Operations_2021.pdf
26. Newborn Screening Education | Alabama Department of Public Health (ADPH) [Internet]. [cited 2022 Sep 8]. Available from: https://www.alabamapublichealth.gov/newbornscreening/education.html
27. Clinical Guidelines (Nursing) : Newborn bloodspot screening [Internet]. [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://www.rch.org.au/rchcpg/hospital_clinical_guideline_index/Newborn_Screening_Test/
28. Golbahar J, Altayab D, Carreon E. Short-Term Stability of Amino acids and Acylcarnitines in the Dried Blood Spots Used to Screen Newborns for Metabolic Disorders. Journal of Medical Screening. 2014;21:5-9.
29. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum Diagnosis and Treatment of Inherited Metabolic Disorders, 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020.

บทที่ 2 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกที่มีผลการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดด้วย TMS ผิดปกติหรือสงสัยว่าจะเป็นโรคสารโมเลกุลเล็ก

ในกรณีที่กุมารแพทย์ได้รับแจ้งว่าทารกมีผลการตรวจคัดกรองด้วย TMS ผิดปกติ ไม่ได้เป็นการวินิจฉัยว่าทารกนั้นเป็นโรคสารโมเลกุลเล็ก เนื่องจากอาจเป็นผลบวกลวง (false positive) จากโรคหรือภาวะบางอย่างที่ทารกหรือมารดาเป็น รวมถึงยาหรืออาหารที่ทารกได้รับ กุมารแพทย์จำเป็นต้องซักประวัติ ตรวจร่างกาย ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นและยืนยันการวินิจฉัยโรค เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยและการรักษาได้อย่างทันท่วงที นอกจากนี้ **ทารกที่เป็นโรคบางรายอาจมีเริ่มแสดงอาการผิดปกติก่อนที่ผลตรวจคัดกรองจะกลับมา** กุมารแพทย์จึงควรซักประวัติ ตรวจร่างกาย และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในทารกที่สงสัยว่าจะเป็นโรคสารโมเลกุลเล็กดังแนวทางต่อไปนี้[1]

1. การซักประวัติ
    1.1 ซักประวัติอาการจากการคั่งของสารพิษหรืออาการทางสมองแบบเฉียบพลัน (acute intoxication or acute encephalopathy) เช่น ไม่ดูดนม อาเจียน ซึม ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia) บางครั้งมีอาการคล้ายภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิด เช่น อุณหภูมิกายต่ำ หายใจเร็ว หอบ โดยเฉพาะเริ่มมีอาการหลังได้รับนม อย่างไรก็ตาม โรคสารโมเลกุลเล็กบางโรคอาจไม่ได้มาด้วยอาการเหล่านี้ซึ่งสามารถดูจากแนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรองผิดปกติในแต่ละโรค
    1.2 การซักประวัติครอบครัว เนื่องจาก IEM ส่วนใหญ่ถ่ายทอดพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ดังนั้นอาจพบประวัติการแต่งงานในเครือญาติ (consanguinity) หรือภายในเชื้อสายเผ่าพันธุ์เดียวกัน (inbreeding) หรือมีภูมิลำเนาใกล้กันในบิดามารดาของผู้ป่วย นอกจากนี้อาจได้ประวัติการเสียชีวิตแต่เล็ก ๆ หรือพัฒนาการช้าโดยไม่ทราบสาเหตุในพี่น้องของผู้ป่วย ส่วนบางโรคที่ถ่ายทอดพันธุกรรมแบบ X-linked จะพบประวัติญาติทางฝ่ายมารดาโดยเฉพาะเพศชายมีความผิดปกติ
    1.3 การซักประวัติภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ บางครั้งจะพบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ทารกในครรภ์เป็นโรคกลุ่ม long-chain fatty acid oxidation disorders จะเกิดอาการของโรค acute fatty liver of pregnancy หรือ กลุ่มอาการ HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) ได้
2. การตรวจร่างกาย
    2.1 ทารกที่เป็นโรคสารโมเลกุลเล็กมักไม่มีหน้าตาผิดรูป (dysmorphic face) หรือลักษณะความพิการแต่กำเนิด ในบางโรคอาจตรวจพบตับโต เช่น urea cycle disorders (UCD) หรือ fatty acid oxidation disorders (FAOD)

2.2 การดมกลิ่นตัวและปัสสาวะของทารก โรคกรดอะมิโนหรือกรดอินทรีย์บางโรคจะมีกลิ่นที่จำเพาะ เช่น maple syrup urine disease (MSUD) มีกลิ่นน้ำตาลไหม้ isovaleric acidemia (IVA) มีกลิ่นถุงเท้าอับเหงื่อ (sweaty feet odor) phenylketonuria (PKU) มีกลิ่นอับคล้ายปัสสาวะหนู

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน สามารถตรวจได้ในโรงพยาบาลทั่วไป เช่น CBC, blood gas, BUN, electrolytes, glucose, liver function tests (LFTs), creatine kinase, ammonia, lactate, ketone (หรือ ketone ใน urinalysis) และพิจารณา septic work up เมื่อสงสัยภาวะติดเชื้อร่วมด้วย การส่งตรวจ ammonia และ lactate มีข้อระวังคือ หลีกเลี่ยงการเค้นขณะเจาะเลือด การส่งสิ่งส่งตรวจต้องแช่หลอดเลือดในน้ำแข็งและถึงห้องปฏิบัติการภายใน 30 นาที มิฉะนั้นอาจเกิดค่าแอมโมเนียสูงกว่าความเป็นจริงได้ การเลือกตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานสามารถดูได้จากแนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรองผิดปกติรายโรค ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่ผิดปกติอาจพบในโรคสารโมเลกุลเล็ก ดังแสดงในตารางที่ 1

4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค เป็นการตรวจที่ต้องใช้เครื่องมือพิเศษและแปลผลโดยผู้เชี่ยวชาญจึงทำได้เฉพาะโรงเรียนแพทย์บางแห่งเท่านั้น (รายชื่อห้องปฏิบัติการที่ให้บริการตรวจวินิจฉัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกแสดงในภาคผนวกเสริมที่ 3) กรณีทารกมีอาการที่สงสัยโรคสารโมเลกุลเล็กก่อนได้รับแจ้งผลการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด กุมารแพทย์ควรติดต่อสอบถามไปยังห้องปฏิบัติการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดที่รับสิ่งส่งตรวจของทารก เนื่องจากห้องปฏิบัติการอาจมีผลเบื้องต้นหรือสามารถเร่งการตรวจวิเคราะห์ ซึ่งทำให้สามารถรักษาทารกเบื้องต้นตามโรคที่พบผลการตรวจคัดกรองผิดปกติ แพทย์ผู้ส่งควรติดต่อกับกุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์และห้องปฏิบัติการข้างต้นก่อนส่งเพื่อที่จะได้แนะนำการทดสอบที่เหมาะสมและวิธีการเก็บสิ่งส่งตรวจมายังห้องปฏิบัติการ วิธีการเก็บสิ่งส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกสามารถดูในภาคผนวกที่ 3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษเมตาบอลิกที่สามารถใช้สิทธิประโยชน์โรคหายากของ สปสช. ได้มีดังนี้

   4.1 Comprehensive metabolic test (CMT) เป็นการตรวจคัดกรองโรคสารโมเลกุลเล็กด้วยวิธี TMS ซึ่งเทคนิคเดียวกันนี้ถูกนำมาใช้ใน ENBS แต่กรณีของ CMT จะนำมาใช้ในกรณีที่ทารกมีอาการหรือมีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคสารโมเลกุลเล็ก

   4.2 การตรวจกรดอะมิโนในพลาสมา (plasma amino acids, PAA) ใช้สิ่งส่งตรวจหลักคือ พลาสมา เทคนิคที่ใช้ในปัจจุบันได้แก่ ion-exchange chromatography และ high-performance liquid chromatography (HPLC) การทดสอบนี้ใช้วินิจฉัยโรคของกรดอะมิโน UCD หรือ IEM กลุ่มอื่นที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน

4.3 การตรวจกรดอินทรีย์ในปัสสาวะ (urine organic acids, UOA) ตรวจโดยเทคนิค gas chromatography with mass spectrometry (GC-MS) การตรวจกรดอินทรีย์ในปัสสาวะ สามารถให้การวินิจฉัย organic acid disorders และช่วยวินิจฉัยโรคของกรดอะมิโน UCD และ FAOD บางโรค

การตรวจทางพันธุศาสตร์อย่างอื่นที่ช่วยในการวินิจฉัย เช่น plasma และ urine acylcarnitines หรือการตรวจวินิจฉัยทางอณูพันธุศาสตร์ (molecular genetics) ยังไม่อยู่ในสิทธิประโยชน์โรคหายาก แต่กุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์อาจแนะนำให้กุมารแพทย์เก็บสิ่งส่งตรวจสำหรับการทดสอบเหล่านี้เพื่อช่วยในการวินิจฉัย

ตารางที่ 1 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นและผลที่คาดว่าจะพบในโรคสารโมเลกุลเล็ก[1]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ผลที่คาดว่าจะพบ	โรคสารโมเลกุลเล็ก
CBC	- ซีด เม็ดเลือดขาว หรือเกล็ดเลือดต่ำ	- Organic acid disorders
Blood gas	- Respiratory alkalosis	- UCD
Electrolytes	- Wide-gap acidosis	- Organic acid disorders, MSUD
BUN	- BUN ต่ำ	- UCD
Glucose และ ketone	- Hypoglycemia (ketone ต่ำ) - Hypoglycemia (ketone สูง)	- FAOD - MSUD, organic acid disorders
Liver function tests	- ↑ transaminase - Cholestasis - Synthetic failure	- UCD, FAOD - NICCD - Tyrosinemia type I
Creatine kinase (CK)	- ↑ CK	- FAOD และ carnitine disorders
Ammonia	- Hyperammonemia (ในทารกแรกเกิดมักสูงเกิน 150 µmol/L)	- UCD, organic acid disorders, FAOD, MSUD
Lactate	- Lactic acidosis	- LCHAD deficiency, organic acid disorders

FAOD, fatty acid oxidation disorder; LCHAD, long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase; MSUD, maple syrup urine disease; NICCD, neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency; UCD, urea cycle disorders

แนวทางการรักษาเบื้องต้น

ในกรณีที่ทารกมีผลการตรวจคัดกรองผิดปกติและเริ่มแสดงอาการที่สงสัยโรคสารโมเลกุลเล็ก กุมารแพทย์ควรปรึกษากุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์เพื่อประสานการส่งสิ่งส่งตรวจ การรักษาเบื้องต้น และการส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ **แนวทางการรักษานี้เป็นเพียงแนวทางเบื้องต้นซึ่งกุมารแพทย์และกุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์อาจพิจารณาปรับตามความเหมาะสมกับสภาวะของผู้ป่วยและบริบทของสถานพยาบาลที่ดูแลรักษาผู้ป่วยในขณะนั้น การรักษาและยาบางอย่างที่กล่าวถึงในบทนี้และแนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษารายโรคอาจไม่สามารถทำได้ในสถานพยาบาลทุกที่และควรส่งตัวผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลที่สามารถให้การรักษาได้โดยเร็วที่สุดถ้าเป็นไปได้** ส่วนการรักษาจำเพาะและในระยะยาวของแต่ละโรคสามารถดูได้จากภาคผนวกที่ 4 ซึ่งการรักษาในส่วนนี้ กุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์จะเป็นผู้ให้การรักษาที่ศูนย์โรคหายาก

แนวทางการรักษาเบื้องต้นมีลำดับขั้นตอนดังนี้[2]

1. ถ้าผู้ป่วยมีภาวะสัญญาณชีพไม่คงที่หรือมีภาวะช็อก ควรมีการกู้ชีพ (resuscitation) หรือให้สารน้ำแก้ไขภาวะช็อกตามแนวทางเหมือนผู้ป่วยทั่วไป
2. การเก็บสิ่งส่งตรวจให้ถูกต้องและครบถ้วนตามรายละเอียดเรื่องการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งการตรวจพื้นฐานและการตรวจพิเศษทางเมตาบอลิก ช่วงเวลาเก็บสิ่งส่งตรวจที่ดีที่สุดคือก่อนให้สารน้ำหรือหลังให้ไม่นาน
3. เนื่องจากสารตั้งต้นของสารพิษในโรคกลุ่มนี้มักจะเป็นโปรตีน ดังนั้นให้หยุดอาหารที่มีโปรตีน เช่น นมทุกชนิด หรือกรณีผู้ป่วยซึมมาก มีความเสี่ยงต่อการสำลักให้งดอาหารทางปาก อย่างไรก็ตาม ไม่ควรหยุดการให้โปรตีนนานเกิน 48 ชั่วโมงเพราะอาจกระตุ้นให้เกิดภาวะ catabolism ใหม่ได้
4. การให้พลังงานในระดับสูงทางหลอดเลือดเพื่อหยุดภาวะ catabolism โดยการให้สารน้ำต้องมีความเข้มข้นของ dextrose อย่างต่ำร้อยละ 10 กรณีที่ต้องการความเข้มข้นของ dextrose สูงมักต้องให้ทาง central line โดย glucose infusion rate (GIR) ที่แนะนำสำหรับทารกแรกเกิดคือ 8-10 มก./กก./นาที[3] (D1,++) ในกรณี blood glucose > 150-180 มก./ดล.[4,5] หลังจากผู้ป่วยได้สารน้ำที่มี dextrose ปริมาณสูง ให้เริ่มอินซูลิน 0.05-0.2 ยูนิต/กก./ชั่วโมง ทางหลอดเลือดดำ เพื่อช่วยควบคุมระดับกลูโคสในเลือดและอินซูลินยังเป็น anabolic hormone ซึ่งจะช่วยลดภาวะ catabolism
5. แนะนำให้ปริมาณสารน้ำในข้อ 4 เท่ากับ 1.5 เท่าของ maintenance ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ organic acid disorders
6. ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นโรคที่มีความเสี่ยงต่อภาวะสมองบวม เช่น MSUD, UCD หรือสงสัยมีภาวะสมองบวม ควรรักษาระดับ sodium ในเลือดให้อยู่ในระดับปกติและระวังไม่ให้ปริมาณสารน้ำมากเกินไป
7. การให้สารน้ำที่มี dextrose เพียงอย่างเดียวอาจได้พลังงานไม่เพียงพอที่จะหยุดภาวะ catabolism ได้ ดังนั้นอาจให้พลังงานจากสารอาหารอื่นเพิ่ม เช่น ไขมันในรูปของ intravenous lipid emulsions 2-3 ก./กก./วัน ถ้าผู้ป่วยไม่ได้สงสัยว่าจะเป็น FAOD[6] (D1,++)

8. กรณีมีภาวะกลูโคสต่ำในเลือด (hypoglycemia) ให้รีบแก้ไขโดยการให้ 10% dextrose 2 มล./กก. bolus ทางหลอดเลือดดำ และติดตามระดับกลูโคสในเลือดจนพ้นภาวะ hypoglycemia หลังจากนั้นให้ต่อด้วยสารน้ำในข้อ 4.[5]
9. การแก้ไขภาวะ acidosis ด้วย sodium bicarbonate (1-2 mEq/กก.) ทางหลอดเลือดดำ ควรพิจารณาให้เฉพาะบางกรณี เช่น เมื่อการรักษาด้วยสารน้ำแล้วไม่ดีขึ้นและยังมีภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง (pH < 7.2)[7] (D1,++) เนื่องจากการให้ bicarbonate จะทำให้เกิดความเสี่ยงต่อภาวะ hypernatremia สมองบวมหรือเลือดออกในสมองได้[2]
10. เนื่องจากอาการของโรคสารโมเลกุลเล็กอาจไม่สามารถแยกจากอาการของภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิดได้ นอกจากนี้ภาวะติดเชื้ออาจพบร่วมกับโรคสารโมเลกุลเล็กบางชนิดได้บ่อย ดังนั้นในกรณีที่ไม่สามารถแยกภาวะติดเชื้อได้ แนะนำให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมควบคู่กับการรักษาโรคสารโมเลกุลเล็ก
11. ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ hyperammonemia ที่รุนแรง เช่น มีค่า plasma ammonia > 500 µmol/L หรืออยู่ระหว่าง 250-500 µmol/L แต่มีภาวะ encephalopathy อย่างมีนัยสำคัญ ต้องพิจารณาทำการกำจัดแอมโมเนียออกจากร่างกายให้เร็วที่สุดด้วย extracorporeal detoxification เช่น hemodialysis (HD) หรือ continuous renal replacement therapy (CRRT) คือ hemofiltration หรือ hemodiafiltration[3,8] (C1,++) ส่วน peritoneal dialysis (PD) จะมีประสิทธิภาพน้อยกว่า HD และ CRRT ดังนั้นจะพิจารณาทำ PD ในกรณีไม่สามารถทำ HD หรือ CRRT ได้[8] (C1,+) ส่วนการถ่ายเปลี่ยนเลือด (exchange transfusion) มีประสิทธิภาพในการลดระดับแอมโมเนียได้น้อยกว่า CRRT และ PD นอกจากนี้อาจเป็นการกระตุ้นให้เกิดภาวะ catabolism ได้[3] ในกรณีที่โรงพยาบาลไม่สามารถทำ CRRT หรือ PD ได้ ควรส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่ทำการรักษาได้ให้เร็วที่สุด ยกเว้นกรณีผู้ป่วยอยู่ในสภาวะวิกฤติที่ไม่สามารถส่งตัวผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลที่สามารถทำ CRRT หรือ PD ได้ ให้พิจารณาทำ exchange transfusion เป็นกรณีไป (D1,+/-)

    กรณีที่ plasma ammonia น้อยกว่า 250 µmol/L อาจให้การรักษาด้วยยาก่อนได้ โดยใช้ยาที่ไปจับกับแอมโมเนีย (ammonia scavenger) คือ sodium benzoate 250 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง[3,9] (D1,++) และ carglumic acid 150 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2-4 ครั้งกรณีที่ยังไม่สามารถตัดสาเหตุภาวะ hyperammonemia จาก organic acid disorders ได้[3] (D1,+)
12. ในกรณีที่สงสัย organic acid disorders หรือ carnitine uptake defect (CUD) สามารถให้ L-carnitine 100-200 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง สำหรับจับกับกรดอินทรีย์และแก้ไขภาวะขาด carnitine[7,9] (D1,++)
13. การให้วิตามินซึ่งเป็น cofactor ในกระบวนการ metabolism ส่วนใหญ่เป็นวิตามินที่ละลายในน้ำและให้ในขนาดที่สูง ซึ่งจะทำให้เอนไซม์ที่ผิดปกติทำงานได้ดีขึ้นในโรคที่ตอบสนองต่อการให้วิตามิน เช่น โรค MSUD ที่ตอบสนองต่อวิตามินบี 1 โรค multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency ต่อวิตามินบี 2 โรค homocystinuria ต่อวิตามินบี 6 หรือโรค methylmalonic acidemia (MMA) ต่อวิตามินบี 12

เอกสารอ้างอิง

1. นิธิวัชร์ วัฒนวิจารณ์. ใน Inborn error of metabolism (โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก): สุรชัย ลิขสิทธิ์วัฒนกุล, วิฐารณ บุญสิทธิ, วาณี วิสุทธิ์เสรีวงศ์, รัตนาวลัย นิติยารมย์, อัจฉรา สัมบุณณานนท์, บก. ตำรากุมารเวชศาสตร์ศิริราช ภาวะทางคลินิกที่สำคัญ. กรุงเทพฯ: บริษัท พี.เอ. ลีฟวิ่ง จำกัด; 2564. หน้า 973-94.
2. Schiff M, Mochel F, Dionisi-Vici C. Emergency Treatments. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer; 2022. p. 167-76.
3. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019;42:1192-230.
4. New England Consortium of Metabolic Programs [cited Aug 13, 2023]. Available from: https://www.newenglandconsortium.org/neonateinfantchild-with-hyperammonemia
5. Alfadhel M, Mutairi FA, Makhseed N, et al. Guidelines for acute management of hyperammonemia in the Middle East region. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:479-87.
6. MacNeill EC, Walker CP. Inborn Errors of Metabolism in the Emergency Department (Undiagnosed and Management of the Known). Emerg Med Clin North Am. 2018;36:369-85.
7. Kwon KT, Tsai VW. Metabolic emergencies. Emerg Med Clin North Am. 2007;25:1041-60.
8. Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. Nat Rev Nephrol. 2020;16(8):471-82.
9. Morris AAM, Jones S. Medications Used in the Treatment of Inborn Errors. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer; 2022. p. 861-72.

บทที่ 3 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรองผิดปกติรายโรค

โรคสารโมเลกุลเล็กที่ตรวจพบจากการตรวจคัดกรองด้วย TMS มีจำนวนประมาณ 40 โรคโดยอาศัยการตรวจพบระดับของสารจำเพาะ (specific metabolites) ในเลือดผิดปกติ แต่สารเหล่านี้อาจพบผิดปกติได้มากกว่า 1 โรครวมถึงอาจเกิดจากภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM ได้ ในกรณีที่ห้องปฏิบัติการตรวจพบว่าสารจำเพาะมีระดับผิดปกติ คือ ผลตรวจคัดกรองเป็นบวก ห้องปฏิบัติการจะรายงานผลว่าทารกมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคสารโมเลกุลเล็กที่สัมพันธ์กับสารนั้น ๆ กุมารแพทย์สามารถดูได้ว่ากรณีที่ผลตรวจคัดกรองเป็นบวกสำหรับโรคนั้นจะมีรายละเอียดแนวทางในการวินิจฉัยและดูแลรักษาอย่างไรจากตารางที่ 2 ซึ่งรายละเอียดอยู่ในหน้า 19-118

ตารางที่ 2 โรคสารโมเลกุลเล็กที่ตรวจกรองโดย TMS และสารจำเพาะที่ตรวจพบในโรคนั้น

กลุ่มโรค	โรค	ชื่อย่อ	สารจำเพาะ	การเปลี่ยนแปลงที่ตรวจพบ	รายละเอียดอยู่ในหน้า
1. กลุ่มโรคกรดอะมิโน (Disorders of amino acid metabolism)	Phenylketonuria	PKU	Phenylalanine (Phe)	สูงผิดปกติ	19
	Tetrahydrobiopterin defects	BH4			
	Tyrosinemia type 1	TYR1	Succinylacetone (SA)	สูงผิดปกติ	23
	Tyrosinemia type 2	TYR2	Tyrosine (Tyr)	สูงผิดปกติ	27
	Tyrosinemia type 3	TYR3			
	Maple syrup urine disease	MSUD	Leucine (Leu), isoleucine (Ile), valine (Val)	สูงผิดปกติ	31
	Homocystinuria	HCY	Methionine (Met)	สูงผิดปกติ	35
	Hypermethioninemia (methionine adenosyltransferase deficiency)	MAT			
2. กลุ่มโรควงจรยูเรีย (Urea cycle disorders)	Proximal urea cycle disorders (รวม carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency และ N-acetylglutamate synthase deficiency)	PUCD	Glutamine + Lysine (Gln + Lys) และ [(Gln + Lys)/Cit] ratio	สูงผิดปกติ	41
	Ornithine transcarbamylase deficiency	OTC			
	Citrullinemia type 1	CIT1	Citrulline (Cit)	สูงผิดปกติ	46
	Citrullinemia type 2 (citrin deficiency)	CIT2			
	Argininosuccinic aciduria	ASA			
	Argininemia	ARG	Arginine (Arg)	สูงผิดปกติ	51

กลุ่มโรค	โรค	ชื่อย่อ	สารจำเพาะ	การเปลี่ยนแปลงที่ตรวจพบ	รายละเอียดอยู่ในหน้า
	Hyperammonemia-hyperornithinemia-homocitrullinuria	HHH	Ornithine (Orn)	สูงผิดปกติ	55
3. กลุ่มโรคกรดอินทรีย์ (Disorders of organic acid metabolism)	Methylmalonic acidemia	MMA	Propionylcarnitine (C3)	สูงผิดปกติ	59
	Propionic acidemia	PA			
	Adenosylcobalamin synthesis defects	Cbl A/B			
	Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria	Cbl C/D			
	Malonic acidemia	MA	Malonylcarnitine (C3DC)	สูงผิดปกติ	66
	Isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency	IBD	Isobutyrylcarnitine (C4)	สูงผิดปกติ	70
	Isovaleric acidemia	IVA	Isovaerylcarnitine หรือ Methylbutyrylcarnitine (C5)	สูงผิดปกติ	74
	2-Methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency	MBD			
	Glutaric acidemia type 1	GA1	Glutarylcarnitine (C5DC)	สูงผิดปกติ	80
	Beta-Ketothiolase deficiency	BKT	3-hydroxyisovalerylcarnitine หรือ 3-hydroxy-2-methylbutyrylcarnitine (C5OH)	สูงผิดปกติ	83
	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency	HMG			
	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency	MCC			
	3-Methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency	MGA			
	Multiple carboxylase deficiency	MCD			
4. กลุ่มโรคกรดไขมัน (Disorders of fatty acid oxidation)	Primary systemic carnitine deficiency (Carnitine uptake defect)	CUD	Free carnitine (C0)	ต่ำกว่าปกติ	92
	Carnitine palmitoyltransferase type 1 deficiency	CPT1	Free carnitine (C0)	สูงผิดปกติ	96
	Carnitine palmitoyltransferase type 2 deficiency	CPT2	Hexadecanoylcarnitine (C16), Octadecenoylcarnitine (C18:1)	สูงผิดปกติ	99
	Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency	CACT			
	Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	SCAD	Butyrylcarnitine (C4)	สูงผิดปกติ	70

กลุ่มโรค	โรค	ชื่อย่อ	สารจำเพาะ	การเปลี่ยนแปลงที่ตรวจพบ	รายละเอียดอยู่ในหน้า
	Short-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency	SCHAD	Hydroxybutyrylcarnitine (C4OH)	สูงผิดปกติ	66
	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	MCAD	Octanoylcarnitine (C8)	สูงผิดปกติ	105
	Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	VLCAD	Tetradecenoylcarnitine (C14:1)	สูงผิดปกติ	109
	Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency	LCHAD	Hydroxyhexadecanoylcarnitine (C16OH)	สูงผิดปกติ	112
	Trifunctional protein deficiency	TFP			
	Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency	MAD	Acylcarnitines หลายค่า	สูงผิดปกติ	116

บทที่ 3.1 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง phenylalanine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: กรดอะมิโน phenylalanine (Phe) สูง และค่า Phe/Tyr ratio >3[1]
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: 1) Phenylketonuria (PKU) หรือ mild hyperphenylalaninemia (HPA) (OMIM# 261600) 2) Tetrahydrobiopterin (BH4) defects ประกอบด้วย 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency (PTPSD, OMIM# 261640), GTP cyclohydrolase I deficiency (GTPCHD, OMIM# 233910), dihydropteridine reductase deficiency (DHPRD, OMIM# 261630) และ pterin-4-alpha-carbinolamine dehydratase deficiency (PCDD, OMIM# 264070)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: ทารกที่มีการทำงานของตับผิดปกติ หรือเกิดก่อนกำหนด หรือได้รับ parenteral nutrition ในภาวะเหล่านี้มักมีกรดอะมิโนตัวอื่นขึ้นสูงด้วย เช่น tyrosine (Tyr) หรือ methionine (Met) ดังนั้น ค่า Phe/Tyr ratio ≤3

Phenylketonuria (PKU) หรือ mild hyperphenylalaninemia (HPA)

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *PAH* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ phenylalanine hydroxylase (PAH) ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน Phe เป็น Tyr โดยมี cofactor คือ BH4 ผู้ป่วยที่มีการขาดเอนไซม์ PAH ทำให้ระดับ Phe ในเลือดสูงขึ้นและมีผลกระทบต่อการทำงานของสมอง[2] ความรุนแรงของการขาดเอนไซม์ PAH สามารถแบ่งตามระดับ Phe ในเลือดก่อนเริ่มการรักษาคือ ถ้าระดับ Phe ในเลือด >1,200 µmol/L จัดอยู่ในประเภท classic PKU ระดับ Phe 600-1,200 µmol/L จัดอยู่ในประเภท mild PKU และระดับ Phe 120-600 µmol/L จัดอยู่ในประเภท mild HPA[3]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: เนื่องจาก Phe มีผลต่อสมองแบบค่อยเป็นค่อยไป ผู้ป่วยมักแสดงอาการหลังอายุ 1 เดือน โดยผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีพัฒนาการช้ามากขึ้นเรื่อย ๆ อยู่ไม่นิ่ง ชัก และลักษณะพฤติกรรมคล้ายออทิสติก เมื่อโตขึ้นจะมีภาวะสติปัญญาบกพร่องรุนแรง มีผิวหนังและเส้นผมสีจาง[3]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: ไม่ต้องส่ง ยกเว้นกรณีที่สงสัยว่าผลการคัดกรองที่ผิดปกติเกิดจากการทำงานของตับผิดปกติแนะนำให้ส่ง LFTs

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค: ตรวจ PAA พบระดับ Phe สูงกว่า 120 µmol/L (2 mg/dL) และ Phe/Tyr ratio >3[4] การวินิจฉัยแยกโรค PKU จาก BH4 defects ต้องอาศัยการทดสอบการตอบสนองต่อการให้ BH4 หรือตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *PAH*[5]

การรักษาเบื้องต้น: ผู้ป่วย PKU จะยังไม่แสดงอาการในช่วง 1 เดือนแรก และผู้ป่วยที่มีระดับ Phe >360 µmol/L ต้องได้รับการรักษาด้วยการจำกัดปริมาณ Phe ในอาหาร[1,6] โดยใช้นมพิเศษซึ่งมีเฉพาะในโรงพยาบาลที่เป็นศูนย์โรคหายาก ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาที่ศูนย์โรคหายากภายในอายุ 2 สัปดาห์ (D1,++)[1,6]

Tetrahydrobiopterin (BH4) defects

เป็นกลุ่มโรคที่ประกอบด้วยความผิดปกติของเอนไซม์ที่ใช้ในขั้นตอนการสังเคราะห์และการสร้างใหม่ของ BH4 ซึ่งเป็น cofactor ของเอนไซม์ PAH, tyrosine hydroxylase (TH) และ tryptophan hydroxylase (TPH) ดังนั้น การขาด BH4 นอกจากทำให้มีระดับ Phe สูงในเลือดแล้วยังมีผลทำให้การสังเคราะห์สารสื่อนำประสาท เช่น dopamine, serotonin, norepinephrine และ epinephrine ลดลงเนื่องจากเอนไซม์ TH และ TPH ไม่สามารถทำงานได้[7] อย่างไรก็ตามโรคในกลุ่ม BH4 defects ที่มี Phe สูงในเลือดและสามารถตรวจพบจาก ENBS ได้คือ autosomal recessive-GTPCHD, PTPSD, DHPRD และ PCDD ส่วน autosomal dominant-GTPCHD (หรือ dopa-responsive dystonia, OMIM# 128230) และ sepiapterin reductase deficiency (OMIM# 612716) จะไม่พบมี Phe สูง[8]

<u>การถ่ายทอดทางพันธุกรรม</u>: BH4 defects ที่ทำให้มีระดับ Phe สูงในเลือดถ่ายทอดแบบ autosomal recessive

<u>ลักษณะอาการทางคลินิก</u>: นอกเหนือจากอาการที่เกิดจาก Phe ที่สูงในเลือดแล้ว ผู้ป่วย BH4 defects ยังมีอาการแสดงของการขาด dopamine และความไม่สมดุลของสารสื่อนำประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง เช่น hypotonia พัฒนาการช้า ชัก และ การเคลื่อนไหวผิดปกติ (dystonia, parkinsonism, oculogyric crisis) [8]

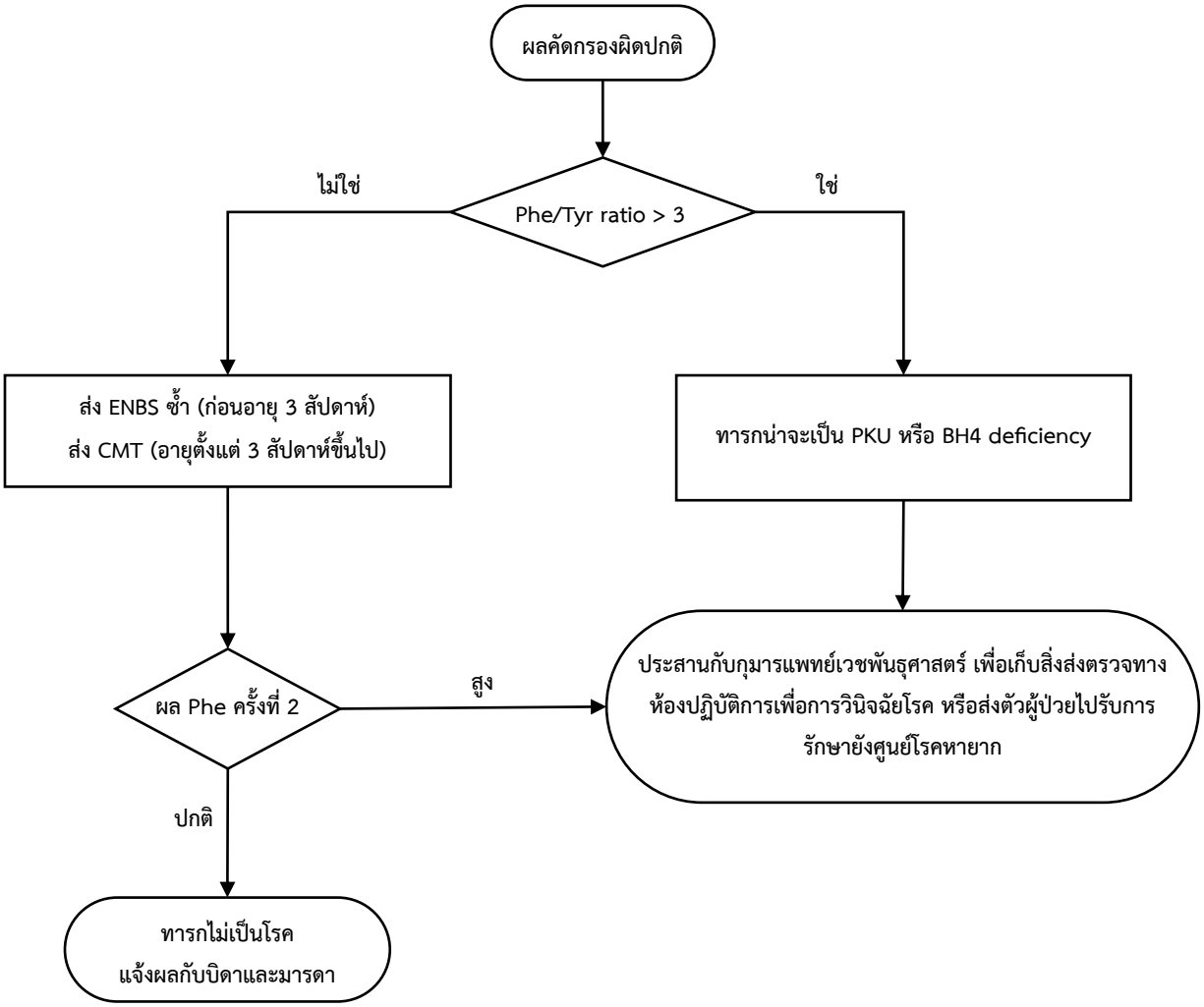
<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน</u>: serum prolactin อาจพบสูงขึ้นในผู้ป่วย PTPSD และ DHPRD เนื่องจาก dopamine จะยับยั้งการหลั่ง prolactin แต่อย่างไรก็ตามความไวและความจำเพาะของ serum prolactin ยังค่อนข้างต่ำ ดังนั้นจำเป็นต้องอาศัยการตรวจวินิจฉัยอื่นเพิ่มเติม (D2,+/-)

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค</u>: ตรวจ PAA การวินิจฉัยแยกโรค BH4 defects จาก PKU ต้องอาศัยการทดสอบการตอบสนองของผู้ป่วยต่อการให้ BH4 หรือการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์เพื่อตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำให้เกิดโรค

<u>การรักษาเบื้องต้น</u>: เนื่องจากผู้ป่วย BH4 defects จะยังไม่แสดงอาการในช่วง 1 เดือนแรก และจำเป็นต้องแยกจาก PKU เนื่องการรักษาต่างกัน โดยผู้ป่วย BH4 defects จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย sapropterin dihydrochloride ซึ่งเป็น BH4 สังเคราะห์ และยาที่เป็นสารตั้งต้นในการการสร้างสารสื่อนำประสาท เช่น L-dopa และ 5-hydroxytryptophan[8] การรักษาจะได้ผลดีเมื่อเริ่มการรักษาภายใน 1 เดือนแรก[9] ดังนั้นควรส่งตัวผู้ป่วยที่ผลการคัดกรองพบ Phe สูงไปรับการวินิจฉัยและรักษาที่ศูนย์โรคหายากโดยเร็วเช่นเดียวกับ PKU (D1,++)

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง Phe สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนปานกลาง (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline [published correction appears in Genet Med. 2014 Apr;16(4):356]. Genet Med. 2014;16:188-200.
2. Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. Hum Mutat 2007;28:831-45
3. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet. 2010;376:1417-27.
4. Regier DS, Greene CL. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. 2000 Jan 10 [Updated 2017 Jan 5]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/
5. Muntau AC, du Moulin M, Feillet F. Diagnostic and therapeutic recommendations for the treatment of hyperphenylalaninemia in patients 0-4 years of age. Orphanet J Rare Dis. 2018;13:173.
6. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017;12:162.
7. Werner ER, Blau N, Thöny B. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. Biochem J. 2011;438:397-414.
8. Opladen T, López-Laso E, Cortès-Saladelafont E, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. Orphanet J Rare Dis. 2020;15:126.
9. Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. J Inherit Metab Dis. 2012;35:963-973.

บทที่ 3.2 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง succinylacetone สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: succinylacetone (SA) ± กรดอะมิโน tyrosine (Tyr) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: Tyrosinemia type 1 (TYR1, OMIM# 276700) จะตรวจพบ SA ± Tyr สูง[1]
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: ไม่มี

Tyrosinemia type 1 (TYR1)

TYR1 หรือ hepatorenal tyrosinemia เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *FAH* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน fumarylacetoacetate (FAA) เป็น fumarate และ acetoacetate ซึ่งเป็นขั้นตอนสุดท้ายของการย่อยสลาย Tyr สาร FAA ที่คั่งจากการขาดเอนไซม์จะถูกเปลี่ยนเป็น SA ซึ่งเป็นสารที่จำเพาะต่อ TYR1 ส่วน Tyr ที่สูงขึ้นเกิดจากการที่เอนไซม์ 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase ที่อยู่ส่วนต้นของขั้นตอนการย่อยสลาย Tyr ถูกยับยั้งโดย FAA และ SA อีกที[2] ดังนั้น SA จึงเป็นสารที่มีความจำเพาะและมีความไวมากกว่า Tyr ในการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดที่เป็น TYR1[3]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: อวัยวะหลักที่มีผลกระทบจากสารที่เป็นพิษที่เกิดใน TYR1 คือตับ ไต และระบบประสาท

อาการแสดงทางตับ: ผู้ป่วยอาจมาด้วยภาวะตับวายเฉียบพลันโดยมักเริ่มแสดงอาการหลังอายุ 2 สัปดาห์แต่ก่อนอายุ 6 เดือน ผู้ป่วยมักมีอาการตัวเหลือง น้ำในช่องท้อง (ascites) และเลือดออกผิดปกติเนื่องจากโปรตีนที่ช่วยในการแข็งตัวของเลือดต่ำ ดังนั้นจะมีค่า prothrombin และ partial thromboplastin time (PT และ PTT) ยาวนานผิดปกติ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ แต่ LFTs ตัวอื่นเช่น ระดับ transaminase (AST, ALT) และ bilirubin กลับไม่สูงมาก นอกจากนี้ระดับ alpha-fetoprotein (AFP) จะสูงมากเกิน 100,000 IU/mL[4] ในบางครั้งผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการของโรคตับเรื้อรังเช่น ตับแข็ง

อาการแสดงทางไต: เริ่มแสดงหลังอายุ 6 เดือนและอาการเป็นแบบเรื้อรัง โดยมีอาการแสดงของ renal Fanconi syndrome คือเป็นความผิดปกติของ proximal renal tubule ทำให้เกิดภาวะ renal tubular acidosis มีการรั่วของกรดอะมิโนและฟอสเฟตออกมาในปัสสาวะ และแสดงอาการของ rickets

อาการแสดงทางระบบประสาท: เกิดจากการที่ SA ไปยับยั้งเอนไซม์ porphobilinogen synthase ซึ่งอยู่ในขั้นตอนของการสังเคราะห์ heme มีผลให้ 5-aminolevulinic acid (ALA) คั่ง และทำให้เกิดอาการแสดงคล้าย acute intermittent porphyria ได้แก่ ซึม ปวดท้อง อาการของ peripheral neuropathy เช่น อ่อนแรง ระบบหายใจล้มเหลว[5]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: LFTs, albumin, PT, PTT, electrolytes, glucose และ AFP[1] (D1,++)

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- CMT (ดูระดับ SA ใน DBS)
- Urine for SA (ใช้เทคนิค GC-MS เช่นเดียวกับการตรวจ UOA แต่ต้องประสานกับห้องปฏิบัติการที่ทำการตรวจก่อนส่งเนื่องจากสาร SA ไม่เสถียรจึงต้องทำการตรวจวิเคราะห์ในเวลารวดเร็ว)[4]
- PAA (พบ Tyr และ Met สูง)
- การตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *FAH* (D1,++)

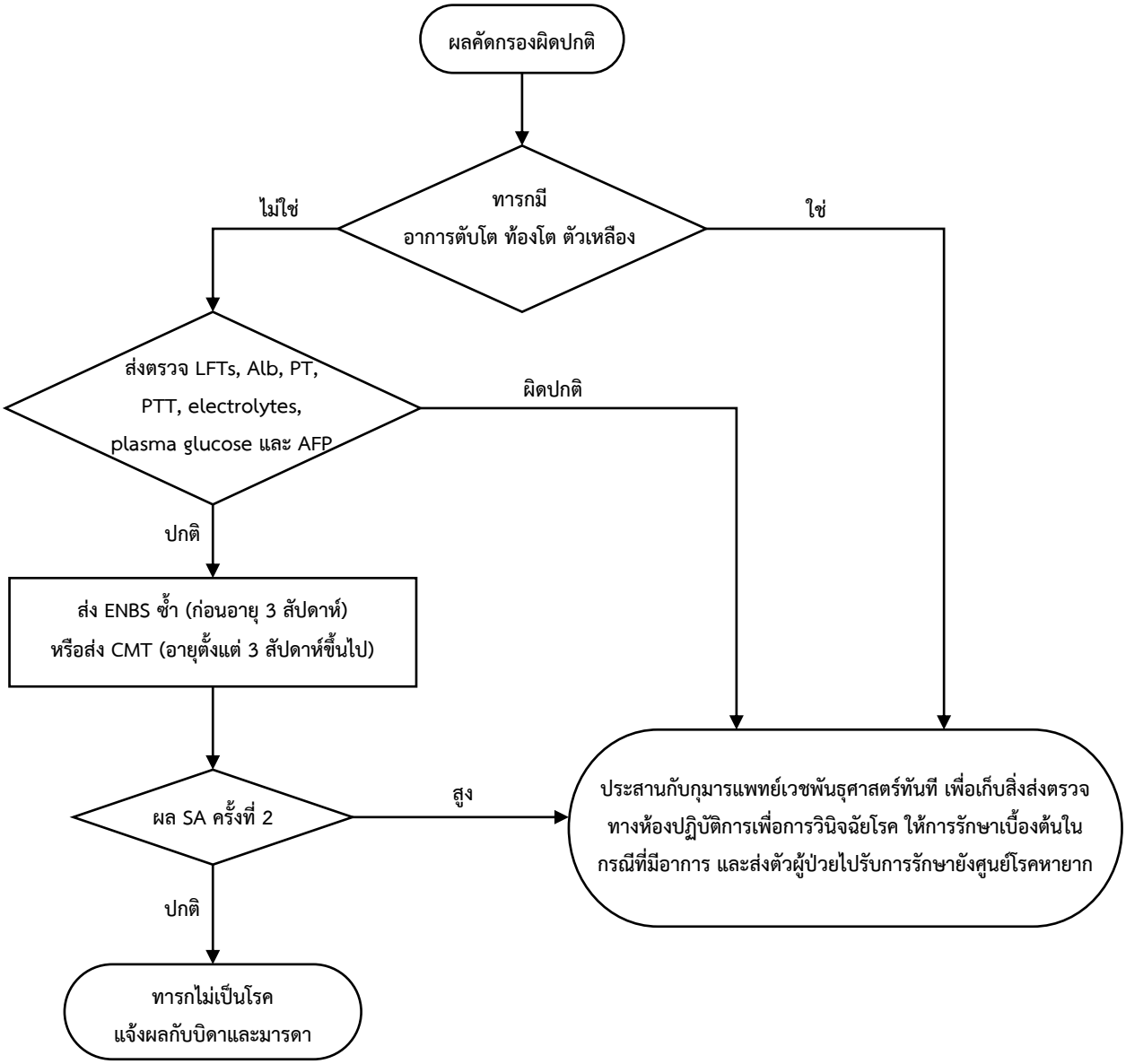
การรักษาเบื้องต้น: ผู้ป่วย TYR1 สามารถแสดงอาการของภาวะตับวายเฉียบพลันตั้งแต่อายุ 2-3 สัปดาห์ ในกรณีที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการดังกล่าว กุมารแพทย์สามารถให้การรักษาเบื้องต้นดังนี้

1. สารน้ำที่มี 10% dextrose ปริมาณ 1.5-2 เท่าของ maintenance เพื่อรักษาระดับ glucose ในเลือดให้ปกติ และยับยั้งการสร้าง ALA[1] (D1,++)
2. อาจพิจารณาให้ fresh frozen plasma และวิตามินเค เพื่อแก้ไขภาวะความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด หลังจากนั้นควรรีบส่งตัวผู้ป่วยไปรับการรักษาที่ศูนย์โรคหายากซึ่งจะมียาที่ใช้ในการรักษาจำเพาะ คือ nitisinone (D1,++)

Nitisinone ยับยั้งเอนไซม์ 4-hydroxyphenylpyruvic acid dioxygenase (HPD) ในกระบวนการย่อยสลาย Tyr ที่อยู่ก่อนขั้นตอนของเอนไซม์ FAH ทำให้การคั่งของ FAA และ SA ลดลง[6] การรักษาด้วย nitisinone จะทำให้ระดับ Tyr ในเลือดสูงขึ้นเนื่องจากยาไปยับยั้งการย่อยสลาย Tyr จึงต้องให้นมพิเศษที่จำกัด Phe และ Tyr เพราะ Phe สามารถเปลี่ยนไปเป็น Tyr ได้[1] (D1,++)

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง SA สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนมาก (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. Genet Med. 2017;19:1380-95.
2. Grompe M, al-Dhalimy M, Finegold M, et al. Loss of fumarylacetoacetate hydrolase is responsible for the neonatal hepatic dysfunction phenotype of lethal albino mice. Genes Dev. 1993;7:2298-307.
3. Magera MJ, Gunawardena ND, Hahn SH, et al. Quantitative determination of succinylacetone in dried blood spots for newborn screening of tyrosinemia type I. Mol Genet Metab. 2006;88:16-21.
4. Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia Type I. 2006 Jul 24 [Updated 2017 May 25]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/
5. Mitchell G, Larochelle J, Lambert M, et al. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. N Engl J Med. 1990;322:432-7.
6. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, et al. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Lancet. 1992;340:813-17.

บทที่ 3.3 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง tyrosine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: กรดอะมิโน tyrosine (Tyr) สูง แต่ succinylacetone (SA) ปกติ
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: 1) Tyrosinemia type 2 (TYR2, OMIM# 276600) 2) Tyrosinemia type 3 (TYR3, OMIM# 276710)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: 1) ภาวะ Tyr สูงชั่วคราว (transient hypertyrosinemia) พบบ่อยในทารกที่เกิดก่อนกำหนดหรือทารกป่วย 2) ทารกที่มีการทำงานของตับผิดปกติมักมีกรดอะมิโนตัวอื่นขึ้นสูงด้วย เช่น methionine (Met)[1] 3) ทารกที่ได้รับ parenteral nutrition มักมีกรดอะมิโนหลายตัวขึ้นสูง[1]

Tyrosinemia type 2 (TYR2)

TYR2 หรือ oculocutaneous tyrosinemia เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *TAT* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ tyrosine aminotransferase (TAT) เอนไซม์ TAT เป็นตัวเร่งขั้นตอนแรกของการย่อยสลาย Tyr ทำให้เกิดการคั่งของ Tyr ในเลือดซึ่งจะถูกเปลี่ยนเป็น 4-hydroxyphenylpyruvate, 4- hydroxyphenyllactate และ 4-hydroxyphenylacetate[2] SA เป็นสารที่เกิดขึ้นจากความผิดปกติในขั้นตอนสุดท้ายของการย่อยสลาย Tyr จึงไม่พบในผู้ป่วยโรค TYR2 และ TYR3 ซึ่งเป็นความผิดปกติของขั้นตอนที่อยู่ส่วนต้น

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: อวัยวะหลักที่มีผลกระทบจากสารที่เป็นพิษที่เกิดใน TYR2 คือตา ผิวหนัง และระบบประสาท[3]

อาการแสดงทางตา: เกิดจากการอักเสบของกระจกตา (cornea) ซึ่งเป็นผลมาจากการตกผลึกของ Tyr เนื่องจากมีการคั่งของ Tyr ผู้ป่วยจะมีอาการตั้งแต่เดือนแรก ๆ คือเจ็บตา น้ำตาไหล ตากลัวแสง (photophobia) ถ้าไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้เกิดแผลเป็นที่กระจกตาจนมีผลต่อการมองเห็น

อาการแสดงทางผิวหนัง: รอยโรคผิวหนังมักเกิดที่บริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า เริ่มต้นด้วยเป็นตุ่มพองหลังจากนั้นกลายเป็น hyperkeratotic plaques ที่มีอาการเจ็บ

อาการแสดงทางระบบประสาท: มีความหลากหลาย ผู้ป่วยบางรายมีพัฒนาการปกติ บางรายมีพัฒนาการล่าช้าหรือมีปัญหาพฤติกรรม

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: LFTs เพื่อวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะการทำงานของตับผิดปกติ

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- PAA พบ Tyr > 1,100 µmol/L[4]
- UOA พบ 4-hydroxyphenylpyruvate, 4-hydroxyphenyllactate และ 4-hydroxyphenylacetate

- การตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *TAT* (D1,++)

การรักษาเบื้องต้น: ผู้ป่วย TYR2 จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการจำกัดปริมาณ Phe และ Tyr ในอาหาร เพื่อลดระดับ Tyr ในเลือดให้อยู่ในระดับ 200-500 μmol/L[2] โดยใช้นมพิเศษซึ่งมีเฉพาะในโรงพยาบาลที่เป็นศูนย์โรคหายาก ดังนั้นควรส่งตัวผู้ป่วยไปรับการวินิจฉัยและรักษาที่ศูนย์โรคหายากโดยเร็ว (D1,++)

Tyrosinemia type 3 (TYR3)

TYR3 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *HPD* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPD) เอนไซม์ HPD เป็นตัวเร่งขั้นตอนการย่อยสลาย Tyr ถัดจากเอนไซม์ TAT ทำให้เกิดการคั่งของ Tyr ในเลือดเช่นเดียวกับผู้ป่วย TYR2 แต่ระดับจะไม่สูงเท่า[2]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: มีรายงานผู้ป่วย TYR3 จำนวนไม่มาก อาการผิดปกติที่มีรายงานได้แก่ สติปัญญาบกพร่องเล็กน้อย เดินเซ โรคสมาธิสั้น (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) และบางรายไม่มีอาการผิดปกติเลย[5]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: LFTs เพื่อวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะการทำงานของตับผิดปกติ

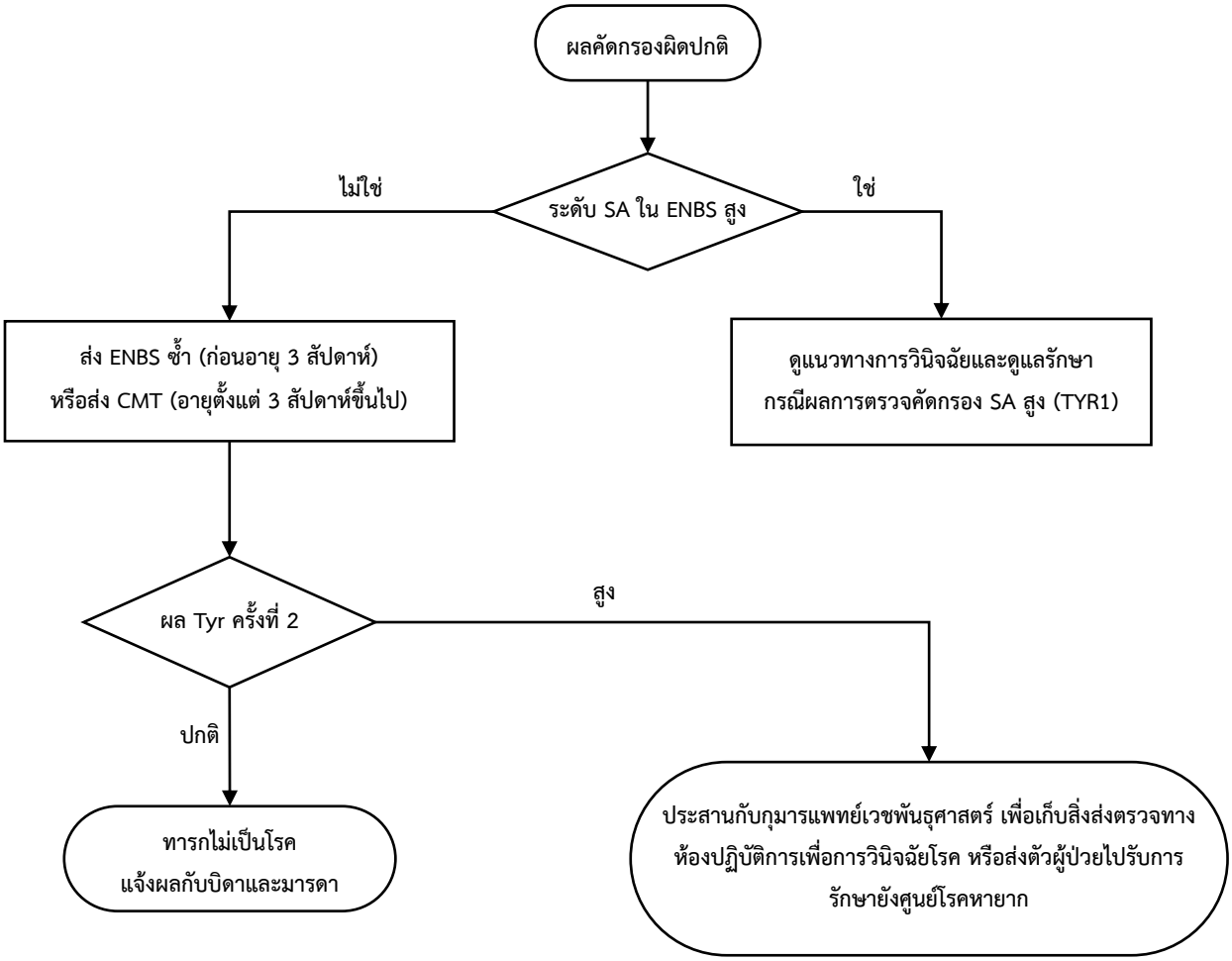
การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- PAA พบ Tyr 300–1300 μmol/L[2]
- UOA พบ 4-hydroxyphenylpyruvate, 4-hydroxyphenyllactate และ 4-hydroxyphenyl-acetate
- การตรวจการกลายพันธุ์ในยีน *HPD* (D1,++)

การรักษาเบื้องต้น: เหมือนการรักษา TYR2 แต่เนื่องจากผู้ป่วย TYR3 หลายรายระดับ Tyr สูงไม่มากและอาจไม่มีอาการจึงอาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการจำกัดปริมาณ Phe และ Tyr ในอาหาร[2] (D1,+)

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง Tyr สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนปานกลาง (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. Genet Med. 2017;19:1380-95.
2. Chakrapani A, Gissen P, McKiernan P. Disorders of Tyrosine Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer; 2022. p. 355-68.
3. Meissner T, Betz RC, Pasternack SM, et al. Richner-Hanhart syndrome detected by expanded newborn screening. Pediatr Dermatol. 2008;25:378-80.
4. Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, et al. Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. Pediatr Int. 2015;57:37-40.
5. Barroso F, Correia J, Bandeira A, et al. TYROSINEMIA TYPE III: A CASE REPORT OF SIBLINGS AND LITERATURE REVIEW. Rev Paul Pediatr. 2020;38:e2018158.

บทที่ 3.4 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง leucine (รวม isoleucine) และ valine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: กรดอะมิโน leucine รวม isoleucine (Leu + Ile) เนื่องจาก TMS ไม่สามารถแยกกรดอะมิโน 2 ตัวนี้ได้ และ valine (Val) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: Maple syrup urine disease (MSUD, OMIM# 248600)[1,2]
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก[1]: 1) ทารกเกิดก่อนกำหนด 2) ทารกป่วย หรือมี มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง 3) ทารกที่ได้รับ parenteral nutrition

Maple syrup urine disease (MSUD)

เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า โรคปัสสาวะหอม เกิดจากการพร่องเอนไซม์ branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase (BCKD) complex ที่ทำหน้าที่ในการสลาย branched chain amino acids ซึ่งประกอบด้วย leucine, isoleucine และ valine และอนุพันธ์ ketoacids ของกรดอะมิโนดังกล่าว เมื่อมีภาวะพร่องเอนไซม์ทำให้ leucine และอนุพันธ์ alpha-ketoisocaproic acid (aKIC) สะสมในร่างกายจนเกิดภาวะเป็นพิษต่อเซลล์ สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *BCKDHA*, *BCKDHB* หรือ *DBT* โดยพบว่ามีอุบัติการณ์ทั่วโลกประมาณ 1:185,000 การเกิดมีชีพ[3]

<u>การถ่ายทอดทางพันธุกรรม</u>: autosomal recessive

<u>ลักษณะอาการทางคลินิก</u>: ความรุนแรงขึ้นกับระดับเอนไซม์ที่เหลืออยู่ ในรายที่รุนแรงหรือ classic MSUD สามารถเริ่มแสดงอาการได้ตั้งแต่อายุ 12 ชั่วโมงหลังเกิด มักจะได้กลิ่นคล้ายน้ำตาลไหม้ หรือ maple syrup จากสารคัดหลั่งของทารก เช่น เหงื่อ ปัสสาวะ หรือจากขี้หู ต่อมาทารกจะเริ่มมีอาการแบบไม่จำเพาะ คล้ายกับอาการติดเชื้อในทารกแรกเกิด เช่น ซึม อาเจียน ไม่ดูดนม การตอบสนองต่อสิ่งเร้าลดลง จากนั้นอาการจะรุนแรงขึ้นโดยเฉพาะอาการทางระบบประสาท ได้แก่ ซึม อาการเกร็งหลังแอ่น ชัก หรือมีการเคลื่อนไหวผิดปกติ เช่น ทำท่าปั่นจักรยาน หากไม่ได้รับการรักษาทารกจะมีภาวะสมองบวม โคม่า หยุดหายใจ และเสียชีวิต ในรายที่รุนแรงน้อยอาจเริ่มมีอาการได้ในวัยทารก หรือเด็กโต เช่น เลี้ยงไม่โต พัฒนาการช้า และจะมีอาการรุนแรงมากขึ้นเมื่อมีความเจ็บป่วย เช่น ติดเชื้อ หรืออดอาหาร มากระตุ้นให้เกิดภาวะ metabolic decompensation[3]

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน</u>: blood glucose, BUN, creatinine, electrolytes, blood gas, LFTs, ammonia, lactate, serum ketone, CBC, urinalysis, และ urine ketone พิจารณา septic work up เมื่อสงสัยภาวะติดเชื้อร่วมด้วย

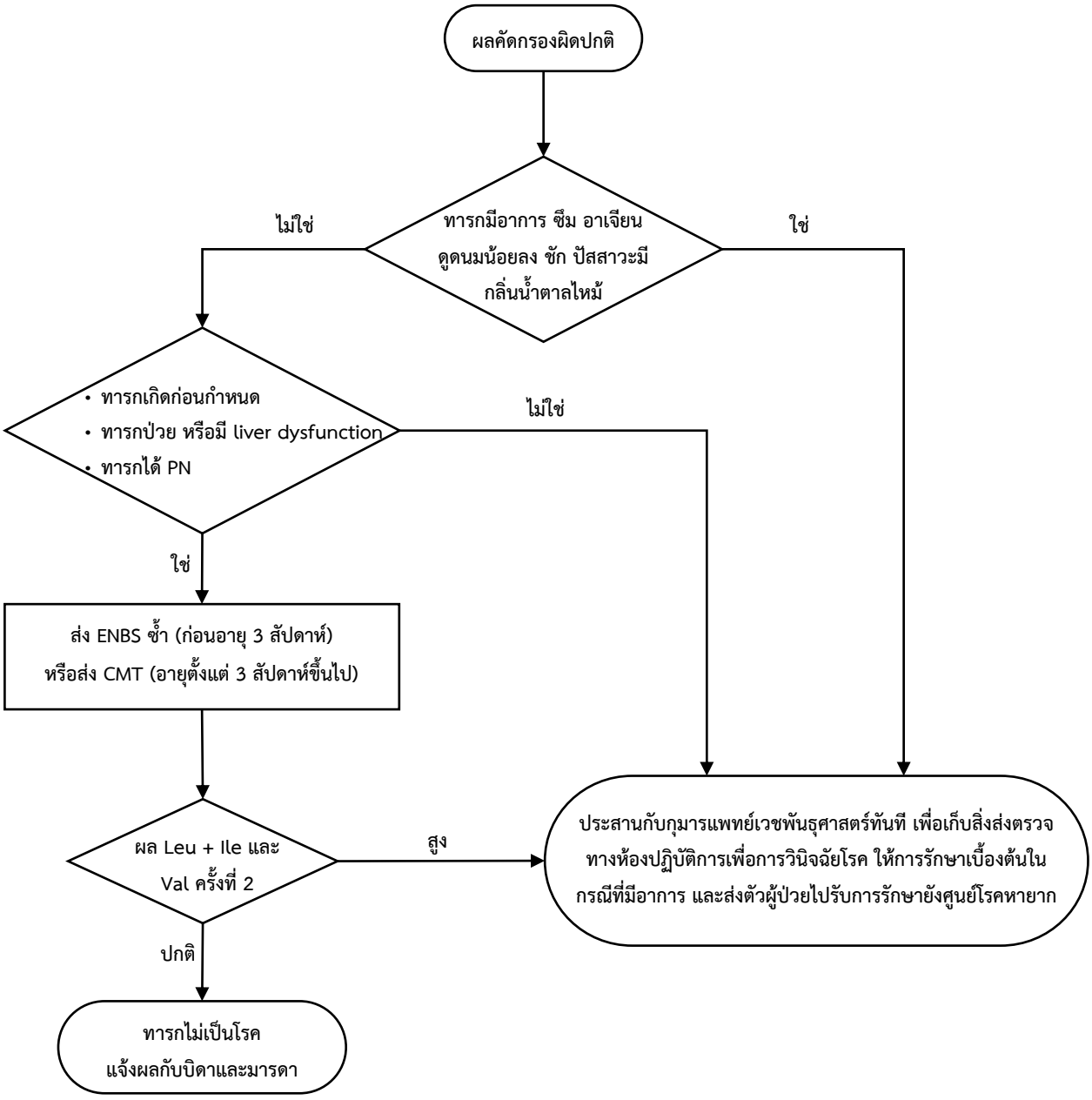
การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค: CMT, UOA, PAA และ/หรือการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *BCKDHA*, *BCKDHB* และ *DBT* (C1,++)

การรักษาเบื้องต้น: กรณีผู้ป่วยมีอาการ

1. หยุดการให้โปรตีนหรืองดนมทันที 48-72 ชั่วโมง
2. ควรใส่ umbilical venous catheter หรือ peripherally inserted central catheter (PICC) line สำหรับให้สารน้ำ[4] พร้อมเก็บสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค
3. ให้สารน้ำ 10-12.5% dextrose ใน 0.9% หรือ 0.45% NaCl (พิจารณาให้ potassium ด้วยหากปัสสาวะออกดี) พิจารณาปรับสารน้ำตามความเหมาะสมไม่เกิน 150 มล./กก./วัน และให้ได้ระดับโซเดียม 140-145 mEq/L (ในกรณีที่ทารกมีอาการแสดงของสมองบวม หากมี central line สามารถลดปริมาณสารน้ำลง และให้สารน้ำที่มีความเข้มข้นสูงกว่านี้ได้ เช่น 20% dextrose) และให้ intravenous lipid emulsions 2-3 ก./กก./วัน เพื่อยับยั้ง catabolism[4-6] (C1,++)
4. พิจารณาให้อินซูลิน ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด > 150-180 มก./ดล. โดยเริ่มขนาด 0.05-0.2 ยูนิต/กก./ชั่วโมง (D1,++)
5. ถ้าระดับ bicarbonate ในเลือดต่ำกว่า 10 mEq/L และ pH ในเลือด < 7.2 ให้การรักษาด้วย sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ bolus 1-2 mEq/กก. ไม่เร็วกว่า 30 นาที และให้ต่อตามความเหมาะสมจนกระทั่งระดับ bicarbonate > 15 mEq/L (D1,+)
6. ให้วิตามินบี 1 (thiamine) ทางหลอดเลือดดำ 50-200 มก./วัน ซึ่งเป็นโคเอนไซม์ของ BCKD complex[4,8] (C2,++)
7. ส่งตัวผู้ป่วยเข้าศูนย์โรคหายากโดยเร็วที่สุด
8. หากทารกมีอาการรุนแรง เช่น โคม่า ชัก พิจารณาทำ CRRT (C1,++) หรือ PD (C2,+) ในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพ หรือ exchange transfusion (D2,+/-) ในกรณีที่ยังไม่สามารถส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำ CRRT หรือ PD ได้

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง Leu + Ile และ Val สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนมาก (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Stroek K, Boelen A, Bouva MJ, et al. Evaluation of 11 years of newborn screening for maple syrup urine disease in the Netherlands and a systematic review of the literature: Strategies for optimization. JIMD Rep. 2020 May 13;54(1):68-78.
2. Fingerhut R. Recall rate and positive predictive value of MSUD screening is not influenced by hydroxyproline. Eur J Pediatr. 2009 May;168(5):599-604.
3. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple Syrup Urine Disease. 2006 Jan 30 [Updated 2020 Apr 23]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/
4. Rodan LH, Aldubayan SH, Berry GT, et al. Acute Illness Protocol for Maple Syrup Urine Disease. Pediatr Emerg Care. 2018 Jan;34(1):64-7.
5. British Inherited Metabolic Disease Group. MSUD clinical management guidelines [Internet]. 2018 [cited 2023 Aug 28]. Available from: https://www.bimdg.org.uk/store/enbs//Final_MSUD_clinical_management_guidelines_v12_Mar_2018_975057_02032018.pdf.
6. British Inherited Metabolic Disease Group. MSUD Dietetic Management Pathway [Internet]. 2018 [cited 2023 Aug 28]. Available from: https://www.bimdg.org.uk/store/enbs//MSUD_Dietetic_management_pathway_April_2015_660203_12052015.pdf.
7. New England Consortium of Metabolic Programs. MSUD Acute Care Materials [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 28]. Available from: https://www.newenglandconsortium.org/msud
8. Fernhoff PM, Lubitz D, Danner DJ, et al. Thiamine response in maple syrup urine disease. Pediatr Res. 1985 Oct;19(10):1011-6.
9. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. Mol Genet Metab. 2014 Jul;112(3):210-7.

บทที่ 3.5 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง methionine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: methionine (Met) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก[1,2]: 1) Homocystinuria ชนิด classic ที่เกิดจากการขาดเอนไซม์ cystathionine β-synthase (CBS) (OMIM# 236200) 2) กลุ่มโรค isolated hypermethioninemia หรือ inherited methylation disorders ซึ่งประกอบด้วย 2.1) Methionine adenosyltransferase I/III (MAT) deficiency (OMIM# 250850) 2.2) Glycine N-methytransferase (GNMT) deficiency (OMIM# 606664) ซึ่งเป็นภาวะที่ไม่ก่อให้เกิดอันตราย และไม่จำเป็นต้องรักษา 2.3) S-adenosylhomocysteine hydrolase (SAHH) deficiency (OMIM# 613752) 3) กลุ่มโรค IEM อื่น ที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของตับ ได้แก่ tyrosinemia type I, citrin deficiency, galactosemia หรือ mitochondrial depletion syndrome บางชนิด
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก (secondary hypermethioninemia)[1,2]: 1) ทารกเกิดก่อนกำหนด 2) ทารกที่ได้รับ parenteral nutrition 3) ทารกที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง (liver dysfunction) 4) ทารกที่ได้รับนมวัวที่มี methionine สูง

Homocystinuria (HCY) ชนิด classic

HCY เป็นโรคที่มีการคั่งของ homocysteine (Hcy) ซึ่งเกิดจากการบกพร่องของเอนไซม์ได้หลายชนิด โดยชนิด classic เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *CBS* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ cystathionine β-synthase (CBS) ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน Hcy เป็น cystathionine โดยมีอนุพันธ์ของวิตามินบี 6 เป็น cofactor เมื่อมีการพร่องเอนไซม์ CBS ทำให้มีการคั่งของ Hcy ซึ่งจะเกิด remethylation ทำให้ Hcy ถูกเปลี่ยนกลับไปเป็น Met ได้มากขึ้น ผู้ป่วย HCY ชนิด classic บางรายเท่านั้นที่จะตรวจพบจากการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด เนื่องจากการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดใช้การตรวจวัดระดับ Met แต่ไม่ได้ตรวจวัดระดับ Hcy และผู้ป่วยที่เป็นชนิดไม่รุนแรงมักมีระดับ Met ในเลือดปกติในช่วงอายุ 2-3 วันแรก[1,3,4]

<u>การถ่ายทอดทางพันธุกรรม</u>: autosomal recessive

<u>ลักษณะอาการทางคลินิก</u>: มักเกิดได้ในระบบต่าง ๆ ดังนี้

สมอง: ได้แก่ พัฒนาการล่าช้า/เชาวน์ปัญญาบกพร่อง ชัก ภาวะจิตบกพร่อง

ตา: ได้แก่ เลนส์ตาเคลื่อน ต้อหิน ตาสั้น

กระดูก: ได้แก่ กระดูกสันหลังคด ตัวสูง แขนขายาว กระดูกหน้าอกผิดรูป กระดูกพรุน (เกิดขึ้นได้ตั้งแต่วัยรุ่น)

การแข็งตัวของเลือด: ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ซึ่งเกิดได้ในทุกส่วนร่างกาย และเป็นสาเหตุสำคัญของความพิการและเสียชีวิต

ทารกแรกเกิดจะไม่มีอาการผิดปกติ แต่อาการจะปรากฏมากขึ้นเรื่อย ๆ ในเวลาเป็นปีถึงหลายปี หากไม่ได้รับการรักษา เช่น เลนส์ตาเคลื่อน หรือลิ่มเลือดอุดตัน มักพบที่ช่วงอายุมากกว่า 8-12 ปี หรืออาจพบในวัยผู้ใหญ่[5]

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน</u>: ไม่มี

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค</u>:

- การตรวจ plasma total Hcy พบว่ามีค่าสูง
- การตรวจ PAA พบว่า Met มีค่าสูง โดย cystathionine และ cystine มีค่าต่ำ
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *CBS* (C1,++)

<u>การรักษา</u> หลังจากได้รับการตรวจยืนยัน[6,7]

1. ดูการตอบสนองต่อการให้วิตามินบี 6 (C1,++)
   โดยให้วิตามินบี 6 ขนาดเริ่มต้นที่ 100 มก./วัน ร่วมกับการให้โฟลิก ขนาด 5 มก./วัน และวิตามินบี 12 เป็นเวลา 2 สัปดาห์ (D1,+) โดยวัดระดับ total Hcy, Met ที่สูงจะลดลง และ cysteine ที่ต่ำจะเพิ่มขึ้นที่ปลายสัปดาห์ที่ 2 (C1,++)
2. จำกัดปริมาณโปรตีนและ methionine ในอาหาร ร่วมกับการให้อาหารที่มี cysteine สูง และเสริม betaine สำหรับการรักษาในชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อการให้วิตามินบี 6 (D1,++)

Methionine adenosyltransferase I/III (MAT) deficiency

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *MAT1A* ที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ MATI และ MATIII ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดเดียวกันแต่โครงสร้างต่างกัน และทำหน้าที่ในการสังเคราะห์ S-adenosylmethionine (AdoMet) จาก Met ดังนั้น หากมีการพร่องเอนไซม์จะทำให้ Met สูง และขาด AdoMet ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการให้กลุ่มเมทิล (methylation) ที่จำเป็นในกระบวนการควบคุมการทำงานของ DNA RNA โปรตีน ไขมัน และ สารสื่อประสาท เป็นต้น

<u>การถ่ายทอดทางพันธุกรรม</u>: autosomal recessive มีรายงานว่าสามารถถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ได้แต่ไม่มีอาการและไม่ต้องรักษา[2,8]

<u>ลักษณะอาการทางคลินิก</u>: พัฒนาการล่าช้า เชาวน์ปัญญาบกพร่อง กล้ามเนื้อบิดเกร็ง สั่น (tremor) การสร้าง myelin ผิดปกติ สมองส่วน white matter ฝ่อ และ/หรือ ลมหายใจมีกลิ่น โดยทั่วไปอาการจะปรากฏภายหลัง พบว่าผู้ที่มีความผิดปกติของยีนทั้ง 2 แอลลีล (autosomal recessive) เพียงครึ่งหนึ่งที่มีอาการ และพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีอาการมักมีระดับ Met เกิน 800 μmol/L[8,9] แต่ส่วนใหญ่ของทารกที่ตรวจคัดกรองแล้วพบความผิดปกติ มักเป็นชนิด autosomal dominant[2,10]

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน</u>: ไม่มี

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- plasma total Hcy ซึ่งจะมีค่าปกติ
- PAA พบ Met สูงอย่างเดียว
- ตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *MAT1A*[2] (C1,++)

การรักษา โดยการจำกัด Met ในอาหาร ในผู้ที่มีระดับเกิน 800 μmol/L (D1,++)

Glycine N-methytransferase (GNMT) deficiency

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *GNMT* ที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ GNMT ซึ่งทำหน้าที่ในการเปลี่ยน S-adenosylmethionine (AdoMet) เป็น S-adenosylhomocysteine (AdoHcy) เป็นโรคที่พบได้น้อยมาก มีรายงานผู้ป่วยเพียง 5 ราย ที่มีอาการเพียงค่าการทำงานตับมีระดับเพิ่มสูงขึ้นเป็นช่วง ๆ โดยที่ไม่พบว่ามีตับโต หรือความผิดปกติอื่น ๆ[2]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: ไม่มี

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- plasma total Hcy ซึ่งจะมีค่าปกติ
- PAA พบ Met สูงอย่างเดียว
- ตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *GNMT* (C1,++)

การรักษา หากพบภาวะนี้ไม่จำเป็นต้องรักษาใด ๆ[2] (D1,++)

S-adenosylhomocysteine hydrolase (SAHH) deficiency

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *AHCY* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ SAHH ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน S-adenosylhomocysteine (AdoHcy) เป็น Hcy กับ adenosine เป็นโรคที่พบได้น้อยมาก มีรายงานผู้ป่วย น้อยกว่า 10 ราย[2] พบว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วย ไม่สามารถตรวจพบได้จากการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด เนื่องจากค่า methionine มักมีระดับปกติ[2]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: พบอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง บางรายพบมีพัฒนาการช้า ศีรษะเล็ก สมองผิดปกติ การสร้าง myelin น้อยผิดปกติ มีรายงานพบการเสียชีวิตที่อายุน้อยหลายราย และพบมี 1 รายที่เป็นมะเร็งตับ[11]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: พบว่าระดับ creatinine kinase (CK) มีค่าสูง LFTs หรือค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ[2]

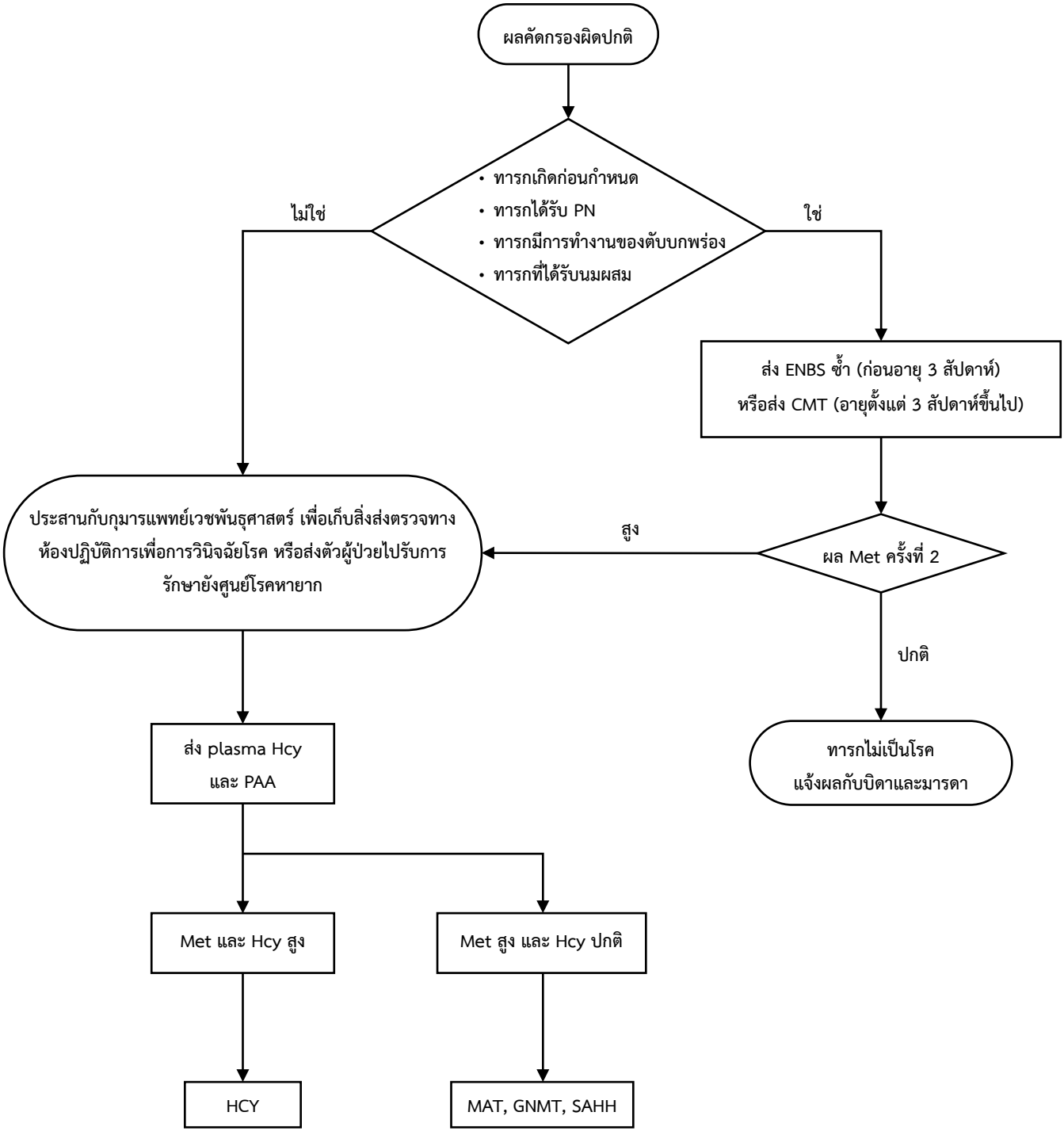
การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- plasma total Hcy ซึ่งจะมีค่าปกติ
- PAA พบ Met สูงอย่างเดียว
- ตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *AHCY* (C1,++)

<u>การรักษา</u> โดยการจำกัด Met ในอาหาร (D1,++)

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง Met สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนปานกลาง (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: A review. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2011;157c:3-32.
2. Barić I, Staufner C, Augoustides-Savvopoulou P, et al. Consensus recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of inherited methylation disorders. J Inherit Metab Dis. 2017;40:5-20.
3. Villani GRD, Albano L, Caterino M, et al. Hypermethioninemia in Campania: Results from 10 years of newborn screening. Mol Genet Metab Rep. 2019;21:100520.
4. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2015;38:1007-19.
5. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. 2004 Jan 15 [Updated 2017 May 18]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/
6. Morris AA, Kožich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017;40:49-74.
7. Kožich V, Morris AA, Blom HJ. Disorders of Sulfur Amino Acid Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, et al. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022. p. 409-22.
8. Tong F, Zhang Y, Chen C, et al. Long-term prognosis of 35 patients with methionine adenosyltransferase deficiency based on newborn screening in China. Front Cell Dev Biol. 2022;10:1059680.
9. Chien YH, Abdenur JE, Baronio F, et al. Mudd's disease (MAT I/III deficiency): a survey of data for MAT1A homozygotes and compound heterozygotes. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:99.
10. Couce ML, Bóveda MD, García-Jiménez C, et al. Clinical and metabolic findings in patients with methionine adenosyltransferase I/III deficiency detected by newborn screening. Mol Genet Metab. 2013;110:218-21.
11. Stender S, Chakrabarti RS, Xing C, et al. Adult-onset liver disease and hepatocellular carcinoma in S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency. Mol Genet Metab. 2015;116:269-74.

บทที่ 3.6 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง glutamine (รวม lysine) และอัตราส่วน glutamine (รวม lysine) ต่อ citrulline สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: กรดอะมิโน glutamine รวม lysine (Gln + Lys) และอัตราส่วนกรดอะมิโน (glutamine + lysine) ต่อ citrulline [(Gln + Lys)/Cit ratio] สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: 1) Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency (OMIM# 311250) 2) Proximal urea cycle disorders อื่น (PUCD) ได้แก่ Carbamoylphosphate synthetase I (CPS1) deficiency (OMIM# 237300) และ N-acetylglutamate synthase (NAGS) deficiency (OMIM# 237310)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: ทารกมีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง
ข้อพึงระวัง: การตรวจคัดกรองด้วยวิธี TMS มีความไวน้อยในการคัดกรองกลุ่ม proximal urea cycle enzyme defects (OTC, CPS1 และ NAGS deficiencies) และพบ false negative ได้[1]

Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency

เกิดจากกลายพันธุ์ของยีน *OTC* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ OTC ซึ่งใช้ในปฏิกิริยาควบรวม carbamoylphosphate และ ornithine ให้เป็น citrulline ในวงจรยูเรีย (urea cycle) ผู้ป่วยไม่สามารถกำจัดแอมโมเนียทำให้เกิดภาวะแอมโมเนียคั่งในเลือด[2,3]

<u>การถ่ายทอดทางพันธุกรรม</u>: X-linked inheritance พบว่าผู้ป่วยเพศชายมักมีอาการรุนแรงและอาการเริ่มตั้งแต่ในวัยทารก อย่างไรก็ตามพบร้อยละ 7 ของผู้ป่วยเพศหญิงมีอาการรุนแรงในวัยทารกได้เช่นกัน[3]

<u>ลักษณะอาการทางคลินิก</u>: แรกเกิดมักปกติ เริ่มมีอาการได้ตั้งแต่ในอายุสัปดาห์แรกจนถึงวัยผู้ใหญ่ อาการทางสมองจากภาวะแอมโมเนียคั่งในเลือด เช่น ซึม อาเจียน ไม่ดูดนม การคั่งของแอมโมเนียในระยะแรกจะกระตุ้นศูนย์การหายใจทำให้เกิดภาวะหายใจเร็วและ respiratory alkalosis นอกจากนี้อาจมีอาการตับอักเสบร่วมด้วย

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน</u>: plasma ammonia, LFTs, BUN, blood gas พิจารณา septic work up เมื่อสงสัยภาวะติดเชื้อร่วมด้วย โดยจะพบความผิดปกติดังนี้

- ระดับ ammonia ในเลือดสูง
- respiratory alkalosis
- ในบางรายพบ BUN ต่ำ และ AST และ ALT สูงร่วมด้วย

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค</u>:

- PAA พบ glutamine สูง ส่วน citrulline และ arginine ในระดับต่ำในบางราย

- UOA พบ orotic acid ในระดับสูง[2,4]
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *OTC*

การรักษาเบื้องต้น: กรณีผู้ป่วยมีอาการซึม หรือ encephalopathy[2,4,5] ให้การรักษาแบบฉุกเฉินดังนี้

1. งดการให้นม
2. ให้สารน้ำ 10-12.5% dextrose หรือมากกว่า ด้วยอัตรา GIR 8-10 มก./กก./นาที[3] ปริมาณสารน้ำให้ประมาณ maintenance หรือพิจารณาตามอาการผู้ป่วย โดยระวังไม่ให้ปริมาณน้ำเกินในขณะที่มีภาวะสมองบวม พิจารณาให้อินซูลิน ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด > 150-180 มก./ดล. โดยเริ่มขนาด 0.05-0.2 ยูนิต/กก./ชั่วโมง และให้ intravenous lipid emulsions 2-3 ก./กก./วัน เพื่อยับยั้ง catabolism (D1,++)
3. ในกรณีที่โรงพยาบาลมียารักษา ให้ขนาดยาดังต่อไปนี้

    3.1 Sodium benzoate ขนาดยา 250-500 มก./กก./วัน แบ่งให้กินทุก 6 ชั่วโมง หากมีภาวะซึมมากให้ยาขนาด 250 มก./กก./ครั้ง ทันที และให้ยาต่อตามขนาดยาปกติ (D1,++)

    3.2 L-arginine ขนาดยา 100-200 มก./กก./วัน แบ่งให้กินทุก 6 ชั่วโมง (D1,++)

    3.3 L-citrulline ให้ขนาดยา 100-250 มก./กก./วัน แบ่งให้กินทุก 6 ชั่วโมง (D1,++)
4. ถ้าระดับ ammonia ในเลือด ≥ 500 µmol/L ให้ทำ CRRT (C1,++) หรือ PD (C2,+) ในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพ หรือ exchange transfusion (D2,+/-) ในกรณีที่ยังไม่สามารถส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำ CRRT หรือ PD ได้
5. รีบส่งต่อโรงพยาบาลศูนย์โรคหายากโดยเร็วที่สุด

Carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency

เกิดจากกลายพันธุ์ของยีน *CPS1* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ CPS1 ซึ่งใช้ในปฏิกิริยาควบรวมแอมโมเนีย bicarbonate และฟอสเฟต เพื่อสร้าง carbamoylphosphate ในวงจรยูเรีย ผู้ป่วยไม่สามารถกำจัดแอมโมเนียทำให้เกิดภาวะแอมโมเนียคั่งในเลือด[3,4]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: คล้ายกับผู้ป่วย OTC deficiency

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: เหมือนและให้ผลผิดปกติคล้ายกับ OTC deficiency

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค: เหมือน OTC deficiency

- PAA พบ glutamine สูง ส่วน citrulline และ arginine มีระดับต่ำ
- UOA ไม่พบ orotic acid
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *CPS1*

การรักษาเบื้องต้น: กรณีผู้ป่วยมีอาการ ให้การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วย OTC deficiency[4,5]

N-acetylglutamate synthase (NAGS) deficiency

เกิดจากกลายพันธุ์ของยีน *NAGS* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ NAGS ทำหน้าที่สร้าง N-acetylglutamate ซึ่งเป็น coenzyme ของเอนไซม์ CPS1 ในวงจรยูเรีย ผู้ป่วยที่ไม่สามารถกำจัดแอมโมเนียทำให้เกิดภาวะแอมโมเนียคั่งในเลือด[3]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: คล้ายกับผู้ป่วย OTC deficiency

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: เหมือนและให้ผลผิดปกติคล้ายกับ OTC deficiency

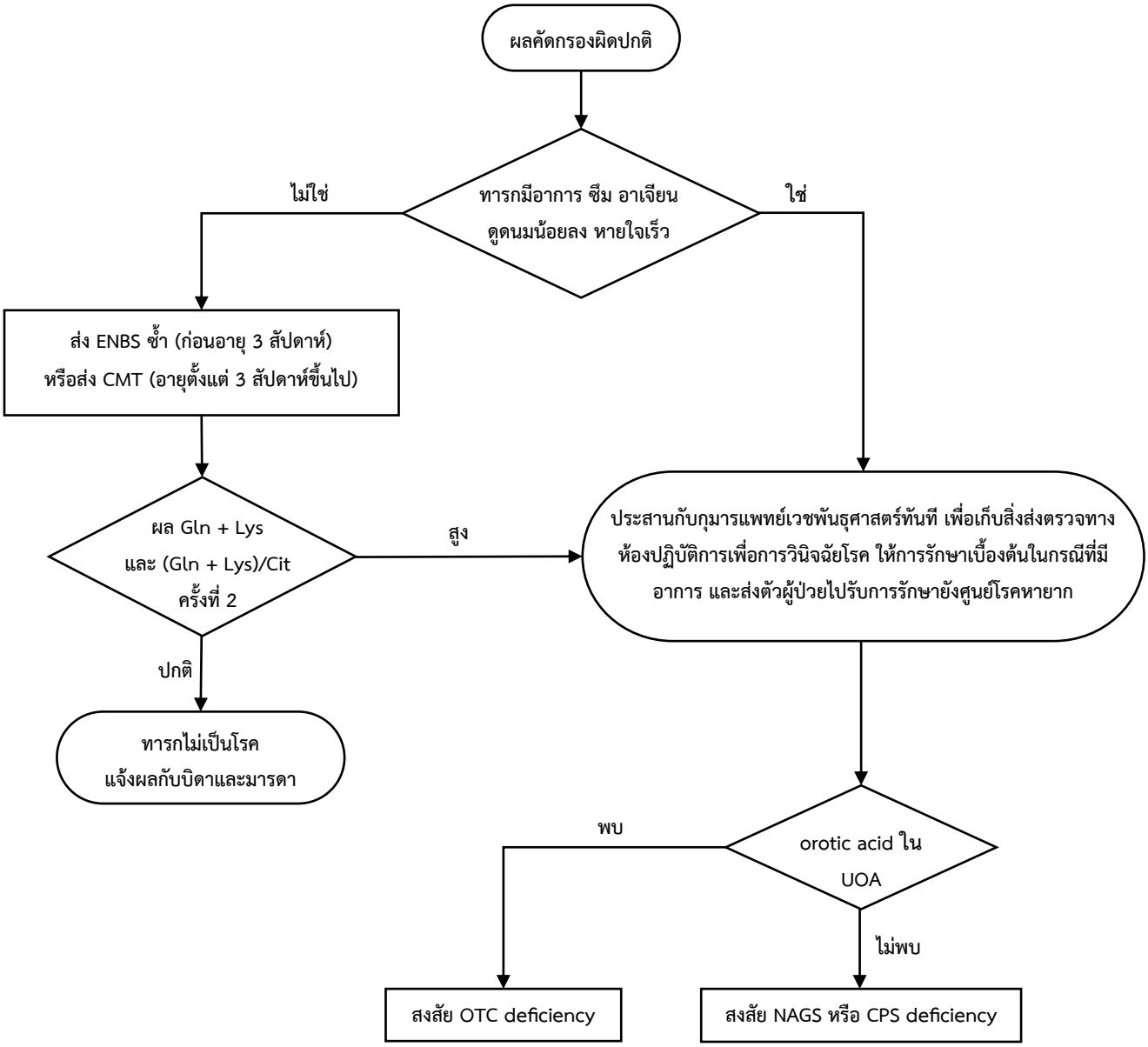
การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค: เหมือน OTC deficiency

- PAA พบ glutamine สูง ส่วน citrulline และ arginine ในระดับต่ำ
- UOA ไม่พบ orotic acid
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *NAGS*

การรักษาเบื้องต้นกรณีผู้ป่วยมีอาการ ให้การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วย OTC deficiency และปรึกษากุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์พิจารณาการให้ยา carglumic acid[4,5] (D1,++)

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง Gln + Lys และ (Gln + Lys)/Cit ratio สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนมาก (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Hall PL, Wittenauer AL, Wilcox WR. Proximal urea cycle defects are challenging to detect with newborn screening: Results of a prospective pilot study using post-analytical tools. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2022;190(2):178-86.
2. Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, et al. Ornithine Transcarbamylase Deficiency. 2013 Aug 29 [Updated 2022 May 26]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154378/
3. Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, et al. Urea Cycle Disorders Overview. 2003 Apr 29 [Updated 2017 Jun 22]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/
4. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019;42(6):1192-230.
5. Schiff M, Mochel F, Dionisi-Vici C. Emergency treatment. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022.

บทที่ 3.7 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง citrulline สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: กรดอะมิโน citrulline (Cit) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: 1) Citrullinemia type I (CIT1) หรือ argininosuccinate synthetase (ASS1) deficiency (OMIM# 215700) 2) Argininosuccinic aciduria หรือ argininosuccinate lyase (ASL) deficiency (OMIM# 207900) 3) Citrin deficiency หรือ citrullinemia type II (CIT2) (OMIM# 605814) 4) IEM อื่น ๆ เช่น dihydrolipoamide dehydrogenase (DLD) deficiency, pyruvate carboxylase (PC) deficiency, lysinuric protein intolerance (LPI)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: 1) ทารกมีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง 2) ภาวะพาหะของ CIT1 (*ASS1* heterozygous carrier)[1]

Citrullinemia type I (CIT1)

เกิดจากกลายพันธุ์ของยีน *ASS1* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ argininosuccinate synthetase (ASS) ใช้ในปฏิกิริยาควบรวม citrulline และ aspartate เป็น argininosuccinate ในวงจรยูเรีย ผู้ป่วยที่เป็น CIT1 จะไม่สามารถกำจัดแอมโมเนียทำให้เกิดภาวะแอมโมเนียคั่งในเลือด[2,3]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: แรกเกิดมักปกติ เริ่มมีอาการได้ตั้งแต่ในอายุสัปดาห์แรกจนถึงวัยผู้ใหญ่ อาการทางสมองจากภาวะแอมโมเนียในเลือดคั่ง เช่น ซึม อาเจียน ไม่ดูดนม การคั่งของแอมโมเนียจะกระตุ้นศูนย์การหายใจให้เกิดภาวะหายใจเร็วและ respiratory alkalosis อาจมีอาการตับอักเสบร่วมด้วย

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: plasma ammonia, LFTs, BUN, blood gas พิจารณา septic work up เมื่อสงสัยภาวะติดเชื้อร่วมด้วย โดยจะพบความผิดปกติดังนี้

- ระดับ ammonia ในเลือดสูง
- respiratory alkalosis
- ในบางรายพบ BUN ต่ำ และ AST และ ALT สูงร่วมด้วย

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- PAA พบ glutamine สูง และcitrulline สูงมาก (ส่วนใหญ่เกิน 500 umol/L)[2]
- UOA มักพบ orotic acid สูง
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *ASS1*

การรักษาเบื้องต้น: กรณีผู้ป่วยมีอาการซึม หรือ encephalopathy[2-4] ให้การรักษาแบบฉุกเฉินดังนี้

1. งดการให้นม
2. ให้สารน้ำ 10-12.5% dextrose หรือมากกว่า ด้วยอัตรา GIR 8-10 มก./กก./นาที[3] ปริมาณสารน้ำให้ประมาณ maintenance หรือพิจารณาตามอาการผู้ป่วย โดยระวังไม่ให้ปริมาณน้ำเกินในขณะที่มีภาวะสมองบวม พิจารณาให้อินซูลิน ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด > 150-180 มก./ดล. โดยเริ่มขนาด 0.05-0.2 ยูนิต/กก./ชั่วโมง และให้ intravenous lipid emulsions 2-3 ก./กก./วัน เพื่อยับยั้ง catabolism (D1,++)
3. ในกรณีที่โรงพยาบาลมียารักษา ให้ขนาดยาดังต่อไปนี้

    3.1 Sodium benzoate ขนาดยา 250-500 มก./กก./วัน แบ่งให้กินทุก 6 ชั่วโมง หากมีภาวะซึมมากให้ยาขนาด 250 มก./กก./ครั้ง ทันที และให้ยาต่อตามขนาดยาปกติ (D1,++)

    3.2 L-arginine ขนาดยา 100-300 มก./กก./วัน แบ่งให้กินทุก 6 ชั่วโมง (D1,++)
4. ถ้าระดับ ammonia ในเลือด ≥ 500 µmol/L ให้ทำ CRRT (C1,++) หรือ PD (C2,+) ในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพ หรือ exchange transfusion (D2,+/-) ในกรณีที่ยังไม่สามารถส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำ CRRT หรือ PD ได้
5. รีบส่งต่อโรงพยาบาลศูนย์โรคหายากโดยเร็วที่สุด

Argininosuccinate lyase (ASL) deficiency

เกิดจากกลายพันธุ์ของยีน *ASL* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ ASL ทำหน้าที่เปลี่ยน argininosuccinate เป็น arginine และ fumarate ในวงจรยูเรีย ผู้ป่วยที่เป็น ASL deficiency จะไม่สามารถกำจัดแอมโมเนียทำให้เกิดภาวะแอมโมเนียคั่งในเลือด[5]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: คล้ายกับผู้ป่วย CIT1

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: การส่งและผลตรวจคล้ายกับ CIT1

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค: เหมือนกับ CIT1

- PAA พบ citrulline ในระดับสูงแต่ไม่สูงเท่า CIT1 (100-300 µmol/L) และ arginine ในระดับต่ำหรือปกติ[5]
- UOA ไม่พบ orotic acid[5]
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *ASL*

การรักษาเบื้องต้น: กรณีผู้ป่วยมีอาการให้การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วย CIT1[3,4]

Citrin deficiency (Citrullinemia type II, CIT2)

เกิดจากกลายพันธุ์ของยีน *SLC25A13* ซึ่งกำหนดการสร้างโปรตีน citrin หรือ aspartate-glutamate carrier type 2 (AGC2) ใช้ในการขนส่ง glutamate เข้าสู่ไมโทคอนเดรีย แลกเปลี่ยนกับการขนส่ง aspartate จากไมโทคอนเดรียออกสู่ไซโตพลาสซึม เพื่อควบรวม aspartate กับ citrulline เป็น argininosuccinate ในวงจรยูเรีย และโปรตีน citrin ยังมีหน้าที่ควบคุมสมดุลรีดอกซ์ในไซโทพลาสซึมและไมโทคอนเดรียผ่าน malate-aspartate shuttle[6]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: มีผู้ป่วย citrin deficiency เพียง 43 เปอร์เซ็นต์ที่สามารถตรวจพบจากการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดโดยพบ Cit สูง[7] ผู้ป่วยในวัยทารกมักมีอาการตัวเหลืองแบบ cholestasis เรียกลักษณะทางคลินิกนี้ว่า neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) ส่วนใหญ่มักหายเองภายในอายุ 1 ปี ในบางรายอาจมีอาการตับอักเสบหรือตับวาย และการเจริญเติบโตล่าช้าร่วมด้วยในช่วงวัยเด็กโต ภาวะแอมโมเนียคั่งมักพบในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ที่ได้รับสิ่งกระตุ้น เช่น อาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง หรือเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: LFTs, glucose, albumin, alpha-fetoprotein, urine reducing substance ร่วมกับ urine glucose, PT/INR, ammonia โดยจะพบความผิดปกติดังนี้

- Total bilirubin และ direct bilirubin สูง
- Alpha-fetoprotein สูงมาก
- AST, ALT สูงร่วมกับระดับ albumin ต่ำ
- Urine reducing substance ให้ผลบวก ในขณะที่ urine glucose ให้ผลลบ
- ส่วนน้อยเกิดภาวะ coagulopathy
- Ammonia มักปกติใน NICCD

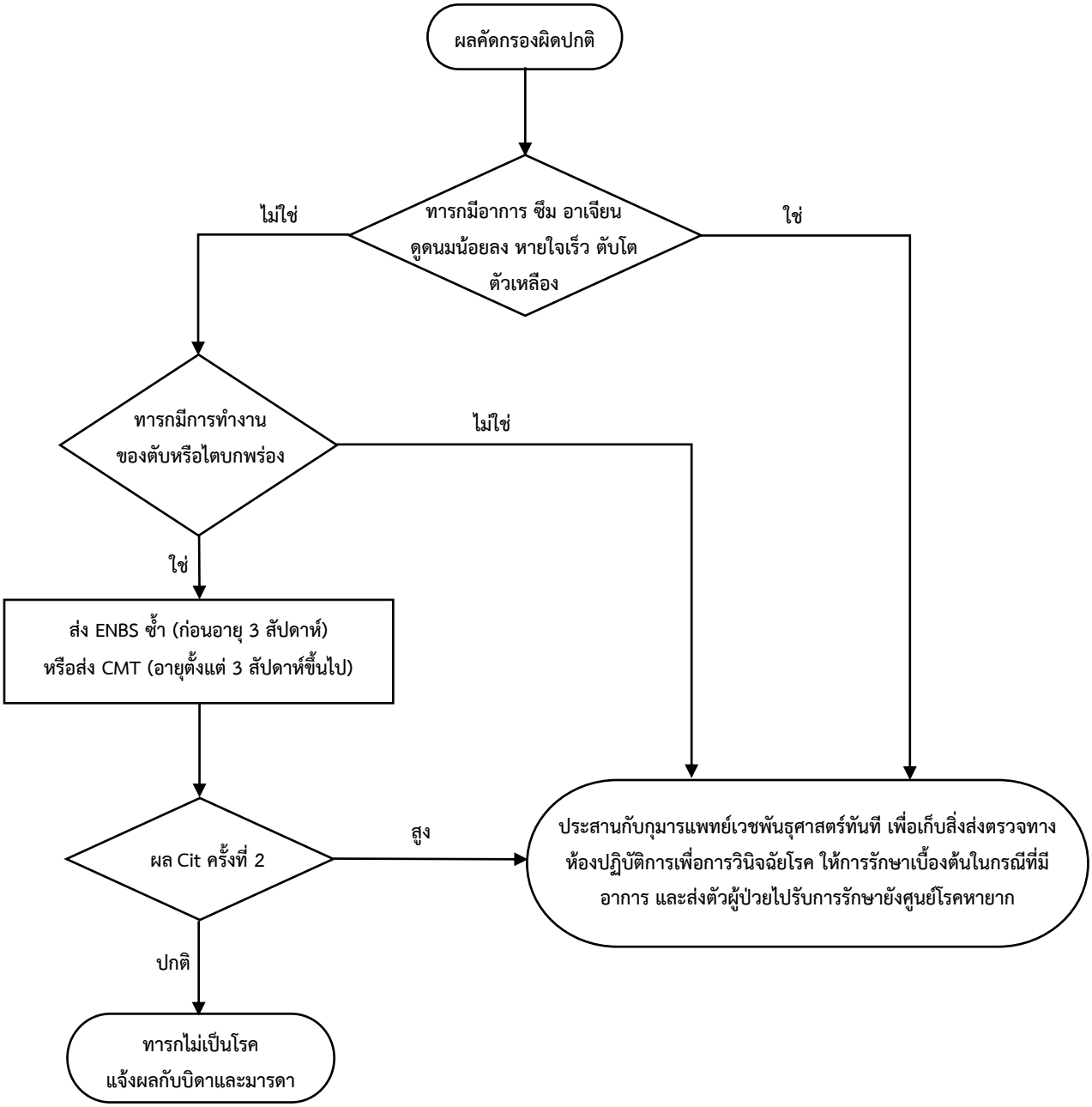
การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- PAA พบ citrulline สูงเล็กน้อย ร่วมกับ arginine, threonine, methionine หรือ tyrosine สูงร่วมด้วย นอกจากนี้อาจพบอัตราส่วน Fischer ratio [(valine + leucine + isoleucine) / (tyrosine + phenylalanine)] ลดลงกว่าปกติ[6]
- UOA อาจพบ metabolite ของ galactose เช่น galactitol
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *SLC25A13*

การรักษาเบื้องต้น: ในวัยทารกที่มีอาการตัวเหลืองมักหายเองภายในอายุ 1 ปี แต่การรักษาที่เหมาะสมจะช่วยให้หายเร็วขึ้นและลดภาวะแทรกซ้อน การรักษาโดยให้นมเป็น MCT-rich และ lactose free-formula (D1,++) และควรหลีกเลี่ยงการให้สารน้ำที่มีปริมาณน้ำตาลสูง (D1,++)[6]

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง Cit สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนมาก (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Chen HA, Hsu RH, Chang KL, et al. Asymptomatic ASS1 carriers with high blood citrulline levels. Mol Genet Genomic Med. 2022;10:e2007.
2. Quinonez SC, Lee KN. Citrullinemia Type I. 2004 Jul 7 [Updated 2022 Aug 18]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1458/
3. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019;42(6):1192-230.
4. Schiff M, Mochel F, Dionisi-Vici C. Emergency treatment. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, et al. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022.
5. Nagamani SCS, Erez A, Lee B. Argininosuccinate Lyase Deficiency. 2011 Feb 3 [Updated 2019 Mar 28]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51784/
6. Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. 2005 Sep 16 [Updated 2017 Aug 10]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/
7. Tang CF, Liu SC, Feng Y, et al. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2019;57(10):797-801.

บทที่ 3.8 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง arginine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: กรดอะมิโน arginine (Arg) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: 1) Argininemia หรือ arginase deficiency (OMIM# 207800)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: 1) ทารกได้รับ parenteral nutrition แต่มักจะมีกรดอะมิโนตัวอื่น ๆ สูงร่วมด้วย 2) ทารกป่วย

Argininemia (ARG)

เกิดจากกลายพันธุ์ของยีน *ARG1* ซึ่งเป็นยีนที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ arginase ถือเป็นหนึ่งในเอนไซม์ของวงจรยูเรีย โดยมีหน้าที่ในขั้นตอนการสลาย arginine ได้เป็น urea และ ornithine หากเกิดการกลายพันธุ์ของ *ARG1* จะทำให้ arginine คั่งในเลือดโดยมักมีค่าความเข้มข้นในเลือดสูงมากกว่า 3-4 เท่าของค่าปกติ[1]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา ในวัยทารกและวัยเด็กเล็กมักไม่มีอาการชัดเจน จะเริ่มมีอาการในช่วงอายุ 1-3 ปีพบว่าการเจริญเติบโตล่าช้ากว่าปกติ[1] และในช่วง 2-4 ปีเริ่มมีอาการทางระบบประสาท ได้แก่ กล้ามเนื้อเกร็งโดยเฉพาะกล้ามเนื้อขา (severe spasticity) เป็นมากขึ้นจนทำให้เดินไม่ได้ และสูญเสียการควบคุมการขับถ่ายปัสสาวะและอุจจาระ พัฒนาการล่าช้าและ/หรือพัฒนาการถดถอย ปัญหาการดูดกลืน อาการชักและสติปัญญาล่าช้ารุนแรง[1,2] ในบางรายอาจมีภาวะตับอักเสบและภาวะแอมโมเนียคั่งเป็นครั้งคราวในช่วงที่มีภาวะเจ็บป่วย ถึงแม้อาการทางสมองจากภาวะแอมโมเนียคั่งในเลือดจะพบไม่บ่อย (ซึ่งต่างจากโรควงจรยูเรียอื่น ๆ) แต่ก็มีรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะซึม และโคม่าได้[2]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: LFTs, ammonia

- ระดับ ammonia ในเลือดอาจปกติหรือสูงกว่าปกติ
- ผล LFTs อาจพบผลผิดปกติหรือไม่ก็ได้

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- PAA พบ arginine สูง และอาจพบหรือไม่พบ glutamine สูง
- UOA อาจพบหรือไม่พบ orotic acid
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *ARG1*

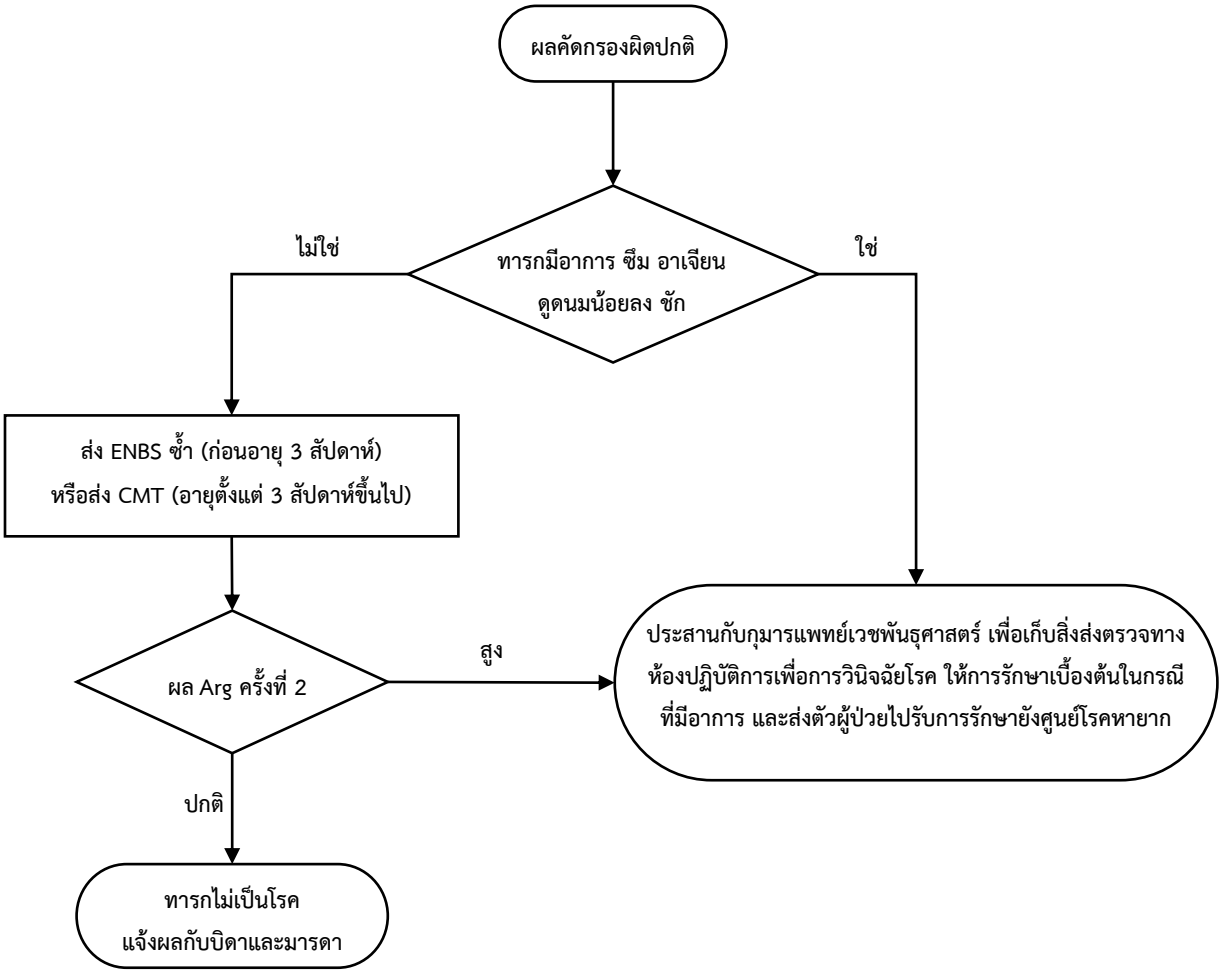
ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในวัยทารกมักไม่มีอาการ สามารถเก็บสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค และรอผลยืนยันก่อนให้การรักษาโดยกุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์

<u>การรักษาเบื้องต้น</u>: ผู้ป่วยในช่วงทารกแรกเกิดมักจะยังไม่มีภาวะแอมโมเนียสูง แต่กรณีผู้ป่วยมีอาการซึมหรือ encephalopathy จากภาวะแอมโมเนียสูง แนะนำให้การรักษาดังนี้[1-3]

1. งดการให้นม
2. ให้สารน้ำ 10-12.5% dextrose หรือมากกว่า ด้วยอัตรา GIR 8-10 มก./กก./นาที[2] ปริมาณสารน้ำให้ประมาณ maintenance หรือพิจารณาตามอาการผู้ป่วย โดยระวังไม่ให้ปริมาณน้ำเกินในขณะที่มีภาวะสมองบวม พิจารณาให้อินซูลิน ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด > 150-180 มก./ดล. โดยเริ่มขนาด 0.05-0.2 ยูนิต/กก./ชั่วโมง และให้ intravenous lipid emulsions 2-3 ก./กก./วัน เพื่อยับยั้ง catabolism (D1,++)
3. ในกรณีที่โรงพยาบาลมียารักษา ให้ sodium benzoate ขนาดยา 250-500 มก./กก./วัน แบ่งให้กินทุก 6 ชั่วโมง หากมีภาวะซึมมากให้ยาขนาด 250 มก./กก./ครั้ง ทันที และให้ยาต่อตามขนาดยาปกติ (D1,++) ภาวะแอมโมเนียสูงในเลือดในผู้ป่วย ARG มักไม่รุนแรง และไม่จำเป็นต้องทำ CRRT หรือ exchange transfusion

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง Arg สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนปานกลาง (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Sun A, Crombez EA, Wong D. Arginase Deficiency. 2004 Oct 21 [Updated 2020 May 28]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1159/
2. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019;42(6):1192-230.
3. Schiff M, Mochel F, Dionisi-Vici C. Emergency treatment. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022.

บทที่ 3.9 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง ornithine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: กรดอะมิโน ornithine (Orn) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome (OMIM# 238970)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก 1) ทารกได้รับ parenteral nutrition แต่มักจะมีกรดอะมิโนตัวอื่น ๆ สูงร่วมด้วย 2) ทารกมีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome (HHH)

เกิดจากกลายพันธุ์ของยีน *SLC25A15* ซึ่งกำหนดการสร้างโปรตีน ornithine transporter ซึ่งใช้ในการขนส่ง ornithine จากไซโทพลาสซึมเข้าสู่ไมโทคอนเดรีย เพื่อใช้เป็นสารตั้งต้นในวงจรยูเรีย (urea cycle) [1, 2]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: ผู้ป่วยใน 48 ชั่วโมงแรกมักไม่มีอาการ และเริ่มมีอาการได้ตั้งแต่ทารกจนถึงผู้ใหญ่ ในรายที่เริ่มแสดงอาการในวัยทารกแรกเกิด (8% ของผู้ป่วย) จะมาด้วยอาการซึม ไม่ดูดนม อาเจียน ภาวะแอมโมเนียคั่งในเลือด ในรายที่เริ่มมีอาการในช่วงวัยทารก (10% ของผู้ป่วย) วัยเด็ก (50% ของผู้ป่วย) และวัยผู้ใหญ่ (33% ของผู้ป่วย) มาด้วยอาการหลากหลาย เช่น พัฒนาการช้าและ/หรือพัฒนาการถดถอย ภาวะตับอักเสบเรื้อรัง ลมชักแบบ myoclonic อาการโคม่าไม่ทราบสาเหตุ การคั่งของแอมโมเนียกระตุ้นศูนย์การหายใจให้เกิดภาวะหายใจเร็วทำให้มี respiratory alkalosis

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: ammonia, LFTs, blood gas โดยจะพบความผิดปกติดังนี้

- ระดับ ammonia ในเลือดสูง
- AST, ALT สูงกว่าปกติ
- Respiratory alkalosis

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- PAA พบ ornithine สูงมากและอาจพบ glutamine สูงไม่มาก (1.5-2 เท่าของค่าปกติ)
- UOA อาจพบหรือไม่พบ urine orotic acid สูง
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *SLC25A15*

การรักษาเบื้องต้น: กรณีผู้ป่วยมีอาการซึม หรือ encephalopathy[1-3] ให้การรักษาดังนี้

1. งดการให้นม
2. ให้สารน้ำ 10-12.5% dextrose หรือมากกว่า ด้วยอัตรา GIR 8-10 มก./กก./นาที[2] ปริมาณสารน้ำให้ประมาณ maintenance หรือพิจารณาตามอาการผู้ป่วย โดยระวังไม่ให้ปริมาณน้ำเกินในขณะที่มีภาวะ

สมองบวม พิจารณาให้อินซูลิน ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด > 150-180 มก./ดล. โดยเริ่มขนาด 0.05-0.2 ยูนิต/กก./ชั่วโมง และให้ intravenous lipid emulsions 2-3 ก./กก./วัน เพื่อยับยั้ง catabolism (D1,++)

3. ในกรณีที่โรงพยาบาลมียารักษา ให้ขนาดยาดังต่อไปนี้

    3.1 Sodium benzoate ขนาดยา 250-500 มก./กก./วัน แบ่งให้กินทุก 6 ชั่วโมง หากมีภาวะซึมมากให้ยาขนาด 250 มก./กก./ครั้ง ทันที และให้ยาต่อตามขนาดยาปกติ (D1,++)

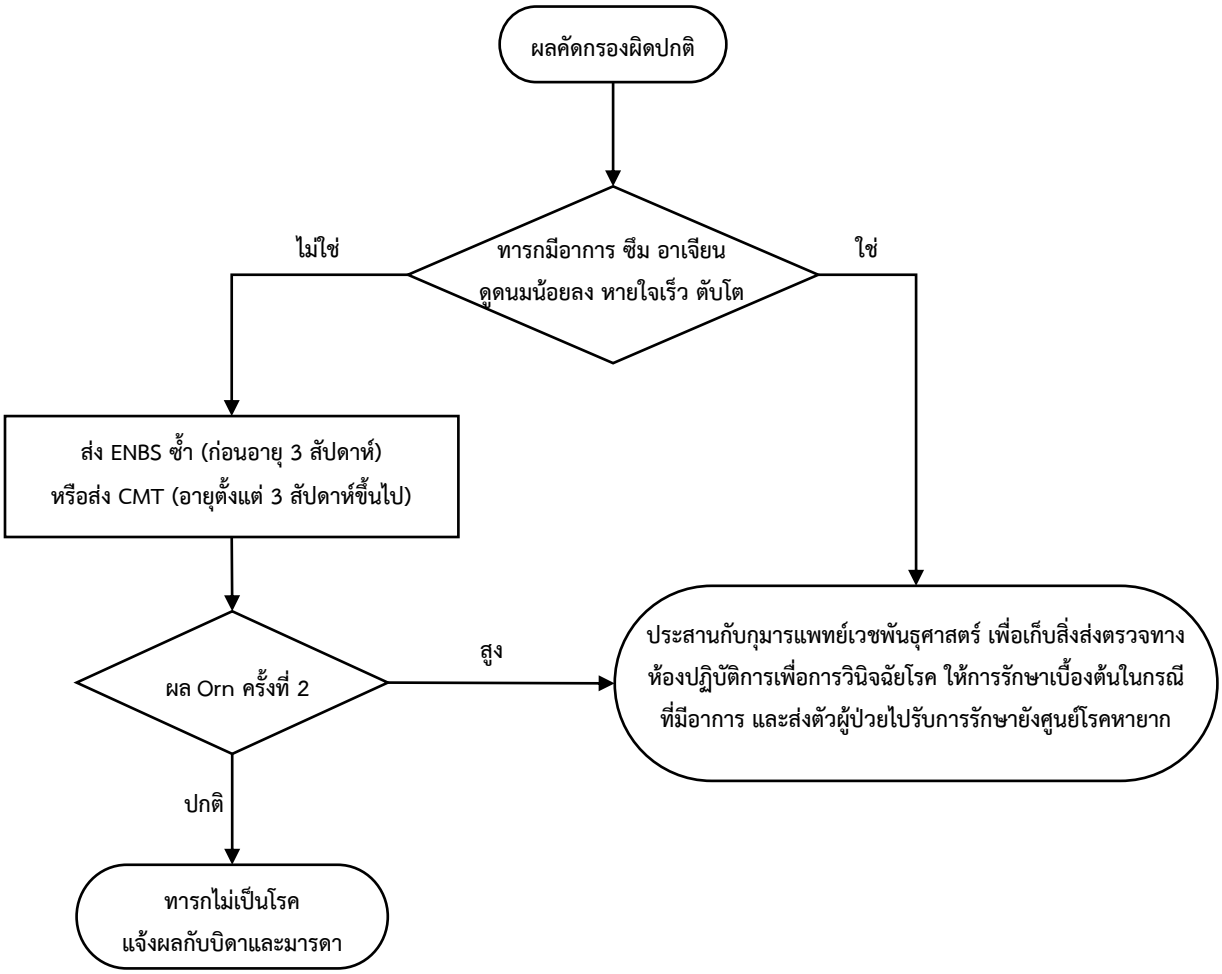
    3.2 L-arginine ขนาดยา 100-200 มก./กก./วัน แบ่งให้กินทุก 6 ชั่วโมง (D1,++)

4. ถ้าระดับ ammonia ในเลือด ≥ 500 µmol/L ให้ทำ CRRT (C1,++) หรือ PD (C2,+) ในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพ หรือ exchange transfusion (D2,+/-) ในกรณีที่ยังไม่สามารถส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำ CRRT หรือ PD ได้

5. รีบส่งต่อโรงพยาบาลศูนย์โรคหายากโดยเร็วที่สุด

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง Orn สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนปานกลาง (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Camacho J, Rioseco-Camacho N. Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria Syndrome. 2012 May 31 [Updated 2020 Feb 13]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97260/
2. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019;42(6):1192-1230.
3. Schiff M, Mochel F, Dionisi-Vici C. Emergency treatment. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022.

บทที่ 3.10 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง propionyl-carnitine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: propionylcarnitine (C3) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: 1) Methylmalonic acidemia (MMA) (mut type, OMIM# 251000) 2) Adenosylcobalamin synthesis defects (AdoCbl) (CblA type, OMIM# 251100; CblB type, OMIM# 251110; และ cblD variant 2, OMIM# 277410) 3) Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria (AdoCbl and MeCbl) (CblC type, OMIM# 277400 และ CblD type, OMIM# 277410) 4) Propionic acidemia (PA) (OMIM# 606054)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: 1) ทารกหรือมารดามีภาวะขาดวิตามินบี 12 [1,2] 2) ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด[2] 3) ทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2500 กรัม[3] (B3,++)

Methylmalonic acidemia (MMA)

เป็นกลุ่มโรค IEM ที่มีความผิดปกติในกระบวนการเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโน valine, isoleucine, threonine, methionine และ odd chain fatty acids ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน methylmalonyl-CoA ไปเป็น succinyl-CoA ได้ ทำให้เกิดการสะสมของ methylmalonic acid ในร่างกาย และเกิดภาวะเป็นพิษต่อเซลล์และอวัยวะต่าง ๆ ตามมา อุบัติการณ์ของโรค MMA ในกลุ่มประเทศเอเชียแปซิฟิกประมาณ 0.79:100,000 ทารกแรกเกิด[4] สาเหตุของ MMA มีได้หลากหลาย ได้แก่

1) กลุ่ม isolated MMA ประกอบด้วย mut type ซึ่งเกิดจากการพร่องเอนไซม์ methylmalonyl-CoA mutase (MUT) และกลุ่มที่เกิดจากการขาด adenosylcobalamin (AdoCbl) ซึ่งเป็น cofactor ของเอนไซม์ MUT ความผิดปกติของการสังเคราะห์ AdoCbl ยังแบ่งออกได้เป็นชนิดย่อย cblA, cblB type และ cblD (เฉพาะ variant 2 ที่มีความผิดปกติ)

2) กลุ่มที่มีลักษณะของ MMA ร่วมกับ homocystinuria (HCY) เนื่องจากมีความผิดปกติของการสังเคราะห์ AdoCbl และ methylcobalamin (MeCbl) ประกอบด้วย cblC และ cblD type[5-6] ยีนที่เป็นสาเหตุของ MMA ดังแสดงในตารางที่ 3

<u>การถ่ายทอดทางพันธุกรรม</u>: autosomal recessive

ตารางที่ 3 ชนิดของ MMA ลักษณะทางชีวเคมี และ ยีนสาเหตุ[4,5]

ลักษณะทางชีวเคมี	ชนิด	ชนิดย่อย	ยีนสาเหตุ
Isolated MMA	MUT deficiency	mut type	*MMUT*
	AdoCbl deficiency	cblA	*MMAA*
		cblB	*MMAB*
		cblD variant 2	*MMADHC*
Combined MMA and HCY	AdoCbl and MeCbl deficiency	cblC	*MMACHC*
		cblD-combined	*MMADHC*

ลักษณะอาการทางคลินิก: สามารถแสดงอาการแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรังเป็นครั้งคราวก็ได้ ในรายที่มีอาการเฉียบพลันรุนแรงจะเริ่มมีอาการได้ภายในไม่กี่วันหลังเกิด ทารกจะมีอาการซึม ไม่ดูดนม อาเจียน หายใจหอบลึก ลักษณะอาการแยกได้ยากกับการติดเชื้อในทารกแรกเกิด ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ metabolic acidosis ร่วมกับ anion gap กว้าง hypo- หรือ hyperglycemia และ hyperammonemia บางครั้งอาจพบ neutropenia หรือ pancytopenia ทำให้สับสนกับการติดเชื้อในทารกแรกเกิดได้ ในรายที่ไม่ได้รับการรักษาทารกจะมีอาการแย่ลง เช่น โคม่า ชัก หยุดหายใจ และเสียชีวิตได้ ในรายที่รอดชีวิตอาจมี metabolic crisis เกิดขึ้นเป็นครั้งคราว โดยเฉพาะเมื่อมีปัจจัยกระตุ้น เช่น ภาวะติดเชื้อ อดอาหาร หรือได้รับโปรตีนที่มากเกินไป ในรายที่มีอาการเรื้อรัง หรือ chronic intermittent ทารกจะมีอาการซึม อาเจียน ไม่กินนม เลี้ยงไม่โต พัฒนาการช้า หรือชักได้[4]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: blood glucose, BUN, creatinine, electrolytes, blood gas, LFTs, ammonia, lactate, serum ketone, CBC, urinalysis และ urine ketone พิจารณา septic work up เมื่อสงสัยภาวะติดเชื้อร่วมด้วย

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค: CMT, UOA, plasma homocysteine level, PAA และ/หรือการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนที่เป็นสาเหตุในตารางที่ 3

Propionic acidemia (PA)

เกิดจากการขาดเอนไซม์ propionyl-CoA carboxylase (PCC) ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน propionyl-CoA ไปเป็น methylmalonyl-CoA ได้ ทำให้เกิดการสะสมของ propionic acid ในร่างกาย และเกิดภาวะเป็นพิษต่อเซลล์และอวัยวะต่าง ๆ ตามมา เอนไซม์นี้อยู่ในกระบวนการเมตาบอลิสมของกรดอะมิโน valine, isoleucine, threonine, methionine และ odd chain fatty acids เช่นเดียวกับ MMA สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *PCCA* หรือ *PCCB* ยังไม่มีข้อมูลอุบัติการณ์ของโรค PA ในประเทศไทย อุบัติการณ์ทั่วโลกประมาณ 1:100,000 ทารกแรกเกิด[7]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: เหมือนกับ MMA

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: เหมือนกับ MMA

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค: CMT, UOA, PAA และ/หรือการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *PCCA* และ *PCCB*

การรักษาเบื้องต้น: กรณีผู้ป่วยที่มี propionylcarnitine (C3) สูงและมีอาการ

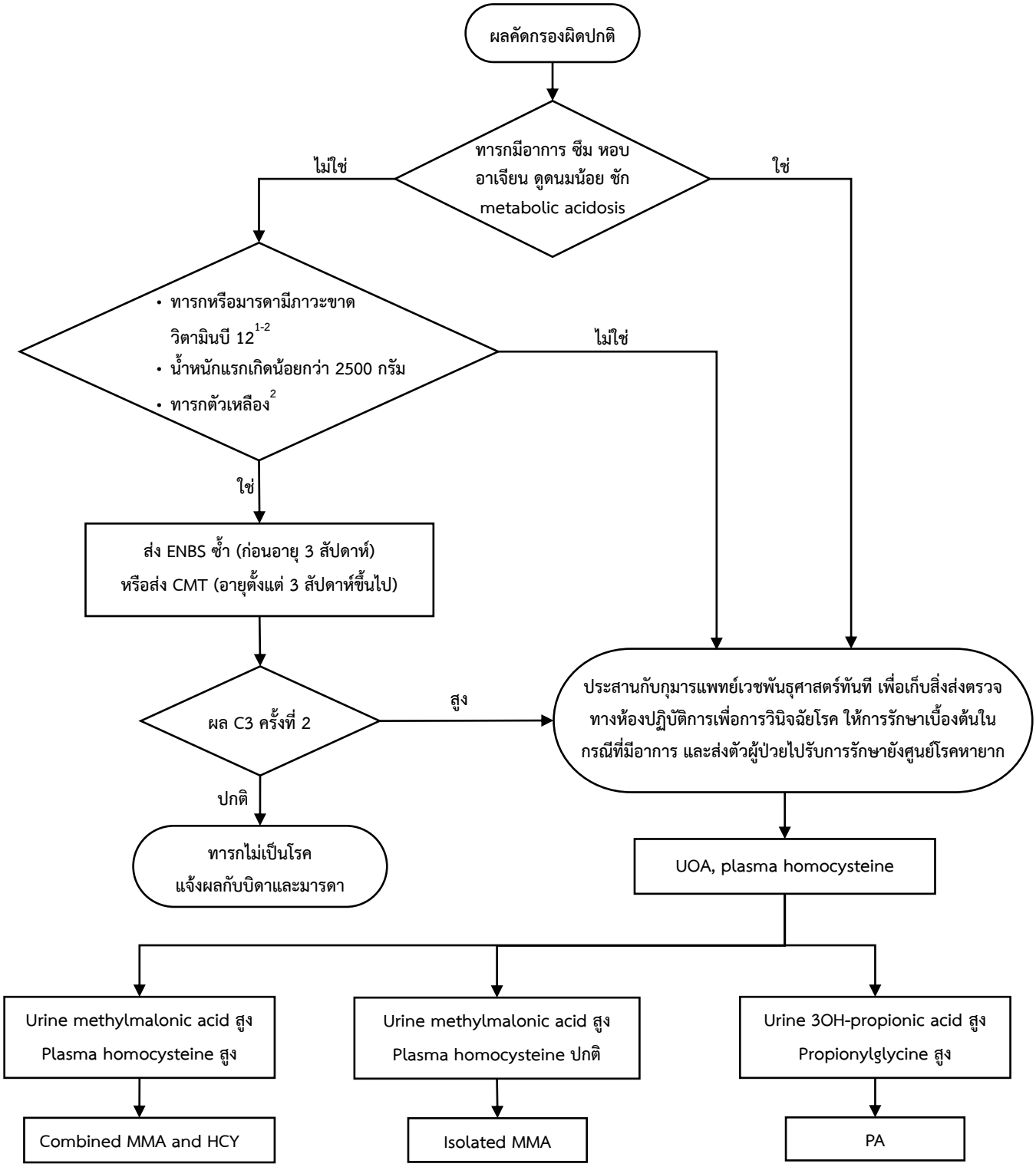
1. หยุดการให้โปรตีนหรืองดนมทันทีแต่ไม่นานเกิน 48-72 ชั่วโมง
2. ควรใส่ umbilical venous catheter หรือ peripherally inserted central catheter (PICC) line สำหรับให้สารน้ำ พร้อมเก็บสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค
3. เนื่องจากผู้ป่วยมักมีภาวะขาดน้ำ จึงแนะนำเริ่มต้นให้สารน้ำ 10-12.5% dextrose ใน 0.9% หรือ 0.45% NaCl (พิจารณาให้ potassium ด้วยหากปัสสาวะออกดี)[8] และปรับสารน้ำตามความเหมาะสม โดยให้ปริมาณสารน้ำอย่างน้อย 1.2-1.5 เท่าของ maintenance และ glucose infusion rate 8-10 มก./กก./นาที และให้ intravenous lipid emulsions 2-3 ก./กก./วัน เพื่อยับยั้ง catabolism[8] (D1,++)
4. พิจารณาให้อินซูลิน ถ้าระดับน้ำตาล > 150-180 มก./ดล. โดยเริ่มขนาด 0.05-0.2 ยูนิต/กก./ชั่วโมง[8] (D1,++)
5. ถ้าระดับ bicarbonate ในเลือดต่ำกว่า 10 mEq/L และ pH ในเลือด < 7.2 ให้การรักษาด้วย sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ bolus 1-2 mEq/กก. ไม่เร็วกว่า 30 นาที และให้ต่อตามความเหมาะสมจนกระทั่งระดับ bicarbonate > 15 mEq/L (D1,+)
6. หากทารกมีอาการชักด้วยควรหลีกเลี่ยงการให้ valproic acid เนื่องจากทำให้เกิด hyperammonemia ได้[9] (C2,--)
7. ในกรณีที่โรงพยาบาลมียารักษา พิจารณาให้ยาดังต่อไปนี้
   7.1 L-carnitine oral 100-150 มก./กก./วัน แบ่งให้กินวันละ 3-4 ครั้ง[4,8] (D1,++)
   7.2 การให้วิตามิน cofactor สำหรับเอนไซม์ที่ขาด กรณี MMA ให้ hydroxocobalamin (เป็น cofactor สำหรับเอนไซม์ MUT) 1 มก. ฉีดเข้ากล้ามวันละครั้ง[4,10] (C1,++) กรณี PA การให้ biotin (เป็น cofactor ของเอนไซม์ PCC) ไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าได้ประโยชน์ในปัจจุบัน[4,7] (D1,-)
   7.3 การรักษาภาวะ hyperammonemia
   - plasma ammonia 100-500 µmol/L ให้ sodium benzoate 250-500 มก./กก./วัน แบ่งให้กินวันละ 3-4 ครั้ง[4,11-13] (D1,++) และพิจารณาให้ carglumic acid เพิ่มเติม 100-250 มก./กก./วัน แบ่งให้กินวันละ 2-4 ครั้ง[4,11-13] (D2,++)

- plasma ammonia มากกว่า 500 µmol/L ให้ sodium benzoate และ carglumic acid ตามขนาดข้างต้น และพิจารณาทำ CRRT[14-15] (C1,++) หรือ PD[11-13,15-16] (C2,+) ในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพ หรือ exchange transfusion (D2,+/-) ในกรณีที่ยังไม่สามารถส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำ CRRT หรือ PD ได้

8. ส่งตัวผู้ป่วยเข้าศูนย์โรคหายากโดยเร็วที่สุด

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง C3 สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนมาก (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Rossi C, Cicalini I, Rizzo C, et al. A False-Positive Case of Methylmalonic Aciduria by Tandem Mass Spectrometry Newborn Screening Dependent on Maternal Malnutrition in Pregnancy. Int J Environ Res Public Health. 2020 May 20;17(10):3601.
2. Held PK, Singh E, Scott Schwoerer J. Screening for Methylmalonic and Propionic Acidemia: Clinical Outcomes and Follow-Up Recommendations. Int J Neonatal Screen. 2022;8(1):13.
3. Yang L, Zhang Y, Yang J, et al. Effects of birth weight on profiles of dried blood amino-acids and acylcarnitines. Annals of Clinical Biochemistry. 2018;55(1):92-9.
4. Almási T, Guey LT, Lukacs C, et al. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of methylmalonic acidemia (MMA) with a focus on MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase (mut) deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):84.
5. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. J Inherit Metab Dis. 2021;44(3):566-92.
6. Sloan JL, Carrillo N, Adams D, et al. Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism. 2008 Feb 25 [Updated 2021 Dec 16]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/
7. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. 2012 May 17 [Updated 2016 Oct 6]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/
8. Alfadhel M, Mutairi FA, Makhseed N, et al. Guidelines for acute management of hyperammonemia in the Middle East region. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:479-87.
9. Aires CC, van Cruchten A, Ijlst L, et al. New insights on the mechanisms of valproate-induced hyperammonemia: inhibition of hepatic N-acetylglutamate synthase activity by valproyl-CoA. J Hepatol. 2011;55(2):426-34.
10. Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). Pediatr Res. 2007;62(2):225-30.

11. Chakrapani A, Valayannopoulos V, Segarra NG, et al. Effect of carglumic acid with or without ammonia scavengers on hyperammonaemia in acute decompensation episodes of organic acidurias. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):97.
12. Valayannopoulos V, Baruteau J, Delgado MB, et al. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:32.
13. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. Eur J Pediatr. 2011;170(1):21-34.
14. Lai YC, Huang HP, Tsai IJ, et al. High-volume continuous venovenous hemofiltration as an effective therapy for acute management of inborn errors of metabolism in young children. Blood Purif. 2007;25(4):303-8.
15. Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. Nat Rev Nephrol. 2020;16(8):471-82.
16. Picca S, Dionisi-Vici C, Bartuli A, et al. Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis. Pediatr Nephrol. 2015;30(5):839-47.

บทที่ 3.11 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง malonylcarnitine หรือ hydroxybutyrylcarnitine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: malonylcarnitine (C3DC) หรือ hydroxybutyrylcarnitine (C4OH) สูง (TMS ไม่สามารถแยกสารประกอบ acylcarnitines 2 ชนิดนี้ได้)
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: 1) Malonic aciduria (MA, OMIM# 606761) 2) Short-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (SCHAD) deficiency หรือ 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (HADH) deficiency (OMIM# 231530)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: 1) ภาวะ ketosis เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดที่ทำให้ C4OH สูง 2) ทารกที่มีภาวะกรดไขมันสายโซ่กลางผิดปกติ ที่มี C8OH สูง[1] 3) สารในผ้าเปียกหรือทิชชู่เปียก[2]

Malonic aciduria[3-6]

เป็นโรคที่เกิดจากการคั่งของ malonic acid ซึ่งเกิดจากการพร่องของเอนไซม์ malonyl-CoA decarboxylase ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน malonyl-CoA ไปเป็น acetyl CoA และมีบทบาทสำคัญในการย่อยสลายไขมัน ทั้งใน ไมโทคอนเดรีย และ peroxisome[3] เมื่อมีการพร่องเอนไซม์ malonyl-CoA decarboxylase ทำให้มีการคั่งของ malonyl CoA ซึ่งจะยับยั้งการย่อยสลายไขมันผ่านเอนไซม์ carnitine palmitoyltransferase และวงจร Kreb ซึ่ง malonyl CoA ที่คั่ง จะถูกเปลี่ยนไปเป็น malonic acid[4]

กรด malonic ที่คั่งจะไปอยู่ที่ กล้ามเนื้อหัวใจ กล้ามเนื้อลาย สมอง ตับ และไต ทำให้ อาการแสดงมีหลากหลาย ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) กล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscle weakness) พัฒนาการช้า ชัก น้ำตาลในเลือดต่ำ เลือดเป็นกรด

<u>การถ่ายทอดทางพันธุกรรม</u>: autosomal recessive

<u>ลักษณะอาการทางคลินิก</u>: พัฒนาการช้า/เชาวน์ปัญญาบกพร่อง ชัก hypotonia น้ำตาลในเลือดต่ำ เลือดเป็นกรด กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน</u>: blood glucose, electrolytes, blood gas, ammonia และ ketone

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค</u>: ได้แก่

- Urine organic acids ตรวจพบ malonic, methylmalonic, methylcitric acids
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *MLYCD*

การรักษาเบื้องต้น: กรณีผู้ป่วยมีอาการ

1. ให้สารน้ำที่มี 10% dextrose ในปริมาณ 1.5 เท่าของ maintenance หรือได้ GIR 8-10 มก./กก./นาที (D1,++) พร้อมเก็บสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค
2. ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ hypoglycemia ให้ 10% dextrose 2 มล./กก. ทางหลอดเลือดดำ ต่อด้วยสารน้ำดังข้อ 1
3. การแก้ไขภาวะ acidosis ด้วย intravenous bicarbonate (1-2 mEq/กก.) ควรพิจารณาให้เป็นเฉพาะบางกรณีเช่นเมื่อการรักษาด้วยสารน้ำแล้วไม่ดีขึ้นและยังมีภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง (pH < 7.2)
4. L-carnitine 50-100 มก./กก./วัน (D1,++)

Short-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (SCHAD) deficiency

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *HADH*[7] ซึ่งกำหนดการสร้างโปรตีน SCHAD ซึ่งทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ในกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันในไมโทคอนเดรีย เพื่อให้ได้ acetyl-CoA และยังทำหน้าที่ควบคุมการหลั่งอินซูลินในเซลล์ตับอ่อน[8] ผู้ป่วยจึงมีปัญหาระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycaemia) จากภาวะอินซูลินในเลือดสูง (hyperinsulinism)

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: ทารกแรกเกิดส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ในกรณีผู้ป่วยมีอาการมักพบระดับน้ำตาลในเลือดต่ำจากภาวะอินซูลินในเลือดสูง[9] ส่วนน้อยพบกล้ามเนื้อหัวใจโต และภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure)[2]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: blood glucose, electrolytes, blood gas, LFTs และ ketone

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- CMT พบ C4OH สูง
- UOA ตรวจพบ hydroxy-dicarboxylic acids สูง
- ระดับอินซูลินในเลือด (plasma insulin) สูง
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *HADH*

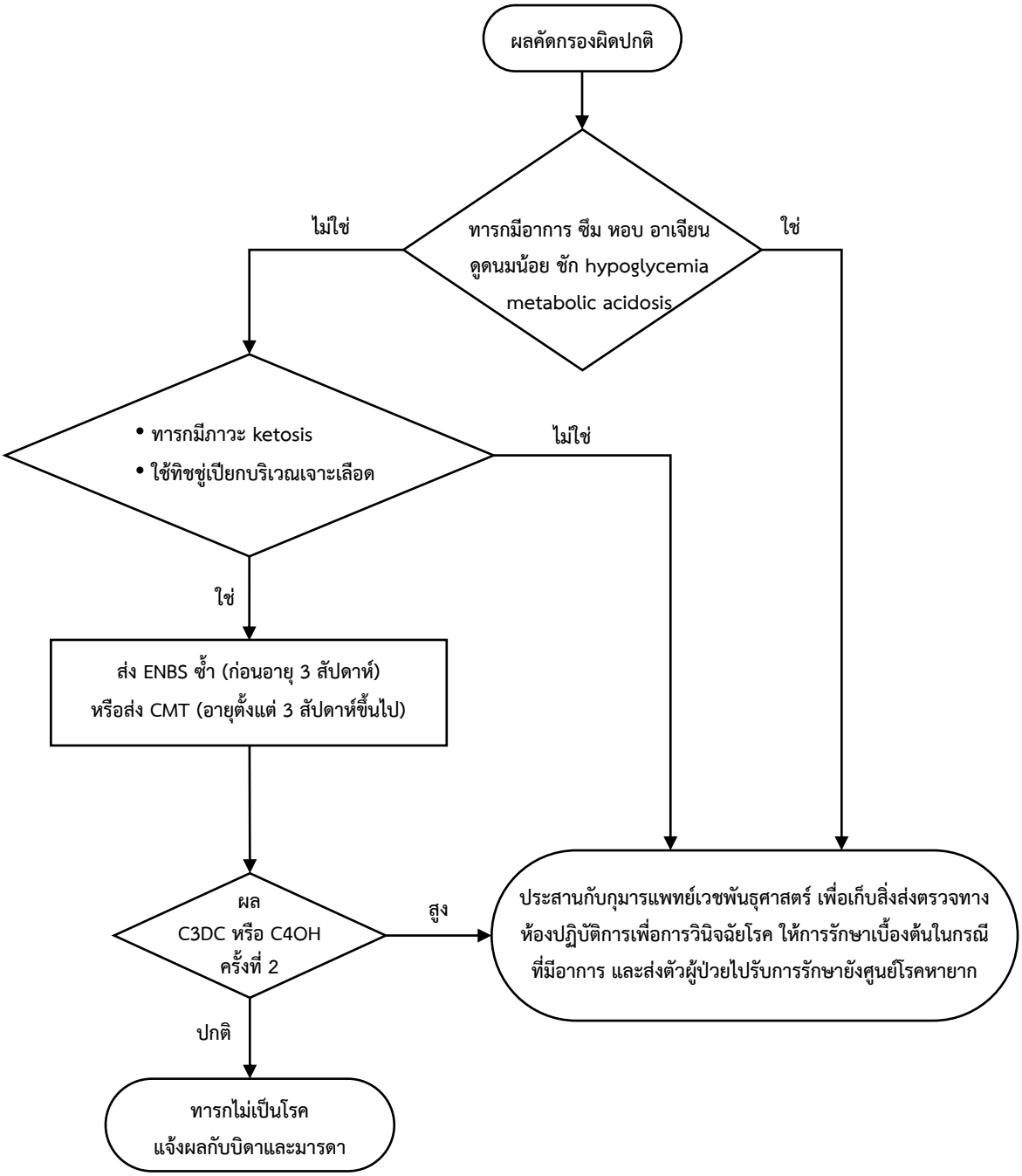
การรักษาเบื้องต้น: ทารกแรกเกิดส่วนใหญ่ไม่มีอาการจึงไม่จำเป็นต้องให้การรักษาจำเพาะ ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ hypoglycemia ให้การรักษาดังนี้

1. ให้ 10% dextrose 2-4 มล./กก. ทางหลอดเลือดดำ bolus
2. ติดตามระดับ glucose ในเลือดจนพ้นภาวะ hypoglycemia หลังจากนั้นให้ต่อด้วยสารน้ำที่ความเข้มข้นของ dextrose อย่างต่ำร้อยละ 10 โดย glucose infusion rate (GIR) ที่แนะนำคือ 8-12 มก./กก./นาที[10,11] (D1,++)

3. หากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำไม่ดีขึ้นให้ปรึกษากุมารแพทย์ต่อมไร้ท่อเพื่อรักษาภาวะ hyperinsulinism[11] (D1,++)

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง C3DC หรือ C4OH สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนปานกลาง (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Ramaswamy M, Skrinska V, Abdoh G, et al. A Rare Case of Malonic Aciduria Diagnosed by Newborn Screening in Qatar. Int. J. Neonatal Screen. 2017:3(1):5.
2. Reindl BA, Lynch DW, Ramirez M, et al. Sani-cloth wipe mimics rare enzyme deficiency malonic aciduria on newborn screen. Pediatrics. 2012;130(5):e1363-8.
3. Chapel-Crespo C, Gavrilov D, Sowa M, et al. Clinical, biochemical and molecular characteristics of malonyl-CoA decarboxylase deficiency and long-term follow-up of nine patients. Mol Genet Metab. 2019;128(1-2):113-21.
4. Bennett MJ, Harthcock PA, Boriack RL, et al. Impaired mitochondrial fatty acid oxidative flux in fibroblasts from a patient with malonyl-CoA decarboxylase deficiency. Mol Genet Metab. 2001;73(3):276-9.
5. Zhao C, Peng H, Jiang N, et al. A case of malonyl coenzyme A decarboxylase deficiency with novel mutations and literature review. Front Pediatr. 2023;11:1133134.
6. Ersoy M, Akyol MB, Ceylaner S, et al. A novel frameshift mutation of malonyl-CoA decarboxylase deficiency: clinical signs and therapy response of a late-diagnosed case. Clin Case Rep. 2017;5(8):1284-88.
7. Yang SY, He XY, Schulz H. 3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase and short chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase in human health and disease. Febs j. 2005;272(19):4874-83.
8. Zhang W, Sang YM. Genetic pathogenesis, diagnosis, and treatment of short-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase hyperinsulinism. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):467.
9. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, et al. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. Eur J Endocrinol. 2013;168(4):557-64.
10. Schiff M, Mochel F, Dionisi-Vici C. Emergency treatment. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022. p. 173-4.
11. De Leon DD, Arnoux JB, Banerjee I, et al. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism. Hormone Research in Paediatrics. 2023:1-20.

บทที่ 3.12 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง butyrylcarnitine หรือ isobutyrylcarnitine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: butyrylcarnitine/isobutyrylcarnitine (C4) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: 1) Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency (OMIM# 201470) 2) Isobutyryl-CoA dehydrogenase (IBDH) deficiency (OMIM# 611283) 3) Ethylmalonic encephalopathy (EE) (OMIM# 602473) มักพบ C5 acylcarnitine สูงร่วมด้วย 4) IEM อื่น ๆ เช่น glutaric acidemia type II (multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD) (OMIM# 231680) มักพบ C5 และ acylcarnitines อื่น ๆ สูงร่วมด้วย
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: ทารกที่ป่วยอาจมี C4 สูงเล็กน้อยร่วมกับ acylcarnitines อื่น ๆ

Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *ACADS* ซึ่งกำหนดการสร้างโปรตีน SCAD ซึ่งเป็นเอนไซม์ย่อยสลายกรดไขมันชนิดสายสั้นใน mitochondrial β–oxidation[1] ผู้ป่วยที่เป็น SCAD deficiency จะมีการสะสมของกรดไขมันชนิดสายสั้น และกรดอินทรีย์ในระดับเซลล์ ซึ่งส่งผลต่อการทำงานของเซลล์ประสาท[2]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: เป็น FAOD ที่อาการหลากหลาย ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดพบว่าส่วนใหญ่ไม่มีอาการผิดปกติ ผู้ป่วยส่วนน้อยมีอาการ เช่น อาเจียน ซึม ชัก การเจริญเติบโตล้มเหลว พัฒนาการล่าช้า เลือดเป็นกรด และน้ำตาลในเลือดต่ำ เป็นต้น[3]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: blood glucose, electrolytes, blood gas, LFTs และ ketone

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- CMT พบ C4 สูง
- UOA ตรวจพบ ethylmalonic acid สูง
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *ACADS*

การรักษาเบื้องต้น: ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการจึงไม่จำเป็นต้องให้การรักษาจำเพาะ ควรหลีกเลี่ยงการอดอาหารเป็นเวลานาน ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ hypoglycemia ให้การรักษาดังนี้

1. ให้ 10% dextrose 2-4 มล./กก. ทางหลอดเลือดดำ bolus

2. ติดตามระดับ glucose ในเลือดจนพ้นภาวะ hypoglycemia หลังจากนั้นให้ต่อด้วยสารน้ำที่ความเข้มข้นของ dextrose อย่างต่ำร้อยละ 10 โดย glucose infusion rate (GIR) ที่แนะนำคือ 8-12 มก./กก./นาที[6] (D1,++)

Isobutyryl-CoA dehydrogenase (IBDH) deficiency

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *ACAD8* ซึ่งกำหนดการสร้างโปรตีน ACAD8 ซึ่งเป็นเอนไซม์ย่อยสลาย valine กรดอะมิโนชนิดมีกิ่งก้าน (branched-chain amino acid) ทำให้เกิดการสะสมของกรดอินทรีย์ได้[4]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: ในช่วงแรกเกิด คล้าย SCAD deficiency คือส่วนใหญ่ไม่มีอาการผิดปกติ ส่วนน้อยมีภาวะซีด กล้ามเนื้อหัวใจโต (cardiomyopathy)[5]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: blood glucose, electrolytes, blood gas, LFTs และ ketone

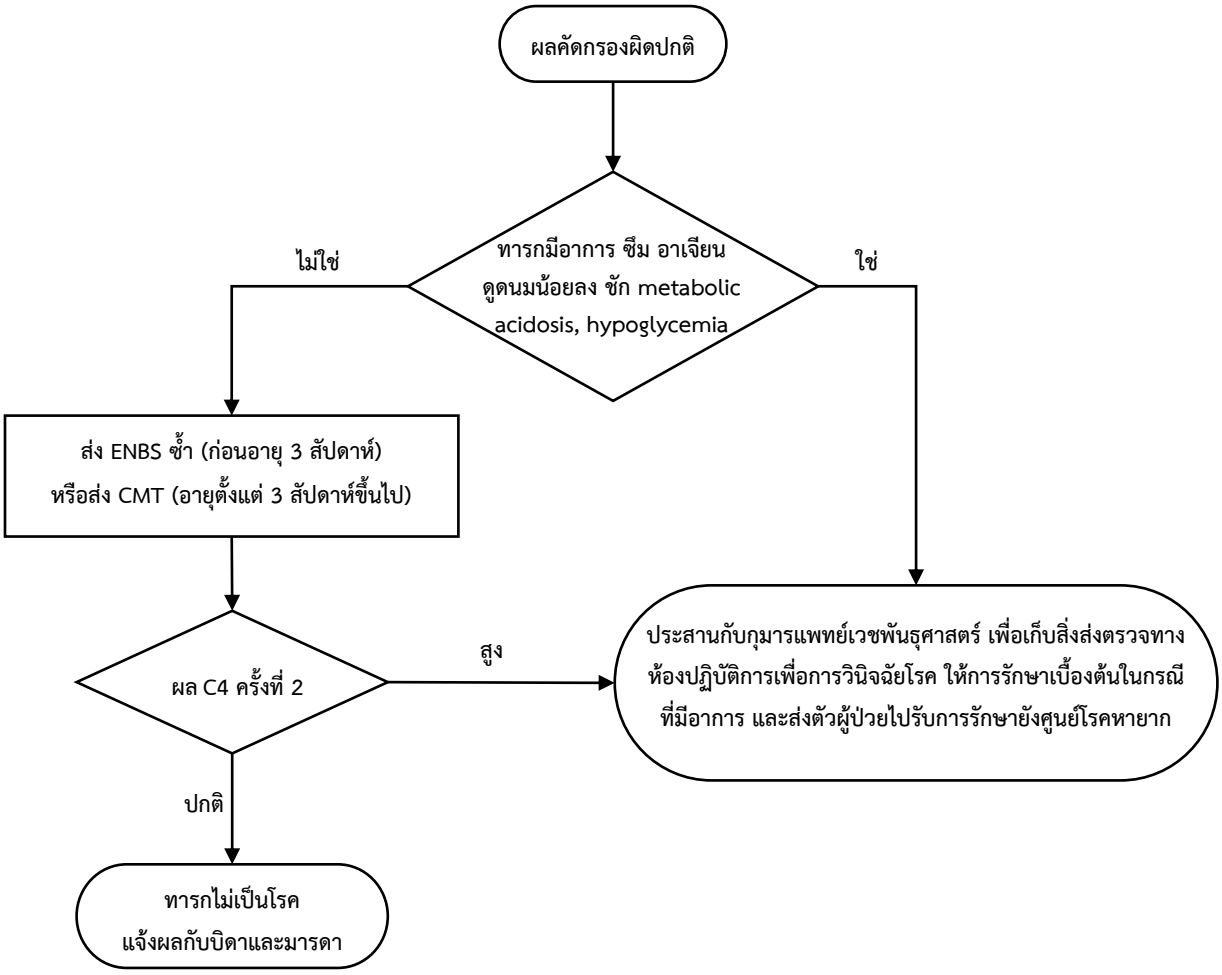
การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- CMT พบ C4 สูง
- UOA พบ isobutyrylglycine สูง
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *ACAD8*

การรักษาเบื้องต้น: เช่นเดียวกับ SCAD deficiency

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง C4 สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนปานกลาง (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Gallant NM, Leydiker K, Tang H, et al. Biochemical, molecular, and clinical characteristics of children with short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening in California. Mol Genet Metab. 2012;106(1):55-61.
2. Nochi Z, Olsen RKJ, Gregersen N. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: from gene to cell pathology and possible disease mechanisms. J Inherit Metab Dis. 2017;40(5):641-55.
3. Pedersen CB, Kølvraa S, Kølvraa A, et al. The ACADS gene variation spectrum in 114 patients with short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency is dominated by missense variations leading to protein misfolding at the cellular level. Hum Genet. 2008;124(1):43-56.
4. Pedersen CB, Bischoff C, Christensen E, et al. Variations in IBD (ACAD8) in children with elevated C4-carnitine detected by tandem mass spectrometry newborn screening. Pediatr Res. 2006;60(3):315-20.
5. Oglesbee D, He M, Majumder N, et al. Development of a newborn screening follow-up algorithm for the diagnosis of isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency. Genet Med. 2007;9(2):108-16.
6. Schiff M, Mochel F, Dionisi-Vici C. Emergency treatment. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022. p. 173-4.

บทที่ 3.13 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง isovalerylcarnitine หรือ methylbutyrylcarnitine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: isovalerylcarnitine หรือ methylbutyrylcarnitine (C5) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: 1) Isovaleric acidemia (IVA, OMIM# 243500) 2) 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency หรือ 2-methylbutyrylglycinuria (2MBG, OMIM# 610006)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: 1) ทารกที่ได้รับยาปฏิชีวนะที่มีส่วนประกอบของ pivalic acid[1-2] (C1,++) 2) ทารกได้รับสาร neopentanoate ซึ่งเป็นสารให้ความชุ่มชื้นที่เป็นส่วนประกอบในครีมทารักษาภาวะหัวนมแตกในมารดาให้นมบุตร[1-2] (C1,++) 3) ทารกน้ำหนักน้อยกว่า 2500 กรัม[3] (C1,++)

Isovaleric acidemia (IVA)

เกิดจากการพร่องเอนไซม์ isovaleryl-CoA dehydrogenase ซึ่งอยู่ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโน leucine ทำหน้าที่ในการเปลี่ยน isovaleryl CoA เป็น 3-methylcrotonyl-CoA เมื่อขาดเอนไซม์นี้จะทำให้เกิดการคั่งของ isovaleric acid ซึ่งมีภาวะเป็นพิษต่อเซลล์ และอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย และยังทำให้เกิดเป็นกลิ่นที่มีลักษณะเฉพาะตัวคล้ายถุงเท้าอับเหงื่อ หรือ sweaty feet odor สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *IVD* ความชุกของโรค IVA แตกต่างกันไปในแต่ละประเทศประมาณ 1:67,000 – 230,750[4] ยังไม่มีอุบัติการณ์ที่แน่ชัดในประเทศไทย แต่จากการศึกษาในรพ.ศรีนครินทร์พบ IVA ได้บ่อยที่สุดในกลุ่ม classic organic aciduria[5]

<u>การถ่ายทอดทางพันธุกรรม</u>: autosomal recessive

<u>ลักษณะอาการทางคลินิก</u>: สามารถแสดงอาการแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรังเป็นครั้งคราวก็ได้ ในรายที่มีอาการเฉียบพลันรุนแรงจะเริ่มมีอาการได้ภายในไม่กี่วันหลังเกิด ทารกจะมีอาการซึม ไม่ดูดนม อาเจียน หายใจหอบลึก ลักษณะอาการแยกได้ยากกับการติดเชื้อในทารกแรกเกิด นอกจากนี้ยังพบกลิ่น sweaty feet จากสารคัดหลั่ง เช่น เหงื่อ ปัสสาวะ และขี้หู ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ metabolic acidosis ร่วมกับ anion gap กว้าง hypo- หรือ hyperglycemia และ hyperammonemia ในรายที่ไม่ได้รับการรักษาทารกจะมีอาการแย่ลง เช่น โคม่า ชัก หยุดหายใจ และเสียชีวิตได้ ในรายที่รอดชีวิตอาจมี metabolic crisis เกิดขึ้นเป็นครั้งคราว โดยเฉพาะเมื่อมีปัจจัยกระตุ้น เช่น ภาวะติดเชื้อ อดอาหาร หรือได้รับโปรตีนที่มากเกินไป ในรายที่มีอาการเรื้อรัง หรือ chronic intermittent ทารกจะมีอาการซึม อาเจียน ไม่กินนม เลี้ยงไม่โต พัฒนาการช้า หรือชักได้

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: blood glucose, BUN, creatinine, electrolytes, blood gas, LFTs, ammonia, serum ketone, CBC, urinalysis และ urine ketone พิจารณา septic work up เมื่อสงสัยภาวะติดเชื้อร่วมด้วย

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค: CMT, UOA, PAA และ/หรือการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *IVD*

การรักษาเบื้องต้น: กรณีผู้ป่วยมีอาการ

1. หยุดการให้โปรตีนหรืองดนมทันที แต่ไม่เกิน 48-72 ชั่วโมง
2. ควรใส่ umbilical venous catheter หรือ peripherally inserted central catheter (PICC) line สำหรับให้สารน้ำ พร้อมเก็บสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค
3. ให้สารน้ำ 10-12.5% dextrose ใน 0.9% หรือ 0.45% NaCl (พิจารณาให้ potassium ด้วยหากปัสสาวะออกดี)[6] โดยให้ volume 1.2-1.5 เท่าของ maintenance และ glucose infusion rate 8-10 มก./กก./นาที และให้ intravenous lipid emulsions 2-3 ก./กก./วัน โดยให้ได้พลังงาน >120 กิโลแคลอรี/กก./วัน หรือ 125-150% ของพลังงานที่ต้องการในแต่ละวัน เพื่อยับยั้ง catabolism[6] (D1,++)
4. พิจารณาให้อินซูลิน ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด > 150-180 มก./ดล. โดยเริ่มขนาด 0.05-0.2 ยูนิต/กก./ชั่วโมง (D1,++)
5. ถ้าระดับ bicarbonate ในเลือดต่ำกว่า 10 mEq/L และ pH ในเลือด < 7.2 ให้การรักษาด้วย sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ bolus 1-2 mEq/กก. ไม่เร็วกว่า 30 นาที และให้ต่อตามความเหมาะสมจนกระทั่งระดับ bicarbonate >15 mEq/L (D1,+)
6. หากทารกมีอาการชักด้วยควรหลีกเลี่ยงการให้ valproic acid เนื่องจากทำให้เกิด hyperammonemia ได้[7] (C2,--)
7. ในกรณีที่โรงพยาบาลมียารักษา พิจารณาให้ยาดังต่อไปนี้
    7.1 L-carnitine oral 100-150 มก./กก./วัน แบ่งให้ 3-4 ครั้ง[8] (D1,++)
    7.2 Glycine oral 150-250 มก./กก./วัน แบ่งให้ 3-4 ครั้ง[8] (D1,++)
    7.3 การรักษาภาวะ hyperammonemia
        - plasma ammonia 100-500 µmol/L ให้ sodium benzoate oral 250-500 มก./กก./วัน แบ่งให้ 3-4 ครั้ง[9-11] (D1,++) และพิจารณาให้ carglumic acid เพิ่มเติม oral 100-250 มก./กก./วัน แบ่งให้ 2-4 ครั้ง[9-11] (D2,++)
        - plasma ammonia มากกว่า 500 µmol/L ให้ sodium benzoate และ carglumic acid ตามขนาดข้างต้น และพิจารณาทำ CRRT[12-13] (C1,++) หรือ PD[9-11,13-14] (C2,+) ในโรงพยาบาล

ที่มีศักยภาพ หรือ exchange transfusion ในกรณีที่ยังไม่สามารถส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำ CRRT หรือ PD ได้ (D2,+/-)

8. ส่งตัวผู้ป่วยเข้าศูนย์โรคหายากโดยเร็วที่สุด

2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency หรือ 2-methylbutyrylglycinuria (2MBG)

เกิดจากการพร่องเอนไซม์ 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase (MBD) ซึ่งอยู่ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโน isoleucine สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *ACADSB* โรคนี้มีรายงานผู้ป่วยเพียงไม่กี่รายทั่วโลก ข้อมูลจากการทำ ENBS ในสหรัฐอเมริกาพบว่า ภาวะนี้พบได้บ่อยในกลุ่มชาติพันธุ์ม้งที่อพยพจากลาวไปอยู่ในรัฐ Minnesota และ Wisconsin ในช่วงสงครามอินโดจีน[15]

<u>การถ่ายทอดทางพันธุกรรม</u>: autosomal recessive

<u>ลักษณะอาการทางคลินิก</u>: มีความหลากหลาย ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ มีรายงานผู้ป่วยบางรายเท่านั้นที่มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ไม่ดูดนม ซึม ชัก และมีพัฒนาการช้าในระยะยาวได้[15]

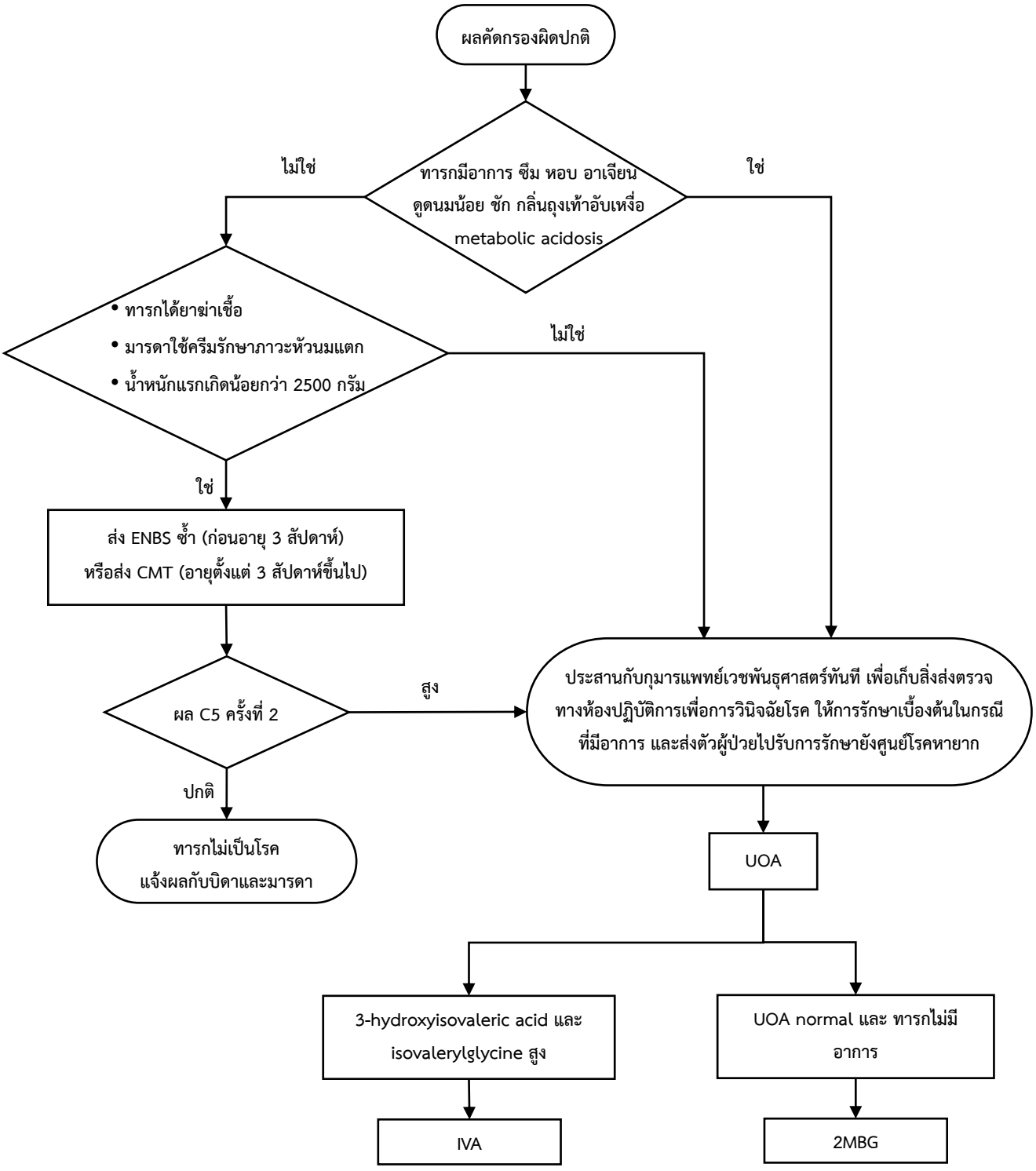
<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน</u>: ส่งตรวจเช่นเดียวกับ IVA เพื่อใช้วินิจฉัยแยกโรค

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค</u>: urine organic acids แต่เนื่องจากปัจจุบันการตรวจในประเทศไทยยังไม่สามารถตรวจพบ 2-methylbutyrylglycine ซึ่งเป็นสารจำเพาะในโรคนี้ได้จึงใช้การตรวจ urine organic acids เพื่อแยกจากโรค IVA และถ้าต้องการยืนยันการวินิจฉัย 2MBG จำเป็นต้องตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *ACADSB*[15]

<u>การรักษาเบื้องต้น</u>: ไม่มีการรักษาเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง C5 สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนมาก (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Boemer F, Schoos R, de Halleux V, et al. Surprising causes of C5-carnitine false positive results in newborn screening. Mol Genet Metab. 2014;111(1):52-4.
2. Bonham JR, Carling RS, Lindner M, et al. Raising Awareness of False Positive Newborn Screening Results Arising from Pivalate-Containing Creams and Antibiotics in Europe When Screening for Isovaleric Acidaemia. Int J Neonatal Screen. 2018;4(1):8.
3. Yang L, Zhang Y, Yang J, et al. Effects of birth weight on profiles of dried blood amino-acids and acylcarnitines. Annals of Clinical Biochemistry. 2018;55(1):92-9.
4. Schlune A, Riederer A, Mayatepek E, et al. Aspects of Newborn Screening in Isovaleric Acidemia. Int J Neonatal Screen. 2018;4(1):7.
5. Wichajarn K, Liammongkolkul S, Vatanavicharn N, et al. Clinical and laboratory findings and outcomes of classic organic acidurias in children from north-eastern Thailand: a 5-year retrospective study. Asian Biomedicine. 2017;11(1):41-7.
6. Alfadhel M, Mutairi FA, Makhseed N, et al. Guidelines for acute management of hyperammonemia in the Middle East region. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:479-87.
7. Aires CC, van Cruchten A, Ijlst L, et al. New insights on the mechanisms of valproate-induced hyperammonemia: inhibition of hepatic N-acetylglutamate synthase activity by valproyl-CoA. J Hepatol. 2011;55(2):426-34.
8. Pinto A, Daly A, Evans S, et al. Dietary practices in isovaleric acidemia: A European survey. Mol Genet Metab Rep. 2017;12:16-22.
9. Chakrapani A, Valayannopoulos V, Segarra NG, et al. Effect of carglumic acid with or without ammonia scavengers on hyperammonaemia in acute decompensation episodes of organic acidurias. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):97.
10. Valayannopoulos V, Baruteau J, Delgado MB, et al. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:32.
11. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. Eur J Pediatr. 2011;170(1):21-34.
12. Lai YC, Huang HP, Tsai IJ, et al. High-volume continuous venovenous hemofiltration as an effective therapy for acute management of inborn errors of metabolism in young children. Blood Purif. 2007;25(4):303-8.

13. Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. Nat Rev Nephrol. 2020;16(8):471-82.
14. Picca S, Dionisi-Vici C, Bartuli A, et al. Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis. Pediatr Nephrol. 2015;30(5):839-47.
15. Matern D, He M, Berry SA, et al. Prospective diagnosis of 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency in the Hmong population by newborn screening using tandem mass spectrometry. Pediatrics. 2003;112(1 Pt 1):74-8.

บทที่ 3.14 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง glutarylcarnitine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: glutarylcarnitine (C5DC) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก[1,2]: Glutaric acidemia type 1 (GA1, OMIM# 231670)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก (false positive) [3,4]: การทำงานของไตผิดปกติ (renal insufficiency)

Glutaric acidemia type 1

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *GCDH* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ glutaryl-CoA dehydrogenase ซึ่งอยู่ในขั้นตอนหนึ่งในกระบวนการย่อยสลายกรดอะมิโน lysine, hydroxylysine และ tryptophan[1,2]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: อาการแสดงส่วนใหญ่ร้อยละ 80 เริ่มตั้งแต่วัยทารก (infantile onset) ส่วนที่เหลือ จะแสดงอาการภายหลัง (late onset) มีรายงานพบในผู้ใหญ่ที่มีอาการอ่อนเพลียเล็กน้อย ซึ่งตรวจวินิจฉัยพบจากการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดผิดปกติในบุตร[5] อาการมักเกิดขึ้นในช่วงอายุ 1 ปีแรก โดยมีตัวกระตุ้น เช่น ไข้ การฉีดวัคซีน การอดอาหาร นำไปสู่อาการทางสมองเฉียบพลัน (encephalopathic crisis) ได้แก่ hypotonia การเคลื่อนไหวผิดปกติคล้ายอาการชัก และตามด้วยภาวะเกร็ง dystonia, hypertonia, spasticity หลังจากพ้นช่วง encephalopathic crisis ผู้ป่วยมักมีความพิการรุนแรง ไม่สามารถเดินได้ ส่วนกลุ่ม late onset อาการที่พบ เช่น ปวดศีรษะ ศีรษะโต ชัก สั่น (tremor) หรือภาวะสมองเสื่อม (dementia)

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: glucose, electrolytes และ blood gas

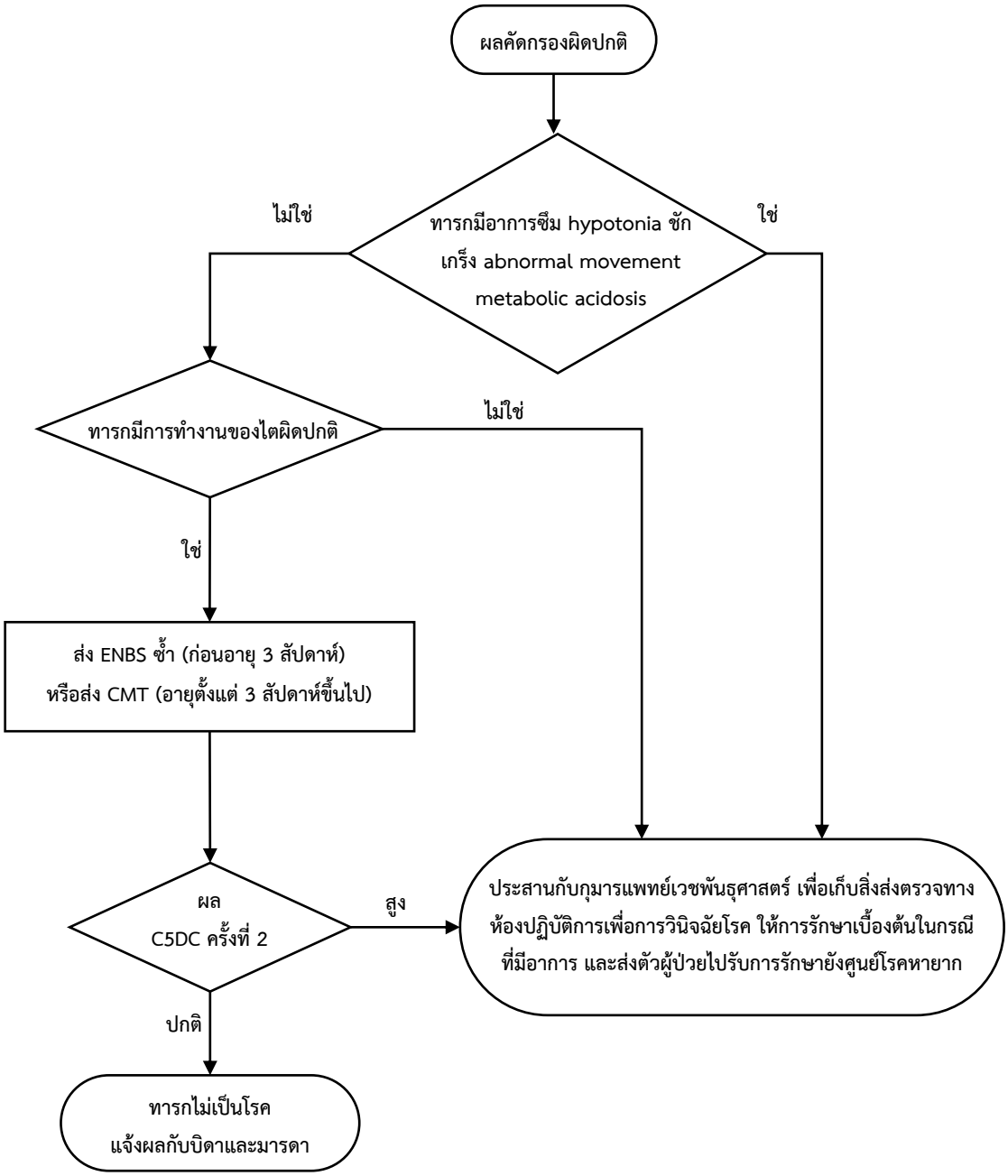
การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค: UOA ตรวจพบ 3-hydroxyglutaric acid และ/หรือส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *GCDH* (C1,++)

การรักษาหลังจากได้รับการตรวจยืนยัน[6]

1. จำกัดอาหารที่มี lysine และ tryptophan (C1,++)
2. ให้ L-carnitine ขนาด 100 มก./กก./วัน แบ่งให้ 3-4 ครั้ง (C1,++)

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง C5DC สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนปานกลาง (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Larson A, Goodman S. 2019 Sep 19. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. Glutaric Acidemia Type 1. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
2. Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric acidemia type 1. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2006;142C(2):86-94.
3. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, et al. False-positive newborn screening mimicking glutaric aciduria type I in infants with renal insufficiency. J Inherit Metab Dis. 2009;32 Suppl 1:S355-9.
4. Matsumoto M, Awano H, Bo R, et al. Renal insufficiency mimicking glutaric acidemia type 1 on newborn screening. Pediatr Int. 2018;60(1):67-9.
5. Crombez EA, Cederbaum SD, Spector E, et al. Maternal glutaric acidemia, type I identified by newborn screening. Mol Genet Metab. 2008;94(1):132-4.
6. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, et al. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. J Inherit Metab Dis. 2023;46(3):482-519.

บทที่ 3.15 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง 3-hydroxyisovalerylcarnitine หรือ 3-hydroxy-2-methylbutyrylcarnitine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: 3-hydroxyisovalerylcarnitine หรือ 3-hydroxy-2-methylbutyrylcarnitine (C5OH) สูง (TMS ไม่สามารถแยกสารประกอบ acylcarnitines 2 ชนิดนี้ได้)[1]
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: โรคที่มีระดับ C5OH สูงจัดอยู่ในกลุ่มโรคกรดอินทรีย์ (organic acidemias) ประกอบด้วย 1) 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC) deficiency (OMIM# 210200) 2) 3-Hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA lyase deficiency (OMIM# 246450) 3) Beta-ketothiolase (BKT) deficiency (OMIM# 203750) 4) Multiple carboxylase deficiency (MCD) ซึ่งแยกได้เป็น 2 โรคคือ biotinidase (BTD) deficiency (OMIM# 253260) และ holocarboxylase synthetase (HCS) deficiency (OMIM# 253270) 5) 3-Methylglutaconic aciduria (MGA, OMIM# 250950)
ภาวะหรือโรคที่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: 1) ทารกมีภาวะขาดวิตามิน biotin[2] 2) ทารกเกิดก่อนกำหนด[3] 3) มารดาเป็น MCC deficiency

3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC) deficiency

MCC deficiency เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *MCCC1* หรือ *MCCC2* ซึ่งกำหนดการสร้างโปรตีนที่เป็น alpha และ beta subunit ของเอนไซม์ MCC ตามลำดับ MCC เป็นเอนไซม์ที่อยู่ในขั้นตอนการย่อยสลายกรดอะมิโน leucine (Leu) โดยเปลี่ยนสาร 3-methylcrotonyl-CoA เป็น 3-methylglutaconyl-CoA ดังนั้นการขาด MCC จะทำให้มีการคั่งของ 3-methylcrotonyl-CoA ซึ่งจะเปลี่ยนเป็น methylcrotonylglycine, 3-hydroxyisovalerylcarnitine (C5OH) และ 3-hydroxyisovalerate[4]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ทำให้บางครั้งตรวจเจอโรคในมารดาที่ไม่มีอาการจากการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดในบุตร มีส่วนน้อยที่อาจมีอาการเช่น ซึม อาเจียน metabolic acidosis, ketosis และ hypoglycemia[6]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: blood glucose, electrolytes, blood gas, LFTs, ammonia และ ketone

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- CMT พบ 3-hydroxyisovalerylcarnitine (C5OH) ± 3-methylcrotonylcarnitine (C5:1) สูง
- UOA พบ methylcrotonylglycine และ 3-hydroxyisovalerate
- การตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *MCCC1* และ *MCCC2*

การรักษาเบื้องต้น: กรณีผู้ป่วยมีอาการ

1. ให้สารน้ำที่มี 10% dextrose ในปริมาณ 1.5 เท่าของ maintenance หรือได้ GIR 8-10 มก./กก./นาที (D1,++) พร้อมเก็บสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค
2. ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ hypoglycemia ให้ 10% dextrose 2 มล./กก. ทางหลอดเลือดดำ ต่อด้วยสารน้ำดังข้อ 1.
3. การแก้ไขภาวะ acidosis ด้วย sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ bolus 1-2 mEq/กก. ควรพิจารณาให้เป็นเฉพาะบางกรณีเช่นเมื่อการรักษาด้วยสารน้ำแล้วไม่ดีขึ้นและยังมีภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง (pH < 7.2)
4. ในกรณีที่โรงพยาบาลมียารักษา พิจารณาให้ยาดังต่อไปนี้
   4.1. L-carnitine oral 100 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง[4] (D1,++)
   4.2. Biotin oral 10-20 มก./วัน วันละครั้ง[5] (D1,++)
   4.3. การรักษาภาวะ hyperammonemia
      - ภาวะ hyperammonemia ใน MCC deficiency มักไม่รุนแรง กรณีที่ให้สารน้ำแล้วยังมีระดับแอมโมเนียในเลือดสูง สามารถให้ sodium benzoate oral 250-500 มก./กก./วัน แบ่งให้ 3-4 ครั้ง (D1,++)

3-Hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA lyase deficiency

HMG-CoA lyase deficiency เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *HMGCL* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อยสลาย HMG-CoA เป็น acetyl-CoA และ acetoacetate ซึ่งเป็นคีโตน โดย HMG-CoA มาจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโน leucine (Leu) ดังนั้น HMG-CoA lyase deficiency จึงสามารถจัดอยู่ในกลุ่มโรคกรดอินทรีย์ที่มาจาก Leu และกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของการสร้างคีโตน (ketogenesis defect)[7]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: ผู้ป่วยมีอาการซึม อาเจียน ตับโต การทำงานของตับผิดปกติ hypoglycemia ที่มีคีโตนต่ำ metabolic acidosis, hyperammonemia และอาจมีภาวะ lactic acidosis ได้ 50% ของผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการภายในอายุ 5 วัน[8]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: เช่นเดียวกับ MCC deficiency

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- CMT พบ 3-hydroxyisovalerylcarnitine (C5OH) และประมาณ 50% ของผู้ป่วยจะมี 3-methylglutarylcarnitine (C6DC) สูงขึ้นร่วมด้วย[8]
- UOA พบกรดอินทรีย์ที่อยู่ในขั้นตอนของการย่อยสลาย Leu ได้แก่ 3-hydroxy-3-methylglutaric, 3-hydroxyisovaleric, 3-methylglutaconic และ 3-methylglutaric acids
- การตรวจการกลายพันธุ์ในยีน *HMGCL*

<u>การรักษาเบื้องต้น</u>: กรณีผู้ป่วยมีอาการ

1. ให้สารน้ำที่มี 10% dextrose ในปริมาณ 1.5 เท่าของ maintenance หรือได้ GIR 8-10 มก./กก./นาที (D1,++) พร้อมเก็บสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค
2. ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ hypoglycemia ให้ 10% dextrose 2 มล./กก. ทางหลอดเลือดดำ ต่อด้วยสารน้ำดังข้อ 1.
3. การแก้ไขภาวะ acidosis ด้วย sodium bicarbonate ทางหลอดเลือดดำ bolus 1-2 mEq/กก. ควรพิจารณาให้เป็นเฉพาะบางกรณีเช่นเมื่อการรักษาด้วยสารน้ำแล้วไม่ดีขึ้นและยังมีภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง (pH < 7.2)
4. ในกรณีที่โรงพยาบาลมียารักษา พิจารณาให้ยาดังต่อไปนี้

   4.1 L-carnitine oral 100 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง[4] (D1,++)

   4.2 การรักษาภาวะ hyperammonemia

   - plasma ammonia 100-500 µmol/L ให้ sodium benzoate oral 250-500 มก./กก./วัน แบ่งให้ 3-4 ครั้ง (D1,++)
   - plasma ammonia มากกว่า 500 µmol/L ให้ sodium benzoate ตามขนาดข้างต้น และพิจารณาทำ CRRT (C1,++) หรือ PD (C2,+) ในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพ หรือ exchange transfusion ในกรณีที่ยังไม่สามารถส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำ CRRT หรือ PD ได้ (D2,+-)

Beta-ketothiolase (BKT) deficiency

BKT deficiency หรือ mitochondrial acetoacetyl-Co A thiolase deficiency เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *ACAT1* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ BKT ที่ทำหน้าที่ย่อยสลาย 2-methylacetoacetyl-CoA ซึ่งเป็นสารที่เกิดจากขั้นตอนการย่อยสลายกรดอะมิโน isoleucine (Ile) นอกจากนี้ BKT ยังทำหน้าที่เปลี่ยน acetoacetyl-CoA ซึ่งมาจากคีโตน (acetoacetate) เป็น acetyl-CoA ดังนั้น BKT deficiency จึงถูกจัดอยู่ในกลุ่มโรคกรดอินทรีย์ที่มาจาก Ile และกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของการย่อยสลายคีโตน (ketolysis defect)[9]

<u>การถ่ายทอดทางพันธุกรรม</u>: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: ผู้ป่วยมักเริ่มมีอาการหลังวัยทารกแรกเกิด โดยมีอาการของภาวะ ketosis รุนแรงเป็น ๆ หาย ๆ ซึ่งถูกกระตุ้นโดยการอดอาหารหรือการติดเชื้อ ผู้ป่วยมีอาการหายใจเร็วเนื่องจาก acidosis (โดยอาจมี pH < 7.0) มีภาวะขาดน้ำจากการอาเจียนและ osmotic diuresis ผู้ป่วยอาจมีอาการซึมถ้ามีภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นมักไม่มีภาวะ hypoglycemia และระดับ lactate และ ammonia ในเลือดปกติ ในช่วงที่ผู้ป่วยสบายดีระดับ ketone และ bicarbonate ในเลือดผู้ป่วยจะกลับมาปกติ[7]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: เช่นเดียวกับ MCC deficiency

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- CMT พบ 2-methyl-3-hydroxybutyrylcarnitine (C5OH) และ tiglylcarnitine (C5:1) สูงขึ้นร่วมด้วย
- UOA พบกรดอินทรีย์ที่อยู่ในขั้นตอนของการย่อยสลาย Ile ได้แก่ 2-methylacetoacetate, 2-methyl-3-hydroxybutyric acid และ tiglylglycine แต่ 2-methylacetoacetate เป็นสารที่ไม่เสถียรจึงอาจตรวจไม่พบ [9]
- การตรวจการกลายพันธุ์ในยีน *ACAT1*

การรักษาเบื้องต้น: เช่นเดียวกับ HMG-CoA lyase deficiency แต่มักไม่มีภาวะ hyperammonemia

Multiple carboxylase deficiency (MCD)

MCD คือกลุ่มโรคที่มีความบกพร่องของเอนไซม์ carboxylase ที่ต้องอาศัย biotin ในการทำงาน กลุ่มเอนไซม์ carboxylase ประกอบด้วย acetyl-CoA carboxylase, 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase, propionyl-CoA carboxylase และ pyruvate carboxylase ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการย่อยสลายกรดอินทรีย์ที่มาจาก branched-chain amino acids, gluconeogenesis และกระบวนการสังเคราะห์กรดไขมัน ดังนั้นลักษณะทางชีวเคมีและคลินิกของ MCD จึงเกิดจากความผิดปกติของกระบวนการเหล่านี้ร่วมกัน MCD ประกอบด้วยโรคย่อย 2 โรคคือ HCS deficiency และ BTD deficiency โดยเกิดจากกการกลายพันธุ์ของยีน *HLCS* และ *BTD* ตามลำดับ ในกรณีของ HCS deficiency เกิดจากความบกพร่องของการจับของ biotin กับ apocarboxylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่อยู่ในรูป inactive form ทำให้การสร้าง holocarboxylase ซึ่งเป็น active form ลดลง ส่วน BTD deficiency เกิดจากความบกพร่องในการนำ biotin กลับมาใช้ใหม่และการแยก biotin ออกจาก protein ในอาหาร จึงทำให้ร่างกายขาด biotin ในที่สุด[5]

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: ทั้ง HCS และ BTD deficiency ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: ทั้ง HCS และ BTD deficiency จะมีอาการคล้ายกัน แต่อาการนำ ความรุนแรงหรืออายุที่เริ่มแสดงอาการอาจมีความหลากหลาย โดยมีอาการคล้ายกับโรคในกลุ่มกรดอินทรีย์คือ ซึม hypotonia อาเจียน ชัก หายใจเร็ว มี Kussmaul breathing จากภาวะ metabolic acidosis ที่รุนแรง ketosis ระดับแอมโมเนียและ lactate ในเลือดสูง นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงทางผิวหนังที่เป็นลักษณะผื่นแดง เป็นสะเก็ดทั่วตัวแต่จะเป็นมากบริเวณที่ใส่ผ้าอ้อมหรือขาหนีบและผมร่วง ผู้ป่วย HCS deficiency จะเริ่มแสดงอาการเหล่านี้

ได้ตั้งแต่อายุช่วงวันแรก ๆ จนถึงเป็นสัปดาห์[5] ส่วนผู้ป่วย BTD deficiency อาจมีอาการช้ากว่าโดยเริ่มแสดงอาการหลัง 1 เดือน นอกจากนี้อาการนำจะมีความหลากหลายและค่อยเป็นค่อยไปมากกว่า HCS deficiency โดยอาจมีอาการนำหลักเป็นระบบประสาท เช่น ชัก เดินเซ hypotonia ในบางรายอาจมีพัฒนาการช้า การมองเห็นบกพร่องเนื่องจาก optic atrophy หรือมีการได้ยินบกพร่อง ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการทางผิวหนัง[10]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: เช่นเดียวกับ MCC deficiency

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- CMT พบ 3-hydroxyisovalerylcarnitine (C5OH) และอาจพบ propionylcarnitine (C3) tiglylcarnitine (C5:1) สูงร่วมด้วยในบางราย
- UOA พบ 3-hydroxyisovaleric acid, 3-methylcrotonylglycine, methylcitrate, 3-hydroxypropionate, propionylglycine, tiglylglycine, propionic acid และ lactate แต่ในผู้ป่วย BTD deficiency บางรายอาจไม่พบความผิดปกติใน urine organic acids ก็ได้[10]
- การตรวจ biotinidase enzyme assay เพื่อยืนยัน BTD deficiency
- การตรวจการกลายพันธุ์ในยีน *HLCS* และ *BTD*

การรักษาเบื้องต้น: เช่นเดียวกับ MCC deficiency โดยผู้ป่วย MCD มักตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยวิตามิน biotin 10-20 มก./วัน

3-Methylglutaconic aciduria (MGA)

MGA สามารถแบ่งเป็น primary MGA ซึ่งเกิดจากการขาดเอนไซม์ 3-methylglutaconyl-CoA hydratase เป็นผลจากการกลายพันธุ์ของยีน *AUH* เอนไซม์ 3-methylglutaconyl-CoA hydratase อยู่ในกระบวนการย่อยสลาย Leu โดยเปลี่ยน 3-methylglutaconyl-CoA เป็น HMG-CoA[4] ส่วน secondary MGA จะเป็นกลุ่มโรคที่มีความหลากหลายทั้งลักษณะทางคลินิกและสาเหตุ ดังนั้นโรค MGA ในที่นี้จะหมายถึง primary MGA เท่านั้น

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: มีความหลากหลายตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงมีอาการทางระบบประสาทในผู้ใหญ่ ได้แก่ การเคลื่อนไหวผิดปกติ สติปัญญาบกพร่องรุนแรง แต่จากการศึกษาล่าสุดที่ได้ติดตามผู้ป่วย primary MGA ที่ตรวจพบจาก ENBS และไม่ได้รับการรักษาใด ๆ ไม่พบความผิดปกติ[11]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: เช่นเดียวกับ MCC deficiency

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- CMT พบ 3-hydroxyisovalerylcarnitine (C5OH)
- UOA พบกรดอินทรีย์ที่อยู่ในขั้นตอนของการย่อยสลาย Leu ได้แก่ 3-hydroxyisovaleric, 3-methylglutaconic และ 3-methylglutaric acids

- การตรวจการกลายพันธุ์ในยีน *AUH*

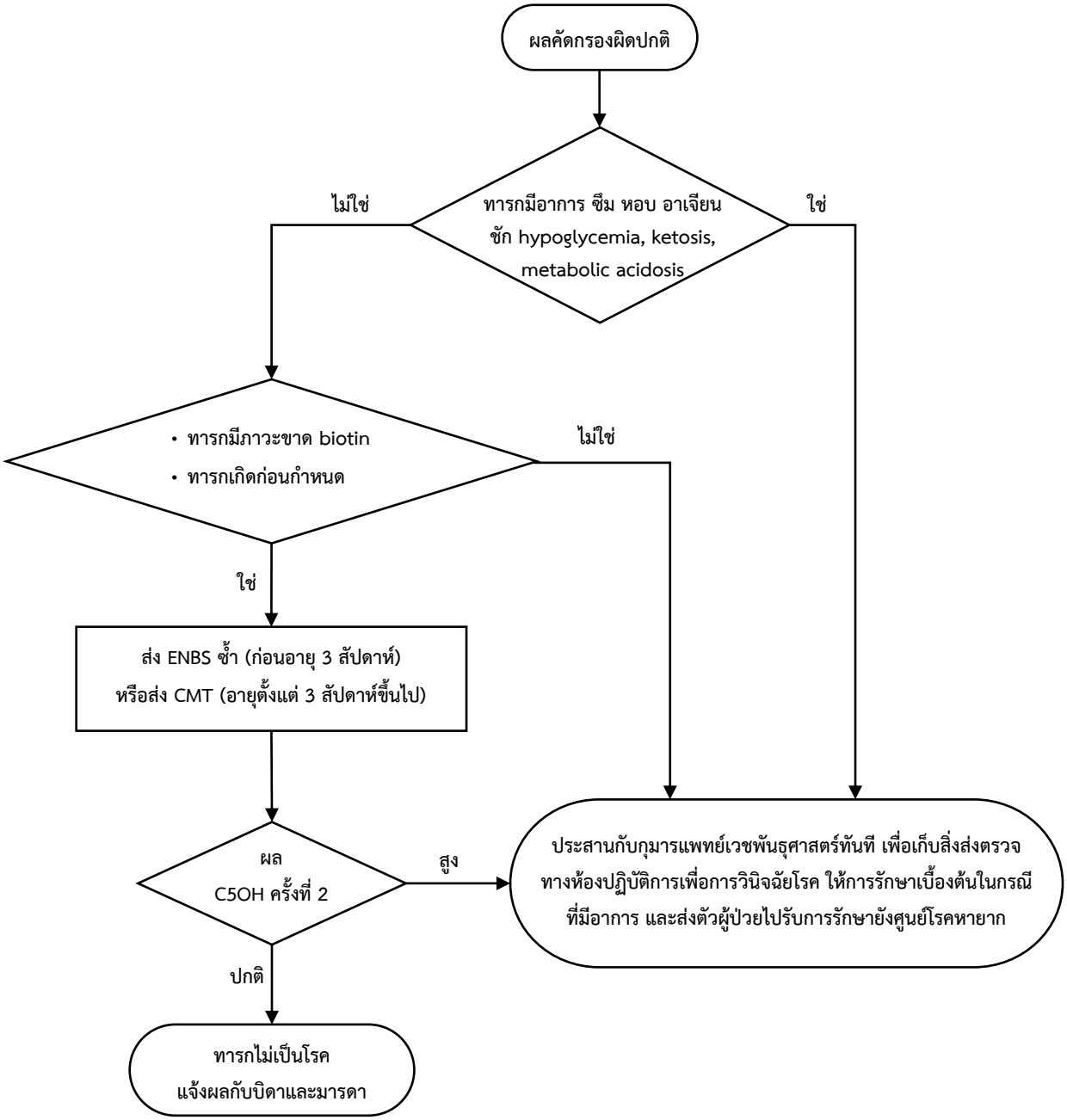
<u>การรักษาเบื้องต้น</u>: เช่นเดียวกับ MCC deficiency

ตารางที่ 4 สรุปผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในโรคที่มีผลตรวจคัดกรอง C5OH สูง

โรคที่มีผลคัดกรอง C5OH สูง	**Acylcarnitines ที่สูง**	**Urine organic acids**
MCC deficiency	C5OH ± C5:1	Methylcrotonylglycine 3-Hydroxyisovalerate
HMG-CoA lyase deficiency	C5OH ± C6DC	3-Hydroxy-3-methylglutarate 3-Hydroxyisovalerate 3-Methylglutaconate 3-Methylglutarate
BKT deficiency	C5OH, C5:1	2-Methyl-3-hydroxybutyrate Tiglylglycine ± 2-methylacetoacetate
MCD	C5OH ± C3, C5:1	3-Hydroxyisovalerate 3-Methylcrotonylglycine Methylcitrate, 3-hydroxypropionate Propionylglycine, tiglylglycine, lactate
MGA	C5OH	3-Hydroxyisovalerate 3-Methylglutaconate 3-Methylglutarate

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง C5OH สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนมาก (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Miller MJ, Cusmano-Ozog K, Oglesbee D, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory analysis of acylcarnitines, 2020 update: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021;23:249-58.
2. Hagiwara SI, Kubota M, Nambu R, et al. Screening of carnitine and biotin deficiencies on tandem mass spectrometry. Pediatr Int. 2017;59:458-61.
3. Tokuriki S, Hayashi H, Okuno T, et al. Biotin and carnitine profiles in preterm infants in Japan. Pediatr Int. 2013;55:342-5.
4. Schiff M, Brassier A, Dionisi-Vici C. Branched-Chain Organic Acidurias/Acidaemias. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022. p. 369-89.
5. Froese DS, Baumgartner MR. Biotin-Responsive Disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022. p. 501-10.
6. Grünert SC, Stucki M, Morscher RJ, et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:31.
7. Morris AAM. Disorders of Ketogenesis and Ketolysis. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022. p. 303-12.
8. Grünert SC, Schlatter SM, Schmitt RN, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Clinical presentation and outcome in a series of 37 patients. Mol Genet Metab. 2017;121(3):206-15.
9. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, et al. Ketone body metabolism and its defects. J Inherit Metab Dis. 2014;37:541-51.
10. Wolf B. Biotinidase Deficiency. 2000 Mar 24 [Updated 2023 May 25]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/

11. Hertzog A, Selvanathan A, Pandithan D, et al. 3-Methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency: When ascertainment bias confounds a biochemical diagnosis. JIMD Rep. 2022;63:568-74.

บทที่ 3.16 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง free carnitine ต่ำ

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: free carnitine (C0) ต่ำ
โรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: 1) Primary carnitine deficiency หรือ carnitine uptake defect (CUD, OMIM# 212140) 2) ทารกเป็นโรคกรดอินทรีย์หรือ FAOD ที่ทำให้เกิด secondary carnitine deficiency เช่น glutaric acidemia type 1[1] แต่มักจะมีสาร acylcarnitines จำเพาะสำหรับโรคนั้น ๆ สูงผิดปกติร่วมด้วย 3) โรค IEM ในมารดา ที่พบบ่อยที่สุดคือ มารดาเป็น CUD แต่มีอาการน้อยหรือไม่มีอาการ ส่วนทารกไม่ได้เป็นโรค เนื่องจากค่า C0 ของทารกในช่วงสัปดาห์แรกมักเป็นค่า C0 ของมารดาที่ส่งผ่านมายังทารก[2] หรือมารดาเป็นโรคกรดอินทรีย์หรือ FAOD ที่ทำให้เกิด secondary carnitine deficiency เช่นเดียวกับในข้อ 2)
ภาวะหรือโรคที่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก (secondary carnitine deficiency)[3]: 1) ทารกเกิดก่อนกำหนด 2) ทารกที่ไม่ได้รับนมและได้ TPN เป็นเวลานาน 3) ทารกได้รับยาบางชนิด เช่น valproic acid หรือยาปฏิชีวนะที่มีส่วนผสมของ pivalic acid

Carnitine uptake defect (CUD)

เรียกอีกอย่างว่า primary carnitine deficiency หรือ carnitine transporter defect เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *SLC22A5* ซึ่งกำหนดการสร้างโปรตีน OCTN2 ที่ทำหน้าที่นำพา carnitine ผ่าน plasma membrane เข้าสู่เซลล์และดูดกลับ carnitine ที่ออกมาในปัสสาวะกลับเข้าสู่กระแสเลือดทาง renal tubule ผู้ป่วยที่เป็น CUD จะเกิดภาวะที่เซลล์ขาด carnitine ทำให้ไม่สามารถนำพากรดไขมันสายยาวเข้าสู่ไมโทคอนเดรีย (เพื่อสร้างเป็นพลังงานผ่าน β-oxidation) CUD เป็นโรคสารโมเลกุลเล็กที่ตรวจพบบ่อยที่สุดจากโครงการนำร่องตรวจคัดกรองในเขตกรุงเทพมหานคร[4]

<u>การถ่ายทอดทางพันธุกรรม</u>: autosomal recessive

<u>ลักษณะอาการทางคลินิก</u>: มักเกิดกับอวัยวะที่ต้องอาศัยพลังงานจากคีโตนและ β-oxidation ของกรดไขมัน เช่น สมอง กล้ามเนื้อหัวใจ และกล้ามเนื้อลาย ดังนั้นจึงมีลักษณะอาการทางคลินิกคล้ายคลึงกับโรคของการย่อยสลายกรดไขมันในไมโทคอนเดรีย เช่น ซึม hypotonia ตับโต hypoketotic hypoglycemia อาการของภาวะหัวใจล้มเหลวจาก cardiomyopathy ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเริ่มเกิดอาการหลังอายุ 1 เดือน แต่มีผู้ป่วย CUD ที่ไม่มีอาการจนโตเป็นผู้ใหญ่และตรวจพบจากการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดในบุตร[2] จากโครงการ ENBS ในประเทศไทยพบมารดาที่ไม่มีอาการและเป็น CUD ในจำนวนใกล้เคียงกับทารกที่เป็นโรค[4]

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและสืบค้น</u>: blood glucose, electrolytes, blood gas, LFTs, ammonia, ketone, และ CK ในกรณีผู้ป่วยมีอาการสงสัยภาวะหัวใจล้มเหลว พิจารณาทำ CXR และ EKG (echocardiography ในกรณีที่โรงพยาบาลนั้นสามารถทำได้)

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค</u>:

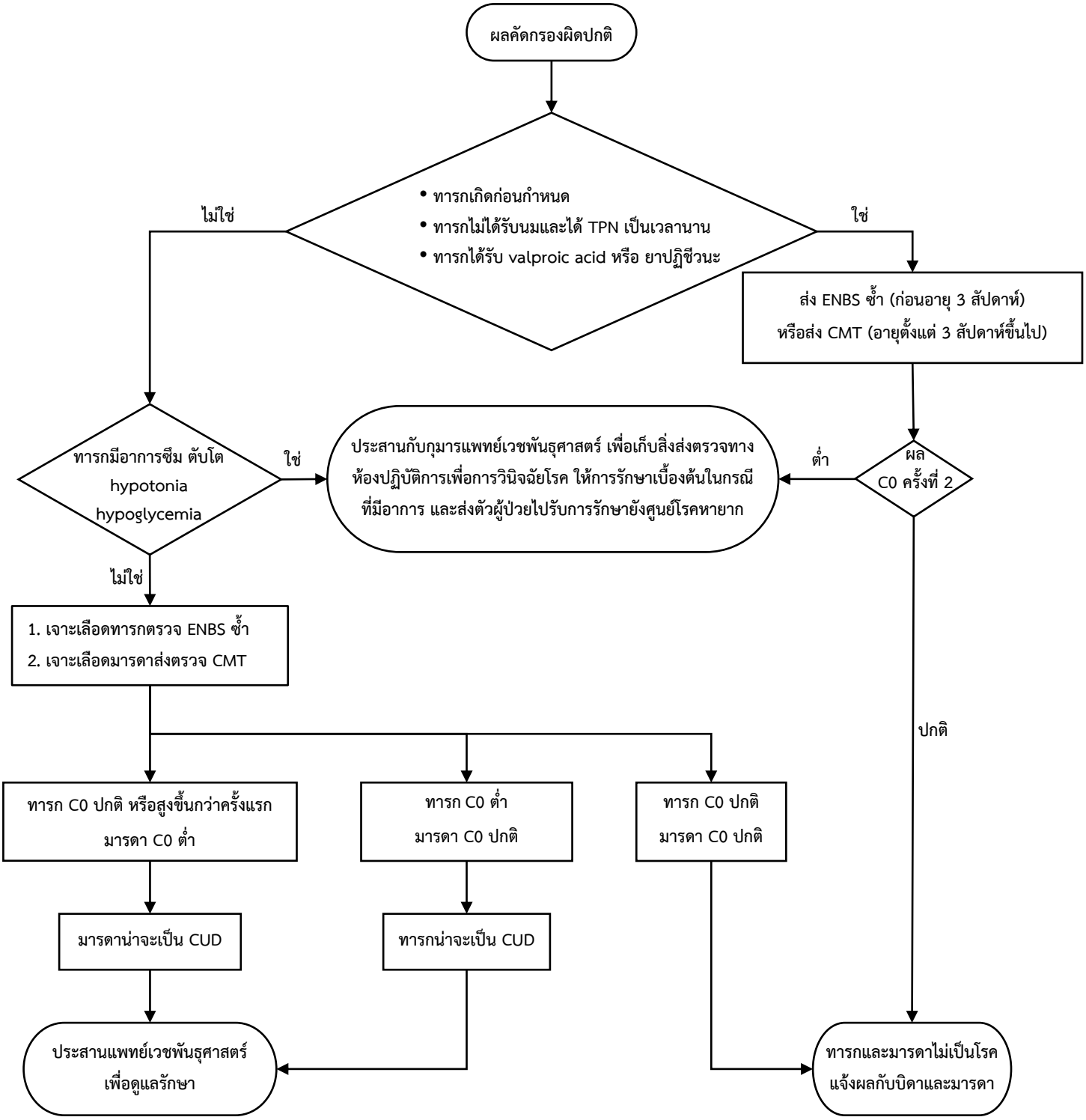
- CMT พบระดับ C0 และ acylcarnitines ในเลือดต่ำ
- Plasma และ urine acylcarnitines พบระดับ C0 ในเลือดต่ำ และค่า free carnitine clearance (จากการคำนวณค่า C0 ในเลือดและปัสสาวะ) สูงผิดปกติ
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *SLC22A5*

<u>การรักษาเบื้องต้น</u>: กรณีผู้ป่วยมีอาการ

1. ให้สารน้ำที่มีความเข้มข้นอย่างน้อย 10% dextrose ทางหลอดเลือดดำ โดย glucose infusion rate (GIR) ที่แนะนำคือ 8-10 มก./กก./นาที เพื่อให้พลังงานที่เพียงพอเพื่อหยุดภาวะ catabolism (D1,++)
2. ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ hypoglycemia ให้ 10% dextrose 2 มล./กก. bolus ทางหลอดเลือดดำ ต่อด้วยสารน้ำในข้อ 1
3. ในกรณีที่โรงพยาบาลมียารักษา พิจารณาให้ L-carnitine 100-400 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง[6] (D1,++)

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง C0 ต่ำ

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนปานกลาง (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Crombez EA, Cederbaum SD, Spector E, et al. Maternal glutaric acidemia, type I identified by newborn screening. Mol Genet Metab. 2008;94:132-4.
2. Schimmenti LA, Crombez EA, Schwahn BC, et al. Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency. Mol Genet Metab. 2007;90:441-5.
3. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. Biochim Biophys Acta. 2016;1863:2422-35.
4. Liammongkolkul S, Boonyawat B, Vijarnsorn C, et al. Phenotypic and molecular features of Thai patients with primary carnitine deficiency. Pediatr Int. 2023;65:e15404.
5. Schiff M, Mochel F, Dionisi-Vici C. Emergency treatment. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022. p. 167-85.
6. Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:68.

บทที่ 3.17 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง free carnitine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: free carnitine (C0) สูง และอัตราส่วน C0/C16+C18 สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: Carnitine palmitoyltransferase I (CPT1) deficiency (OMIM# 255120)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: ทารกได้รับ carnitine เสริมหรือนมที่มี carnitine เป็นส่วนประกอบ: ภาวะนี้สามารถแยกจาก CPT1 deficiency ได้โดยการดูค่าอัตราส่วนของระดับ C0 ต่อผลรวมของระดับ hexadecanoylcarnitine (C16:0) และ octadecanoylcarnitine (C18:0) (C0/C16+C18) ในกรณีทารกเป็น CPT1 deficiency จะมีค่าอัตราส่วนสูงกว่าปกติ แต่ในกรณีได้รับ carnitine เสริมจะมีค่าอัตราส่วนปกติ[1]

Carnitine palmitoyltransferase I (CPT1) deficiency

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *CPT1A* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ carnitine palmitoyltransferase IA เอนไซม์นี้อยู่บน outer mitochondrial membrane ทำหน้าที่เปลี่ยน long-chain acyl-CoAs เป็น long-chain acylcarnitines ซึ่งเป็นหนึ่งในขั้นตอนของ carnitine shuttle เพื่อจะนำพากรดไขมันสายยาวเข้าสู่ไมโทคอนเดรีย ซึ่งเป็นที่กระบวนการ β-oxidation เกิดขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยที่เป็น CPT1 deficiency จะไม่สามารถนำพากรดไขมันสายยาวเข้าสู่ไมโทคอนเดรียเพื่อสร้างเป็นพลังงานผ่าน β-oxidation เนื่องจาก CPT1A จะแสดงออกในตับและไต แต่ไม่ได้แสดงออกในกล้ามเนื้อ ดังนั้นผู้ป่วย CPT1 deficiency จึงมีอาการแสดงของตับและไตที่ผิดปกติ แต่ไม่มีอาการทางกล้ามเนื้อเหมือนโรคกลุ่ม long-chain fatty acid oxidation disorders

<u>การถ่ายทอดทางพันธุกรรม</u>: autosomal recessive

<u>ลักษณะอาการทางคลินิก</u>: เนื่องจาก mitochondrial fatty acid oxidation ในตับทำหน้าที่สร้างพลังงานทดแทนในช่วงที่อดอาหารหรือเจ็บป่วย ผู้ป่วยจึงมักเกิดอาการในช่วงภาวะเหล่านี้โดยมักถูกกระตุ้นจากการติดเชื้อ ช่วงที่อายุที่เริ่มเกิดอาการจะอยู่ในวัยทารกช่วง 1 ปีแรก ผู้ป่วยมาด้วยอาการของ hepatic encephalopathy หรือคล้ายกับ Reye syndrome และมี hypoketotic hypoglycemia ตรวจร่างกายพบตับโตและการทำงานของตับผิดปกติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการของ cardiomyopathy นอกจากนี้มารดาผู้ป่วยอาจมีประวัติเป็น acute fatty liver of pregnancy ในช่วงตั้งครรภ์ผู้ป่วย[2]

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน</u>: blood glucose, electrolytes, blood gas, LFTs, ammonia และ ketone

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค</u>:

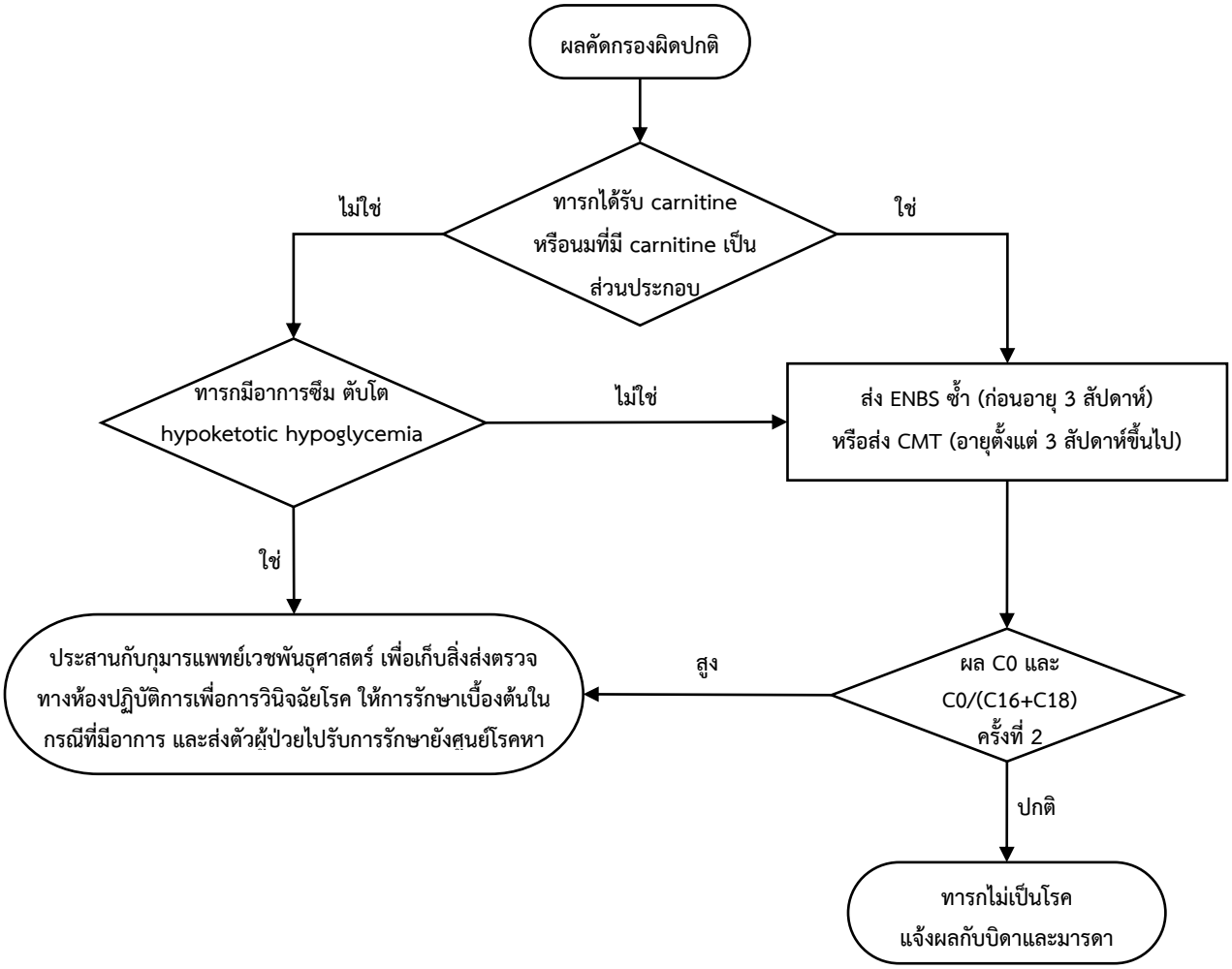
- CMT หรือ plasma acylcarnitines ตรวจพบ C0 สูง ส่วน C16:0 และ C18:0 ต่ำ
- UOA ตรวจพบ dicarboxylic acids
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *CPT1A*

การรักษาเบื้องต้น: กรณีผู้ป่วยมีอาการ

1. หยุดการให้นมแม่หรือนมผสมสำหรับทารก (ซึ่งมีกรดไขมันสายยาว)
2. ให้สารน้ำที่มีความเข้มข้นอย่างน้อย 10% dextrose ทางหลอดเลือดดำ โดย glucose infusion rate (GIR) ที่แนะนำคือ 8-10 มก./กก./นาที เพื่อให้พลังงานที่เพียงพอเพื่อหยุดภาวะ catabolism (D1,++)
3. ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ hypoglycemia ให้ 10% dextrose 2 มล./กก. bolus ทางหลอดเลือดดำ ต่อด้วยสารน้ำในข้อ 1
4. ห้ามให้ intravenous lipid emulsions

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง C0 และ C0/(C16+C18) สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนปานกลาง (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Fingerhut R, Röschinger W, Muntau AC, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. Clin Chem. 2001;47:1763-8.
2. Innes AM, Seargeant LE, Balachandra K, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. Pediatr Res. 2000;47:43-5.
3. Schiff M, Mochel F, Dionisi-Vici C. Emergency treatment. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022. p. 167-85.
4. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inherit Metab Dis. 2009;32:498-505.

บทที่ 3.18 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง hexadecanoylcarnitine และ octadecenoylcarnitine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: hexadecanoylcarnitine (C16) และ octadecenoylcarnitine (C18:1) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: 1) Carnitine palmitoyltransferase II (CPT2) deficiency (OMIM# 255110) 2) Carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) deficiency (OMIM# 212138)
ภาวะหรือโรคที่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: ทารกได้รับไขมันทางหลอดเลือดดำ (intravenous lipid emulsion) อาจมี long-chain acylcarnitines สูงได้ แต่จะพบ octadecadienoylcarnitine (C18:2) สูง และ ratio ของ C18:2/C18:1 สูงกว่าปกติ[1]

Carnitine palmitoyltransferase II deficiency

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *CPT2* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ carnitine palmitoyltransferase II เอนไซม์นี้อยู่บน inner mitochondrial membrane ทำหน้าที่เปลี่ยน long-chain acylcarnitines กลับไปเป็น long-chain acyl-CoAs เพื่อเข้าสู่กระบวนการ β-oxidation ในไมโทคอนเดรีย

ลักษณะอาการทางคลินิก: สามารถแบ่งเป็น 3 ชนิด[2]

1. ชนิดที่เสียชีวิตในวัยทารกแรกเกิด (lethal neonatal form) ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติแต่กำเนิด เช่น cystic dysplastic kidneys หรือ neuronal migration defects นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีอาการตับวาย hypoglycemia ความผิดปกติของหัวใจ เช่น cardiomyopathy หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคไม่ดี มักเสียชีวิตภายในเวลาไม่กี่วัน
2. ชนิดรุนแรงในวัยทารก (severe infantile form) ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการภายใน 1 ปีแรก ผู้ป่วยมีอาการคล้ายชนิดแรกแต่ไม่มีความผิดปกติแต่กำเนิด ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตกะทันหันจากหัวใจเต้นผิดจังหวะ
3. ชนิดที่มีอาการเฉพาะกล้ามเนื้อผิดปกติ (myopathic form) อาจเริ่มมีอาการตั้งแต่ในช่วงวัยเด็กจนถึงผู้ใหญ่ ผู้ป่วยมาด้วยอาการของภาวะสลายตัวของกล้ามเนื้อ (rhabdomyolysis) หลังจากถูกกระตุ้นด้วยการออกกำลังกายเป็นเวลานานหรือการติดเชื้อ ผู้ป่วยจะมีอาการปวดกล้ามเนื้อและอาจมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ในรายที่มีอาการรุนแรงจะมีภาวะ myoglobinuria ปัสสาวะเป็นสีน้ำตาลเข้ม

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: blood glucose, electrolytes, blood gas, LFTs, ammonia, ketone, CK, urinalysis, CXR และ EKG (echocardiography ในกรณีที่โรงพยาบาลนั้นสามารถทำได้)

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

- CMT หรือ plasma acylcarnitines ตรวจพบ long-chain acylcarnitines สูง เช่น C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2 แต่ตัวที่สูงเด่นชัดที่สุดคือ C16 และ C18:1 นอกจากนี้ การดูค่า ratio ผลรวมของระดับ C16 และ C18:1 ต่อ acetylcarnitine (C2) (C16+C18:1)/C2 ถ้าค่า ratio ขึ้นสูงกว่าปกติ[1]
- UOA อาจตรวจพบ dicarboxylic acid สูงหรือปกติได้
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *CPT2* และ *SLC25A20* เนื่องจากการตรวจ plasma acylcarnitines และ urine organic acids ไม่สามารถแยก CPT2 ออกจาก CACT deficiency ได้

การรักษาเบื้องต้น: กรณีผู้ป่วยมีอาการ[5]

1. หยุดการให้นมแม่หรือนมผสมสำหรับทารก (ซึ่งมีกรดไขมันสายยาว)
2. ให้สารน้ำที่มีความเข้มข้นอย่างน้อย 10% dextrose ทางหลอดเลือดดำ โดย glucose infusion rate (GIR) ที่แนะนำคือ 8-10 มก./กก./นาที เพื่อให้พลังงานที่เพียงพอเพื่อหยุดภาวะ catabolism (D1,++)
3. ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ hypoglycemia ให้ 10% dextrose 2 มล./กก. bolus ทางหลอดเลือดดำ ต่อด้วยสารน้ำในข้อ 1.
4. หลีกเลี่ยงการให้ intravenous lipid emulsions (D1,++)
5. ในกรณีที่โรงพยาบาลมียารักษา พิจารณาให้ L-carnitine 100-200 mg/kg/day แบ่งให้วันละ 3-4 มื้อ (D1,++)

Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *SLC25A20* ซึ่งกำหนดการสร้าง carnitine-acylcarnitine translocase ที่เป็นส่วนประกอบของ carnitine cycle ทำหน้าที่ส่งผ่าน acylcarnitines ที่สร้างจากเอนไซม์ CPT1 เข้าสู่ mitochondrial matrix โดยมีการแลกเปลี่ยนกับ free carnitine ที่แยกจาก long-chain acyl-CoAs ที่ได้จากการทำงานของเอนไซม์ CPT2

ลักษณะอาการทางคลินิก: สามารถแบ่งเป็น 2 ชนิด[3]

1. ชนิดรุนแรงในวัยทารกแรกเกิด (severe infantile form) มักเริ่มแสดงอาการภายในอายุ 2 วัน ดังนั้นผลการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิดจึงกลับมาหลังจากผู้ป่วยมีอาการมากแล้ว ลักษณะทางคลินิกคล้ายกับผู้ป่วย CPT2 deficiency ชนิดรุนแรง ได้แก่ ซึม ไม่ดูดนม หัวใจเต้นผิดจังหวะ hypoketotic hypoglycemia, hyperammonemia การทำงานของตับผิดปกติ และ rhabdomyolysis ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคไม่ดีส่วนใหญ่เสียชีวิตในวัยทารก มีบางรายที่รอดชีวิตเกิน 1 ปี แต่มักมีพัฒนาการช้า และมีความผิดปกติของหัวใจ เช่น cardiomyopathy และ โรคตับเรื้อรังถึงแม้จะได้รับการรักษาเต็มที่[4]

2. ชนิดที่แสดงอาการในภายหลัง (later-onset form) ผู้ป่วยเริ่มแสดงอาการหลังอายุ 1 เดือน ลักษณะทางคลินิกคล้ายกับชนิดแรกแต่อาการรุนแรงน้อยกว่า

   การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

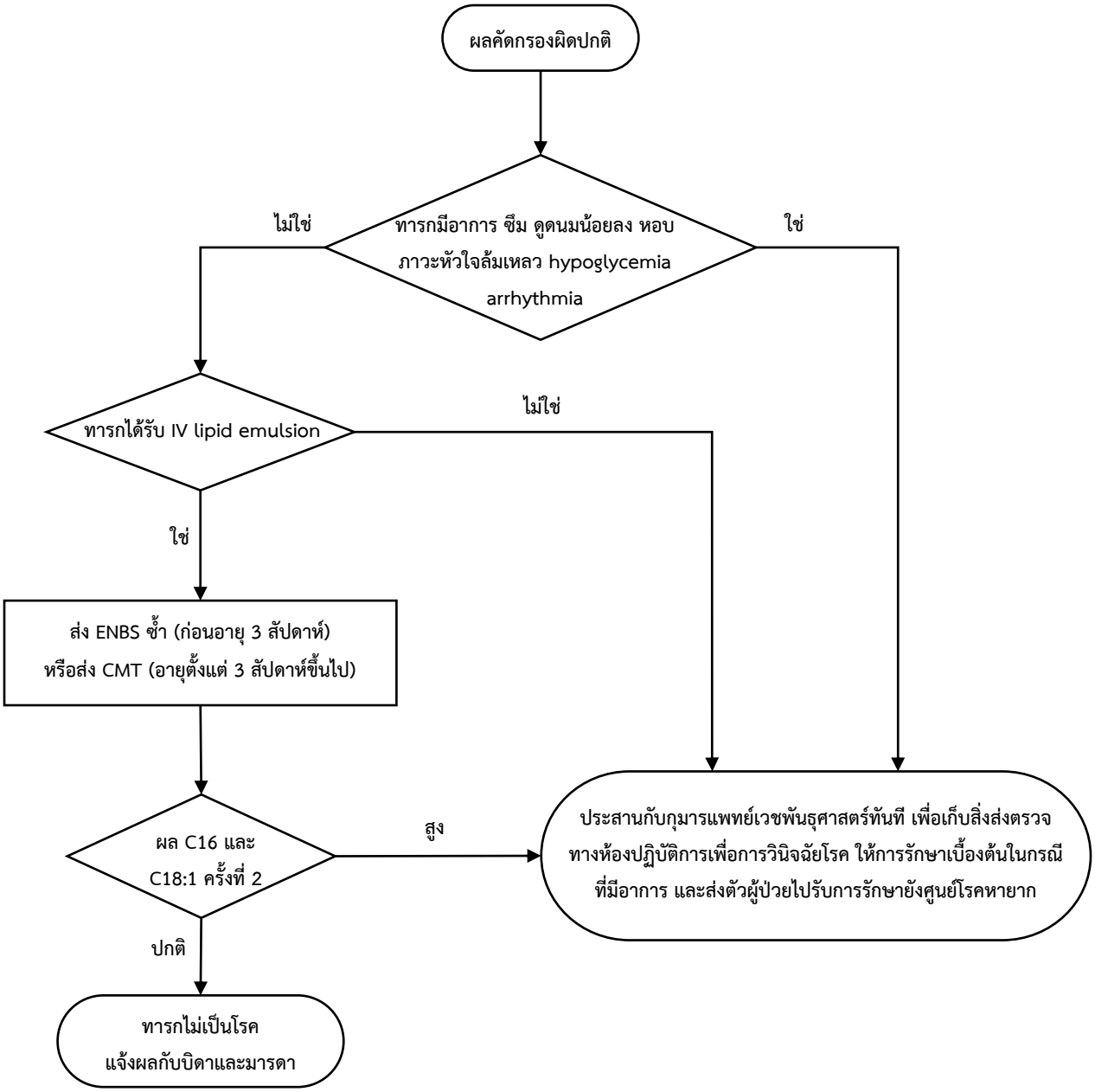
   การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: เช่นเดียวกับ CPT2 deficiency

   การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค: เช่นเดียวกับ CPT2 deficiency

   การรักษาเบื้องต้น: เช่นเดียวกับ CPT2 deficiency

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง C16 และ C18:1 สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนมาก (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Gempel K, Kiechl S, Hofmann S, et al. Screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency by tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis. 2002;25:17-27.
2. Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. 2004 Aug 27 [Updated 2019 Jan 3]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253/
3. Morales Corado JA, Lee CU, Enns GM. Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency. 2022 Jul 21. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582032/
4. Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: Two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. Brain Dev. 2015;37:698-703.
5. Morris AAM, Spiekerkoetter U. Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation & Riboflavin Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022. p. 287-98.
6. Vockley J, Enns GM, Ramirez AN, et al. Response to triheptanoin therapy in critically ill patients with LC-FAOD: Report of patients treated through an expanded access program. Mol Genet Metab. 2022;136:152-162.

บทที่ 3.19 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง octanoylcarnitine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: octanoylcarnitine (C8) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency (OMIM# 201450)[1]
ภาวะที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก (false positive): 1) ทารกเกิดก่อนกำหนด[2] 2) ทารกที่ได้รับน้ำมัน หรือนมที่มีส่วนประกอบของกรดไขมันชนิดสายกลาง (medium-chain triglyceride; MCT)[2] 3) พาหะของโรค MCAD deficiency[2]

Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *ACADM* ซึ่งกำหนดการสร้างโปรตีน MCAD ซึ่งทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ย่อยสลายกรดไขมันชนิดสายกลางใน mitochondrial β–oxidation ผู้ป่วยจะมีการสะสมของกรดไขมันชนิดสายกลางและกรดอินทรีย์ในระดับเซลล์ ไม่สามารถสร้างคีโตนได้จึงมีภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) และ hypoketotic hypoglycemia โรคนี้เป็นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกของกรดไขมันที่พบบ่อยที่สุดในประเทศตะวันตก [3] ส่วนในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลแต่อาจมีอุบัติการณ์น้อยกว่าประเทศตะวันตก

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: มักเกิดกับอวัยวะที่ต้องอาศัยพลังงานจากคีโตน และ β–oxidation ของกรดไขมัน เช่น สมอง และตับ ดังนั้นจึงมีลักษณะอาการทางคลินิค เช่น ซึม ชัก ตับโต การทำงานของตับล้มเหลว และภาวะเสียชีวิตกะทันหันในทารก (sudden infant death)[4] ผู้ป่วยส่วนใหญ่เริ่มแสดงอาการระหว่างอายุ 4 เดือน จนถึงอายุ 4 ปี ซึ่งมักถูกกระตุ้นโดยการอดอาหารหรือการติดเชื้อ[1] อย่างไรก็ตามมีรายงานผู้ป่วยที่เริ่มแสดงอาการในวัยผู้ใหญ่[5]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน: blood glucose, electrolytes, blood gas, LFTs และ ketone

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค:

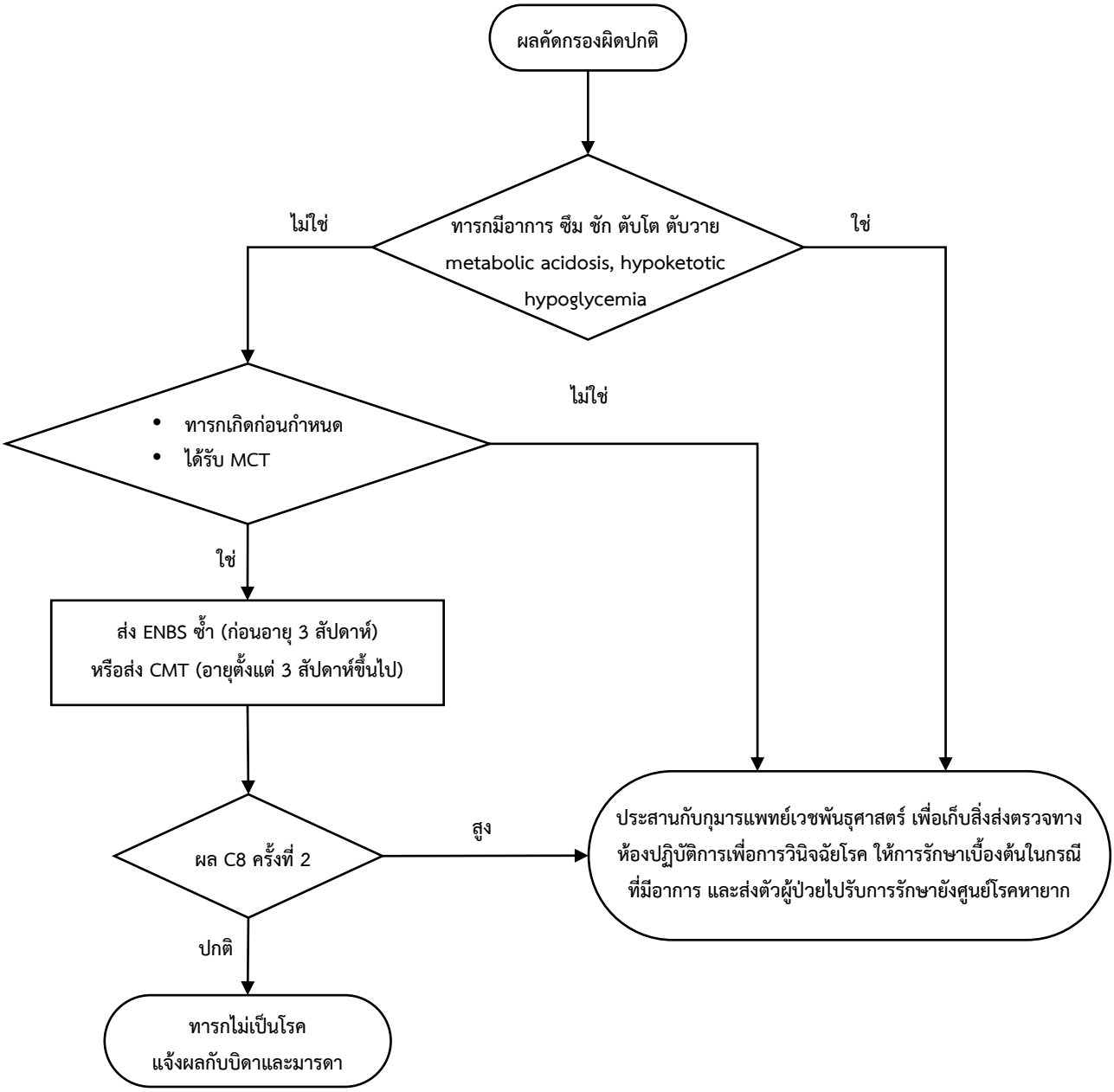
- CMT พบ C8 สูง ร่วมกับอัตราส่วน C8/C2, C8/C10 สูง อาจพบ C6 (hexanoylcarnitine), C10 (decanoylcarnitine), C10:1 (decenoylcarnitine) สูงร่วมด้วยแต่สูงน้อยกว่า C8
- UOA พบ suberic และ adipic acids
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *ACADM*

การรักษาเบื้องต้น: กรณีมีอาการ

1. ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ hypoglycemia ให้ 10% dextrose 2 มล./กก. bolus ทางหลอดเลือดดำ และติดตามระดับ glucose ในเลือดจนพ้นภาวะ hypoglycemia หลังจากนั้นให้ต่อด้วยสารน้ำที่ความเข้มข้นของ dextrose อย่างต่ำร้อยละ 10 โดย glucose infusion rate (GIR) ที่แนะนำคือ 8-12 มก./กก./นาที โดยให้ปริมาณสารน้ำเป็น 1.5 เท่าของ maintenance[1, 6] (D1,++)
2. ในกรณีที่โรงพยาบาลมียารักษา พิจารณาให้ L-carnitine oral 100 มก./กก./วัน[7, 8] (D2,+-)

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง C8 สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนปานกลาง (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Morris A, Spiekerkoetter U. Disorders of Mitochondrial Fatty acid Oxidations & Riboflavin Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2022. p. 287-98.
2. McCandless SE, Chandrasekar R, Linard S, et al. Sequencing from dried blood spots in infants with "false positive" newborn screen for MCAD deficiency. Mol Genet Metab. 2013;108(1):51-5.
3. Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, et al. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. Genet Med. 2012;14(11):937-45.
4. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. Annu Rev Physiol. 2002;64:477-502.
5. Mayell SJ, Edwards L, Reynolds FE, et al. Late presentation of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2007;30(1):104.
6. Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, et al. Acute Illness Protocol for Fatty Acid Oxidation and Carnitine Disorders. Pediatr Emerg Care. 2017;33(4):296-301.
7. Lee PJ, Harrison EL, Jones MG, et al. L-carnitine and exercise tolerance in medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency: a pilot study. J Inherit Metab Dis. 2005;28(2):141-52.
8. Merritt 2nd JL, Chang IJ. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. 2019.

บทที่ 3.20 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง tetradecenoylcarnitine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: tetradecenoylcarnitine (C14:1) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก[1,2]: Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency (OMIM #201475)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก[1,2,3]: 1) ทารกเกิดก่อนกำหนด 2) ทารกที่น้ำหนักลดมากกว่าปกติ 3) ทารกที่เป็นพาหะของโรค

Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *ACADVL* ซึ่งกำหนดการสร้างเอนไซม์ VLCAD ทำหน้าที่ในการย่อยกรดไขมันสายยาวขนาดคาร์บอน 14-20 อะตอม เพื่อสร้างเป็นพลังงานในไมโทคอนเดรีย

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: แบ่งได้ตามอายุที่เริ่มมีอาการแสดง ดังนี้

1. วัยทารกถึงวัยเด็กเล็ก รุนแรงที่สุด อาการแสดงได้แก่ น้ำตาลในเลือดต่ำ ตับโต การทำงานของตับผิดปกติ โรคกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) pericardial effusion, arrhythmia
2. วัยเด็กโตถึงวัยผู้ใหญ่ มีอาการแสดง คือ กล้ามเนื้ออ่อนแรง rhabdomyolysis ซึ่งอาจเกิดขึ้นเอง หรือ เมื่อมีสิ่งกระตุ้น เช่น การออกกำลังกายหนัก อดอาหาร ไข้

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและสืบค้น: glucose, LFTs, electrolytes, BUN, creatinine, CK, CXR และ EKG (echocardiography ในกรณีที่โรงพยาบาลนั้นสามารถทำได้)

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค[4]:

- CMT หรือ plasma acylcarnitines พบ C14:1 สูงร่วมกับอัตราส่วน C14:1/C2, C14:1/C16 และ C14:1/C12:1 สูง[5]
- UOA อาจพบ dicarboxylic acids
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *ACADVL*

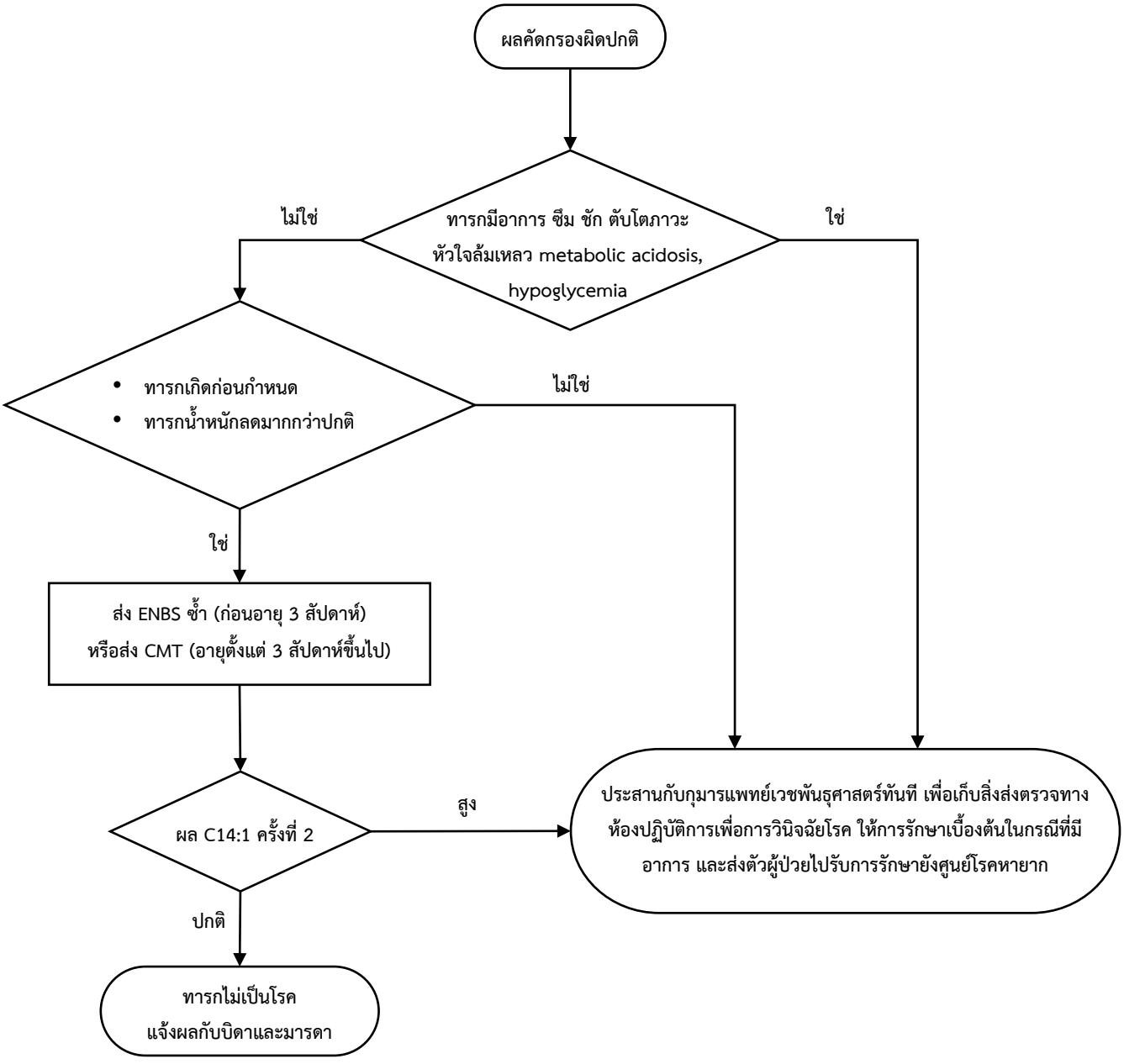
การรักษาเบื้องต้น: กรณีผู้ป่วยมีอาการ[6]

1. หยุดการให้นมแม่หรือนมผสมสำหรับทารก (ซึ่งมีกรดไขมันสายยาว)
2. ให้สารน้ำที่มีความเข้มข้นอย่างน้อย 10% dextrose ทางหลอดเลือดดำ โดย glucose infusion rate (GIR) ที่แนะนำคือ 8-10 มก./กก./นาที เพื่อให้พลังงานที่เพียงพอเพื่อหยุดภาวะ catabolism (D1,++)

3. ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ hypoglycemia ให้ 10% dextrose 2 มล./กก. bolus ทางหลอดเลือดดำ ต่อด้วยสารน้ำในข้อ 1
4. หลีกเลี่ยงการให้ intravenous lipid emulsions
5. ให้ L-carnitine 25-50 มก./กก./วัน (D2,+/-)

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง C14:1 สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนมาก (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Hagemeijer MC, Oussoren E, Ruijter GJG, et al. Abnormal VLCADD newborn screening resembling MADD in four neonates with decreased riboflavin levels and VLCAD activity. JIMD Rep. 2021;61(1):12-18.
2. Bo R, Awano H, Nishida K, et al. False positive cases of elevated tetradecenoyl carnitine in newborn mass screening showed significant loss of body weight. Mol Genet Metab Rep. 2020;24:100634.
3. Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, et al. Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from heterozygous carriers. Mol Genet Metab Rep. 2019;21:100535.
4. Ruiz-Sala P, Peña-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Diseases. J Clin Med. 2021;10(21):4855
5. Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. Mol Genet Metab. 2020;131(1-2):23-37.
6. Leslie ND, Saenz-Ayala S. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2009 May 28 [updated 2023 Jul 13]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.

บทที่ 3.21 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง 3-hydroxyhexadecanoylcarnitine สูง

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: 3-hydroxyhexadecanoylcarnitine (C16OH) สูง
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก[1,2]: 1) Long chain-3-hydroxy-acyl-CoA-dehydrogenase (LCHAD) deficiency (OMIM# 609016) 2) Mitochondrial trifunctional protein (MTP) deficiency (OMIM# 609015, 620300)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก: ไม่มี

Mitochondrial trifunctional protein deficiency และ Long chain-3-hydroxy-acyl-CoA-dehydrogenase deficiency

MTP deficiency เป็นกลุ่มโรคที่เกิดการจากพร่องการทำงานของเอนไซม์ 3 ชนิดใน mitochondrial β-oxidation คือ long-chain 3-hydroxyl-CoA dehydrogenase (LCHAD), long-chain enoyl-CoA hydratase (LCEH) และ long-chain ketoacyl-CoA thiolase (LCKAT) เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *HADHA* หรือ *HADHB* ในขณะที่ LCHAD deficiency เป็นโรคที่เกิดการจากพร่องการทำงานของเอนไซม์เกิดจากการพร่องเอนไซม์ LCHAD อย่างเดียวซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *HADHA* เท่านั้น การแยกโรคทั้ง 2 ชนิด ไม่สามารถทำได้ในประเทศไทย เนื่องจากต้องทำการตรวจระดับเอนไซม์จาก fibroblast และไม่ได้เปลี่ยนแปลงการรักษา ทั้ง 2 โรคนี้เกิดจากการพร่องของเอนไซม์ในการย่อยสลายกรดไขมัน ทำให้มีการคั่งของ C16OH ทำให้มีผลต่ออวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: มีอาการแบ่งได้ตามความรุนแรงดังนี้

1. ชนิดที่รุนแรงที่สุด เริ่มมีอาการตั้งแต่อายุ 1-7 วัน อาการแสดงได้แก่ hypoketotic hypoglycemia ตับโต encephalopathy และ cardiomyopathy
2. ชนิดรุนแรงปานกลาง เริ่มมีอาการตั้งแต่ทารกแรกเกิด–อายุ 3 ปี อาการแสดงได้แก่ hypoketotic hypoglycemia หรือมีภาวะ sudden infant death syndrome (SIDS) ซึ่งอาจถูกกระตุ้นจากการติดเชื้อ มีไข้ หรืออดอาหาร
3. ชนิดรุนแรงน้อย มีอาการตั้งแต่วัยเด็กโต - วัยผู้ใหญ่ อาการแสดงได้แก่ rhabdomyolysis กล้ามเนื้ออ่อนแรงหลังจากการออกกำลังกาย neuropathy หรือ retinopathy

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและสืบค้น: glucose, LFTs, ketone, electrolytes, BUN, creatinine, CK, CXR และ EKG (echocardiography ในกรณีที่โรงพยาบาลนั้นสามารถทำได้)

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค[3,4]:

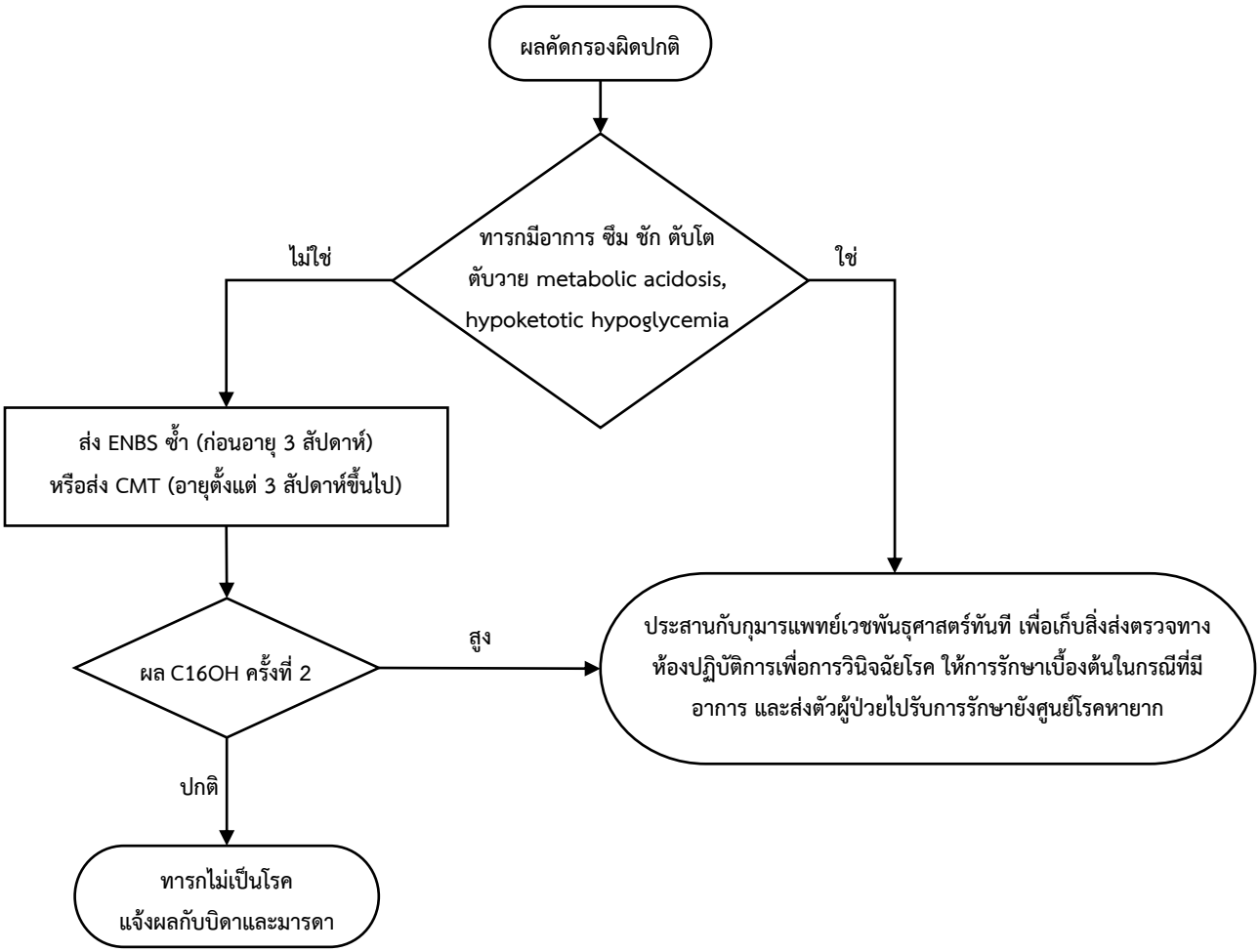
- CMT หรือ plasma acylcarnitines พบ C16-OH, C18-OH (3-hydroxyoctadecanoyl carnitine), C18:1-OH (3-hydroxyoctadecenoylcarnitine), C16-OH/C16 และ C18-OH/C18 มีค่าสูง
- UOA อาจพบ 3-hydroxydicarboxylic acids และ lactic acid
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *HADHA* และ *HADHB* (C,++)

<u>การรักษาเบื้องต้น</u>: กรณีผู้ป่วยมีอาการ[5-7]

1. หยุดการให้นมแม่หรือนมผสมสำหรับทารก (ซึ่งมีกรดไขมันสายยาว)
2. ให้สารน้ำที่มีความเข้มข้นอย่างน้อย 10% dextrose ทางหลอดเลือดดำ โดย glucose infusion rate (GIR) ที่แนะนำคือ 8-10 มก./กก./นาที เพื่อให้พลังงานที่เพียงพอเพื่อหยุดภาวะ catabolism (D1,++)
3. ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ hypoglycemia ให้ 10% dextrose 2 มล./กก. bolus ทางหลอดเลือดดำ ต่อด้วยสารน้ำในข้อ 1.
4. หลีกเลี่ยงการให้ intravenous lipid emulsions
5. ให้ L-carnitine 25-50 มก./กก./วัน (D2,+/-)

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง C16OH สูง

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนมาก (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Fraser H, Geppert J, Johnson R, et al. Evaluation of earlier versus later dietary management in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase or mitochondrial trifunctional protein deficiency: a systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):258.
2. Rücklová K, Hrubá E, Pavlíková M, et al. Impact of Newborn Screening and Early Dietary Management on Clinical Outcome of Patients with Long Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency and Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency-A Retrospective Nationwide Study. Nutrients. 2021;13(9):2925.
3. Lotz-Havla AS, Röschinger W, Schiergens K, et al. Fatal pitfalls in newborn screening for mitochondrial trifunctional protein (MTP)/long-chain 3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):122.
4. Stinton C, Fraser H, Geppert J, et al. Newborn Screening for Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase and Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiencies Using Acylcarnitines Measurement in Dried Blood Spots-A Systematic Review of Test Accuracy. Front Pediatr. 2021;9:606194.
5. Schwantje M, Fuchs SA, de Boer L, et al. Genetic, biochemical, and clinical spectrum of patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency identified after the introduction of newborn screening in the Netherlands. J Inherit Metab Dis. 2022;45(4):804-818.
6. Immonen T, Turanlahti M, Paganus A, et al. Earlier diagnosis and strict diets improve the survival rate and clinical course of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. Acta Paediatr. 2016;105(5):549-54.
7. Schwantje M, Fuchs SA, de Boer L, et al. Genetic, biochemical, and clinical spectrum of patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency identified after the introduction of newborn screening in the Netherlands. J Inherit Metab Dis. 2022;45(4):804-18.

บทที่ 3.22 แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาทารกกรณีผลการตรวจคัดกรอง acylcarnitines สูงหลายตัว

สารจำเพาะที่ผิดปกติ: acylcarnitines สูงหลายตัว
วินิจฉัยแยกโรค IEM ที่ตรวจพบจากผลคัดกรองเป็นบวก[1,2]: Glutaric acidemia type 2 (GA 2) ซึ่งมีชื่อเรียกอื่นอีกได้แก่ multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) และ electron transfer flavoprotein dehydrogenase deficiency (OMIM #231680)
ภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่ IEM แต่อาจทำให้ผลคัดกรองเป็นบวก[1,2]: 1) มารดาขาดวิตามินบี 2 (riboflavin) 2) ทารกป่วย

Glutaric acidemia type 2 (GA 2)[3]

เป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับ electron transfer ในกระบวนการ mitochondrial respiratory chain ประกอบด้วยยีน *ETFA, ETFB* ซึ่งกำหนดการสร้าง electron transfer flavoprotein และยีน *ETFDH* ซึ่งกำหนดการสร้าง electron transfer flavoprotein-ubiquinone oxido-reductase (ETF-QO) การทำงานของโปรตีนเหล่านี้มีวิตามินบี 2 (riboflavin) เป็น cofactor และทำงานร่วมกับเอนไซม์ acyl-CoA dehydrogenase หลายตัว เช่น short-, medium-, และ long-chain acyl CoA dehydrogenase ส่งผลต่อการย่อยสลายกรดไขมัน กรดอะมิโน และ choline ทำให้เกิดความบกพร่องในการสร้างพลังงานและน้ำตาล (gluconeogenesis) ร่วมกับการสะสมของไขมันในอวัยวะต่าง ๆ

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม: autosomal recessive

ลักษณะอาการทางคลินิก: แบ่งได้ตามความรุนแรงดังนี้[1,4,5]

1. ชนิดที่ 1 มีอาการแต่แรกเกิดและมีความผิดปกติแต่กำเนิดร่วมด้วย (neonatal onset with congenital anomalies) อาการแสดง คือ ซึม hypotonia ตับโต มีกลิ่นถุงเท้าอับเหงื่อ (sweaty feet odor) หายใจเร็ว facial dysmorphism (ในบางราย) เลือดเป็นกรด น้ำตาลในเลือดต่ำ และ แอมโมเนียในเลือดสูง พยากรณ์โรคไม่ดี ถึงแม้จะได้รับการรักษา ส่วนใหญ่เสียชีวิตตั้งแต่วัยทารกแรกเกิดในช่วงสัปดาห์แรกของชีวิต ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) ในรายที่มีความผิดปกติแต่กำเนิด อาจพบ dysplastic kidneys, rocker-bottom feet, hypospadias และ neuronal migration defects (เช่น heterotopia)
2. ชนิดที่ 2 มีอาการแต่แรกเกิด แต่ไม่มีความผิดปกติแต่กำเนิดร่วมด้วย (neonatal onset without congenital anomalies) อาการเหมือนชนิดที่ 1 แต่ไม่พบความผิดปกติแต่กำเนิด

3. ชนิดที่ 3 มีอาการภายหลัง (late onset)[4,5,6] มีอาการแสดงตั้งแต่วัยทารก จนถึงวัยผู้ใหญ่ อาการได้แก่ อาเจียน น้ำตาลในเลือดต่ำ เลือดเป็นกรด แอมโมเนียในเลือดสูง กล้ามเนื้ออ่อนแรง และ rhabdomyolysis บางรายอาจพบ neuropathy ร่วมด้วย

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน</u>: glucose, LFTs, electrolytes, BUN, creatinine, CK, blood gas, ammonia, CXR และ EKG (echocardiography ในกรณีที่โรงพยาบาลนั้นสามารถทำได้)

<u>การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค</u>[1,3]: ได้แก่

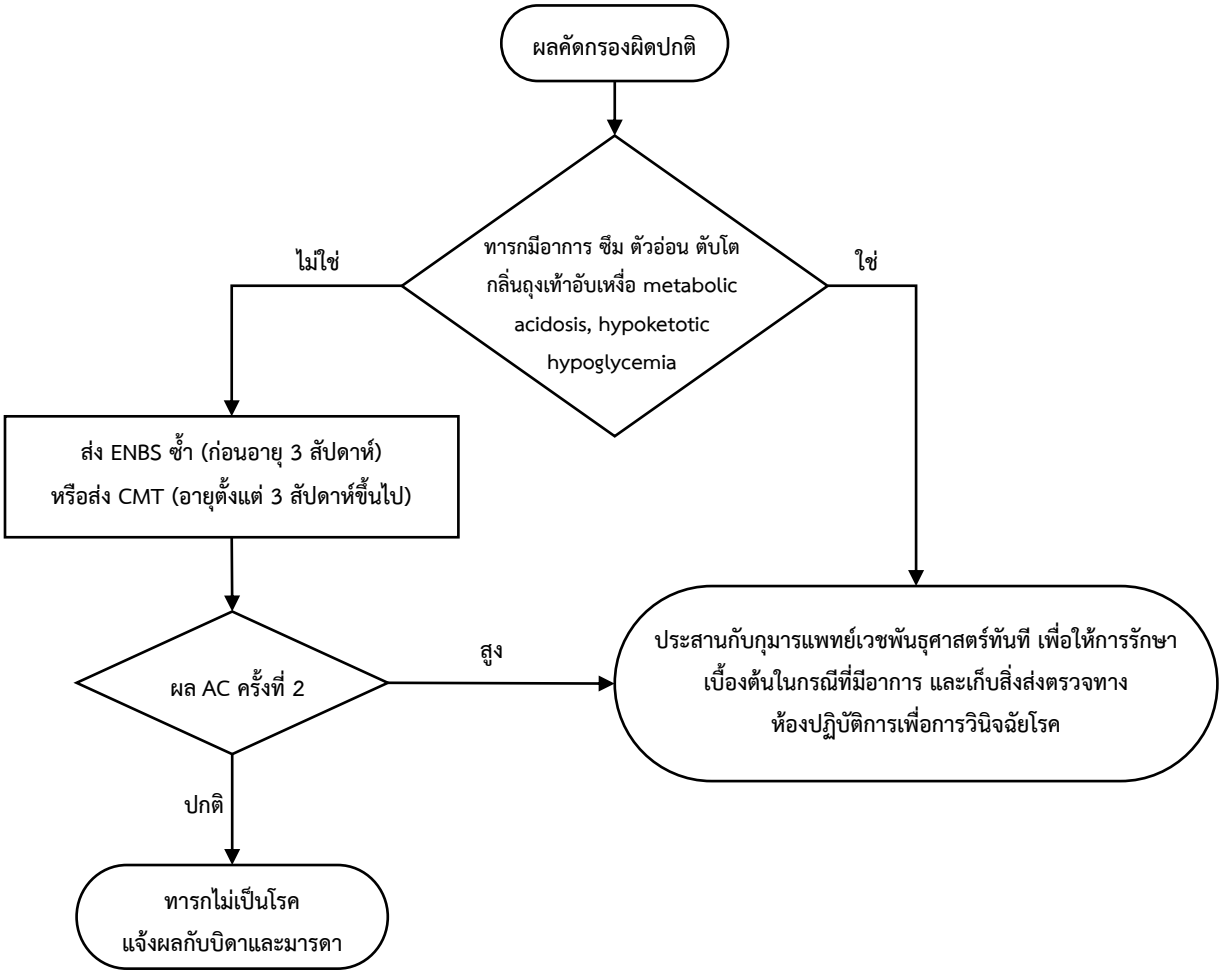
- CMT หรือ plasma acylcarnitines พบ C4, C5 และ C8 สูง (อาจพบ long-chain acylcarnitines มีสูงร่วมด้วย)
- UOA (อาจปกติในช่วงที่ไม่มีอาการ) พบ lactic, glutaric, 2-hydroxyglutaric, 2-hydroxybutyric, 2-hydroxyisocaproic, 3-hydroxyisovaleric, 5-hydroxyhexanoic, ethylmalonic, adipic, suberic และ sebacic acids
- การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *ETFA*, *ETFB* และ *ETFDH*

<u>การรักษาเบื้องต้น</u>: กรณีผู้ป่วยมีอาการ[1,3,5,6]

1. หยุดการให้นม
2. ให้สารน้ำที่มีความเข้มข้นอย่างน้อย 10% dextrose ทางหลอดเลือดดำ โดย glucose infusion rate (GIR) ที่แนะนำคือ 8-10 มก./กก./นาที เพื่อให้พลังงานที่เพียงพอเพื่อหยุดภาวะ catabolism (D1,++)
3. ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ hypoglycemia ให้ 10% dextrose 2 มล./กก. bolus ทางหลอดเลือดดำ ต่อด้วยสารน้ำในข้อ 1.
4. หลีกเลี่ยงการให้ intravenous lipid emulsions
5. การแก้ไขภาวะ acidosis ด้วย bicarbonate (1-2 mEq/กก.) ทางหลอดเลือด ควรพิจารณาให้เมื่อการรักษาด้วยสารน้ำแล้วไม่ดีขึ้นและยังมีภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง (pH < 7.2)
6. ในกรณีที่โรงพยาบาลมียารักษา พิจารณาให้
   - วิตามินบี 2 100-300 มก./วัน รับประทานวันละครั้ง (C,+)
   - L-carnitine 50-100 มก./กก./วัน รับประทานวันละ 3-4 ครั้ง (C,+)

แนวทางการประเมินทางคลินิกและสืบค้นทางห้องปฏิบัติการกรณีทารกมีผลคัดกรอง AC สูงหลายตัว

ความเร่งด่วน: เร่งด่วนมาก (ทารกต้องได้รับการประเมินภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับผล)



เอกสารอ้างอิง

1. Prasun P. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. 2020 Jun 18. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
2. Hagemeijer MC, Oussoren E, Ruijter GJG, et al. Abnormal VLCADD newborn screening resembling MADD in four neonates with decreased riboflavin levels and VLCAD activity. JIMD Rep. 2021 May 7;61(1):12-18.
3. Li Q, Yang C, Feng L, et al. Glutaric Acidemia, Pathogenesis and Nutritional Therapy. Front Nutr. 2021 Dec 15;8:704984.
4. Zhu M, Zhu X, Qi X, et al. Riboflavin-responsive multiple Acyl-CoA dehydrogenation deficiency in 13 cases, and a literature review in mainland Chinese patients. J Hum Genet. 2014;59(5):256-61
5. Wen B, Tang S, Lv X, et al. Clinical, pathological and genetic features and follow-up of 110 patients with late-onset MADD: a single-center retrospective study. Hum Mol Genet. 2022;31(7):1115-29.
6. Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:117.
7. Pankaj Prasun. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Margaret P Adam, Jerry Feldman, Ghayda M Mirzaa, Roberta A Pagon, Stephanie E Wallace, Lora JH Bean, Karen W Gripp, Anne Amemiya , editors. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 2020 Jun 18.

ภาคผนวกที่ 1

รายชื่อโรคสารโมเลกุลเล็กที่สามารถตรวจคัดกรองด้วย TMS และความเร่งด่วนในการตามทารกกรณีผลตรวจคัดกรองผิดปกติ

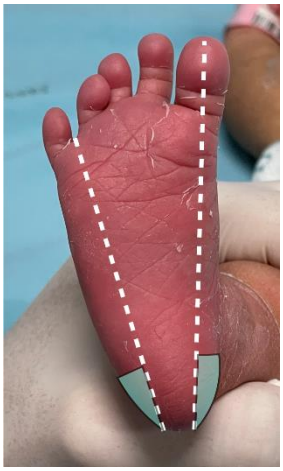
กลุ่มโรค	โรค	ความเร่งด่วนกรณีผลตรวจกรองผิดปกติ[16]
1. กลุ่มโรคกรดอินทรีย์ (Disorders of organic acid metabolism) จำนวน 14 โรค	1. Glutaric acidemia type 1	เร่งด่วนปานกลาง
	2. Isovaleric acidemia	เร่งด่วนมาก
	3. Methylmalonic acidemia	เร่งด่วนมาก
	4. Propionic acidemia	เร่งด่วนมาก
	5. Multiple carboxylase deficiency	เร่งด่วนมาก
	6. Adenosylcobalamin synthesis defects	เร่งด่วนมาก
	7. Beta-Ketothiolase deficiency	เร่งด่วนมาก
	8. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA lyase deficiency	เร่งด่วนมาก
	9. Isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency	เร่งด่วนปานกลาง
	10. 2-Methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency	เร่งด่วนมาก
	11. Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency	เร่งด่วนมาก
	12. 3-Methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency	เร่งด่วนมาก
	13. Malonic acidemia	เร่งด่วนปานกลาง
	14. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria	เร่งด่วนมาก
2. กลุ่มโรคกรดอะมิโน (Disorders of amino acid metabolism) จำนวน 8 โรค	1. Phenylketonuria	เร่งด่วนปานกลาง
	2. Tetrahydrobiopterin defects	เร่งด่วนปานกลาง
	3. Maple syrup urine disease	เร่งด่วนมาก
	4. Tyrosinemia type 1	เร่งด่วนมาก
	5. Tyrosinemia type 2	เร่งด่วนปานกลาง
	6. Tyrosinemia type 3	เร่งด่วนปานกลาง
	7. Homocystinuria	เร่งด่วนปานกลาง
	8. Hypermethioninemia	เร่งด่วนปานกลาง
3. กลุ่มโรคกรดไขมัน (Disorders of fatty acid oxidation) จำนวน 11 โรค	1. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	เร่งด่วนปานกลาง
	2. Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency	เร่งด่วนมาก
	3. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	เร่งด่วนมาก
	4. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	เร่งด่วนปานกลาง
		เร่งด่วนปานกลาง

	5. Short-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency	เร่งด่วนมาก
	6. Trifunctional protein deficiency	เร่งด่วนมาก
	7. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency	เร่งด่วนมาก
	8. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency	เร่งด่วนปานกลาง
	9. Carnitine palmitoyltransferase type 1 deficiency	เร่งด่วนมาก
	10. Carnitine palmitoyltransferase type 2 deficiency	เร่งด่วนปานกลาง
	11. Primary systemic carnitine deficiency (Carnitine uptake defect)	
4. กลุ่มโรควงจรยูเรีย (Urea cycle disorders) จำนวน 7 โรค	1. Proximal urea cycle disorders (รวม carbamoylphosphate synthetase 1 deficiency และ N-acetylglutamate synthase deficiency)	เร่งด่วนมาก
	2. Ornithine transcarbamylase deficiency	เร่งด่วนมาก
	3. Citrullinemia type 1	เร่งด่วนมาก
	4. Citrullinemia type 2 or Citrin deficiency	เร่งด่วนปานกลาง
	5. Argininosuccinic aciduria	เร่งด่วนมาก
	6. Argininemia	เร่งด่วนปานกลาง
	7. Hyperammonemia-Hyperornithinemia-Homocitrullinuria syndrome	เร่งด่วนปานกลาง

หมายเหตุ เร่งด่วนมาก หมายถึง โรคที่ต้องได้รับการประเมินภายใน 24 ชั่วโมง
เร่งด่วนปานกลาง หมายถึง โรคที่ต้องได้รับการประเมินภายใน 48 ชั่วโมง

ภาคผนวกที่ 2
วิธีการและขั้นตอนในการเจาะเลือดใส่กระดาษซับเลือดเพื่อส่งตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด

การเจาะเลือดใส่กระดาษซับเลือดต้องทำด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ สามารถเจาะเลือดจากส้นเท้า หลอดเลือดดำส่วนปลาย หรือสายสวนหลอดเลือดสายสะดือ การเจาะเลือดจากส้นเท้าตำแหน่งที่ใช้เจาะคือบริเวณส้นเท้าด้านใน (medial) ของเส้นสมมติที่ลากจากกึ่งกลางนิ้วหัวแม่เท้ามายังส้นเท้า หรือด้านนอก (lateral) ของเส้นสมมติที่ลากจากช่องระหว่างนิ้วเท้าที่ 4 และ 5 มายังส้นเท้า ไม่ควรเจาะบริเวณตรงกลางของส้นเท้า ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ตำแหน่งที่เหมาะสมในการเจาะส้นเท้าสำหรับการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด

ขั้นตอนการเจาะเลือดจากส้นเท้ามีดังนี้[1-3]

1. ล้างมือให้สะอาดและใส่ถุงมือ
2. อุ่นส้นเท้าก่อนเจาะด้วยผ้าชุบน้ำอุ่นที่มีอุณหภูมิไม่เกิน 42 องศาเซลเซียสเป็นระยะเวลาสั้น ๆ ไม่เกิน 3-5 นาที จะช่วยให้เลือดไหลได้ดีขึ้น
3. เช็ดทำความสะอาดด้วย สำลีแอลกอฮอล์ รอให้แห้ง แล้วจึงทำการเจาะด้วยเข็ม หรืออุปกรณ์เจาะที่มีความยาวไม่เกิน 2-2.5 มม. (1.75 มม. ในทารกก่อนกำหนด) การใช้เข็มที่มีความยาวมากเกินไป หรือเจาะนอกตำแหน่งที่แนะนำอาจเสี่ยงเกิดการบาดเจ็บต่อกระดูกส้นเท้าได้
4. ใช้สำลีปราศจากเชื้อเช็ดเลือดหยดแรกออกก่อนเพื่อป้องกันการปนเปื้อนสารน้ำในเนื้อเยื่อและแอลกอฮอล์
5. หยดเลือดลงบนกระดาษซับเลือดโดยไม่ให้กระดาษซับเลือดสัมผัสกับส้นเท้าโดยตรง ให้หยดเพียงด้านเดียวของกระดาษซับเลือดและให้เลือดซึมเต็มวงกลมที่กำหนดและซึมถึงหน้าหลัง **<u>หลีกเลี่ยง</u>**การเค้น การถู การหยดซ้ำ หรือการใช้หลอด capillary หยดเลือดหรือเกลี่ยหยดเลือด
6. เมื่อหยดครบทุกวง ให้วางกระดาษซับเลือดในแนวระนาบปล่อยให้แห้งที่อุณหภูมิห้องอย่างน้อย 4 ชั่วโมง **<u>ห้าม</u>**ใช้เครื่องทำความร้อนหรือตากแดดเพื่อให้แห้งเร็วขึ้น

การเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำไม่ควรเก็บเลือดจาก ตำแหน่งที่บวม หรือตำแหน่งที่มี IV line สำหรับให้ยาหรือน้ำเกลือในกรณีที่ดูดเลือดจากสายสวนหลอดเลือดสายสะดือ (umbilical catheter) ให้ดูดเลือดออกมาก่อน

2-2.5 มล. เพื่อป้องกันการปนเปื้อน หลังจากนั้นจึงเก็บเลือดและหยดใส่กระดาษซับเลือดอย่างรวดเร็วเพื่อไม่ให้เลือดแข็งตัว

ข้อควรระวัง

- เก็บกระดาษซับเลือดไม่ให้สัมผัสความร้อน หรือความชื้น ทั้งก่อนและหลังใช้[3-4]
- ไม่ควรใช้มือสัมผัสบริเวณวงกลมซับเลือดของกระดาษซับเลือด ทั้งก่อน ขณะเจาะเลือด และหลังการเจาะเลือด[1-2]
- ห้ามใช้เครื่องทำความร้อนเป่า ใส่กระดาษซับเลือดในไมโครเวฟ หรือตากแดดเพื่อให้กระดาษซับเลือดแห้ง ควรปล่อยให้แห้งเองโดยวางกระดาษซับเลือดในแนวระนาบไว้ที่อุณหภูมิห้องอย่างน้อย 4 ชั่วโมง ให้กระดาษซับเลือดแห้งสนิท[1]
- ไม่ควรแขวน หรือห้อยกระดาษซับเลือด เนื่องจากจะทำให้ความเข้มข้นของเลือดในวงกระดาษซับเลือดไม่สม่ำเสมอ
- ห้ามให้กระดาษซับเลือดสัมผัสกับสารอื่น เช่น น้ำ นม ยาฆ่าเชื้อ หรือปัสสาวะ เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Wagner M, Tonoli D, Varesio E, Hopfgartner G. The use of mass spectrometry to analyze dried blood spots. Mass Spectrom Rev. 2016 May-Jun;35(3):361-438.
2. McDade TW. Development and validation of assay protocols for use with dried blood spot samples. Am J Hum Biol. 2014;26:1–9.
3. DSHS Newborn Screening Specimen Collection Requirements [Internet]. [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://www.dshs.texas.gov/lab/nbs_collect_reqs.shtm
4. Golbahar J, Altayab D, Carreon E. Short-Term Stability of Amino acids and Acylcarnitines in the Dried Blood Spots Used to Screen Newborns for Metabolic Disorders. Journal of Medical Screening. 2014;21(1):5-9.

ภาคผนวกที่ 3
การเก็บสิ่งส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก

การทดสอบ	วิธีการเก็บสิ่งส่งตรวจ
Comprehensive metabolic test (CMT)	หยดเลือดจากส้นเท้าหรือหลอดเลือดดำลงบนกระดาษซับเลือด หรือ dried blood spots (DBS) ให้ซึมเต็มวงกลมที่กำหนดและซึมถึงหน้าหลัง วางกระดาษซับเลือดในแนวระนาบปล่อยให้แห้งที่อุณหภูมิห้องอย่างน้อย 4 ชั่วโมง ติดป้ายชื่อผู้ป่วยให้เรียบร้อย จึงนำส่งห้องปฏิบัติการ
Plasma amino acids (PAA)	เจาะเลือดประมาณ 3-5 มล. ใส่หลอด lithium heparin (ฝาสีเขียว) เอียงหลอดเป็นมุม 180 องศา ประมาณ 4-6 ครั้ง เพื่อให้เลือดและสารที่เคลือบอยู่ในหลอดผสมกันดีและเลือดไม่แข็งตัว ติดป้ายชื่อผู้ป่วยให้เรียบร้อย และนำส่งทันที หากไม่สามารถนำส่งได้ทันที ให้ปั่นแยก plasma แล้วแช่ในช่องแช่แข็ง (เก็บได้หลายวัน) นำส่งในวันรุ่งขึ้น ให้แช่ในน้ำแข็งขณะนำส่ง
Urine organic acids (UOA)	เก็บปัสสาวะ 1st morning urine ใส่ขวดปราศจากเชื้อ อย่างน้อย 10-15 มล. ติดป้ายชื่อผู้ป่วยให้เรียบร้อย และนำส่งทันที ให้แบ่งตรวจ urine Creatinine 1-2 มล. ด้วยทุกครั้ง หากไม่สามารถนำส่งได้ทันที ให้แช่แข็งแล้วนำส่งในวันรุ่งขึ้น
DNA analysis	เจาะเลือดใส่หลอด EDTA (ฝาสีม่วง) อย่างน้อย 3 มล. เอียงหลอดเป็นมุม 180 องศา ประมาณ 4-6 ครั้ง เพื่อให้เลือดและสารที่เคลือบอยู่ในหลอดผสมกันดีและเลือดไม่แข็งตัว ติดป้ายชื่อผู้ป่วยให้เรียบร้อย และนำส่งทันที หากไม่สามารถนำส่งได้ทันที ให้แช่ตู้เย็น 4 องศาแล้วนำส่งในวันรุ่งขึ้น

หมายเหตุ การส่งสิ่งส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกต้องมีข้อมูลดังต่อไปนี้ด้วยทุกครั้ง

1. ใบสั่งตรวจ
2. ข้อมูลความเจ็บป่วย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น
3. เลขประชาชนทารก
4. วันเดือนปีเกิด
5. วันที่เก็บสิ่งส่งตรวจ
6. สิทธิ์การรักษาพยาบาล
7. ชื่อแพทย์ศูนย์โรคหายากที่รับปรึกษา

ภาคผนวกที่ 4
ยาและการรักษาจำเพาะของโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก

โรค	ยาจำเพาะ	การรักษาด้วยโภชนบำบัด
กลุ่มโรคกรดอินทรีย์ (Disorders of organic acid metabolism)		
1. Glutaric acidemia type 1 (GA1)	-	จำกัด lysine และ tryptophan
2. Isovaleric acidemia (IVA)	Glycine	จำกัด leucine
3. Methylmalonic acidemia (MMA)	1. วิตามินบี 12 ชนิด hydroxocobalamin หรือ กรณีไม่มีสามารถให้วิตามินบี 12 ชนิดอื่นแทนได้ 2. Metronidazole หรือ amoxycillin หรือ cotrimoxazole	จำกัด methionine, isoleucine, valine, threonine, และกรดไขมันสายเลขคี่
4. Propionic acidemia (PA)	1. Biotin (+/-) 2. Metronidazole หรือ amoxycillin หรือ cotrimoxazole	เหมือน MMA
5. Multiple carboxylase deficiency (MCD)	Biotin	-
6. Adenosylcobalamin synthesis defects	เหมือน MMA	เหมือน MMA
7. Beta-ketothiolase deficiency	-	จำกัดโปรตีนเล็กน้อย
8. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) lyase deficiency	-	จำกัด leucine
9. Isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency	-	-
10. 2-Methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency	-	-
11. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency	Glycine	จำกัดโปรตีนเล็กน้อย
12. 3-Methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency	-	-
13. Malonic aciduria	-	-
14. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria	1. Hydroxocobalamin 2. Betaine	-

	3. Folinic acid หรือ folic acid	
กลุ่มโรคกรดอะมิโน (Disorders of amino acid metabolism)		
15. Phenylketonuria (PKU)	Sapropterin	จำกัด phenylalanine
16. Tetrahydrobiopterin (BH4) defects	1. Sapropterin 2. L-dopa/carbidopa 3. 5-Hydroxytryptophan 4. Folinic acid	จำกัด phenylalanine
17. Maple syrup urine disease (MSUD)	วิตามินบี 1 (thiamine)	จำกัด leucine, isoleucine และ valine
18. Tyrosinemia type 1 (TYR1)	Nitisinone	จำกัด phenylalanine และ tyrosine
19. Tyrosinemia type 2 (TYR2)	-	จำกัด phenylalanine และ tyrosine
20. Tyrosinemia type 3 (TYR3)	-	จำกัด phenylalanine และ tyrosine
21. Homocystinuria	1. วิตามินบี 6 (pyridoxine) 2. Folic acid 3. Betaine 4. วิตามินบี 12 (+/-)	จำกัด methionine และ/หรือ จำกัดโปรตีน
22. Hypermethioninemia	-	จำกัด methionine
กลุ่มโรคกรดไขมัน (Disorders of fatty acid oxidation)		
23. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency	-	-
24. Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency	-	จำกัดกรดไขมันสายยาวและเสริมน้ำมันที่มีกรดไขมันสายปานกลาง
25. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency	-	จำกัดกรดไขมันสายยาวและเสริมน้ำมันที่มีกรดไขมันสายปานกลาง ร่วมกับให้ triheptanoin (+/-)
26. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency	-	-
27. Short-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (SCHAD) deficiency	-	-
28. Trifunctional protein deficiency	-	จำกัดกรดไขมันสายยาวและเสริมน้ำมันที่มีกรดไขมันสายปานกลาง
29. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency	วิตามินบี 2 (riboflavin)	รับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง ไขมันและโปรตีนต่ำ

30. Carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) deficiency	-	จำกัดกรดไขมันสายยาวและเสริมน้ำมันที่มีกรดไขมันสายปานกลาง ร่วมกับให้ triheptanoin (+/-)
31. Carnitine palmitoyltransferase type 1 (CPT1) deficiency	-	จำกัดกรดไขมันสายยาวและเสริมน้ำมันที่มีกรดไขมันสายปานกลาง
32. Neonatal carnitine palmitoyltransferase type 2 (CPT2) deficiency	-	จำกัดกรดไขมันสายยาวและเสริมน้ำมันที่มีกรดไขมันสายปานกลาง ร่วมกับให้ triheptanoin (+/-)
33. Primary systemic carnitine deficiency (Carnitine uptake defect, CUD)	L-carnitine	-
กลุ่มโรควงจรยูเรีย (Urea cycle disorders)		
34. Citrullinemia type 1 (CIT1)	1. Arginine 2. Sodium benzoate	จำกัดโปรตีน
35. Citrullinemia type 2 or Citrin deficiency	-	จำกัดน้ำตาลแลคโตสและเสริมน้ำมันที่มีกรดไขมันสายปานกลาง
36. Argininosuccinic aciduria	1. Arginine 2. Sodium benzoate	จำกัดโปรตีน
37. Argininemia	Sodium benzoate	จำกัดโปรตีน
38. Hyperammonemia-Hyperornithinemia-Homocitrullinuria (HHH) syndrome	1. Arginine 2. Sodium benzoate	จำกัดโปรตีน
39. Ornithine transcarbamylase deficiency	1. Arginine 2. Sodium benzoate	จำกัดโปรตีน
40. Other proximal urea cycle disorders	1. Arginine 2. Sodium benzoate 3. Carglumic acid (เฉพาะ N-acetylglutamate synthase deficiency)	จำกัดโปรตีน

ภาคผนวกเสริมที่ 1

ศูนย์ตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด ศูนย์โรคหายาก และเขตพื้นที่รับผิดชอบ สำหรับให้คำปรึกษาและส่งต่อผู้ป่วย

สปสช.เขต	ศูนย์ตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด	ศูนย์โรคหายาก
1 เชียงใหม่	ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์เชียงราย	รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
2 พิษณุโลก	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
3 นครสวรรค์	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	รพ.ศิริราช
4 สระบุรี	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
5 ราชบุรี	รพ.ศิริราช	รพ.ศิริราช
6 ระยอง	รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย	รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
7 ขอนแก่น	รพ.ศรีนครินทร์ ขอนแก่น	รพ.ศรีนครินทร์ ขอนแก่น
8 อุดรธานี	รพ.ศรีนครินทร์ ขอนแก่น	รพ.ศรีนครินทร์ ขอนแก่น
9 นครราชสีมา	รพ.รามาธิบดี	รพ.รามาธิบดี
10 อุบลราชธานี	ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์อุบลราชธานี	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
11 สุราษฎร์ธานี	ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์สุราษฎร์ธานี	รพ.ธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ
12 สงขลา	คณะเทคนิคการแพทย์ ม.สงขลานครินทร์	รพ.พระมงกุฎเกล้า
13 กทม.	รพ.ศิริราช รพ.จุฬาลงกรณ์ รพ.รามาธิบดี สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	รพ.ศิริราช รพ.จุฬาลงกรณ์ รพ.รามาธิบดี สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

หมายเหตุ โรงพยาบาลในเขตพื้นที่ สปสช. เขต 13 กทม. สามารถเลือกปรึกษาศูนย์โรคหายากศูนย์ใดก็ได้

ภาคผนวกเสริมที่ 2

รายชื่อศูนย์โรคหายาก กุมารแพทย์เวชพันธุศาสตร์ และเบอร์โทรติดต่อผู้ประสานงาน

ศูนย์โรคหายาก	เครือข่ายให้คำปรึกษา/ส่งต่อ	รายชื่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ	รายชื่อผู้ประสานงาน	เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ
รพ.จุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย	เขต 6 ระยอง	อ.นพ.ภวินท์ กออนันตกุล อ.นพ.วุทธิชาติ กมลวิศิษฏ์ ศ.ดร.พญ.กัญญา ศุภปีติพร ศ.นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์	เขต 6 และ รพ.จุฬาลงกรณ์: - แพทย์ประจำบ้านต่อยอด/แพทย์รับปรึกษาประจำเดือน	062-591-5051
			- คุณรวีพรรณ เลขะวิพัฒน์ (พยาบาล/ผู้ให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์)	080-083-6477 (ในเวลาราชการ ประสานนัดหมายหรือการขนส่งสิ่งส่งตรวจ)
	เขต 1 เชียงใหม่	อ.พญ.มะลิวัลย์ เต็งสุจริตกุล (รพ.มหาราชนครเชียงใหม่)	- ศูนย์ refer รพ.มหาราชนครเชียงใหม่	053-938-799
			- อ.พญ.มะลิวัลย์ เต็งสุจริตกุล	085-010-2809 (เมื่อไม่สามารถติดต่อเลขหมายด้านบนได้)
รพ.ศิริราช	เขต 3 นครสวรรค์ เขต 5 ราชบุรี	รศ.นพ.นิธิวัชร์ วัฒนวิจารณ์ ผศ.พญ.อัจฉรา เสถียรกิจการชัย	กรณีปรึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วย - ในเวลาราชการติดต่อ คุณเสาวลักษณ์ รัตนมาลัย (พยาบาล)	0981786636 (เฉพาะในเวลาราชการ)
			- นอกเวลาราชการติดต่อศูนย์ refer รพ. ศิริราช (เฉพาะกรณีเร่งด่วน)	02-4199903-4, 02-4199556 02-4198556
			- กรณีปรึกษาเกี่ยวกับการส่ง lab ติดต่อหัวหน้าห้องปฏิบัติการเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์	02-4195675 (เฉพาะในเวลาราชการ)
รพ.รามาธิบดี	เขต 9 นครราชสีมา	ศ.พญ.ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกูล รศ.พญ.ทิพยวิมล ทิมอรุณ อ.นพ.ดร.พริษฐ์ วงศ์กิตติโชติ	กรณีปรึกษาเรื่องการส่ง lab การลงข้อมูล การเบิกจ่าย การรับส่ง specimen -เจ้าหน้าที่ประสานงาน (คุณธันยธรณ์ แซ่ว่อง)	-Line account: @rama-enbs -02-2012782

			-เลขาสาขาวิชาเวชพันธุศาสตร์ (คุณทิพวัลย์ ศรีดำนิล)	-02-2012783
			-เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก ภาควิชาพยาธิวิทยา (คุณอารีพร สังฆกุล และคุณพรชัย หมีแหม่ว)	ทั้งในเวลาและนอกเวลาราชการ -02-2011336 -02-2010007
			กรณีปรึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วย -พยาบาล หรือแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาเวชพันธุศาสตร์ -รศ.พญ.ทิพยวิมล ทิมอรุณ	-02-2012782 -02-2012783 -087-0874925 -Line account: @rama-enbs
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	เขต 2 พิษณุโลก เขต 4 สระบุรี เขต 10 อุบลราชธานี	พญ.จุฬาลักษณ์ คุปตานนท์	พญ.จุฬาลักษณ์ คุปตานนท์	089-1599650
รพ.พระมงกุฎเกล้า	เขต 12 สงขลา	พ.อ.นพ.บุญชัย บุญวัฒน์ นพ.ทิม เพชรทอง	ศูนย์ refer รพ.พระมงกุฎเกล้า	02-763-3907 (เวลา 8.00-24.00 น.)
			พ.อ.นพ.บุญชัย บุญวัฒน์ พ.ท.นพ.ทิม เพชรทอง	086-383-3119 089-531-3952
รพ.ธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ	เขต 11 สุราษฎร์ธานี	รศ.พญ.กิติวรรณ โรจนเนืองนิตย์	คุณปนัดดา แย้มอ่ำ/คุณนฤมล ยังอยู่ ศูนย์รับ refer รพ.ธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ (24 ชั่วโมง)	02-926-9514 (ในเวลาราชการ) 02-926-9022
			รศ.พญ.กิติวรรณ โรจนเนืองนิตย์	089-222-3226 (เมื่อไม่สามารถติดต่อเลขหมายด้านบนได้)
รพ.ศรีนครินทร์ขอนแก่น	เขต 7 ขอนแก่น เขต 8 อุดรธานี	ผศ.นพ.กุณฑล วิชาจารย์ อ.พญ.อารีย์ รัตนทองคำ	ศูนย์รับ refer ผู้ป่วยเด็ก รพ.ศรีนครินทร์	090-861-9060
			ผศ.นพ.กุณฑล วิชาจารย์	081-653-5016 (เมื่อไม่สามารถติดต่อเลขหมายด้านบนได้)

ภาคผนวกเสริมที่ 3
รายชื่อห้องปฏิบัติการที่ให้บริการตรวจวินิจฉัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก

โรงพยาบาล	ชื่อห้องปฏิบัติการ	Lab ที่เปิดให้บริการ
รพ.ศิริราช	- ห้องปฏิบัติการสาขาวิชาเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ตึกเจ้าฟ้ามหาจักรี ชั้น 9 เลขที่ 2 ถ.วังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กทม. โทร 02-419-5978, 02-419-5675	- Comprehensive metabolic test - Plasma amino acid analysis - Urine organic acid analysis
รพ.รามาธิบดี	- ห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก ภาควิชาพยาธิวิทยา อาคาร 1 รพ.รามาธิบดี 270 ถ. พระราม 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กทม. 10400 โทร 02-2011336, 02-2010007	- Comprehensive metabolic test - Plasma amino acid analysis
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	- ห้องปฏิบัติการชีวโมเลกุลและพันธุศาสตร์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ชั้น 5 ตึกมหิตลาธิเบศร โทร 1415 ต่อ 3514 หรือ 3516	- Comprehensive metabolic test - Plasma amino acid analysis - Urine organic acid analysis
รพ.ศรีนครินทร์ ขอนแก่น	- ห้องปฏิบัติการตรวจคัดกรองทารกแรกเกิด งานห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชันสูตร (Lab ชั้น 9) อาคารกัลยาณิวัฒนานุสรณ์ รพ.ศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ ม.ขอนแก่น 123 ถ.มิตรภาพ ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002 โทร 064-851-0301 - ห้องปฏิบัติการพันธุศาสตร์และเวชศาสตร์โมเลกุล อาคารคลินิก ชั้น 4 ห้อง B8 ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 123 ถ. มิตรภาพ ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002 โทร 043-363265	- Comprehensive metabolic test - Plasma amino acid analysis

รายนามผู้ร่วมให้ความเห็นประชาพิจารณ์

จากงานประชุมใหญ่กุมารเวชศาสตร์ ครั้งที่ 89 วันที่ 27 เมษายน พ.ศ.2567 และทางแบบประเมินของราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย

นพ.ทินภัทร บูรณปัทมะ
พญ.กนกวรรณ จันทร์เจริญกิจ
นพ.ทองสุข อันอดิเรกกุล
พญ.อัญชลี อร่ามเธียรธำรง
พญ.สมลักษณ์ ทองมีสี
พญ.ชัญญรัช ตัณศุภผล
พญ.ปัทมาภรณ์ อร่ามพงศานุวัต
พญ.มณีรัตน์ ภูวนันท์
นพ.ณัฐชัย อนันตสิทธิ์
พญ.ปุณณาณี วุฒิเกตุ
นพ.อนวัช บุปผาเจริญสุข
นพ.ทรงพล เกษสุวรรณ
นพ.ภานุวัฒน์ ศรีชัยสวัสดิ์
นพ.ธัชดนัย ธัชประมุข
พญ.อารีย์ รัตนทองคำ
พญ.ปพิชญา เพชรประภัสสร
พญ.นลินี จงวิริยะพันธุ์
นพ.วิชาญ บุญสวรรค์ส่ง
นพ.สุบรรณ สุวัฒนะพงศ์เชฎ
พญ.จรรยา จิระประดิษฐา
พญ.วรวรรณ งามรุ่งนิรันดร์
พญ.ชฎามาศ จุลเจิม
พญ.รัศมี ตั้งศิริ
พญ.วรพร ตันติจัตตานนท์
พญ.สุดารัตน์ ศิริชัยพรศักดิ์
นพ.กานต์ เวชอภิกุล
พญ.สุกัญญา บุญบัวมาศ
พญ.ดารินทร์ ศิริพิริยะกุล
พญ.กัญยาณี เวชกามา
นพ.ภวินท์ กออนันตกุล
นพ.ยศพล ดลนิมิตสกุล
นพ.รุ่งโรจน์ ตั้งพงษ์