

## การวินิจฉัยการเจริญผิดปกติของโครงกระดูกของทารกในครรภ์ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

ปิยะรัตน์ สัมฤทธิ์ประดิษฐ์ \*

บุญชัย เอื้อไพโรจน์กิจ \*      ธีระพงศ์ เจริญวิทย์ \*

Samritpradit P, Uerpairojkit B, Charoenvidhya D. Sonographic diagnosis of fetal skeletal dysplasia. Chula Med J 2000 Dec; 44(12): 895 - 905

*Skeletal dysplasia is a group of skeletal disorders affecting the epiphysis, metaphysis, or diaphysis of bones, resulting in abnormalities in the size and shape of different segment of bones. Some groups of skeletal dysplasia cause severe structural deformities and some of them are fatal. Advance in ultrasound technology makes prenatal diagnosis of the skeletal dysplasia possible as early as 14 weeks' gestation, leading to a proper management care plan. This article provides a review of skeletal dysplasia in the aspect of bone development, its abnormality and the sonographic diagnosis of common skeletal dysplasia.*

**Key words:** *Skeletal dysplasia, Prenatal diagnosis.*

Reprint request : Samritpradit P, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. August 25, 2000.

## 1. บทนำ

โครงกระดูก (skeletal system) เป็นระบบอวัยวะสำคัญซึ่งมีหน้าที่หลักในการเป็นโครงสร้างของร่างกายให้คงรูปร่างอยู่ได้ ส่วนไขกระดูกมีหน้าที่ในการสร้างเม็ดเลือดและเกร็ดเลือด<sup>(1,2)</sup>

พัฒนาการที่ปกติของกระดูกประกอบด้วย การเจริญใน 3 ด้าน ได้แก่ ขนาดและความยาวของกระดูก รูปร่างของกระดูก และ ลักษณะของเนื้อกระดูก<sup>(3)</sup> ถ้าพัฒนาการด้านใดด้านหนึ่งของกระดูกมีความผิดปกติไป จะก่อให้เกิดกลุ่มโรคจากความผิดปกติของกระดูก (Skeletal dysplasia) ซึ่งทำให้เกิดความพิการทางร่างกาย หรืออาจรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ในบางโรค

## 2. อธิบายการเกิดของ skeletal dysplasia

พบอุบัติการณ์ 2.29-4.7 : 10,000 การคลอด<sup>(1)</sup>

อุบัติการณ์ก่อนคลอดจะพบสูงกว่าอุบัติการณ์หลังคลอด เนื่องจากทารกเหล่านี้ส่วนหนึ่งไม่สามารถมีชีวิตอยู่ได้

โรคที่เกิดจาก skeletal dysplasia ที่พบบ่อยได้แก่ Thanatophoric dysplasia, achondrogenesis, achondroplasia และ osteogenesis imperfecta

เมื่อแบ่งโรคที่เกิดจาก skeletal dysplasia ออกเป็นสองกลุ่มตามการพยากรณ์โรคคือ lethal และ non-lethal skeletal dysplasia โรคที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่ม lethal skeletal dysplasia ได้แก่ Thanatophoric dysplasia และโรคที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่ม non-lethal skeletal dysplasia ได้แก่ achondroplasia

## 3. กำเนิดและพัฒนาการของกระดูก

กระดูกพัฒนามาจากเนื้อเยื่อ Mesoderm ซึ่งให้กำเนิดเนื้อเยื่อ mesenchyme ที่ต่อมาได้รวมตัวกันหนาแน่นขึ้นเป็นต้นแบบของกระดูก (cartilaginous model หรือ "anlage") เมื่อตัวอ่อนในครรภ์อายุได้ 5 สัปดาห์<sup>(1-3)</sup>

การสร้างกระดูกเกิดใน 2 รูปแบบ ได้แก่<sup>(1)</sup>

1. Enchondral bone formation เป็นการสร้างกระดูกชนิดยาว (long bone) โดยเกิดการเจริญและสลายตัวของเซลล์และเกิดการเกาะของหินปูนเริ่มขึ้นที่บริเวณ

ส่วนกลาง (diaphysis) ของเนื้อเยื่อต้นแบบกระดูก เรียกว่า primary ossification center การเปลี่ยนแปลงนี้จะขยายตัวออกไปสู่บริเวณส่วนปลายทั้งสองด้านของกระดูกทำให้กระดูกยึดขยายออก พร้อมกับมีการเจริญของเส้นเลือดเข้าไปหล่อเลี้ยงในส่วนนี้ และมีกลุ่มเซลล์ที่เรียกว่า "pleuri-potential mesenchymal stem cell"<sup>(2)</sup> ซึ่งมีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงตัวเป็น osteoblast ซึ่งทำหน้าที่สร้างกระดูก และเซลล์บางส่วนกลายเป็น hematopoietic stem cell ของไขกระดูก เมื่อทารกคลอด ส่วนใหญ่ของบริเวณ diaphysis นี้ได้เจริญเป็นกระดูกแล้วแต่บริเวณส่วนปลาย (epiphysis) ทั้งสองข้างยังเป็นกระดูกอ่อนอยู่

ส่วน secondary ossification center เกิดที่ epiphysis ทั้งสองด้านเมื่อเด็กอายุ 2-3 ปี โดยเซลล์กระดูกอ่อนที่ส่วนปลายทั้งสองด้านจะขยายขนาดขึ้นและมีเส้นเลือดเจริญเติบโตเข้าไปหล่อเลี้ยงเช่นกัน การเกิดกระดูก (ossification) ในส่วนนี้จะเจริญออกในทุกทิศทาง คงเหลือไว้แต่กระดูกอ่อนในบริเวณผิวข้อต่อ (articular surface) และกระดูกอ่อนในแนวขวางระหว่าง epiphysis และ diaphysis ที่เรียกว่า epiphyseal plate ซึ่งจะทำให้การเจริญของกระดูกในทางยาวในเวลาต่อมา โดยเกิดการแทนที่ของกระดูกอ่อนใน epiphyseal plate ด้วย spongy bone จนในที่สุด epiphysis และ diaphysis จะเชื่อมติดกัน เมื่อนั้นการเจริญในทางยาวของกระดูกก็จะสิ้นสุดลง

2. Intramembranous ossification การสร้างกระดูกชนิดแบน (flat bone) เช่น กะโหลกศีรษะ เกิดโดยเนื้อเยื่อ mesenchyme สร้างตัวเป็นแผ่นบาง (membranous layer) ซึ่งต่อมาหนาตัวขึ้นและมีเส้นเลือดมาเลี้ยง เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์บางส่วนไปเป็น osteoblast และมีการเจริญเติบโตต่อมาเป็นเนื้อกระดูก

พัฒนาการของกระดูกถูกควบคุมโดย กลุ่ม gene ที่เรียกว่า Homeobox gene<sup>(1,2)</sup> การแสดงออกของกลุ่ม gene นี้ส่งผลต่อการสร้างกระดูกในหลายขั้นตอนตั้งแต่การรวมตัวของเนื้อเยื่อ mesenchyme ในการสร้างกระดูกระยะปฐมภูมิ

การกลายพันธุ์ของ gene ใด gene หนึ่งใน Homeo-

box gene จะทำให้เกิดการไม่ทำงานหรือการแสดงออกของ gene ที่ผิดปกติไป (ดังแสดงในตารางที่ 1) นำมาซึ่งความผิดปกติของการสร้างกระดูก เช่น การขาดหายไปหรือการเกินของกระดูก หรือความผิดปกติของกระดูกในด้านรูปร่าง ความยาวหรือลักษณะเนื้อกระดูก โดยการกลายพันธุ์ของ gene จะส่งผลต่อปัจจัยหลักในการพัฒนาการของกระดูก ได้แก่<sup>(1,2)</sup>

ตารางที่ 1. แสดงกลุ่มอาการผิดปกติของกระดูกและการกลายพันธุ์ของยีน<sup>(2)</sup>

Human disorders	Gene mutation
<b>Defects in Mesenchymal condensation and related cell differentiation</b>	
Syndactyly	HOXD-13
Waardenburg syndrome	PAX-3
Greig syndrome	GL13
Camptomelic dysplasia	SOX9
<b>Abnormal proliferation of maturation of chondrocytes and osteoblasts</b>	
Achondroplasia	FGFR3
Hypochondroplasia	FGFR3
Thanatophoric dwarfism	FGFR3
Cruzon syndrome	FGFR2
<b>Abnormal metabolism of collagen and non collagenous proteins</b>	
Osteogenesis imperfecta types 1-4	COL1A1, COL1A2
Achondrogenesis II	COL2A2
Hypochondrodysgenesis	COL2A1
Stickler syndrome	COL2A1, COL11A1,2
Diatrophic dysplasia	DTDST

1. Bone morphogenic proteins มีหน้าที่ชักนำให้เกิด mesenchymal condensation เพื่อเป็นต้นแบบของกระดูกในตอนเริ่มต้น และยังมีผลต่อรูปร่างและขนาดของกระดูกในการพัฒนาขึ้นต่อ ๆ มา

2. Transcription factors เป็นโปรตีนที่ความสำคัญในการควบคุมการแสดงออกของยีน โดยจะรวมตัวกับบริเวณ regulatory element ใน DNA promoter ซึ่งจะมีผลให้เกิดการกระตุ้นหรือยับยั้ง gene transcription

การกลายพันธุ์ของ transcription factor ส่งผลให้มีการกระตุ้นหรือยับยั้ง gene อย่างผิดปกติ ทำให้ได้ผลผลิตที่ผิดปกติของ gene ซึ่งก่อให้เกิดโรค

3. Growth factors มีหลายชนิดเช่น platelet-derived growth factor, insulin-like growth factor, transforming growth factor- $\beta$  เป็นต้น

Growth factor ตัวสำคัญที่มีการพูดถึงเสมอในการมีผลต่อความผิดปกติของกระดูกได้แก่ fibroblast growth factor ซึ่งเป็นกลุ่ม polypeptide growth factors

Fibroblast growth factor มีผลต่อเซลล์หลายประเภท โดยทำงานผ่าน cell surface receptor ซึ่งมีเยื่อหลายตัวที่ทำหน้าที่ควบคุมอยู่

การกลายพันธุ์ของ fibroblast growth factor และ fibroblast growth factor receptor ก่อให้เกิดกลุ่มโรคที่มีลักษณะผิดปกติบางอย่างร่วมกันแต่มีความแตกต่างกันในรายละเอียดบางอย่าง เช่น achondroplasia และ thanatophoric dysplasia มีการกลายพันธุ์ใน fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR 3) ซึ่งทารกจะมีลักษณะแคระ แขนขาสั้น และศีรษะโต หน้าผากโหนก (frontal bossing)

4. การจำแนกความผิดปกติของระบบกระดูก

เนื่องจากโรคหรือความผิดปกติของระบบกระดูก รวมถึงกลุ่มอาการต่าง ๆ มีจำนวนมากเกินกว่า 200 ชนิด ก่อให้เกิดความสับสนในการเรียกชื่อโรค ในปี ค.ศ. 1977 ได้มีการจัดตั้ง International nomenclature for skeletal dysplasias ขึ้นเพื่อจำแนกความผิดปกติของกระดูกอย่างเป็นระบบ<sup>(1,4)</sup> โดยเริ่มแรกแบ่งความผิดปกติที่พบออกเป็น 5 กลุ่มโรค และต่อมาได้มีการปรับปรุงแก้ไข และได้แบ่งความผิดปกติของกระดูกออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. กลุ่มที่มีความบกพร่องของเนื้อกระดูก
2. กลุ่มที่มีความผิดปกติในพัฒนาการของกระดูก

อ่อนหรือเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่เป็นส่วนประกอบของกระดูก

3. กลุ่มที่มีการสลายตัวของกระดูกอย่างผิดปกติ โดยไม่ทราบสาเหตุ

ปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง มีความก้าวหน้าไปมาก ได้มีการนำมาใช้อย่างกว้างขวาง ในการตรวจทารกในครรภ์ เพื่อให้ได้การวินิจฉัยก่อนคลอด ซึ่งเป็นประโยชน์ในการพยากรณ์โรคและการวางแผนการรักษาทั้งในระยะก่อนคลอดและหลังคลอด การประเมินความผิดปกติของกระดูกของทารกในครรภ์เป็นสิ่งที่ทำได้เช่นกัน โดยเฉพาะการวินิจฉัยกลุ่มโรค Lethal skeletal dysplasia พบว่ามีความถูกต้องกว่าร้อยละ 90 แต่การที่จะให้การวินิจฉัยอย่างจำเพาะลงไปถึงชื่อโรคในกลุ่ม skeletal dysplasia ในระยะก่อนคลอดอาจเป็นสิ่งที่ทำได้ยาก โดยพบว่ามีความถูกต้องเพียงประมาณร้อยละ 30-50<sup>(5-7)</sup>

ในทารกที่สงสัยว่าจะมีความผิดปกติของระบบกระดูกนั้น นอกจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงแล้วยังควรทำการตรวจโครโมโซมร่วมด้วยเนื่องจากความผิดปกติของโครโมโซมบางชนิดอาจทำให้เกิดลักษณะผิดปกติในระบบกระดูกได้

5. การวินิจฉัยความผิดปกติของกระดูกในระยะก่อนคลอดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

กลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่ควรได้รับการวินิจฉัยความผิดปกติของระบบกระดูกของทารกในครรภ์ก่อนคลอด ได้แก่ กลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่เคยมีประวัติบุตรมีความผิดปกติของ

กระดูกในครรภ์ก่อน ๆ หรือกรณีที่แพทย์ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแล้วพบลักษณะของกระดูกทารกในครรภ์ที่สงสัยว่าผิดปกติ เช่น กระดูกที่โค้งงอหรือสั้นผิดปกติ รวมถึงการมีภาวะแทรกซ้อนทางสูติศาสตร์บางอย่างซึ่งอาจพบร่วมกับความผิดปกติของกระดูกเช่น ครรภ์แฝดน้ำ ทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ เป็นต้น

การให้การวินิจฉัยความผิดปกติของระบบกระดูกทารกในครรภ์ก่อนคลอดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงสามารถทำได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 14 สัปดาห์<sup>(8)</sup> การประเมินความผิดปกติของกระดูกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงมีสิ่งที่จะต้องประเมินดังนี้<sup>(3)</sup>

5.1 การประเมิน long bones

5.1.1 การวัดความยาวของกระดูก ได้แก่ กระดูก femur, tibia-fibula, humerus, radius-ulna แล้วเทียบกับค่าปกติของทารกในแต่ละอายุครรภ์ การวัดความยาวกระดูกต้นขาทารก (Femur length; FL) เป็นสิ่งที่ต้องกระทำเสมอในการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางสูติศาสตร์โดยทั่วไป การวัด FL ทำได้โดยการ scan ให้ได้ภาพกระดูกต้นขาทารกตามแนวยาวให้ได้ความยาวมากที่สุดและมีลักษณะสมมาตร ดังรูปที่ 1 จากนั้นวัดความยาวจากปลายด้านหนึ่งไปยังอีกด้านหนึ่งจากบริเวณกึ่งกลางของกระดูกซึ่งจะเห็นลักษณะคล้ายรูปตัว "U" โดยไม่รวมเอาส่วนของ proximal และ distal epiphysis ซึ่งจะทำได้ค่า FL ที่มากกว่าความเป็นจริง การวัด FL ระนาบซึ่งภาพมีลักษณะไม่สมมาตรดังรูปที่ 2 จะทำให้วัด FL ที่น้อยกว่าความเป็นจริง<sup>(9)</sup>



รูปที่ 1. แสดงการวัดความยาวกระดูกต้นขาทารก ได้ความยาวเท่ากับ 39 มิลลิเมตร



รูปที่ 2. แสดงการวัดกระดูกต้นขาทารกภายใต้ระนาบที่ไม่ถูกต้อง ได้ความยาวเท่ากับ 34 มิลลิเมตร

การวัดค่าความยาวของกระดูกแขนขาขึ้นอื่น ๆ ได้แก่ tibia, fibula, humerus, radius, ulna อาจจะไม่จำเป็นในการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางสูติศาสตร์ทั่วไป แต่แพทย์ควรจะได้ตรวจดูลักษณะทั่วไปและความสมมาตรของกระดูกแขนขาเสมอ หากพบว่ามีความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่ง ควรต้องทำการวัดความยาวกระดูกแขนขาทุกชิ้น

ค่าความยาวกระดูกที่ต่ำกว่า -2 standard deviation ถือว่าผิดปกติ<sup>(9)</sup> ค่าความยาวกระดูกที่ต่ำกว่า -4 standard deviation<sup>(9,10)</sup> บ่งชี้ถึง skeletal dysplasia นอกจากนี้มีรายงานการตรวจวัดความยาวของกระดูกต้นขาทารกเทียบกับความยาวเส้นรอบท้อง (FL/AC ratio) ซึ่งมีค่าต่ำกว่า 0.16 ในภาวะ lethal skeletal dysplasia<sup>(5,11)</sup> การตรวจพบความผิดปกติของกระดูกยาวร่วมกับลักษณะผิดปกติของอวัยวะอื่น เช่น ทรวงอกหรือศีรษะอาจช่วยในการจำแนกกลุ่มโรคได้ดังตารางที่ 2

5.1.2 ตรวจดูลักษณะและจำนวนกระดูกว่ามีการขาดหายไปหรือการสืบเล็กของกระดูกบางชิ้นหรือไม่

5.1.3 ระดับของ calcification ในกระดูก โดยประเมินจาก echogenicity ของกระดูกและลักษณะ acoustic shadow โรคบางโรคจะมีการเกาะของหินปูนน้อยกว่าปกติ เช่น achondroplasia ทำให้มี echogenicity และ acoustic shadow ลดลง

5.1.4 ลักษณะโค้งงอของกระดูก ถ้ามีอาจบ่งถึงบางโรค เช่น camptomelic dysplasia

5.1.5 กระดูกหัก ถ้าพบอาจบ่งถึงบางโรค เช่น osteogenesis imperfecta

## 5.2 การประเมินลักษณะทรวงอก

หลายโรคในกลุ่ม skeletal dysplasia มักพบมี hypoplastic thorax ร่วมด้วยซึ่งมักทำให้เกิด pulmonary hypoplasia ทำให้ทารกไม่สามารถมีชีวิตอยู่ได้ ลักษณะของทรวงอกจึงเป็นสิ่งที่ควรประเมินเสมอในรายที่สงสัยมี skeletal dysplasia โดยการวัดตัวแปรต่อไปนี้

5.2.1 เส้นรอบวงทรวงอกทารกในครรภ์ (Thoracic circumference) วัดในแนวตัดขวางลำตัวในระนาบที่เห็น four-chamber view ของหัวใจ

5.2.3 ความยาวของทรวงอก ซึ่งวัดในแนวกลางตัว (sagittal view) จากคอถึงกระดูกบังลม

การประเมินลักษณะทรวงอกด้วยตัวแปร 2 ตัวข้างต้นยังช่วยในการจำแนกกลุ่มโรคบางอย่างได้ดังตารางที่ 3 เช่น ลักษณะทรวงอกที่แคบยาวพบใน camptomelic dysplasia, achondrogenesis และ osteogenesis imperfecta congenita หรือลักษณะเส้นรอบวงทรวงอกทารกที่แคบและสั้น (hypoplastic thorax) พบใน thanatophoric dysplasia, short-rib polydactyly

## 5.3 การประเมินลักษณะมือและเท้า

5.3.1 การมีนิ้วเกินหรือขาดหายไป อาจบ่งถึงบางโรคเช่น short-rib polydactyly พบมีนิ้วเกิน

5.3.2 การผิดปกติหรือบิดเบี้ยว เช่น เท้าปุก พบในบางโรคเช่น osteogenesis imperfecta

ตารางที่ 2. สรุปลักษณะที่พบใน skeletal dysplasia ที่มีการเจริญเติบโตของ long bones ที่ผิดปกติ

	ลักษณะ Short limb	Thorax	Clover-leaf	Fractures
Thanatophoric dysplasia	Micromelic	Bell-shaped	+	-
Achondrogenesis	Micromelic	-	-	Rib
Achondroplasia	Rhizomelic (อาจไม่ผิดปกติจนไตรมาสที่สาม)	-	-	-
Osteogenesis imperfecta	Varied	Short, not narrowed	-	Multiple long bones fractures

ตารางที่ 3. สรุปลักษณะผิดปกติที่พบในกลุ่ม skeletal dysplasia ที่มีลักษณะทรวงอกที่ไม่เจริญ<sup>(3)</sup>

	Long bones	Thorax	Clover-leaf	Cleft lip	Polydactyly
Asphyxiating thoracic dysplasia	Normal or mildly shortened	Hypoplastic	-	+	+
Short-rib polydactyly	Short-limb dysplasia	Hypoplastic	-	-	+
Camptomelic	Bowing & short femur, tibia	Hypoplastic	+	+	-
Diastrophic dysplasia	Micromelia, club feet, multiple joint flexion "Hitchhiker thumb"	Hypoplastic	-	+	-

5.4 การประเมินลักษณะศีรษะทารก

โดยตรวจดูลักษณะกะโหลกศีรษะ ระยะห่างระหว่างเบ้าตา ลักษณะกราม การมี frontal bossing รวมทั้งการประเมินขนาดของ ventricles ซึ่งในบางโรคอาจพบมี hydrocephalus ได้ บางโรคมีลักษณะศีรษะค่อนข้างจำเพาะ เช่น Clover-leaf skull พบใน thanatophoric dysplasia

6. โรคที่เกิดจาก skeletal dysplasia

ในการวินิจฉัยโรคที่เกิดจากความผิดปกติของกระดูกก่อนคลอด เราอาจจะแบ่งกลุ่มโรคออกเป็น 2 กลุ่มซึ่งอาจมีประโยชน์ในการให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์และครอบครัวและช่วยในการวางแผนการดูแลรักษาได้

6.1 Lethal skeletal dysplasia คือ โรคในกลุ่ม skeletal dysplasia ซึ่งทารกที่เป็นโรคมักไม่สามารถมีชีวิตรอดได้ โรคในกลุ่มนี้ได้แก่ Thanatophoric dysplasia, osteogenesis imperfecta type 2 และ 3, achondrogenesis, short-rib polydactyly เป็นต้น

6.1.1. Thanatophoric dysplasia

เป็น lethal skeletal dysplasia ที่พบบ่อยที่สุดในทารก เกิดจากการกลายพันธุ์ในตำแหน่งต่าง ๆ ใน fibroblast growth factor receptor 3 ซึ่งส่งผลให้การเจริญของ long bones ผิดปกติ<sup>(12)</sup> ลักษณะที่พบ ได้แก่

- 1. แขนขาสั้นมาก (extreme micromelia) โดยที่

ความยาวลำตัวปกติ

- 2. ทรวงอกที่ไม่เจริญเติบโต (hypoplastic thorax)
- 3. ศีรษะทารกมีขนาดปกติหรือโตขึ้น โดยอาจพบ

ลักษณะผิดปกติได้แก่ frontal bossing, clover-leaf skull, hydrocephalus

ทารกที่เป็นโรคนี้อาจถึงแก่ชีวิตในครรภ์หรือในระยะปริกำเนิด แต่ก็มีรายงานการรอดชีวิตในทารก thanatophoric dysplasia type I จนอายุถึง 9 ปี<sup>(13)</sup>

ลักษณะที่ตรวจพบด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงได้แก่

- 1. Extreme micromelia ดังรูปที่ 3 โดยความยาวของ long bones ต่ำกว่า -4 standard deviation<sup>(10)</sup>

2. Hypoplastic thorax โดยมีลักษณะทรวงอกที่แคบและสั้นคล้ายรูประฆัง (bell-shaped thorax) ดังรูปที่ 4 ซึ่งมีผลทำให้เกิด pulmonary hypoplasia เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ทารกไม่สามารถมีชีวิตอยู่ได้หลังคลอด

- 3. Head abnormalities

3.1 Clover-leaf skull

Clover-leaf skull พบได้น้อยประมาณร้อยละ 15 ของ thanatophoric dysplasia ทั้งหมด<sup>(10)</sup> แต่ถ้าพบ Clover-leaf skull ร่วมกับ extreme micromelia มักค่อนข้างจำเพาะต่อ Thanatophoric dysplasia<sup>(3)</sup> ภาวะที่พบ Clover-leaf skull ต้องแยกโรคจาก camptomelic dysplasia ซึ่งจะมีกระดูก femur และ tibia ที่สั้นและโค้งมาก (extreme





รูปที่ 3. แสดงลักษณะ micromelia จากภาพวัด FL ได้ 26 มม. ที่อายุครรภ์ 30 สัปดาห์



รูปที่ 4. Sagittal scan แสดง Hypoplastic thorax จะเห็นได้ว่า anteroposterior diameter ของทรวงอกแคบกว่าส่วนท้องมาก

bowing) โดยที่ upper extremities ไม่ผิดปกติมากนัก

1.2 ขนาดของศีรษะมักโตขึ้น (macrocrania) อาจพบมี hydrocephalus ร่วมด้วย การพบศีรษะโตร่วมกับแขนขาสั้น อาจทำให้ต้องแยกโรคระหว่าง homozygous achondroplasia กับ thanatophoric dysplasia ซึ่งแยกได้จากประวัติครอบครัว ในทารกที่เป็น homozygous achondroplasia จะพบพ่อแม่เป็น heterozygous achondroplasia

1.3 ลักษณะอื่น ๆ เช่น Frontal bossing (หน้าผากโหนก), saddle nose (จมูกแบน), hypertelorism (ตาห่าง)

4. อาจมี polyhydramnios ร่วมด้วยได้ประมาณร้อยละ 50 ซึ่งมีสาเหตุมาจากทรวงอกที่แคบผิดปกติทำให้เกิดการกดต่อหลอดอาหารทำให้ทารกไม่สามารถกลืนได้<sup>(9)</sup>

Thanatophoric dysplasia แบ่งเป็น 2 ประเภท โดยแยกกันที่ลักษณะศีรษะและกระดูกต้นขาได้แก่<sup>(12,14,15)</sup>

Thanatophoric dysplasia type 1 มีลักษณะกระดูกต้นขาที่สั้นและโค้งงอ คล้ายหูโทรศัพท์ "telephone receiver"<sup>(3,4)</sup> (ดังแสดงในรูปที่ 5) โดยไม่มี clover-leaf skull มักพบเป็น sporadic case

Thanatophoric dysplasia type 2 พบได้น้อยกว่าแบบแรกคือเพียงร้อยละ 15 ของทั้งหมด<sup>(10)</sup> กระดูก femur มีลักษณะสั้นและตรง และศีรษะมีลักษณะ clover-leaf skull บางรายพบลักษณะการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive

ลักษณะที่แตกต่างกันของ thanatophoric dysplasia ทั้งสองแบบ เกิดจากตำแหน่งการกลายพันธุ์ใน fibroblast growth factor receptor 3 ที่แตกต่างกัน ทั้งสองแบบจะวินิจฉัยแยกกันได้ชัดเจนโดยการตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งจะมีลักษณะของ growth plate ที่แตกต่างกัน<sup>(15)</sup>



รูปที่ 5. แสดงลักษณะ "telephone receiver femur"

นอกจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงแล้วยังมีรายงานการให้การวินิจฉัยก่อนคลอดของ thanatophoric dysplasia โดยการตรวจในระดับชีวโมเลกุล โดยแยก genomic DNA จากเซลล์ทารกในน้ำคร่ำ จากนั้นทำ PCR แล้วตรวจด้วยวิธี restriction enzyme analysis พบว่า thanatophoric dysplasia type I มีการกลายพันธุ์ของ FGFR3 ที่ nucleotide ตำแหน่งที่ 742 โดยมี cystine แทนที่ tyrosine<sup>(16)</sup>

### 6.1.2 Achondrogenesis

เป็นภาวะ lethal skeletal dysplasia ที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 โดยพบได้ประมาณ 1:40,000 การคลอดแบ่งเป็น 2 ชนิด<sup>(3)</sup>

1. Achondrogenesis type I (Parenti-Fraccaro) พบได้ร้อยละ 20 มีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ลักษณะที่พบไม่มี ossification ของ กะโหลกและกระดูกสันหลังทั้งหมดหรือบางส่วน มีแขนขาสั้นมากและมีกระดูกซี่โครงหักหลายแห่ง

2. Achondrogenesis type II (Langer-Saldino) พบได้ร้อยละ 80 เป็น sporadic case ลักษณะมี การลดลงของ calcification ของกะโหลกและกระดูกสันหลังบ้างและไม่พบมีกระดูกซี่โครงหัก

โรคนี้เกิดจากการกลายพันธุ์ใน FGFR3 เช่นเดียวกับใน thanatophoric dysplasia แต่เกิดในตำแหน่งที่แตกต่างกัน

ลักษณะที่ตรวจพบด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในโรค Achondrogenesis

1. Micromelia
2. Lack of vertebral calcification
3. Macrocranium และพบการลดลงของ calcification ของกะโหลกศีรษะในระดับต่าง ๆ กัน
4. อาจพบลักษณะคล้ายทารกบวมน้ำ (Hydrops fetalis) แต่แท้จริงแล้วไม่ใช่การบวมน้ำโดยตรง แต่เกิดจากการหย่อนเกินของเนื้อเยื่อ (soft tissue redundancy) จากการมีโครมกระดูกที่จำกัด

### 6.1.3. Osteogenesis Imperfecta

เป็นภาวะ skeletal dysplasia ที่พบบ่อยเช่นกัน เกิดจากความผิดปกติในการสร้าง collagen type I เนื่องจากความผิดปกติในการสร้าง collagen type I เนื่องจากความผิดปกติในการสร้าง collagen type I เนื่องจากความผิดปกติในการสร้าง collagen type I แบ่งเป็น 4 ประเภท<sup>(3)</sup> ประเภทที่เป็น lethal form คือประเภทที่ 2 และ 3

1. Osteogenesis Imperfecta type I มีลักษณะกระดูกเปราะหักง่ายแต่ความยาวกระดูกยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตาขาวมีสีฟ้า มีลักษณะการถ่ายทอดโรคแบบ autosomal dominant

2. Osteogenesis Imperfecta type II ชนิดนี้พบบ่อยจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงก่อนคลอดเนื่องจากมีอาการรุนแรงกว่าชนิดอื่น ทารกที่เป็นจะถึงแก่ชีวิตทุกรายพบมีกระดูกเปราะมาก พบการหักของกระดูกตั้งแต่ในครรภ์ มีแขนขาสั้นมาก ทรวงอกสั้นแต่ไม่แคบ มีลักษณะการถ่ายทอดโรคแบบ autosomal recessive

Osteogenesis imperfecta type II แบ่งเป็น 3 ชนิดย่อย ได้แก่ II a, II b, II c

3. Osteogenesis Imperfecta type III มีตาขาวสีฟ้า และพบว่ามีการหักในช่วงคลอด มีลักษณะการถ่ายทอดโรคแบบ autosomal recessive หรือ autosomal dominant

4. Osteogenesis Imperfecta type IV เป็นชนิดที่มีความรุนแรงน้อยที่สุด เมื่อแรกเกิดตาขาวมีสีฟ้าแต่จะขาวขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป การพยากรณ์โรคค่อนข้างดี

การวินิจฉัย osteogenesis imperfecta ก่อนการคลอดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงสามารถทำได้ในไตรมาสที่สอง ซึ่งมักตรวจพบในชนิดที่ 2 ซึ่งมีความรุนแรงของโรคมากที่สุด โดยการตรวจพบกระดูกหัก, ลักษณะศีรษะที่เปลี่ยนรูปเมื่อถูกกดด้วยหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง, ลักษณะความทึบของกระดูกที่ต่ำกว่าปกติ, ลักษณะทรวงอกที่ผิดปกติและกระดูกซี่โครงมีลักษณะคล้ายลูกปัด (beaded appearance) เนื่องจากมีการหักของกระดูกซี่โครงหลายที่<sup>(9,17)</sup>

ใน osteogenesis imperfecta type II a มีผู้รายงานลักษณะเฉพาะ 3 อย่าง (Triad) จากการตรวจด้วย



คลื่นเสียงความถี่สูง ได้แก่ แขนขาสั้น กระดูกหักหลายที่ และความทึบของกระดูกลดลง โดยที่ชนิด II b พบเพียงการสั้นของกระดูก femur โดยมีความทึบของกระดูกค่อนข้างปกติ และการหักของกระดูกพบเป็นบางแห่งเท่านั้น<sup>(18)</sup>

**6.1.4. โรคอื่นๆในกลุ่ม lethal skeletal dysplasia** ซึ่งพบได้ยาก เช่น camptomelic (บางที่เขียน campomelic) dysplasia ซึ่งมีลักษณะเฉพาะ ได้แก่ การมีกระดูก tibia และ femur ที่สั้นและโค้งมาทางด้านหน้า (ventrally bowed), กระดูก fibula หายไปหรือฝ่อลีบ, กระดูก scapula ที่เจริญไม่เต็มที่ และมี clubfeet ร่วมกับ Hypophosphatasia congenita เกิดจากการขาดเอนไซม์ alkaline phosphatase ตรวจพบแขนขาสั้นมาก เส้นรอบวงทรวงอกแคบโดยที่ความยาวของทรวงอกและลำตัวยังปกติ ความทึบของกระดูกลดลง short-rib polydactyly dysplasia มีแขนขาสั้นมาก มีลักษณะพิเศษคือมีกระดูกซี่โครงสั้นมาก และเส้นรอบวงทรวงอกแคบ และพบนิ้วเกิน<sup>(9)</sup>

#### 6.2 Non-lethal skeletal dysplasia

คือ โรคในกลุ่ม skeletal dysplasia ซึ่งทารกที่เป็นโรคยังสามารถมีชีวิตรอดได้ โรคในกลุ่มนี้ได้แก่ Achondroplasia, osteogenesis imperfecta type 1,4

##### 6.2.1. Achondroplasia

เป็นโรคในกลุ่ม Non-lethal skeletal dysplasia ที่พบบ่อยที่สุด มีลักษณะการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant และพบความเสี่ยงมากขึ้นในทารกที่มีบิดาอายุมากกว่า 35 ปี<sup>(19)</sup> ลักษณะที่พบมี แขนขาสั้นชนิด rhizomelia แขนขาโค้ง (limb bowing) หลังแอ่น (lordotic spine) ศีรษะโต จมูกแบน (saddle nose) หน้าผากโหนก (frontal bossing)

โรคนี้เกิดจากการกลายพันธุ์ใน FGFR3 เช่นกัน โดยพบเกิดขึ้นบนแขนสั้นของ chromosome ที่ 4<sup>(19)</sup> มีรายงานที่น่าสนใจคือมีผู้ทำการทดลองในหนูโดยทำให้เกิด point mutation ขึ้นที่ nucleotide ตำแหน่งที่ 644 โดยให้ lysine แทน glutamine

พบว่าในรายที่มีการกลายพันธุ์ของ FGFR3 ที่เป็น homozygous นั้น ลูกหนูจะมีพัฒนาการของกระดูกที่ผิดปกติ

ผิดปกติอย่างรุนแรงคล้ายกับภาวะ achondroplasia เกิดในมนุษย์<sup>(20)</sup> กล่าวคือ มี reduced growth plate proliferation, shortening of long bones และ macrocephaly

ปัญหาการให้การวินิจฉัยโรค achondroplasia ก่อนคลอดด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง คือความยาวของ long bones ของทารกที่เป็นโรคอาจไม่ผิดปกติอย่างชัดเจนจนกระทั่งถึงไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์ ดังนั้นส่วนใหญ่จึงมักไม่สามารถให้การวินิจฉัยในระยะที่สามารถทำให้สิ้นสุดการตั้งครรภ์ได้

มีรายงานการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในระหว่างตั้งครรภ์ในทารกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น achondroplasia ภายหลังคลอดจำนวน 37 ราย สามารถบอกได้เพียงว่ามีความผิดปกติร้อยละ 57 แต่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่จำเพาะได้ และมีการวินิจฉัยผิดเป็นกลุ่ม lethal skeletal dysplasia ถึงร้อยละ 25<sup>(21)</sup>

**6.2.2. Osteogenesis imperfecta type 1,4** ดังรายละเอียดที่กล่าวไว้ข้างต้น

**6.2.3. โรคอื่นๆในกลุ่ม non-lethal skeletal dysplasia** ซึ่งพบได้ยาก ได้แก่ Diastrophic dysplasia ซึ่งพบแขนขาสั้นแบบ rhizomelia และมีลักษณะที่จำเพาะคือมีการผิดปกติของแขนขาและกระดูกสันหลัง (diastrophic หมายถึง twisted หรือ distorted), ข้อเคลื่อน, ข้อยึด, นิ้วหัวแม่มือมีลักษณะที่เรียกว่า " hitchhiker thumb"

## 7. สรุป

การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นวิธีที่ดีในการให้การวินิจฉัยก่อนคลอดในภาวะ skeletal dysplasia ซึ่งสามารถตรวจพบความผิดปกติได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 14 สัปดาห์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะ lethal skeletal dysplasia ซึ่งมีรายงานว่าสามารถให้การวินิจฉัยก่อนคลอดได้ถูกต้องถึงร้อยละ 96

แต่กระนั้นการให้การวินิจฉัยอย่างจำเพาะถึงชื่อโรคในระยะก่อนคลอดด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงอย่างเดียวนั้นยังทำได้ค่อนข้างยาก โดยพบว่ามีความถูกต้องประมาณร้อยละ 30 - 50<sup>(5-7)</sup> ดังนั้นการตรวจร่างกายทารกหลังคลอด การถ่ายภาพรังสีโครงกระดูกทารก และ

การตรวจศพ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการที่จะทำได้ การวินิจฉัยโรคที่จำเพาะ เพื่อประโยชน์ในการที่จะให้คำปรึกษาและการวางแผนการดูแลรักษาที่เหมาะสมในการตั้งครรรภ์ครั้งต่อไป

### อ้างอิง

1. Maymon E, Nores J, Romero R. Fetal skeletal anomalies. In: Reece EA, Hobbins JC, eds. *Medicine of the Fetus and Mother*, 2nd ed. Philadelphia:Lippincott-Raven, 1999:601 - 42
2. The developing human. In: Moore KL, Persaud TVN, eds. *Clinically - Oriented Embryology*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia:W.B.Saunders, 1993: 354 - 68
3. Rosenberg A. Bones, joints and soft tissue tumors. In: Coltran RS, Kumar V, Collins T, eds. *Robbins :Pathology Basis of Disease*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia:W.B.Saunders, 1998:1215 - 61
4. Romero R, Athanassiadis AP, Jeanty P. Fetal skeletal anomalies. *Radiol Clin North Am* 1989 Jan; 28(1): 75 - 99
5. Ramus RM, Martin LB, Twickler DM. Ultrasonographic prediction of fetal outcome in suspected skeletal dysplasias with use of the femur length-to-abdominal circumference ratio. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Nov; 179(5): 1348 - 52
6. Gaffney G, Manning N, Boyd PA, Rai V, Gould S, Chamberlain P. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias a report of the diagnostic and prognostic accuracy in 35 cases. *Prenat Diagn* 1998 Apr ; 18(4): 357- 62
7. Tretter AE, Saunders RC, Meyers CM, Dungan JS, Grumbach K, Sun CC, Cambell AB, Wulfsberg EA. Antenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Am J Med Genet* 1998 Feb 17; 75(5): 518 - 22
8. Sharony R, Browne C, Lachman RS, Rimoin DL. Prenatal diagnosis of the skeletal dysplasias. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Sep; 169(3): 668 - 75
9. Glance P, Chitayat D, Azouz EM. The fetal musculoskeletal system. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, eds. *Diagnostic Ultrasound* 2<sup>nd</sup> ed. St.Louis : Mosby - Year Book; 1997: 1201 - 32
10. Boonchai U, Charoenvidhya D. Ultrasonographic diagnosis of congenital malformation - part II. *Perinatology* 1999; 1(4): 201 - 6
11. Rahemtullah A, McGillivray B, Wilson RD. Suspected skeletal dysplasia: femur length to abdominal circumference ratio can be used in ultrasonographic prediction of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Oct; 177(4): 864 - 9
12. Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D, Kitoh H, Lachman RS, Wasmuth JJ, Thompson LM, Rimoin DL. Molecular, radiologic and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet.* 1998 Jul; 78(3): 274 - 81
13. Baker KM, Olson DS, Harding CO, Pauli RM. Long-term survival in typical thanatophoric dysplasia type 1. *Am J Med Genet* 1997 Jun 27; 70(4): 427 - 36
14. Weber M, Johannisson T, Thomsen M, Rehder H, Niethard FU. Thanatophoric dysplasia type I: New radiologic, morphologic, and histologic aspects toward the exact definition of the disorder. *J Pediatr Orthop B* 1998 Jan; 7(1): 1 - 9
15. Weber M, Johannisson R, Carstens C, Pauschert R, Niethard FU. Thanatophoric dysplasia

- typell: new entity ?. *J Pediatr Orthop B* 1998 Jan; 7(1):10 - 22
16. Sawai H, Komori S, Ida A, Henmi T, Bessho T, Koyama K. Prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia by mutational analysis of the fibroblast growth factor receptor 3 gene and a proposed correction of previously published PCR results. *Prenat Diagn* 1999 Jan;19(1): 21 - 4
17. Berge LN, Marton V, Tranebjaerg L, Kearnet MS, Kiserud T, Oian P. Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995 Apr; 74(4): 321 - 3
18. Tongsong T, Wanapirak C, Siriangukul S. Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta type II. *Int J Gynaecol Obstet* 1998 Apr; 61(1): 33 - 8
19. Orioli M, Castilla EE, Scarano G, Nartroiacovo P. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1995 Nov 6; 59(2): 209 - 17
20. Li C, Chen L, Iwata T, Kitagawa M, Fu XY, Deng CX. A Lys 644 Glu substitution in fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) causes dwarfism in mice by activation of STATs and ink4 cell cycle. *Human Mol Genet* 1999 Jan; 8(1): 35 - 44
21. Modaff P, Horton VK, Pauli RM. Errors in the prenatal diagnosis of children with achodroplasia. *Prenat Diagn* 1996 Jun; 16(6): 525 - 30