

Skeletal disorders

แพทย์หญิงอัจฉรา รัชชธีรธรรม

นายแพทย์จักรกฤษณ์ เอื้อสุนทรวัฒนา

รศ.นพ.ธัญชัย สุระ

หน่วยเวชพันธุศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

ความคิดปกติของโครงสร้างกระดูกนั้น จัดเป็นโรคกลุ่มใหญ่ที่มีสาเหตุของความผิดปกติมากมายหลายชนิด ปัจจุบันสามารถจำแนกความผิดปกติดังกล่าวได้มากกว่า 100 ประเภท ทำให้การวินิจฉัยทางคลินิกที่ชัดเจนเป็นไปได้ยากลำบากขึ้น อย่างไรก็ตามการสืบค้นให้ได้มาซึ่งการวินิจฉัยที่ถูกต้องนั้นมีความสำคัญอย่างมากในการที่จะช่วยคาดการณ์การเจริญเติบโต ข้อแทรกซ้อน ความสูงของผู้ป่วย การคำนวณความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นซ้ำในครอบครัว การให้คำปรึกษาในกรณีต้องการมีบุตร ตลอดจนการช่วยเหลือดูแลตัวผู้ป่วยเองได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

เมื่อมีผู้ป่วยมาพบแพทย์และสงสัยว่าจะมีโครงสร้างของกระดูกผิดปกติ การซักประวัติ ตรวจร่างกายอย่างละเอียดและภาพถ่ายรังสี มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการที่จะได้มาซึ่งการวินิจฉัยโรค แม้ว่าการตรวจสอบทางชีวเคมี (biochemical test) และ อนุพันธุศาสตร์ (molecular test) จะใช้ในการยืนยันการวินิจฉัย แต่ก็มีข้อจำกัดที่ไม่สามารถทำการตรวจได้ทุกที่ ในทางปฏิบัตินั้นข้อมูลจากลักษณะทางคลินิกและภาพถ่ายรังสี มักจะเพียงพอที่จะช่วยชี้แนะในการให้การวินิจฉัยแยกโรคได้ ส่วนการตรวจเพิ่มเติมทางอนุพันธุศาสตร์ (molecular test) นั้นจะช่วยกรณีที่ไม่แน่ใจหรือใช้เพื่อเป็นการยืนยันการวินิจฉัยเท่านั้น

Clinical manifestation

History:

ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยปัญหาโครงสร้างกระดูกผิดปกติมักมาด้วย 2 ปัญหา คือ สูงเกินไป หรือ เตี้ยเกินไป โดยทั่วไปแนวทางการดูแลของทั้ง 2 ปัญหานี้แยกออกจากกันค่อนข้างชัดเจนซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป ก่อนอื่นเราต้องทำความเข้าใจถึงความปกติเสียก่อนเพื่อให้สามารถแยกความผิดปกติออกไปได้ นั่นคือความคิดปกติของส่วนสูง (เตี้ยไป หรือ สูงไป) จะหมายถึงมีส่วนสูงแตกต่างไปจาก 2 SD (Standard Deviation) ของคนปกติในเพศเดียวกันและอายุเทียบเท่ากัน ซึ่งอาจจะคาดการณ์ความสูงที่ควรจะเป็นในเด็กจากความสูงของพ่อและแม่ได้ดังนี้

Boys: father's height + (mother's height + 13)] / 2 (+/- 7.5cm)

Girls: (father's height - 13) + mother's height / 2 (+/- 6cm)

สำหรับสาเหตุที่ทำให้ตัวเตี้ยหรือตัวสูงนั้น สามารถแบ่งออกได้ตามตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 แสดงสาเหตุของตัวเตี้ยที่พบบ่อย

I. PROPORTIONATE

1. VARIATIONS OF NORMAL
 - Constitutional delay
 - Familial short stature
2. CHRONIC DISEASE e.g. Renal tubular acidosis (RTA), thalassemia
3. MALNUTRITION
4. INTRA-UTERINE GROWTH RETARDATION
5. ENDOCRINE DISORDERS:
 - *Growth hormone deficiency*
 1. Congenital malformations of hypothalamus and pituitary gland
 2. Genetically determined disturbances
 3. Tumours
 4. Chronic inflammation
 5. Idiopathic
 6. Following radiotherapy and chemotherapy for neoplastic disease
 - *Hypothyroidism*
 - *Glucocorticoid excess* : endogenous or exogenous
 - *Diabetes mellitus under poor control*
 - *Diabetes insipidus – untreated*
 - *Hypophosphatemic Vit-D- resistant rickets*

II. DISPROPORTIONATE

1. SKELETAL DYSPLASIA
 - Osteogenesis imperfecta
 - Osteochondroplasias
 - Achondroplasia
 - Pseudoachondroplasia
2. LYSOSOMAL STORAGE DISEASES
 - Mucopolysaccharidoses
 - Mucopolipidoses
3. SYNDROMES OF SHORT STATURE
 - Turner Syndrome
 - Noonan Syndrome
 - Trisomy 13,18,21
 - Prader-Willi Syndrome
 - Autosomal abnormalities

From: R de Lacy, An approach to short stature, web.uct.ac.za/depts/ich/

ตัวอย่างผู้ป่วย Short stature



Turner syndrome: short stature



Turner syndrome with Madelung's deformity:
congenital subluxation or dislocation of the ulna's lower end



Achondroplasia: disproportionate short stature



Prader- Willi syndrome

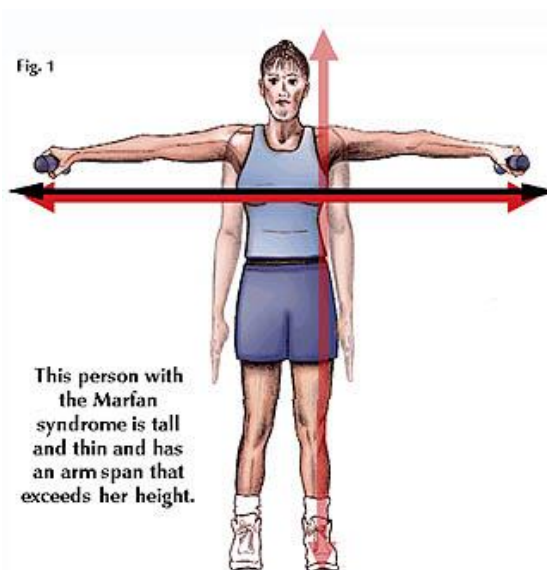
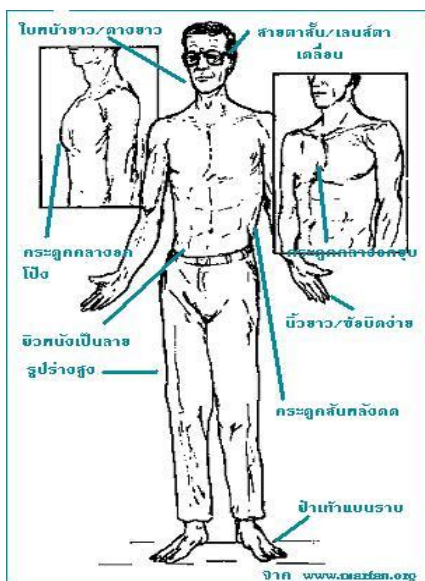
ตารางที่ 2 แสดงสาเหตุของตัวสูงที่พบบ่อย*

- 1 Familial tall stature
- 2 Syndromes associated with tall stature:
 - chromosomal defects
 - Klinefelter's syndrome
 - XXX,Y,YYY syndromes
 - overgrowth syndromes
 - Sotos' syndrome
 - Weaver's syndrome
 - Marshall-Smith syndrome
 - Beckwith-Wiedemann syndrome, hyperinsulinism
 - Marfan's syndrome
 - MEN 2B
 - ACTH resistance
 - Homocysteinuria
- 3 Tall stature of endocrine origin:
 - GH secreting pituitary tumour
 - precocious puberty
 - hyperthyroidism
- 4 Simple obesity

Abbreviations: ACTH, adrenocorticotrophic hormone; GH, growth hormone; MEN, multiple endocrine neoplasia.

*From: www.blackwellpublishing.com/content/BPL/Images/Content_store/Sample_chapter/9781405122337/Raine_Ch04

ตัวอย่างผู้ป่วย Tall stature



ลักษณะภายนอกที่พบใน Marfan syndrome

ลักษณะอื่นๆ ที่ตรวจพบได้ใน Marfan syndrome



Thumb sign



wrist sign



joint hypermobility



pectus excavatum



pectus carinatum

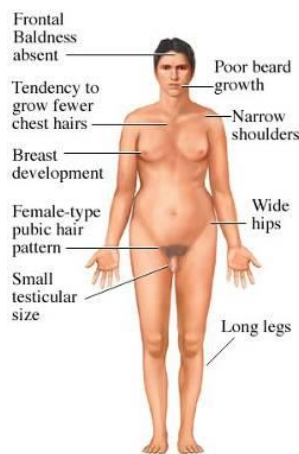


pes planus

ตารางที่ 3 สรุปลักษณะที่ตรวจพบใน Marfan syndrome*

- Autosomal dominant
- Fibrillin gene defect
- One in 10 000 births
- Arm span 8 cm > height / Arm span:Height > 1.06
- Arachnodactyly
- Skeletal features
 - kyphoscoliosis
 - joint laxity
 - pectus excavatum
 - pes planus
- High arched palate
- Aortic dilatation, aortic, mitral valve anomalies
- Myopia, lens dislocation

*From: www.blackwellpublishing.com/content/BPL/Images/Content_store/Sample_chapter/9781405122337/Raine_Ch04



Klinefelter's syndrome

ตารางที่ 4 สรุปสิ่งที่ควรประเมินผู้ป่วยที่สงสัยมีภาวะ skeletal disorders*

Height, weight, height velocity
Heights of parents, siblings
Birth weight, length, head circumference
History of previous growth, past medical history
Intellectual development
Systematic inquiry
Examination for dysmorphic features
Systematic examination
Pubertal development staging with measurement of testicular volume
Bone age and final height prediction

*From: www.blackwellpublishing.com/content/BPL/Images/Content_store/Sample_chapter/9781405122337/Raine_Ch04

ข้อมูลจากประวัติผู้ป่วยมีความสำคัญมาก แพทย์ควรซักประวัติตั้งแต่ความยาวของทารกแรกคลอด ทั้งนี้เนื่องจากโรคของความผิดปกติของโครงสร้างของกระดูกทางพันธุกรรมบางโรค เช่น achondroplasia ผู้ป่วยจะตัวสั้นตั้งแต่แรกคลอด ในขณะที่ pseudoachondroplasia จะมีความยาวของทารกแรกคลอดปกติแต่จะมีความผิดปกติของความสูง (linear growth) ซึ่งจะตรวจพบในภายหลัง นอกจากนี้ในโรคของความผิดปกติโครงสร้างกระดูกบางโรคสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดา ดังนั้นควรถามถึงประวัติการทำ ultrasound ระหว่างการตั้งครรภ์ด้วย โดยพิจารณาจากขนาดของทารกเมื่อเปรียบเทียบกับอายุครรภ์มารดา

ประวัติของสมาชิกในครอบครัวที่มีความผิดปกติคล้าย ๆ กันก็มีความสำคัญในการให้การวินิจฉัยแยกโรคและช่วยบอกถึงลักษณะของการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (mode of inheritance) นอกจากนี้ควรสอบถามถึงส่วนสูงของบุคคลอื่น ๆ ในครอบครัวด้วยเพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะของ familial short stature

Key words ในการซักประวัติผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมุ่งเน้นไปในส่วนกระดูกที่มีความผิดปกติ เช่น อาการปวดข้อ หลังคด ข้อหลุดบ่อย ๆ (multiple congenital joint dislocation in atelosteogenesis Type III¹) เอ็นกล้ามเนื้อยึดออกง่าย นอกจากนี้ systemic review ควรครอบคลุมบางภาวะที่อาจพบร่วมกับ skeletal disorders เช่น abnormal hair and susceptibility to infection ใน cartilage-hair hypoplasia (McKusick metaphyseal dysplasia^{2,3}) ข้อพึงระวังในการซักประวัติผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ พ่อแม่หรือบุคคลในครอบครัวคนอื่น ๆ มักมองข้ามความผิดปกติอื่นที่นอกจากปัญหาด้านกระดูกที่มาพบแพทย์ ทำให้แพทย์อาจต้องถามคำถามที่เฉพาะเจาะจงลงไปเลยเช่นตัวอย่างข้างต้น

Physical Examination:

ในการตรวจร่างกาย growth parameters เป็นข้อมูลสำคัญในการให้การวินิจฉัย ทั้งนี้เนื่องจากไม่เพียงแต่ข้อมูลด้านความสูงเท่านั้น แต่ยังรวมถึงน้ำหนักและเส้นรอบวงของศีรษะผู้ป่วยด้วย ความสัมพันธ์ของทั้ง 3 parameters นี้อาจบ่งบอกถึงโรคบางโรคได้เลย เช่น ใน achondroplasia เส้นรอบวงรอบศีรษะจะใหญ่กว่าปกติ ในขณะที่ความสูงจะน้อยกว่าปกติอย่างมาก นอกจากนี้ควรทำการวัด upper : lower segment เปรียบเทียบกับ arm

span : height เพื่อประเมินว่าส่วนไหนผิดปกติ (spine or limbs) หากความผิดปกติเกิดขึ้นที่ส่วนของกระดูกแขนขา (limb shortening) ก็จะจัดอยู่ในกลุ่มของ rhizomelic, mesomelic or acromelic ขึ้นกับว่า segment ไหนที่ผิดปกติ (ส่วนต้น กลาง ปลาย ตามลำดับ)

Skeletal disorders มีลักษณะเช่นเดียวกับโรคของความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่น ๆ ที่มักพบความผิดปกติของระบบอื่นด้วย เช่น ตรวจพบ congenital heart disease, polydactyly and dystrophic nails (Fig.1) ใน chondroectodermal dysplasia (Ellis-vanCreveld syndrome⁴) ตรวจพบลักษณะตัวสูงร่วมกับ สายตาสั้น, heart murmur, joint laxity, pes planus ใน Marfan syndrome (ตารางที่ 3)



Fig 1. A photograph of the hand of a 1-month-old child with Ellis-vanCreveld syndrome shows polydactyly and dystrophic nails.

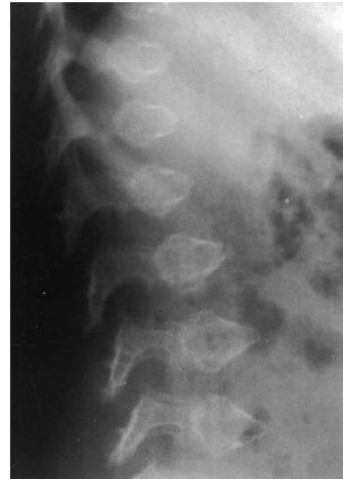


Fig 2. A radiograph of the lateral spine of a child with pseudoachondroplasia shows the platyspondyly with anterior beaking.

Sheila Unger, Clinical Orthopedics and related research, (401), 32-38

Imaging Studies:

การส่ง skeletal survey มีความจำเป็นในบางราย ทั้งนี้เพราะ normal findings ใน specific region มีส่วนสำคัญในการช่วยวินิจฉัยแยกโรค โดยความผิดปกติของกระดูกนั้นสามารถแบ่งออกตามส่วนที่ผิดปกติเป็น spondylo-, epiphyseal, metaphyseal and diaphyseal dysplasia เพื่อให้ง่ายต่อการ approach และช่วยในการจัดกลุ่มของสาเหตุของความผิดปกติ⁵ เช่น pseudoachondroplasia เป็นตัวอย่างของความผิดปกติในกลุ่มของ spondyloepimetaphyseal dysplasia ในเด็กที่ป่วยเป็นโรคนี้จะมีลักษณะของภาพถ่ายรังสีของกระดูกสันหลังที่จำเพาะลักษณะคล้ายปากนกที่ส่วนหน้าของ body of vertebra (anterior beaking) (Fig. 2), small irregular epiphyses and metaphyseal flaring (Fig. 3, 4) ซึ่งลักษณะของภาพถ่ายทาง x-ray ที่จำเพาะดังกล่าวเพียงพอต่อการให้การวินิจฉัย แต่การวินิจฉัยโรคนี้ในผู้ใหญ่จะยุ่งยากขึ้นเนื่องจาก epiphysis ปิดแล้วและ anterior beaking of vertebrae ถูกแทนที่ด้วย nonspecific platyspondyly จึงต้องอาศัยข้อมูลอื่น ๆ ร่วมในการวินิจฉัยด้วย

โรคในกลุ่มของ skeletal dysplasia ที่พบบ่อยที่สุด คือ achondroplasia ซึ่งการวินิจฉัยส่วนใหญ่ได้จากทาง clinical ได้แก่ ลักษณะของ short limbs, increased head circumference และ midface hypoplasia ร่วมกับลักษณะเฉพาะทางภาพถ่าย x-ray เช่น narrowing of the interpedicular distance from L1-L5⁶ (Fig. 5)



Fig 3. A radiograph of the hand of a child with pseudoachondroplasia shows the typical brachydactyly and the small irregularly etched carpal bones.



Fig 4. An anteroposterior radiograph of the knee of a child with pseudoachondroplasia shows metaphyseal flaring and small irregular epiphyses.



Fig 5. An anteroposterior radiograph of the lumbar spine of a child with achondroplasia is shown. The characteristic narrowing of the interpediculate distance from L1 to L5 (widening is the normal pattern) can be seen. The small rounded iliac wings and narrow sacrosciatic notches also typical of achondroplasia can be seen.

Sheila Unger, Clinical Orthopedics and related research, (401), 32–38

Investigation & Molecular diagnosis:

เนื่องจากข้อจำกัดในการตรวจทาง molecular lab ที่ไม่สามารถตรวจได้ทุกที่ โดยทั่วไปการวินิจฉัยโรคในกลุ่มของ skeletal disorders นี้จึงมักเป็น clinical diagnosis การตรวจหาชิ้นที่ผิดปกติมักจะใช้กรณีที่ไม่แน่ใจในการวินิจฉัยแยกโรคและต้องการ molecular diagnosis เป็นการยืนยันการวินิจฉัย อย่างไรก็ตามชิ้นที่ผิดปกติในโรคกลุ่มนี้มักมีความหลากหลายและยังมีอีกหลายโรคที่ข้อมูลปัจจุบันยังไม่ทราบในรายละเอียดของชิ้น การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการสามารถกล่าวโดยสรุปตามตารางที่ 5

ตารางที่ 5 สรุปการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานในผู้ป่วยที่สงสัยมีภาวะ skeletal disorders*

Karyotype**
T4, TSH
IGF-I
Bone age and final height prediction

Abbreviations: IGF-I, insulin-like growth factor; T4, thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone.

*From: www.blackwellpublishing.com/content/BPL/Images/Content_store/Sample_chapter/9781405122337/Raine_Ch04

** Karyotype-การตรวจดูจำนวนและขนาดของโครโมโซม (คนปกติเป็น 22+xx or 22+xy)

กล่าวโดยสรุป ในฐานะแพทย์ทั่วไปหากพบผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะของ skeletal disorders อันดับแรกควรเริ่มต้นด้วยการซักประวัติโดยละเอียดตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดา ร่วมกับการตรวจร่างกายและส่งตรวจภาพถ่ายทางรังสี จะพอให้การวินิจฉัยแยกโรคได้ส่วนหนึ่ง แต่เมื่อใดก็ตามพบความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับหลายระบบ

หรือมีรูปร่างหน้าตาที่ผิดปกติ (dysmorphic features) ดังสรุปไว้ในตารางที่ 6 ควรส่งตัวผู้ป่วยไปปรึกษาแพทย์เฉพาะทางเพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสม เนื่องจากในกลุ่มของโรคนี้บางโรคหากไม่ได้รับการดูแลที่ถูกต้องอาจมีผลต่อสุขภาพผู้ป่วยในระยะยาว เช่น ในกรณีของ Marfan syndrome ควรได้รับการตรวจทาง cardiovascular อย่างต่อเนื่องเพราะอาจเป็นสาเหตุให้เกิดการเสียชีวิตอย่างเฉียบพลันได้ หากมีปัญหาของ aortic root dilatation with or without dissection

ตารางที่ 6 สรุปลักษณะผู้ป่วยที่ควรส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง*

1. Dysmorphic syndromes associated with short or tall stature
2. Short or tall stature associated with abnormal GH secretion
3. Difficult cases of short or tall stature associated with endocrine disorders or precocious puberty

*From:www.blackwellpublishing.com/content/BPL/Images/Content_store/Sample_chapter/9781405122337/Raine_Ch04

Case study

Case 1 ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 17 ปี มารดาพาปรึกษาเรื่องตัวเตี้ย แพทย์ผู้ดูแลซักประวัติเพิ่มเติมได้ว่าเป็นบุตรคนแรกของครอบครัว ระหว่างมารดาตั้งครรภ์ไม่มีอาการผิดปกติ คลอดกับหมอต้าแยแถวบ้าน น้ำหนักแรกคลอด 2800 กรัม ลำตัวยาว 48 ซม. พัฒนาการค่อนข้างช้ากว่าเด็กทั่วไป เริ่มชันคอเมื่ออายุ 4 เดือน เดินได้เมื่ออายุ 2 ปี เริ่มพูดเมื่ออายุ 3 1/2 ปี การเรียนค่อนข้างช้า เรียนซ้ำชั้นเกือบทุกปี จนจบชั้น ป.6 มารดาให้ออกมาช่วยขายที่บ้าน menarche 14 ปี (regular cycle) ตรวจร่างกาย พบ height 150 cm., triangular –shaped face, webbed neck, shield chest, wide carrying angle, shortening of 4th MCP joint both hands, shortening of 4th MTP joint both feet (ดังภาพ) จาก clinical finding สามารถให้ provisional diagnosis เป็น Noonan’s syndrome อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยรายนี้ได้ส่งตรวจ echocardiogram และ ultrasound KUB ร่วมด้วย เพื่อหา associated anomalies อื่น เช่น pulmonary stenosis, kidney anomalies

ภาพแสดงผู้ป่วย case study 1



ผู้ป่วยและมารดา



triangular-shaped face



webbed neck



low hair line



shortening of 4th MCP joints



shortening of 4th MTP joint



film both hands: shortening of 4th MCP bone



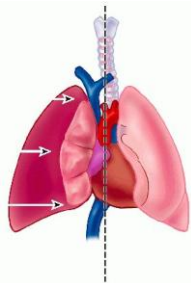
film both feet: shortening of 4th MTP bone

Case 2 ผู้ป่วยชายไทยอายุ 25 ปี นักศึกษามหาวิทยาลัย มาพบแพทย์ที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการเจ็บหน้าอกและเหนื่อยขึ้นมาอย่างฉับพลัน ตรวจร่างกายแรกเริ่ม RR 30/min, trachea-shift to the left, decreased breath sound Rt.lung ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่ามี Rt. Lung pneumothorax แพทย์ที่ ER ได้ทำการใส่ chest drain และ admit บน ward แพทย์ตรวจร่างกายเพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยมีลักษณะตัวสูง Ht 185 cm, dolichocephaly, high arch palate, upper:lower segment=0.85 (normal>0.86), arm span:height=1.07 (normal<1.05), wrist&thumb sign +ve, joint hypermobility +ve, pectus planus, striae atrophicae, pes planus R/O Marfan syndrome

ภาพแสดงผู้ป่วย case study 2



Chest x-ray: Rt. Pneumothorax



ภาพผู้ป่วย (สังเกตความสูงของผู้ป่วยเทียบกับมารดา)



high arch palate



increased joint hypermobility



striae atrophicae

ใน case นี้ แม้ว่าตรวจร่างกายทางระบบ cardiovascular จะไม่พบความผิดปกติ แต่เนื่องจากใน Marfan syndrome เกิดจากความผิดปกติของ FBN1 gene ส่งผลต่อความแข็งแรงของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันทั่วร่างกาย โดยเฉพาะ aortic root หากเกิด dilatation หรือ dissection ทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตนี้ได้ ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับคำแนะนำให้ตรวจ echocardiogram เพื่อวัดขนาดของ aortic root ร่วมกับหาความผิดปกติทาง CVS อื่น ๆ เช่น mitral valve prolapse ซึ่งมักพบร่วมกันได้บ่อย นอกจากนี้ยังส่งตรวจ CT chest เนื่องจากอาจพบ lung blebs ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิด spontaneous pneumothorax ได้

References

- ¹ Schultz C, Langer LO, Laxova R, Pauli RM: Atelosteogenesis type II: Long term survival, prenatal diagnosis, and evidence for dominant transmission. *Am J Med Genet* 83:28–42, 1999.
- ² Makitie O, Sulasillo T, de la Chapelle A, Kaitila I: Cartilage-hair hypoplasia. *J Med Genet* 32:39–43, 1995
- ³ Makitie O, Pukkala E, Kaitila I: Increased mortality in cartilage-hair hypoplasia. *Arch Dis Child* 84:65–67, 2001
- ⁴ Digilio MC, Marino B, Giannotti A, Dallapiccola B: Atrioventricular canal defect and postaxial polydactyly indicating phenotypic overlap of Ellis-van Creveld and Kaufman-McKusick syndromes. *Pediatr Cardiol* 18:74–75, 1997.
- ⁵ Rimoin DL, Lachman RS: Chondrodysplasias. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds). *Principles and Practice of Medical Genetics*. Vol 2. Ed 3. New York, Churchill Livingstone 2779–2815, 1997.
- ⁶ Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ: The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: The achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev* 21:23–29, 2000.