

การวินิจฉัยภาวะ Down Syndrome ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์

First Trimester Diagnosis of Down Syndrome



นายแพทย์สมเกียรติ บวรเสรีไท*
Somkiat Borwornsaripat

Down syndrome เป็นเด็กที่มีภาวะปัญญาอ่อน ซึ่งมีสาเหตุจากพันธุกรรมเป็นความผิดปกติของ autosomal chromosome ที่พบมากที่สุด คือ พบได้ประมาณ 1 ต่อ 1000 ของการเกิดมีชีวิต โดยร้อยละ 95 เกิดจากมีโครโมโซม คู่ที่ 21 เกินมา 1 ตัว ร้อยละ 3 เกิดจาก translocation และร้อยละ 2 เกิดจาก mosaicism อัตราการเกิดซ้ำในครรภ์ต่อไปเป็นร้อยละ 1 สำหรับ สตรีอายุน้อยกว่า 35 ปี และสำหรับสตรีที่มีอายุมากกว่า 35 ปี จะมีอัตราการเกิดซ้ำเท่ากับอัตราเสี่ยงในช่วงอายุนั้น ซึ่งเมื่ออายุมารดาเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ อัตราเสี่ยงของการเกิดโครโมโซมผิดปกติ ก็จะเพิ่มขึ้น

ในปัจจุบันการวินิจฉัยก่อนคลอด สำหรับโรคทางพันธุกรรม สามารถทำได้ทั้งไตรมาสแรก และไตรมาสสองของการตั้งครรภ์ ภาวะ Down syndrome ก็เช่นกัน โดยปกติสูติแพทย์มักจะแนะนำ การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดให้แก่มารดาที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป โดยการทำ standard amniocentesis (ซึ่งจะทำในช่วง 16-18 สัปดาห์) อย่างไรก็ตามการตรวจ

โครโมโซม โดยใช้อายุมารดาอย่างเดียวสามารถพบทารกที่มีโครโมโซมผิดปกติ เพียงร้อยละ 20-25 และยังมีข้อด้อยในเรื่อง ภาวะจิตใจของมารดา ถ้าทารกในครรภ์ผิดปกติและต้องการยุติการตั้งครรภ์

ในปัจจุบันนี้มีผู้เสนอวิธีการใหม่ ๆ ที่จะช่วยการวินิจฉัยภาวะโครโมโซมผิดปกติ ได้ในไตรมาสแรก นอกเหนือไปจากการใช้อายุมารดา และหัตถการที่ทำกันอยู่เดิมคือ aminocentesis และ chorionic villus sampling (CVS) แล้ว ดังนี้

NON INVASIVE AND MINIMALLY INVASIVE TECHNIQUES

1. Maternal serum screening แต่เดิมจะใช้ตรวจกรองในไตรมาสสองของการตั้งครรภ์ แต่ในปัจจุบันได้มีการนำมาใช้ในไตรมาสแรก มักทำเมื่ออายุครรภ์ 9-13 สัปดาห์

ก. Alpha-fetoprotein (AFP) AFP สร้างขึ้นที่ yolk sac ตับ และทางเดินอาหารของทารกสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 6 สัปดาห์ขึ้นไป ระดับของ AFP ในพลาสมาของทารกจะสูงสุด เมื่ออายุครรภ์ 13 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะลดลงจนกระทั่งคลอด AFP

* แพทย์ผู้ชำนาญการพิเศษสูติเวชกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา

จะผ่านทางบัสสาวะของทารกไปในน้ำคร่ำ

AFP ในกระแสเลือดมารดา สามารถตรวจพบได้ ตั้งแต่อายุครรภ์ 7 สัปดาห์ หลังจากนั้นระดับ MSAFP (Maternal serum Alpha fetoprotein) จะสูงขึ้นเรื่อย ๆ จนสูงสุด เมื่ออายุครรภ์ 28-32 สัปดาห์

ในปี พ.ศ. 2527 Merkatz และคณะเป็นกลุ่มแรกที่พบว่า MSAFP ในทารกกลุ่ม Down มีค่าต่ำกว่าการตั้งครรภ์ปกติ โดยมีค่าเฉลี่ย เท่ากับ 0.75 MoM ของการตั้งครรภ์ปกติ

การใช้ MSAFP ร่วมกับอัตราเสี่ยงตามอายุ มารดาในสตรีตั้งครรภ์อายุต่ำกว่า 35 ปี และแนะนำการทำ amniocentesis เมื่ออัตราเสี่ยงสูงกว่า 1 : 270 จะทำให้ตรวจพบทารก Down syndrome ได้ร้อยละ 25-33 ทั้งนี้ เมื่อรวมกับการทำ amniocentesis ในสตรีตั้งครรภ์ อายุ 35 ปี ขึ้นไปทุกราย จะทำให้ตรวจพบทารก Down syndrome ได้ร้อยละ 45-50

ข. Free β -hCG ระดับของ Free β -hCG จะสูงขึ้นในสตรีที่ทารกในครรภ์เป็น Down syndrome มีค่า Median เป็น 1.8 MoM ซึ่ง Free β -hCG นี้ เป็น Marker ที่ใช้ได้ดีสำหรับการตรวจหา Down syndrome ทั้งในไตรมาสแรกและไตรมาสที่ 2 นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ Free β -hCG จะต่ำลงใน trisomy 18 และความผิดปกติของโครโมโซมอื่น

ค. Unconjugated estriol (UE_3) มารดาที่มีทารก กลุ่ม Down จะพบว่ามีค่าเฉลี่ยของ UE_3 ในกระแสเลือดต่ำกว่าปกติประมาณร้อยละ 21 (คิดเป็น 0.79 MoM)

ง. Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) จะมีระดับต่ำลงอย่างชัดเจนในสตรีตั้งครรภ์ปกติ ซึ่งจะเป็นเฉพาะในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์เท่านั้น โดยมี detection rate ร้อยละ 42, false positive ร้อยละ 5 และพบว่าระดับของ serum PAPP-A จะลดลงในสตรีตั้งครรภ์ที่ทารกมีความผิดปกติของโครโมโซมอื่น ๆ ด้วย

จ. Dimeric inhibin A (IH-A) สร้างจากรก และ Corpus luteum ในสตรีตั้งครรภ์ที่ทารก เป็น Down syndrome จะมีค่า ของ serum IH-A สูง เป็น 2.06 MoM ซึ่งการเพิ่มขึ้น ของ serum IH-A นี้จะชัดเจนในปลายไตรมาสแรก การตรวจ IH-A มี detection rate สำหรับ Down syndrome ร้อยละ 75 ดังนั้นถ้าตรวจในไตรมาสที่ 2 จะได้ผลดีกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อใช้ร่วมกับ AFP, β -hCG และอายุมารดา

ฉ. Pregnancy-specific beta 1 -gly coprotein (SP1) หรือ Schwangerschafts protein ระดับของ maternal serum SP1 จะลดลงอย่างมากในสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น Down syndrome ขณะอายุครรภ์ 5-9 สัปดาห์ ค่า median เหลือเพียง 0.27 เท่าของ MoM แต่เมื่ออายุครรภ์ 10-12 สัปดาห์ จะมีระดับไม่แตกต่างจากสตรีตั้งครรภ์ปกติ

การใช้ Markers หลายชนิดรวมกัน จะทำให้ detection rate เพิ่มขึ้น นิยมใช้ 3 markers รวมกัน เพราะการใช้มากกว่านี้ สิ้นเปลืองทั้งเวลาและค่าใช้จ่ายที่นิยมมาก คือ MSAFP hCG และ UE_3

2. Fetal cells isolated from Maternal blood

ชนิดของเซลล์ทารกที่จะแยกจากเลือดของมารดามีหลายชนิด ได้แก่

ก. Trophoblast เป็นเซลล์ชนิดแรกที่พบ แต่ไม่เหมาะในการวินิจฉัยก่อนคลอดเพราะมีจำนวนน้อยในไตรมาสแรก และเมื่อเข้าสู่กระแสเลือดมารดาจะถูกจับอยู่ในปอดเหลือในเลือดเพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ syncytiotrophoblast บางส่วนมี chromosome complement ต่างจากทารก และอาจเป็น multinucleated หรือ Mosaic จึงไม่ค่อยนิยมนำใช้ในการวินิจฉัยก่อนคลอด

ข. Lymphocytes ใช้ได้ดีสำหรับการวินิจฉัยก่อนคลอด เพราะมี HLA antigen ซึ่งจะมี

ประโยชน์มาก ถ้าบิดาและมารดามี HLA ต่างกัน แต่มีข้อจำกัด คือทารกจะเริ่มสร้าง lymphocyte ในไตรมาสที่ 2 และมีชีวิตอยู่ในกระแสเลือดมารดา หลังจากตั้งครรภ์หลายปี ดังนั้น lymphocyte ที่ตรวจพบอาจมาจากการตั้งครรภ์ที่ผ่านมาแล้ว

ก. Nucleated erythrocytes ใช้ได้ดีที่สุดสำหรับการวินิจฉัยก่อนคลอดเพราะ

- พบน้อยมากในกระแสเลือดของคนปกติ ยกเว้นบางกรณีที่มี hematopoiesis เพิ่มขึ้น เช่น การตั้งครรภ์ แต่จะพบมากในทารกในครรภ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการตั้งครรภ์ระยะแรกที่มี hematopoiesis ส่วนใหญ่ yolk sac

- Nucleated erythrocytes มีหลาย antigen ทำให้สามารถแยกเซลล์จากเลือดมารดาได้มาก

- สร้าง Unique fetal hemoglobin chain เช่น Zeta และ hamma ซึ่งใช้เป็น Marker เพื่อ identify fetal cell

- มี life span สั้น จึงไม่คงอยู่ในกระแสเลือดมารดาในการตั้งครรภ์ครั้งต่อไป

ปัญหาที่อาจพบได้คือ ต้องใช้ Marker เพื่อแยก fetal nucleated erythrocyte จาก nucleated erythrocyte ของ cell มารดา

การทำ Cytogenetic analysis ของ fetal cell โดยการใช้ fluorescent in situ hybridization (FISH) techniques หลังจากแยก fetal cell จากกระแสเลือดมารดา ยังต้องการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อใช้ fetal cell ที่ดี และมากขึ้น และ marker ที่ใช้ได้ง่าย ปัจจุบันวิธีที่แยกเซลล์ได้ดีที่สุด ได้ fetal cell ที่มี Maximum purity เพียงร้อยละ 10 อาจใช้ immuno phenotyping ร่วมกับ FISH เพื่อช่วยการวิเคราะห์ทางพันธุกรรมให้ทำได้ดีขึ้น โดยใช้ fetal cell จำนวนน้อย

3. Ultrasound เนื่องจากเทคโนโลยีของ Ultrasound ดีขึ้นมาก และการใช้ transvaginal ultrasound

ทำให้สามารถทำ fetal anomaly screening ได้ในระยะปลายไตรมาสแรก พบว่าในอายุครรภ์ 12-13 สัปดาห์ หากใช้ Trans abdomen สามารถดูได้ผลถึงร้อยละ 72 ถ้าใช้ Trans vaginal ได้ผลร้อยละ 82 ถ้าใช้ 2 วิธีร่วมกันจะได้ผลถึงร้อยละ 95 ซึ่งทารกที่เป็น Down syndrome จะพบความผิดปกติหลายอย่างเช่น

- Nuchal fold ที่หนาผิดปกติ โดยเฉพาะหนาเกิน 5 มิลลิเมตร

- Actual femur length/Expected femur length ratio ในระยะอายุครรภ์ 15-21 สัปดาห์ ถ้าน้อยกว่า 0.91

- Biparietal diameter/Femur length ratio ถ้าค่ามากกว่า Mean+1.5 standard deviation

- นิ้วก้อยมีลักษณะผิดปกติ มี hypoplasia และโค้งงอเข้าใน (Clinodactyly)

- Congenital heart disease เช่น atrioventricular defect, VSD, ASD

- Duodenal atresia

- Cystic hygroma

- Omphalocele

- Hydrop fetalis

4. Urinary beta-core fragment

ในการตั้งครรภ์ปกติระดับของ urinary beta-core fragment จะลดลงตั้งแต่อายุครรภ์ 12-24 สัปดาห์ แต่ใน Down syndrome ระดับจะสูงกว่าครรภ์ปกติ โดยมีค่า Median เป็น 4.1 เท่าของค่า Median ในสตรีตั้งครรภ์ปกติ ถ้าระดับสูงกว่า 5.4 เท่าของค่า Median ในสตรีตั้งครรภ์ปกติ จะมี detection rate ร้อยละ 72 พบว่าการทำ single test จะได้ผลเท่ากับทำ triple test และการทำ serum combination test ชนิดอื่น

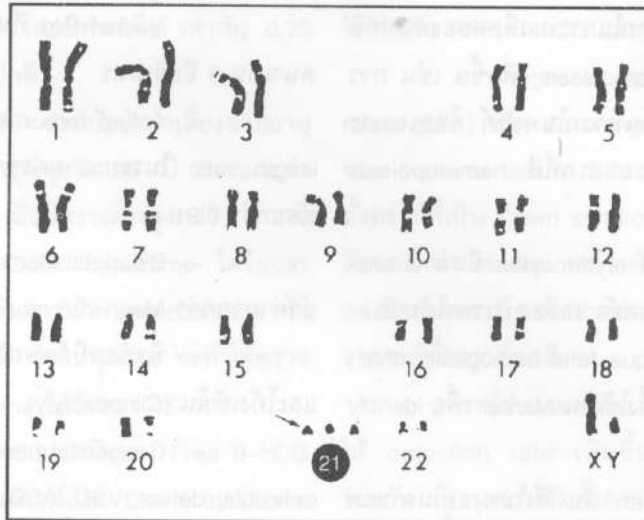
ข้อเสียคือ ต้องทำในปลายไตรมาสแรก หรือในไตรมาสที่ 2

5. Retrieved transcervical trophoblast cells (TCCs)

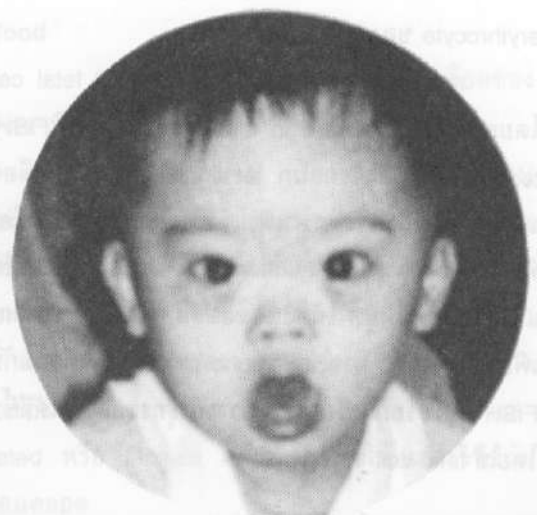
การทำ endocervical canal flushing ขณะตั้งครรภ์ 7-9 สัปดาห์จะพบ fetal DNA จาก Sample ที่ได้ถึงร้อยละ 44 ซึ่ง trophoblast ที่ได้เพียงพอต่อการทำ Polymerase Chain reaction (PCR) สำหรับ

การตรวจหาโครโมโซม Y หรือ การตรวจหา ความผิดปกติของ โครโมโซม ที่ถ่ายทอดมาจากบิดา

นอกจากนี้ สามารถใช้ TCCs เพื่อวินิจฉัย trisomy 21 โดยใช้ FISH technique และ semi-quantitative PCR analysis of superoxide dismutase-1



รูปที่ 1 Down Syndrome เป็นความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 21



รูปที่ 2 ลักษณะเด็ก Down Syndrome

INVASIVE TECHNIQUES

1. Chorionic villus sampling (CVS)

การทำ CVS เพิ่มขึ้นตั้งแต่ ค.ศ. 1980 โดยเริ่มต้นจาก transcervical CVS และในระยะหลังเป็น trans abdominal CVS ซึ่งมี pregnancy loss ร้อยละ 0.8-1 เนื้อเยื่อที่ได้สามารถนำมาตรวจทาง Cytogenetic โดยการทำให้ Culture หรือ FISH และ biochemistry

2. Amniocentesis

ก. Very early amniocentesis ทำเมื่ออายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 11 สัปดาห์ 6 วัน

ข. Early amniocentesis ทำเมื่ออายุครรภ์ 12 ถึง 13 สัปดาห์ 6 วัน

โดยปกติการทำ amniocentesis จะยากขึ้น และมีความเสี่ยงมากขึ้น เมื่อทำก่อนอายุครรภ์ 14 สัปดาห์ เนื่องจาก amnion และ Chorion ยังแยกจากชั้น decidua parietalis อัตรา fetal loss ร้อยละ 6.2-7.6 มีรายงานว่า talipes equinovarus และ amniotic fluid leakage เพิ่มขึ้น แต่อัตราการเกิด fetal respiratory disease และ congenital Hip dislocation ไม่เพิ่มขึ้น แต่ Cytogenetic failure จะเพิ่มขึ้น

3. Transabdominal thin gauge embryo-fetoscapy

โดยการใช้ fiberoptic ใส่เข้า amniotic cavity โดยผ่านเข็มเบอร์ 22 เพื่อตรวจดู anatomy ของทารกในครรภ์ และสามารถทำ Cordocentesis ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ได้

สรุป จะเห็นว่ามีการพัฒนาวิธีใหม่ ๆ ขึ้นมาเพื่อใช้ตรวจวินิจฉัยภาวะโครโมโซมที่ผิดปกติในทารกในครรภ์ ซึ่งแต่ละสถาบันอาจจะให้บริการได้ไม่เหมือนกัน ขึ้นกับความชำนาญของสูติแพทย์และความสามารถของห้องปฏิบัติการ ที่โรงพยาบาลของผู้เขียน สามารถให้บริการได้ในเรื่องของการทำ triple screening, การทำ ultrasound และการทำ standard amniocentesis ในเรื่องการทำ triple screening และการทำ ultrasound นั้น สามารถนำมาใช้ screen ในผู้ตั้งครรภ์ ที่อายุน้อย แต่มีความกังวลเรื่องทารกในครรภ์ อาจจะมี ความผิดปกติ ทางโครโมโซม ส่วนในสตรีที่ตั้งครรภ์ที่มีอายุมากหรือมีประวัติทารกผิดปกติ ควรที่จะทำ amniocentesis มากกว่า การ screen ด้วย biochemistry หรือ ultrasound อย่างเดียว



เอกสารอ้างอิง

- พ.อ.หญิง จุฑาหวดี วุฒิวงศ์. (2542, มิถุนายน). First trimester diagnosis of Down syndrome. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการ เรื่อง RECENT advance in OB-Gyn II ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า.
- เยื่อน ตันนรินทร์. (2540). การตรวจกรองทารกกลุ่มดาวน์ ก่อนคลอดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง ในเยื่อน ตันนรินทร์ (บรรณาธิการ). เวชศาสตร์ทารกในครรภ์ (หน้า 68-81) กรุงเทพมหานคร : โอ.เอส.พรีนติ้ง เฮาส์
- ศักดิ์นัน มะโนทัย, เยื่อน ตันนรินทร์. (2540). การตรวจกรองทารกที่มีโครโมโซมผิดปกติก่อนคลอด โดยวิธีการทางชีวเคมี ใน เยื่อน ตันนรินทร์ (บรรณาธิการ). เวชศาสตร์ทารกในครรภ์ (หน้า 104-115). กรุงเทพมหานคร : โอ.เอส.พรีนติ้ง เฮาส์
- มยุรี จิรวิญญู, เสาวคนธ์ อัจจิมากร. (2535). การเจาะน้ำคร่ำ ใน เสาวคนธ์ อัจจิมากร (บรรณาธิการ). การวินิจฉัยทารกในครรภ์ หัตถการและปฏิบัติการทางห้องทดลอง (หน้า 9-18). กรุงเทพมหานคร : บริษัท อักษรสัมพันธ จำกัด.
- เฉลิมศรี ชนันทเศรษฐ, เสาวคนธ์ อัจจิมากร. (2535). การเก็บเนื้อรก ใน เสาวคนธ์ อัจจิมากร (บรรณาธิการ). การวินิจฉัยทารกในครรภ์ หัตถการและปฏิบัติการทางห้องทดลอง (หน้า 19-30). กรุงเทพมหานคร : บริษัท อักษรสัมพันธ จำกัด
- อาภากรภิรมย์ เกตุปัญญา. (2535, ตุลาคม). Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการ เรื่อง การวินิจฉัยและรักษาทารกในครรภ์ ณ โรงพยาบาลรามธิบดี.
- อำนาจ มีเวที. (2535, ตุลาคม). Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการ เรื่อง การวินิจฉัยและรักษาทารกในครรภ์ ณ โรงพยาบาลรามธิบดี.
- Evans, M.I., Quigg, M.H. Koppitch III, F.C., Schulman, J.D. (1989). First trimester prenatal diagnosis. In M.I. Evans, J.C. Fletcher, A.O. Dixler, J.D. Schulman (eds.). **Fetal diagnosis and therapy** (pp 17-35). Philadelphia : J.B. Lippincott.
- Michiel Vanden Hof. (2535, ตุลาคม). Prenatal diagnosis techniques. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการ เรื่องการวินิจฉัยและรักษาทารกในครรภ์ ณ โรงพยาบาลรามธิบดี.

**คนฉลาดที่มีคุณธรรม
ที่จะทูลบ่ารุง**

**ย่อมไม่ละโอกาส
คนที่มิสดิปัญญาต่อยกว่า**

Men with intelligence and kind hearts
do not overlook opportunities
to help fellow men with lesser intelligence