

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก (inherited metabolic disorders)

บทนำ

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกนั้น มีผู้ประเมินไว้ว่ามีหลายร้อยโรคด้วยกัน และเป็นที่ยอมรับว่าอุบัติการณ์ของโรคกลุ่มนี้มักจะน้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการวินิจฉัยโรคทำได้ด้วยความยากลำบาก แพทย์ทั่วไปมักรู้จักค่อนข้างน้อย หรือให้การวินิจฉัยไม่ถูกต้อง ด้วยเหตุผลหลายประการ 1). การวินิจฉัยทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากแต่ละโรคพบได้น้อยคือ จัดเป็น rare disease ทำให้แพทย์ไม่ค่อยนึกถึงเมื่อพบผู้ป่วย จนอาการค่อนข้างมาก หรือเมื่อได้แยกโรคที่พบได้บ่อยออกไปแล้ว 2). การตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยเฉพาะการตรวจเลือดและปัสสาวะเบื้องต้น มักไม่ค่อยบอกโรคชัดเจน ยกเว้นส่งตรวจพิเศษบางอย่างเช่นการวิเคราะห์ plasma amino acid หรือ urine organic acid 3). ในทารกแรกเกิดซึ่งมีโอกาสพบโรคกลุ่มนี้ได้บ่อย มักจะมีการตอบสนองต่อ severe overwhelming illness อย่างมีขีดจำกัด หรือแสดงอาการอย่าง nonspecific เช่น poor feeding, lethargy เป็นต้น 4). กุมารแพทย์คิดถึงโรคกลุ่มนี้ในบางภาวะเท่านั้นเช่นภาวะปัญญาอ่อนหรือชักที่คุมได้ยากและมองข้ามอาการแสดงบางอย่างที่อาจเป็นเงื่อนไขสำคัญในการวินิจฉัยโรค

โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก ที่เรียกว่า inherited metabolic disorders หรือ inborn errors of metabolism (IBEM) เป็นโรคพันธุกรรมกลุ่มหนึ่งที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว ที่มีความผิดปกติของการเรียงลำดับของเบสหรือสาย DNA ก่อให้เกิดความผิดปกติของ enzymes, receptors, transport proteins, structural proteins, หรือส่วนประกอบอื่นของเซลล์แล้วส่งผลให้เกิดความผิดปกติของขบวนการย่อยสลาย (catabolism) หรือขบวนการสังเคราะห์ (anabolism) สารอาหาร การเปลี่ยนแปลงที่ระดับ DNA ของโรคกลุ่มนี้อาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่สร้าง enzyme หรือยีนที่สร้างสารควบคุมหรือส่งเสริมการทำงานของ enzyme เช่น cofactor การทำงานที่ผิดปกติของ enzyme จะทำให้เกิดการค้างของสารตั้งต้นและการขาดของผลิตภัณฑ์ส่งผลให้การทำงานของเซลล์ผิดปกติและเกิดอาการทางคลินิกขึ้น

อาการและอาการแสดงของโรคทางเมตาบอลิก สามารถเลียนแบบโรคในเด็กได้เกือบทุกโรค โดยทำให้เกิดอาการในระบบเดียวหรือหลายระบบก็ได้ อาการที่พบบ่อยจะเป็นอาการทางระบบประสาท, ทางเดินอาหารและหัวใจ ผู้ป่วยในกลุ่มโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก จะเริ่มมีอาการครั้งแรกเมื่ออายุใดก็ได้ แม้จะเป็นโรคเดียวกัน ทั้งนี้ขึ้นกับระดับ enzyme ที่เหลือและปัจจัยส่งเสริม ถ้าการกลายพันธุ์ (mutation) ทำให้ไม่เหลือ enzyme ที่ปกติเลย ผู้ป่วยอาจเกิดอาการเร็วภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังคลอด แต่ถ้าการกลายพันธุ์ทำให้ระดับ enzyme ลดลงแต่ยังมีอยู่บ้าง ผู้ป่วยอาจไม่แสดงอาการเลยจนกว่าจะมีปัจจัยมาส่งเสริม อาการและอาการแสดงทางคลินิกในผู้ป่วยพันธุกรรมเมตาบอลิก มีดังนี้

1. Acute metabolic illness ผู้ป่วยที่มีอาการป่วยเฉียบพลัน แพทย์ควรวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่ม IBEM ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกดังต่อไปนี้

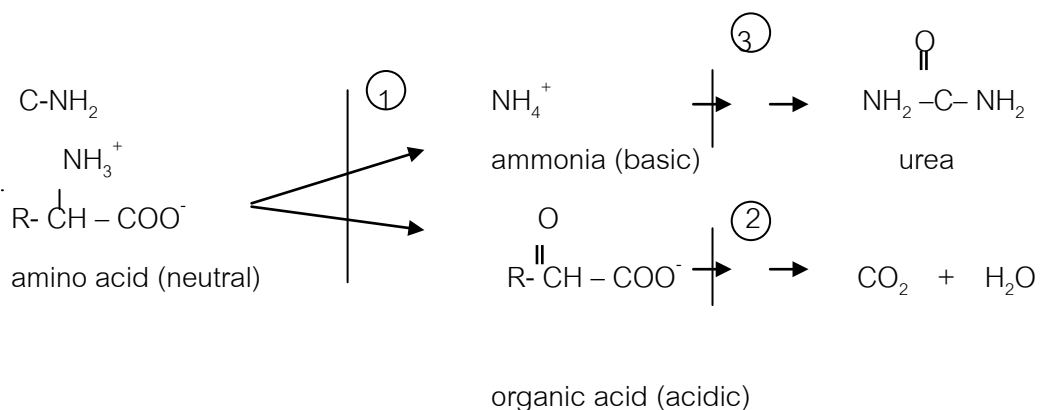
ประวัติและตรวจร่างกาย

1. มีอาการคล้าย sepsis โดยอาการเกิดขึ้นหลังคลอดไม่นาน มักเป็นชั่วโมงหรือวัน และมีช่วงเวลาที่ปกติมาก่อน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในกรณีที่ผลการเพาะเชื้อไม่พบเชื้อใดๆ การที่ผู้ป่วยไม่มีอาการก่อนคลอดและระยะแรกหลังคลอดนั้นเนื่องจากสาร intermediates เหล่านี้มักมีโมเลกุลเล็กสามารถผ่านรกไปสู่มารดาและถูกกำจัดไปได้
2. การเจ็บป่วยเกิดในช่วงอายุอื่น แต่ความรุนแรงของการเจ็บป่วยและผลทางห้องปฏิบัติการไม่สัมพันธ์กับสาเหตุ เช่นผู้ป่วยเป็นไข้หวัด แต่หอบมาก ซึม ตรวจเลือดพบ metabolic acidosis with high anion gap เป็นต้น
3. ผู้ป่วยมีอาการหอบ, ซึมหรืออาเจียนซ้ำๆ โดยเฉพาะเมื่อมีประวัติเป็นไข้หวัดหรือได้อาหารโปรตีนสูงก่อนเกิดอาการ ในช่วงที่ผู้ป่วยมีอาการเจ็บป่วยจะเป็นช่วงที่ผู้ป่วยได้รับสารอาหารจากการรับประทานไม่เพียงพอ เนื่องจากเบื่ออาหารหรืออาเจียน แต่ร่างกายกลับต้องการพลังงานเพิ่มขึ้นเพื่อกำจัดเชื้อโรค จึงทำให้ร่างกายต้องย่อยสลายเนื้อเยื่อของตนเองเพื่อใช้เป็นพลังงาน เนื้อเยื่อที่นำมาใช้นี้มีทั้งคาร์โบไฮเดรต ไขมันและโปรตีน ดังนั้น enzyme ที่เหลืออยู่ซึ่งทำหน้าที่ได้เพียงพอในภาวะปกติไม่สามารถสลายสารอาหารเหล่านี้ได้หมดในภาวะวิกฤต จึงทำให้เกิดสารพิษสะสมและเกิดอาการทางคลินิกขึ้น
4. ในขณะที่เจ็บป่วยผู้ป่วยมีกลิ่นตัวและกลิ่นปัสสาวะผิดปกติ ทั้งนี้เนื่องจากสารที่คั่งใน organic acidopathies หลายโรคระเหยได้ง่าย เช่น ใน isovaleric acidemia มีกลิ่นของถุงเท้าอับเหม็น ใน maple syrup urine disease มีกลิ่นคล้ายน้ำตาลไหม้
5. ประวัติครอบครัวที่พบว่ามีความผิดปกติพี่น้องมีอาการคล้ายผู้ป่วย หรือได้ประวัติบิดามารดาเป็นญาติกัน ทั้งนี้เนื่องจากโรคในกลุ่ม IBEM ส่วนมากถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นในผู้ป่วยที่มีประวัติข้างต้น ผลการตรวจที่ผิดปกตินอกจากจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคแล้ว ยังช่วยแยกกลุ่มโรคเพื่อการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษที่เหมาะสมต่อไป อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในกลุ่ม IBEM อาจไม่มีประวัติบ่งชี้ดังกล่าว แพทย์ จึงควรคำนึงถึงโรคกลุ่มนี้ถ้าพบความผิดปกติของการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นต่อไปนี้

1. CBC: ภาวะ neutropenia ที่เป็นอย่างต่อเนื่องหรือเป็นซ้ำๆโดยไม่ทราบสาเหตุ อาจ มีสาเหตุจากไขกระดูกถูกกดในผู้ป่วย organic acid disorders เช่น methylmalonic acidemia และ propionic acidemia

2. Glucose: ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเกิดได้บ่อยใน organic acidemias เนื่องจาก toxic metabolites ที่เกิดขึ้นไปยับยั้งขบวนการ gluconeogenesis
3. Electrolytes และ pH: ภาวะเลือดเป็นกรดที่มี anion gap สูงร่วมด้วยในขณะผู้ป่วยไม่ได้อยู่ในภาวะ hypoxia เป็นหลักฐานสำคัญบ่งชี้ถึงโรคในกลุ่ม organic acidopathies (ภาวะ hypoxia ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใด จะทำให้เกิดการคั่งของ lactic acid เกิดภาวะเลือดเป็นกรดที่มี anion gap สูง) ในกรณีนี้ผู้ป่วยมีอาการเฉียบพลันและเกิดภาวะเลือดเป็นด่าง (respiratory alkalosis) โดยไม่มีสัมพันธ์กับการอาเจียน แพทย์ควรคำนึงถึงโรคในกลุ่ม *urea cycle defects* ซึ่งเป็นความผิดปกติในขบวนการเปลี่ยน ammonia (NH_3) เป็น urea ทำให้มี ammonia คั่ง Ammonia จะจับ free hydrogen ion (H^+) กลายเป็น ammonium ion (NH_4^+) NH_4^+ ที่คั่งน้อยๆจะกระตุ้นสมองให้มีการหายใจเร็วจึงเกิดภาวะ respiratory alkalosis ในช่วงแรกได้ ต่อมาในระยะท้าย NH_3 ที่สูงมากจะกุดการทำงานของเซลล์สมองโดยทั่วไปทำให้ผู้ป่วยซึม/โคม่า และไม่มีอาการหายใจเร็วอีกต่อไป การลดลงของ free hydrogen ในเลือด ทำให้เลือดเป็นด่าง



รูปที่ 1 ความผิดปกติในการย่อยสลาย amino acid ทำให้เกิดโรคทางเมตาบอลิก 3 กลุ่มคือ amino acidopathies (1) ไม่พบความผิดปกติของภาวะกรดต่าง, organic acidopathies (2) ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดและ anion gap กว้าง, และ urea cycle defects (3) ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นด่าง ระดับ ammonia ในเลือดสูง

4. ระดับ BUN ต่ำพบในผู้ป่วย *urea cycle defects* เนื่องจากตับไม่สามารถเปลี่ยน ammonia เป็น urea
5. ระดับ ammonia ที่สูงผิดปกติ ระดับ ammonia ที่สูงขึ้น 10-100 เท่า ($>1000 \mu\text{M}$) พบใน *urea cycle defects* ส่วนระดับ ammonia ที่สูงขึ้น 2-3 เท่า ($>100 \mu\text{M}$) บ่งถึง *organic acidemias* อย่างไรก็ตามเนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่เปลี่ยน ammonia เป็น urea ในภาวะที่ตับทำงานผิดปกติจากสาเหตุใดก็ตาม ก็สามารถพบระดับ ammonia ที่สูงขึ้นได้

6. การตรวจหน้าที่ตับ ผู้ป่วยที่มี transaminase สูงขึ้น และมีอาการซึมโดยการตรวจน้ำไขสันหลังไม่พบเซลล์มากผิดปกติ (Reye-like syndrome) ที่เกิดในวัยทารก หรือเป็นซ้ำๆ ในวัยเด็ก/ผู้ใหญ่หรือมีบุคคลอื่นในครอบครัวมีอาการเช่นเดียวกัน อาจเป็นโรคทางเมตาบอลิก ควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษต่อไป
7. Plasma carnitine การตรวจหาระดับ plasma carnitine เป็นประโยชน์ในการช่วยการวินิจฉัยโรคในกลุ่ม *organic acidemias* และ *primary carnitine deficiency* เด็กเล็กและเด็กทารกจะได้ carnitine จากอาหารจำพวกเนื้อสัตว์และนม ส่วนเด็กโตและผู้ใหญ่สร้าง carnitine เองได้ carnitine มีหน้าที่นำ fatty acid ผ่าน inner mitochondrial membrane เข้าไปเพื่อสลายเป็นพลังงาน และยังเป็นสารที่จับกับ organic acids ผ่าน mitochondrial membrane ออกมาแล้วขับออกทางปัสสาวะ ในโรค *organic acidemias* จะเกิด *secondary carnitine deficiency* ทำให้ใช้พลังงานจากไขมันไม่ได้เต็มที่ และลดประสิทธิภาพในการขับ organic acids ที่มากเกินไปใน mitochondria ซึ่งมีผลเสียหลายประการรวมทั้งยับยั้งขบวนการเปลี่ยน ammonia เป็น urea และขบวนการสร้าง glucose ทำให้ ammonia สูงและ glucose ต่ำ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี free carnitine ต่ำ ($< 20 \mu\text{M}$) และ acylcarnitine/free carnitine ratio สูงขึ้น (> 0.4)
8. การตรวจพบ urine ketone ในขณะที่น้ำตาลในเลือดปกติหรือพบในปัสสาวะของเด็กแรกเกิด อาจเป็นผลบวกเทียมจากสารอื่น เช่น propionic acid ส่วนในภาวะที่น้ำตาลในเลือดต่ำและตรวจไม่พบ ketone ในปัสสาวะ ควรนึกถึงโรคในกลุ่ม *fatty acid oxidation defects* ภาวะที่น้ำตาลในเลือดต่ำและตรวจพบ ketone ในปัสสาวะ ควรนึกถึงโรคในกลุ่ม *organic acidemias*
9. urine metabolic screen: การตรวจ 2,4-Dinitrophenylhydrazine test (DNPH) ถ้าให้ตะกอนขุ่น พบในโรค maple syrup urine disease ส่วนการตรวจ p-Nitroaniline test ถ้าให้สีเขียว พบในโรค methylmalonic acidemia

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษ ผู้ป่วยที่มีประวัติและพบการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่ผิดปกติดังกล่าว อาจเป็นโรคในกลุ่ม *organic acidopathies* หรือ *urea cycle defects* ควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษดังนี้

1. *plasma amino acid analysis* การตรวจพบชนิดและปริมาณของ amino acid ที่ผิดปกติ จะบ่งชี้ถึงโรคในกลุ่ม *urea cycle defects* การตรวจอาศัยเครื่อง Amino Acid Analyser (AAA) ซึ่งอาศัยหลักของ liquid chromatography การตรวจ amino acids ไม่สามารถใช้ GC/MS ได้เนื่องจาก amino acids ไม่ระเหย
2. *urine organic acid analysis* ซึ่งมีข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจดังตารางที่ 1 การตรวจอาศัยเครื่อง Gas chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS) ซึ่งสามารถให้การวินิจฉัยโรคในกลุ่ม *organic acidopathies* จากการตรวจพบ organic acids ชนิดต่างๆ นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคในกลุ่ม *urea cycle defects* (ซึ่งอาจตรวจ

พบ orotic acid) ด้วยและ mitochondrial disorders (ซึ่งอาจตรวจพบ metabolites ของ Kreb's cycle)

3. การเพาะเลี้ยงเซลล์ โดยการทำให้ skin fibroblast culture สามารถวิเคราะห์ระดับ enzyme หรือการคั่งของสาร และวินิจฉัยโรคได้อย่างแม่นยำ

รูปที่ 2 ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจ urine organic acid analysis

1. ภาวะเลือดเป็นกรดแบบเฉียบพลัน, เรื้อรัง, หรือเป็นๆหายๆ โดยเฉพาะเมื่อพบร่วมกับ ภาวะ anion gap กว้าง ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือระดับ ammonia ในเลือดสูง และพบว่ากรดติดเชื้อหรือการได้รับอาหารโปรตีนสูงเป็นปัจจัยส่งเสริม
2. ภาวะเม็ดเลือดขาวหรือเกร็ดเลือดต่ำเป็นช่วงๆ โดยเฉพาะเมื่อพบ ketoacidosis ร่วมด้วย
3. มีกลิ่นตัวหรือกลิ่นปัสสาวะผิดปกติ
4. progressive extrapyramidal disease ที่เริ่มมีอาการตั้งแต่วัยเด็ก
5. Reye syndrome เมื่อเป็นซ้ำซาก หรือเป็นในวัยทารก หรือมีประวัติในครอบครัว
6. มีอาการทางระบบประสาทร่วมกับมีผมร่วงและผื่น (Biotinidase deficiency)

การเก็บปัสสาวะ

ให้เก็บปัสสาวะในขณะที่มี metabolic derangement โดยเลือกเก็บวิธีใดวิธีหนึ่งดังต่อไปนี้

1. เก็บปัสสาวะ 8-10 มล. ในขวดแก้วปลอดเชื้อ (sterile) เช่นขวดที่เก็บน้ำไขสันหลัง แล้วรีบนำเข้าสู่ช่องแช่แข็ง เมื่อปัสสาวะแข็งแล้วสามารถเก็บไว้ได้นานหลายสัปดาห์ การนำส่งห้องปฏิบัติการต้องนำขวดเก็บปัสสาวะใส่ในกระติกน้ำแข็ง

2. เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ตั้งทิ้งไว้ในตู้เย็นจนตกตะกอน เทน้ำปัสสาวะส่วนบนทิ้ง ให้เทปัสสาวะที่เหลือ 50 มล. ลงในกระดาศกรงที่ใช้ในห้องปฏิบัติการขนาด 4x4 นิ้ว ให้ชุ่ม ปล่อยให้แห้งแล้วใส่เพิ่มอีก 2-3 รอบ

การเก็บเลือด

แนะนำให้เก็บเลือดเพื่อตรวจ amino acids (เลือกวิธีที่ 1 หรือ 2) และแยก DNA (วิธีที่ 3)

1. เก็บ heparinized blood 3 มล. ปั่นแยกทันทีแล้วเก็บ plasma ในช่องแช่แข็ง เพื่อส่งตรวจ amino acids
2. เก็บเลือด 1-3 มล. ใส่ในกระดาศกรง S&S 903 (ชนิดเดียวกับที่ใช้ตรวจกรงทารกแรกเกิด) ให้ชุ่มทั้งด้านหน้าและหลัง แล้วผึ่งให้แห้ง เพื่อส่งตรวจ amino acids หรือ การตรวจพิเศษอื่นๆต่อไป

3. เก็บ EDTA blood (ขวดที่ใช้ส่ง CBC) 5 มล. เพื่อส่งแยก DNA

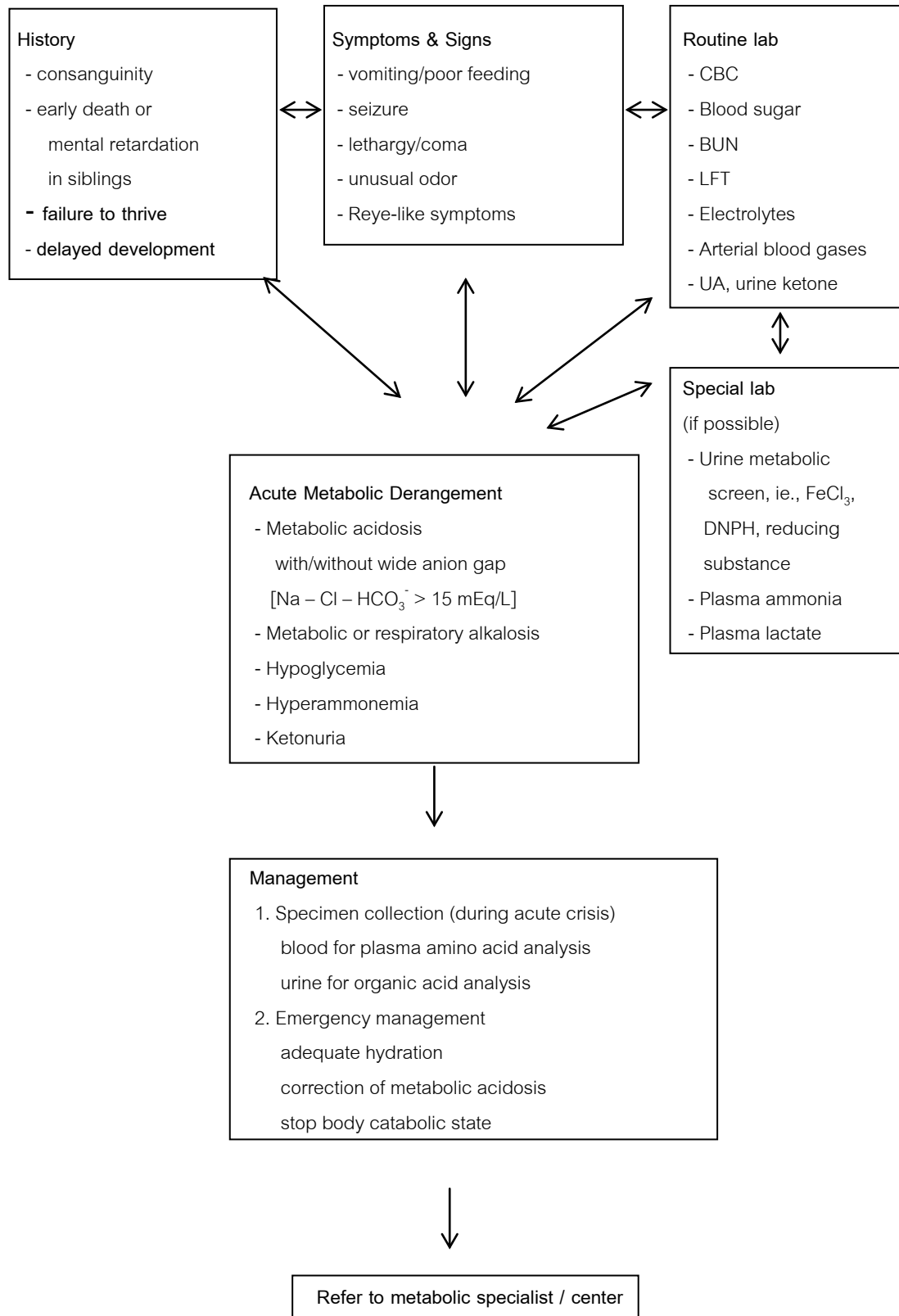
Emergency management

1. adequate hydration เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีภาวะขาดน้ำอย่างรุนแรง อย่างไรก็ตามควรพิจารณาตามสภาวะของผู้ป่วย

2. แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด โดยการให้ NaHCO_3

การรักษ

แผนภูมิที่ 1. Clinical Approach to Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism (Acute Metabolic Derangement)



3. หยุดการสลายสารอาหาร (catabolic state) โดยการให้สารอาหารที่มีพลังงานอย่างน้อย 50-60 kcal/kg/day ด้วยการให้ 10-12.5% glucose ในน้ำเกลือ แต่ไม่ให้โปรตีนใน 24-48 ชั่วโมงแรก เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีปัญหาในการใช้โปรตีน

4. หลังจาก stabilize ผู้ป่วยแล้ว ควรพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยภายใน 24 ชั่วโมง

2. อาการทางระบบประสาท ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาท โดยไม่พบว่าเกิดจากการติดเชื้อ ความผิดปกติทางโครงสร้าง (เช่น เนื้องอก) หรือภาวะสมองขาด oxygen แพทย์ควรวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่ม IBEM โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีต่อไปนี้

2.1 ผู้ป่วยเริ่มมีอาการทางระบบประสาทเช่น ซึมลง ชัก ในช่วงที่มารดาเริ่มงดนมผู้ป่วยมีอากาสนิ่ง และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบ nonketotic hypoglycemia แพทย์ต้องวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่ม *fatty acid oxidation defects* เช่น *medium-chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency* ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการเมื่อไม่ได้รับอาหารจากภายนอกเป็นเวลานาน หลังจากใช้ glycogen หมด ร่างกายจำเป็นต้องได้พลังงานจากการสลายไขมัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่สามารถสลายไขมันได้ตามปกติ จึงเกิดอาการขึ้น การวินิจฉัยแน่ชัดอาจได้จากการวิเคราะห์ organic acid ในปัสสาวะซึ่งจะพบ dicarboxylic acids เช่น adipic acid, suberic acid, sebacic acid การรักษาทำได้ง่ายโดยการให้อาหารบ่อยๆ ซึ่งได้ผลดีมาก

2.2 ผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้า โดยไม่สามารถอธิบายได้จากประวัติก่อนคลอด ระหว่างคลอด หรือหลังคลอด การตรวจร่างกายถ้าพบ hypopigmentation ควรนึกถึง *phenylketonuria* ถ้าพบ marfanoid habitus ควรนึกถึง *homocystinuria* การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่เป็นประโยชน์คือการตรวจ urine $FeCl_3$ test ซึ่งให้สีน้ำเงินเขียวใน phenylketonuria และการตรวจ cyanide-nitroprusside ซึ่งให้สีม่วงใน homocystinuria การวินิจฉัยที่แน่นอนของทั้ง 2 โรคได้จากการตรวจ plasma amino acid analysis การรักษาผู้ป่วย phenylketonuria ทำได้โดยการให้ phenylalanine ในปริมาณต่ำ ส่วนผู้ป่วย homocystinuria ครั้งหนึ่งจะรักษาได้ด้วยกรให้ vitamin B6 เพียงอย่างเดียว ในกรณีผู้ป่วยพัฒนาการช้าหาสาเหตุไม่ได้ แพทย์ควรส่งตรวจ thyroid function test ด้วย เนื่องจากเป็นโรคที่รักษาได้ง่ายและได้ผลดี ในกรณีเป็นชาย ควรส่งตรวจ fragile X syndrome ด้วย

2.3 ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการชักภายในอายุ 2-3 วันแรก หรือ 1-2 เดือนและไม่สามารถอธิบายได้จากประวัติก่อนคลอด ระหว่างคลอดหรือหลังคลอด การตรวจร่างกายไม่พบ dysmorphic features ที่เข้าได้กับ syndromes ใด การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเช่น ระดับน้ำตาล ภาวะกรดต่างในเลือด ไม่พบสิ่งผิดปกติปกติ CT หรือ MRI อาจปกติหรือพบ agenesis of corpus callosum, EEG พบ burst suppression pattern, และผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยยากันชัก แพทย์ควรคิดถึงโรค *nonketotic hyperglycinemia* การวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจ plasma และ CSF amino acid analysis ซึ่งจะพบ CSF/plasma glycine ratio สูงมากกว่า 0.08 การรักษาโรคนี้ยังไม่

ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ ผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายใน 1-2 สัปดาห์แรก ผู้ป่วยที่มีอาการร่วมกับมีผมร่วง และผื่นให้นึกถึง Biotinidase deficiency

2.4 ในผู้ป่วยที่ระดับความรู้สึกรู้สึกตัวผิดปกติ มีระดับ transaminase และ ammonia ที่สูงขึ้น (Reye syndrome) ที่เป็นซ้ำ เป็นในวัยทารก หรือมีประวัติคนอื่นในครอบครัวเป็นด้วย ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมทางเมตาบอลิก รวมทั้งการวิเคราะห์ urine organic acids และ plasma amino acids

2.5 ในเด็กที่ปกติเมื่อแรกคลอดและมีพัฒนาการตามปกติไประยะหนึ่ง แล้วจึงเริ่มมีการถดถอยของพัฒนาการ สูญเสียสิ่งที่เคยทำได้ การตรวจร่างกายพบ coarse facies กล่าวคือ ผมนดก คิ้วดก จมูกและริมฝีปากหนา แพทย์จะต้องวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่ม lysosomal storage disorders กลุ่มที่พบบ่อยคือ mucopolysaccharidoses ซึ่งเกิดจากการขาด lysosomal enzymes ที่ทำหน้าที่ย่อยสลาย mucopolysaccharide สารนี้จะสะสมมากขึ้นตามกาลเวลา อาการจึงเป็นมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น การส่ง X-ray เป็นการตรวจกรองที่ดีมาก X-ray ที่ควรส่งคือ กะโหลก, ทรวงอก, เขิงกราน, กระดูกสันหลัง, มือและเท้า ลักษณะเฉพาะของ X-ray ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เรียกว่า multiplex dysostosis คือพบ J-shaped sella turcica, กระดูกซี่โครงกว้างขึ้นในส่วนปลายทำให้มีลักษณะคล้ายใบพาย, กระดูกสันหลังส่วนหน้ายุบตัวลงทำให้หลังหักงอเป็นมุม metacarpals ส่วนต้นเรียวเล็กลงเป็นตะขอในขณะที่ส่วนปลายกว้างขึ้น proximal and middle phalanges หนาขึ้นและมีลักษณะคล้ายกระดูกสันเป็น การตรวจ urine metabolic screen ด้วยวิธี cetyltrimethylammonium bromide test จะให้ตะกอนขุ่น การวินิจฉัยที่แน่ชัดได้จากการตรวจ lysosomal enzymatic activity ซึ่งอาศัยเครื่องมือ spectrofluorometer การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางกลุ่มหรือบางราย

2.6 ในเด็กที่เริ่มมีการถดถอยของพัฒนาการในช่วงอายุประมาณ 1 ปี มี involuntary movement และพฤติกรรมทำร้ายตัวเอง การตรวจร่างกายพบ hyperreflexia การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ uric acid สูงในเลือด แพทย์ต้องนึกถึงโรค Lesch-Nyhan syndrome ซึ่งการวินิจฉัยที่แน่ชัดได้จากการตรวจระดับ enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase

2.7 เด็กชายที่เริ่มมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงในช่วงประมัตัน และต่อมามีการถดถอยของพัฒนาการเช่นเดินแล้วล้มบ่อย พูดลำบาก การมองเห็นและการได้ยินเสื่อมลง อาจได้ประวัติญาติผู้ชายทางฝ่ายแม่มีอาการคล้ายคลึงกัน การตรวจร่างกายอาจพบ hyperreflexia, MRI พบ leukodystrophy แพทย์ควรนึกถึงโรค X-linked adrenoleukodystrophy ซึ่งเป็นโรคหนึ่งในกลุ่ม peroxisomal storage disorder การวินิจฉัยที่แน่ชัดได้จากการตรวจระดับของ very long chain fatty acids การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกในขณะเริ่มมีอาการอาจได้ผลดีในบางราย

3. อาการทางระบบทางเดินอาหาร

3.1 ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการตัวเหลืองและตับโตในขวบปีแรก มีสาเหตุได้จากโรคหลายกลุ่ม โรคทางเมตาบอลิก ที่สำคัญและต้องการการวินิจฉัยเร่งด่วนเนื่องจากการรักษาที่ได้ผลดีแต่ถ้าไม่รักษาผู้ป่วยอาจเสียชีวิต คือ *galactosemia*, *hereditary fructose intolerance*, และ *hepatorenal tyrosinemia (tyrosinemia type I)* ถ้าผู้ป่วยมีประวัติ *E. coli sepsis* หรือตรวจร่างกายพบต่อกระดูกให้นึกถึง *galactosemia* ถ้าตรวจร่างกายพบลักษณะของ rickets เช่น rachitic rosary, ซ้อมมือโป่ง, α -fetoprotein สูงมาก (100,000 – 400,000 ng/ml) และพบ glycosuria, phosphaturia, aminoaciduria ให้นึกถึง *hepatorenal tyrosinemia* Urine metabolic screen ที่มีประโยชน์คือ การตรวจหา reducing substance โดยใช้ เม็ด Clinitest หรือ ปฏิกริยา Benedict การตรวจหา glucose ด้วยแถบสีซึ่งอาศัย glucose oxidase, urine FeCl_3 , และ Nitrosonaphthal test. Clinitest สามารถตรวจ reducing substance ได้ทุกตัวรวมทั้ง glucose, fructose, และ galactose ส่วนแถบสีจะตรวจได้แต่ glucose การได้ผลบวกจาก Clinitest และได้ผลลบจากแถบตรวจปัสสาวะ แสดงว่ามี reducing substance ที่ไม่ใช่ glucose ให้นึกถึง *galactosemia* หรือ *hereditary fructose intolerance* ไว้ก่อนจนกว่าจะพิสูจน์ได้ว่าเป็นโรคอื่น การวินิจฉัยที่แน่ชัดได้จากการตรวจระดับ enzyme galactose-1-phosphate uridylyltransferase อย่างไรก็ตามแพทย์ควรให้การรักษาเร่งด่วนไปโดยไม่ต้องรอผลการตรวจระดับ enzyme โดยการเปลี่ยนนมเป็นนมที่ไม่มี lactose และ sucrose เช่น Prosobee และ Olac ใน tyrosinemia urine ferric chloride จะให้สีเขียวที่จางหายไปเร็วและ nitrosonaphthol test ให้สีแดงสดใส การวินิจฉัยที่แน่ชัดได้จาก urine organic acid analysis พบ succinylacetone การรักษาด้วยการให้อาหารที่มี phenylalanine และ tyrosine ต่ำอาจมีประโยชน์ต่อไต แต่มักไม่มีประโยชน์ต่อตับ เมื่อไม่นานมานี้พบว่าการใช้ยา NTBC (2(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) ได้ผลดีมากในการรักษา tyrosinemia

3.2 ผู้ป่วยที่มีตับโตโดยหน้าที่ของตับปกติและไม่เหลือง ถ้าพบภาวะน้ำตาลต่ำร่วมด้วย แพทย์ต้องนึกถึง *glycogen storage disorders (GSD)* จนกว่าจะพิสูจน์ได้ว่าเป็นโรคอื่น การตรวจพบ hyperlipidemia, hyperuricemia และ lactic acidemia สนับสนุนการวินิจฉัย GSD type 1A ซึ่งเป็นส่วนใหญ่ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ การทำ liver biopsy และพบ glycogen เป็นการวินิจฉัยเบื้องต้น การวินิจฉัยแน่นอนได้จากการตรวจ enzymatic activity จากชิ้นเนื้อตับเท่านั้น ไม่สามารถตรวจจากเนื้อเยื่ออื่นได้ ทั้งนี้เนื่องจาก glucose-6-phosphatase ซึ่งเป็น enzyme ที่ผิดปกติใน GSD IA แสดงออกใน hepatocytes เท่านั้น ดังนั้นเมื่อทำ liver biopsy ควรเก็บชิ้นเนื้อตับส่วนหนึ่ง แช่แข็ง (-70 C) ไว้ด้วยเพื่อการตรวจหาระดับ enzyme ต่อไป การรักษาหลักทำโดยให้แป้งข้าวโพดดิบ 2 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อครั้ง ทุก 6 ชั่วโมง โดยผสมในน้ำเปล่า แป้งข้าวโพดจะค่อยๆ ทยอยทำให้ผู้ป่วยได้น้ำตาลตลอดเวลา ส่วนเด็กเล็กให้ใส่สายยางแล้วหยดนมตลอดช่วงกลางวัน

3.3 ผู้ป่วยที่มีตับและม้ามโตเริ่มในช่วงปลายขวบปีแรกถึงวัยเด็ก นอกจาก infections และ malignancies แล้ว ควรนึกถึง *Gaucher disease* ด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าม้ามโตกว่าตับและมี

pancytopenia การพบระดับ acid phosphatase ที่สูงขึ้น พบความผิดปกติของ femur จาก X-ray (Erlenmeyer flask appearance) และพบ Gaucher cell จากการทำ bone marrow aspiration จะช่วยการวินิจฉัยโรค การวินิจฉัยที่แน่นอนได้จากการตรวจระดับ enzyme β -glucosidase ในต่างประเทศถ้าสงสัย Gaucher disease แพทย์จะส่งตรวจ enzyme activity เลยโดยไม่ทำ bone marrow aspiration เนื่องจากการเจาะดูดไขกระดูกเป็นหัตถการที่ invasive แต่ในประเทศไทยยังตรวจหา enzymatic activity ไม่ได้

3.4 ผู้ป่วยที่อาเจียนเป็นๆหายๆ (recurrent vomiting) อาจมีสาเหตุจากความผิดปกติทางโครงสร้างของระบบทางเดินอาหาร, gastroesophageal reflux, ความผิดปกติของระบบประสาท เช่น epilepsy, แพ้อาหาร, สาเหตุจากจิตใจ หรือเป็นอาการแสดงของโรคเมตาบอลิก ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินทางเมตาบอลิก เช่นเดียวกับผู้ป่วย acute metabolic illness (ข้อ 1)

3.5 ผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการทางตับไม่ว่าลักษณะใดหลังอายุ 4 ปี *Wilson disease* ต้องอยู่ใน การวินิจฉัยแยกโรค

4. Cardiomyopathy ลักษณะของหัวใจมักจะไม่จำเพาะพอที่จะใช้แยกว่าสาเหตุของ cardio-myopathy เกิดจาก IBEM หรือกลุ่มโรคอื่นเช่นการติดเชื้อหรือการได้รับสารพิษ นอกจากนั้นโรค IBEM ต่างโรคกันก็อาจให้ลักษณะของหัวใจต่างกัน เช่น หัวใจที่โตขึ้นใน systemic carnitine deficiency เป็นผลมาจากการขยาย (dilatation) เป็นหลัก ในขณะที่หัวใจโตในโรค IBEM อื่นๆมักเกิดจากการหนาตัวขึ้นของผนังหัวใจด้านซ้าย (hypertrophy) ดังนั้นลักษณะสำคัญทางคลินิกที่บ่งชี้ว่า cardiomyopathy เป็นอาการแสดงของ IBEM คืออาการและอาการแสดงของระบบอื่นที่ไม่ใช่หัวใจ

4.1 skeletal myopathy หัวใจเป็นกล้ามเนื้อชนิดหนึ่ง โรค IBEM ที่มีผลกับ metabolism ของหัวใจมักมีผลกับกล้ามเนื้อลายด้วย ดังนั้นการพบ skeletal myopathy จึงเป็นข้อบ่งชี้ที่สำคัญว่า cardiomyopathy อาจมีสาเหตุจาก IBEM ในบางโรคเช่น *Pompe disease* อาการทางกล้ามเนื้อลายรุนแรงมาก ในขณะที่โรคอื่นเช่น long chain 3 OH acyl CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency อาการทางกล้ามเนื้อลายมีเพียงเล็กน้อยและอาจแยกไม่ได้จากการอ่อนล้าที่ไม่จำเพาะ การทำ muscle biopsy (LM+EM) มีประโยชน์มากและอาจให้การวินิจฉัยที่แน่นอนได้

4.2 ตับโต นอกจากจะเกิดจากภาวะหัวใจวายแล้ว ยังอาจเป็นอาการแสดงของ glycogen storage disorder และ fatty acid oxidation defect

4.3 ตับและม้ามโต ควรนึกถึง storage disorders เช่น mucopolysaccharidosis

4.4 หน้าที่ของตับที่เสียอย่างรุนแรงเป็นลักษณะของผู้ป่วย carnitine deficiency, long chain acyl CoA dehydrogenase (LCAD) deficiency และ LCHAD deficiency การเก็บปัสสาวะในขณะป่วยแล้วนำไปตรวจวิเคราะห์หา organic acid จะพบ dicarboxylic acids

4.5 อาการทางระบบประสาทร่วมกับ skeletal myopathy เป็นลักษณะของ *mitochondrial disorders* ลักษณะของหัวใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเป็น hypertrophy และบ่อยครั้งพบการเดินของหัวใจผิดปกติร่วมด้วย

4.6 ประวัติญาติพี่น้องมีอาการคล้ายผู้ป่วย ควรทำให้แพทย์คิดถึงโรคในกลุ่ม IBEM

5. Thromboembolism อาจเป็นอาการนำของ homocysteinuria ผู้ป่วยมักมีประวัติพัฒนาการช้า ตรวจร่างกายอาจพบ marfanoid habitus และ ectopia lentis การตรวจกรองทำได้โดย urine cyanide nitroprusside test ซึ่งให้สีม่วง

6. Renal calculi ผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้อง และตรวจพบว่าอาการเกิดจากนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ โดยเป็นนิ่วที่บดแสงรังสีที่ไม่ใช่ calcium ให้นึกถึงโรค *cystinuria* การวินิจฉัยทำได้โดย urine amino acid analysis

7. Dysmorphic features มีโรคทางเมตาบอลิกหลายกลุ่มที่มาพบแพทย์ด้วยโรคอื่น ๆ ที่มีลักษณะทางกายผิดปกติได้จากตารางที่ 1

ตารางที่ 1. โรคทางเมตาบอลิก ที่มีลักษณะทางกายผิดปกติ

ลักษณะ,อาการและอาการแสดง	โรคที่ควรนึกถึง	การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น
Coarse facies, ตับม้ามโต	Lysosomal storage disorders	Skeletal survey
พัฒนาการช้า, ตัวสูง, แขนขายาว (marfanoid habitus)	Homocystinuria	Cyanide-Nitroprusside test
พัฒนาการช้า, hypotonia, หน้าผากสูง, หน้าแบน, หูหนวก, ตาบอด	Peroxisomal disorders เช่น Zellweger syndrome	X-Ray เซ่า
พัฒนาการช้า, นิ้วเท้าที่ 2 และ 3 ติดกัน, hypospadias	Smith-Lemli-Opitz syndrome	ระดับ cholesterol ในเลือดต่ำ
พัฒนาการช้า, หัวนมบอด, lipodystrophy	Carbohydrate-deficient Glycoprotein Syndrome	ปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง

ตารางที่ 2. โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่พบได้และมีรายงานแล้วในประเทศไทย

กลุ่มโรค	โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก
1. Amino acid disorders	- phenylketonuria , maple syrup urine disease , nonketotic hyperglycinemia , homocysteinuria
2. Urea cycle disorders	- ornithine transcarbamylase deficiency (OTC) , argininosuccinic lyase deficiency (ALD), argininosuccinic acid synthase deficiency (ASD)
3. Organic acid disorders	- isovaleric acidemia , methylmalonic acidemia , propionic acidemia , multiple carboxylase deficiency , biotinidase deficiency , Alcaptonuria
4. Glycogen storage disorders	- Pompe's disease , Von Gierke's disease
5. Peroxisomal disorders	- Zellweger , Rhizomelic chondrodysplasia punctata , primary hyperoxaluria type 1
6. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders	- medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency , carnitine / acylcarnitine translocase deficiency , systemic carnitine deficiency
7. Lysosomal storage disorders	- mucopolysaccharidosis : Hurler , Hunter , Maroteaux-Lamy , Morquio , Sly , Scheie และ lipidosis : Gaucher , Niemann-Pick , Sandhoff , GM1 gangliosidosis , mucopolipidosis II
8. Disorders of Purine metabolism	- Lesch-Nyhan syndrome
9. Neurodegenerative disorders	- neuronal ceroid lipofuscinosis , Krabbe's leucodystrophy

แนวทางการรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก

1. Dietary therapy โดยจำกัดสารอาหารโปรตีน ใน urea cycle defects, phenylketonuria, MSUD , homocystinuria เป็นต้น

2. หลีกเลี่ยงสารและยาที่ทำให้เกิดโรค เช่น G-6-PD deficiency หรือ acute intermittent porphyria

3. กำจัดสารพิษที่สะสมในร่างกาย เช่น urea cycle defects โดยใช้ sodium benzoate เพื่อกำจัด nitrogen โดยรวมกับ glycine เป็น hippurate และขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ

4. Depletion of store substance เช่น ใน Wilson disease copper จะถูกจับโดย D-penicillamine สามารถกำจัดออกไปจากร่างกายทำให้โรคทุเลาได้ หรือ isovaleric acidemia ซึ่ง isovaleric acid รวมกับ excess carnitine สามารถขับออกจากร่างกายในรูป carnitine ester ของ organic acid ได้

5. การให้สารที่ร่างกายขาด เช่น ธัยรอยด์ฮอร์โมนแก่ผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมธัยรอยด์บกพร่อง

6. การให้ vitamin cofactor บางโรครักษาได้โดยการให้วิตามินซึ่งเป็น cofactor หรือ coenzyme ทำงานร่วมกับ apoenzyme ช่วยย่อย substrate เช่น homocystinuria รักษาด้วยวิตามิน B₆ (ตารางที่ 3)

7. การใช้ metabolic inhibitor เช่นโรค Gout มีการคั่งของกรดยูริก (uric acid) ต้องให้ allopurinol เพื่อลดกรดยูริก (uric acid) หรือการให้ Clofibrate เพื่อลดไขมันในโรค familial hyperlipoproteinemia type II
8. การให้โปรตีนที่ขาด เช่น enzyme replacement ใน Gaucher disease
9. การปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplantation) เช่น bone marrow transplantation ในกลุ่มโรค mucopolysaccharidosis
10. การเปลี่ยนยีน (gene therapy) โดยกระบวนการนำ genetic material ที่ขาดหายไปใส่ในเซลล์เพื่อแก้ไขความผิดปกติของยีน

การป้องกัน

1. การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ (genetic counseling) โรคที่ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive การตั้งครรรภ์แต่ละครั้งจะมีโอกาสได้ทารกผิดปกติถึงร้อยละ 25 แพทย์จึงมีหน้าที่แนะนำผู้ป่วยและครอบครัวให้หลีกเลี่ยงการเกิดโรคซ้ำ
2. การวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis) การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดจะบอกได้ว่าทารกในครรภ์เป็นโรคพันธุกรรมนั้นๆ หรือไม่ เพื่อให้คู่สามีภรรยาพิจารณาทำ elective abortion ต่อไป สำหรับในประเทศไทยยังทำ enzyme assay ของโรคกลุ่มนี้ไม่ได้

ตารางที่ 3. โรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่รักษาด้วยการให้วิตามิน

Vitamin	Enzyme	Disorder
B ₆	Cystathionine-B-synthase	Homocystinuria
	Cystathionase	Cystathioninuria
	Glyocylase : alpha ketoglutarate carboligase	Hyperoxaluria
	Ornithine aminotransferase	Gyrate atrophy
Biopterin	Dihydropteridine reductase	Hyperphenylalaninemia Type IV
	Biopterin synthesis	Hyperphenylalaninemia Type V
Biotin	Pyruvate carboxylase	Congenital lactic acidosis
	Propionyl CoA carboxylase	Propionic acidemia
	B-Methylcrotonyl CoA carboxylase	B-methylcrotonylglycinuria
	Holocarboxylase synthetase	Multiple carboxylase deficiency
Thiamine	Biotinidase	Multiple carboxylase deficiency
	Branch chain ketoacid decarboxylase	Maple syrup urine disease
Riboflavin	Pyruvate decarboxylase	Congenital lactic acidosis
	Electron transport flavoprotein dehydrogenase	Glutaric acidemia type II
B ₁₂	Methylmalonyl CoA mutase	Methylmalonic acidemia

จาก Gahi WA. Inborn Errors of Metabolism. In : Medical Genetics. The Foundation for Advanced Education in the Sciences, Inc. at the National Institutes of Health, 1987.243.

บทสรุป

การวินิจฉัยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกนี้มักต้องอาศัย awareness ในกุมารแพทย์ที่มี high index of suspicion ร่วมกับความสามารถหรือ availability ที่จะส่งตรวจเลือดหรือปัสสาวะไปยังห้องปฏิบัติการที่มีความชำนาญพิเศษ (expert laboratory) และจำเป็นต้องประสานกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก จึงจะให้การดูแลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ

แม้ว่าโรคในกลุ่มนี้รวมๆกันแล้วจะมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อย แต่จำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนในแต่ละโรคซึ่งต้องการการตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษเฉพาะ การไม่มีห้องปฏิบัติการในประเทศไทยจะทำให้วินิจฉัยผู้ป่วยไม่ได้ แพทย์ไม่คิดวินิจฉัยแยกโรค เกิดปฏิกิริยาถูกโซ่ที่ไม่ดีต่อไป ในทางกลับกันการตั้งห้องปฏิบัติการแบบเดียวกันหลายแห่งในประเทศไทยย่อมไม่คุ้มค่า การร่วมมือกันของสถาบันต่างๆ เพื่อจัดตั้งห้องปฏิบัติการขึ้นมาเพียง 1-2 แห่งในประเทศ ให้แพทย์ ส่งเลือด ปัสสาวะ หรือสหราน้ำและเนื้อเยื่ออื่นๆ ไปยังห้องปฏิบัติการนั้น เพื่อไม่ให้เกิดความซ้ำซ้อน ย่อมทำให้เกิดความเชี่ยวชาญและเป็นผลดีต่อทุกฝ่าย ในขณะที่ได้มีการริเริ่มที่จะจัดตั้งศูนย์โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก เพื่อการวิเคราะห์และรักษาโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกขึ้นแล้วในประเทศไทย และมีการรวมกลุ่มผู้เชี่ยวชาญทางพันธุกรรมเมตาบอลิกในสถาบันต่างๆ และจัดตั้งเป็นชมรมเวชพันธุศาสตร์กุมารขึ้นเมื่อต้นปี 2000 นี้ ในอนาคตกุมารแพทย์จะสามารถวินิจฉัยโรคกลุ่มนี้ในผู้ป่วยเด็กทารกได้มากขึ้น และจะเป็นการลดอัตราการเจ็บป่วย การตาย ความพิการทางสมองและปัญญาอ่อนให้ลดลงต่อไป

เอกสารอ้างอิง :

1. พรสวรรค์ วสันต์.โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก (Inherited metabolic disorders). กุมารเวชปฏิบัติทันยุค. ใน: กิตติ อังสุสิงห์ , นวลอนงค์ วิศิษฎ์สุนทร , อัจฉรา สัมบุญณานนท์ , วาณี วิสุทธิ์เสวีวงศ์ , กฤตยวีกรรม ดรงค์พิศิษฐ์กุล ,บรรณานิการ. กรุงเทพฯ. ชวนพิมพ์ ,2542 : 233 – 49.
2. วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์. การวินิจฉัย inherited metabolic disorders. Chula Ped J 2000 ; 1(3) : 9-17.
3. Clarke JTR. Cardiac Syndromes. In: Clarke JTR, A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge University Press, 1996:73-101.
4. Goodman SI. Organic acid metabolism. In : Rimoin DL, et al. (eds): Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. Churchill Livingstone,1996:1977-89.
5. Nyhan WL, Ozand PT. Organic Acidemias. In Nyhan WL, et al. (eds): Atlas of Metabolic Diseases, ed1. Spain, Chapman&Hall Medical, 1998:1-94.
6. Ozand PT, Gascon GG. Organic acidurias: A review. J Child Neurol 1991; 6 : 196-218.

7. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms. In Scriver CR, et al. (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, ed7. New York, NY, McGraw-Hill, 1995:327-400.

8. Wasant P. Inborn Errors of Metabolism , Siriraj Hospital Medical School, Bangkok , Thailand. *Thai J Pediatrics* 1993 ; 32 : 155-9.

9. Wasant P, Balangura K, Raksadawan N et al : GM1 Generalized Gangliosidosis Variant with Cardiomegaly in a Thai Infant. *Thai J Pediatrics* 1993 ; 32 : 195-19

10. Wasant P. Inborn errors of metabolism at Siriraj Hospital Medical School, Bangkok, Thailand. In: Takasugi N, Naruse H, eds. *New trends in neonatal screening*. Hokkaido University Press, Sapporo, Japan 1994: 95-98.

11. Wasant P , Jirapinyo P, Ruenwongsa P et al. Maple syrup urine disease (MSUD) classical type in a Thai infant: case report and review of literature. *Siriraj Hosp Gaz* 1995;47:140-148.

12. Wasant P, Wattanaweradej S, Raksadawan N, Kolodny EH. Lysosomal Storage Disorders-Siriraj Experience. *Southeast Asian J Trop Med and Public Health* ; vol. 26 suppl 1,1995 ; 54-8.

13. Wasant P, Liammongkolkul S, Srisomsap C, Svasti J, Naylor EW, Matsumoto I. Inherited Metabolic Disorders in Thailand-Siriraj Experience ; *Proceedings* , 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of the International Society of Neonatal Screen. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999 ; vol 30 , suppl 2 : 124-137.

14. Wasant P, Naylor EW , Liammongkolkul S. Detection of Inherited Metabolic Disorders via Tandem Mass Spectrometry in Thai Infants ; *Proceeding* , 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of the International Society of Neonatal Screen. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999 ; vol 30 , suppl 2 : 138-139.

15. Wasant P, Matsumoto I, Liammongkolkul S. Detection of Inborn Errors of Metabolism in Thai Infants via Gas Chromatography and Mass Spectrometry : *Proceeding* , 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of the International Society of Neonatal Screen. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999 ; vol 30 , suppl 2 : 160-165.