

Genetic Disorders

โรคทางพันธุกรรม: การจำแนกประเภท กลไกการกลายพันธุ์ โรคสะสมเมตาบอลิก และความผิดปกติของโครโมโซมทาง
พยาธิวิทยา (Complete Illustrated Edition)

SUBJECT DOMAIN

Genetics & Metabolism

CLINICAL TARGET

USMLE Step 1 / Medical Student

DOCUMENT SCOPE

6 Core Sections • 14 Authentic Figures

บทที่ 5: โรคทางพันธุกรรม (Genetic & Pediatric Disorders)

การสรุปพยาธิวิทยาเชิงกลไกแบบสมบูรณ์ ครอบคลุมพยาธิกำเนิดระดับโมเลกุล (Molecular Pathogenesis), สันฐานวิทยาเนื้อเยื่อ, กลไกของโรคยืนเดี่ยว, โรคสะสมไขมันและไกลโคเจน (Storage Diseases), ความผิดปกติของโครโมโซม และข้อสอบสภาแพทย์ / USMLE High-Yield Pearls

3 Classes

Mendelian, Multigenic, Cytogenetic

14 Figures

Authentic Robbins 10th Ed Micrographs

5 Storage Types

Tay-Sachs, Niemann-Pick, Gaucher, MPS, GSD

100% Core

Bilingual Clinical Key Terminology

SEC 01

ประเภทของการกลายพันธุ์และผลกระทบระดับโมเลกุล (Mutation Types)

การกลายพันธุ์ (Mutation) คือการเปลี่ยนแปลงอย่างถาวรในโครงสร้างลำดับดีเอ็นเอ การกลายพันธุ์ในเซลล์สืบพันธุ์ (Germline mutations) สามารถถ่ายทอดสู่ลูกหลานและก่อให้เกิดโรคทางพันธุกรรม ในขณะที่การกลายพันธุ์ในเซลล์ร่างกาย (Somatic mutations) มีบทบาทสำคัญในการเกิดเนื้องอกและมะเร็ง (Neoplasia)

รูปแบบของการกลายพันธุ์ระดับยีน (Gene Mutations)

- Point Mutations (การกลายพันธุ์จุดเดียว):** การแทนที่เบสเดียว แบ่งออกเป็น *Missense mutation* (กรดอะมิโนเปลี่ยน เช่น Glu → Val ใน Sickle cell anemia), *Nonsense mutation* (เกิดรหัสหยุดก่อนกำหนด UAG, UAA, UGA ทำให้โปรตีนสั้นลงและไม่ทำงาน เช่น β^0 -Thalassemia), และ *Silent mutation* (รหัสเบสเปลี่ยนแต่กรดอะมิโนเดิม)
- Frameshift Mutations:** การแทรก (Insertion) หรือลบ (Deletion) เบสจำนวนที่ไม่ลงตัวด้วย 3 ส่งผลให้กรอบการอ่านรหัส (Reading frame) เปลี่ยนไปทั้งหมด มักสร้างโปรตีนที่ไร้หน้าที่และถูกกำจัดอย่างรวดเร็ว เช่น ใน *Cystic Fibrosis* ($\Delta F508$) และ *Tay-Sachs Disease* (4-base insertion ในยีน HEXA)
- Trinucleotide Repeat Expansions:** การเพิ่มจำนวนเบส 3 ตัวซ้ำๆ ในบริเวณสำคัญ ยิ่งขยายมากความรุนแรงของโรคมักเพิ่มขึ้นและแสดงอาการเร็วขึ้นในรุ่นลูกหลาน (Genetic Anticipation) เช่น *Fragile X Syndrome* (CGG repeat)

USMLE High-Yield Pearl: Loss-of-Function vs. Gain-of-Function

โรคที่ถ่ายทอดแบบ **Autosomal Recessive (AR)** เกือบทั้งหมดเกิดจาก *Loss-of-function* ของเอนไซม์ ซึ่ง *Heterozygotes* มักมีเอนไซม์เพียง 50% แต่ร่างกายยังทำงานได้ปกติ ในทางตรงกันข้าม โรคแบบ **Autosomal Dominant (AD)** มักเกี่ยวข้องกับโปรตีนโครงสร้าง (Structural proteins) หรือโปรตีนตัวรับ (Receptors) หรือเกิดจาก *Dominant Negative Effect* ที่โปรตีนกลายพันธุ์ไปรบกวนโปรตีนปกติ

SEC 02

โรคที่ถ่ายทอดตามกฎของเมนเดล (Mendelian Disorders: AD & AR)

โรคยืนเดี่ยว (Single-gene disorders) ปฏิบัติตามรูปแบบการถ่ายทอดแบบเมนเดล แบ่งออกเป็น Autosomal Dominant, Autosomal Recessive และ X-Linked Disorders ซึ่งส่งผลต่อโปรตีนโครงสร้าง ตัวรับ และวิวัฒนาการหลักของร่างกาย

1. Marfan Syndrome & Ehlers-Danlos Syndromes

Marfan Syndrome (AD): เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน **FBN1** (โครโมโซม 15q21.1) ซึ่งควบคุมการสร้าง **Fibrillin-1** ไกลโคโปรตีนสำคัญที่เป็นนั่งร้านของ Elastic fibers ใน Extracellular matrix (ECM) การขาด Fibrillin-1 นอกจากจะทำให้เนื้อเยื่อเกี่ยวพันสูญเสียความยืดหยุ่นแล้ว ยังทำให้เกิด *Excessive TGF- β signaling* เนื่องจาก Fibrillin-1 ปกติมีหน้าที่กักเก็บ TGF- β ส่งผลให้เนื้อเยื่อเกี่ยวพันสลายตัวอย่างต่อเนื่อง

- Skeletal System:** รูปร่างผอมสูงชะลูด แขนยาวผิดปกติส่วน นิ้วมือและนิ้วเท้ายาวคล้ายนิ้วแมงมุม (Arachnodactyly), หน้าอกบุ๋ม (Pectus excavatum) หรืออกโก่ง (Pectus carinatum), เพดานปากโค้งสูง
- Ocular System:** เลนส์ตาหลุดเคลื่อน โดยมีลักษณะจำเพาะคือเคลื่อนขึ้นด้านบนและออกด้านนอก (**Ectopia lentis: upward and outward**) ต่างจาก Homocystinuria ที่เลนส์ตาเคลื่อนลงล่าง
- Cardiovascular System (สาเหตุการเสียชีวิตหลัก):** ลิ้นหัวใจไมตรัลย้อย (Mitral valve prolapse), การขยายตัวของ Aortic root นำไปสู่ **Cystic Medial Necrosis** ของหลอดเลือดแดงใหญ่ ก่อให้เกิด **Aortic Dissection** และ **Aortic Rupture**

Ehlers-Danlos Syndromes (EDS): กลุ่มโรคที่เกิดจากความผิดปกติในการสังเคราะห์หรือโครงสร้างของคอลลาเจน (Collagen):

- Classical Type (AD):** กลายพันธุ์ในยีน **COL5A1** หรือ **COL5A2** (Type V collagen) เด่นชัดด้วยผิวหนังยืดหยุ่นได้มากกว่าปกติอย่างมหาศาล (Skin hyperextensibility) และข้อต่อหวมบิดงอได้ผิดปกติ (**Joint hypermobility**) บอบช้ำง่ายและแผลหายช้าเป็นแผลเป็นคล้ายกระดาษบุหรี่ (**Cigarette-paper scars**)
- Vascular Type (AD):** กลายพันธุ์ในยีน **COL3A1** (Type III collagen) ซึ่งเป็นชนิดที่อันตรายที่สุด ผื่นหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่และผนังลำไส้เปราะบาง แตกฉีกขาดได้ง่าย (Rupture of bowel or large arteries)

Ehler Danlos syndrome

Bone
III
Type I → หนึ่งพันธุ
→ Glucuronidation
→ MMP

2. Familial Hypercholesterolemia (FH)

โรคถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ **Autosomal Dominant** ที่พบบ่อยที่สุด เกิดจากการกลายพันธุ์ในยีน **LDLR** (โครโมโซม 19) ซึ่งเข้ารหัส **LDL Receptor** ทำให้ตับไม่สามารถกำจัด LDL ออกจากกระแสเลือดได้ตามปกติ ส่งผลให้ระดับ Plasma LDL-Cholesterol พุ่งสูงขึ้น 2-3 เท่าใน Heterozygotes และสูงขึ้นมากกว่า 5-6 เท่าใน Homozygotes

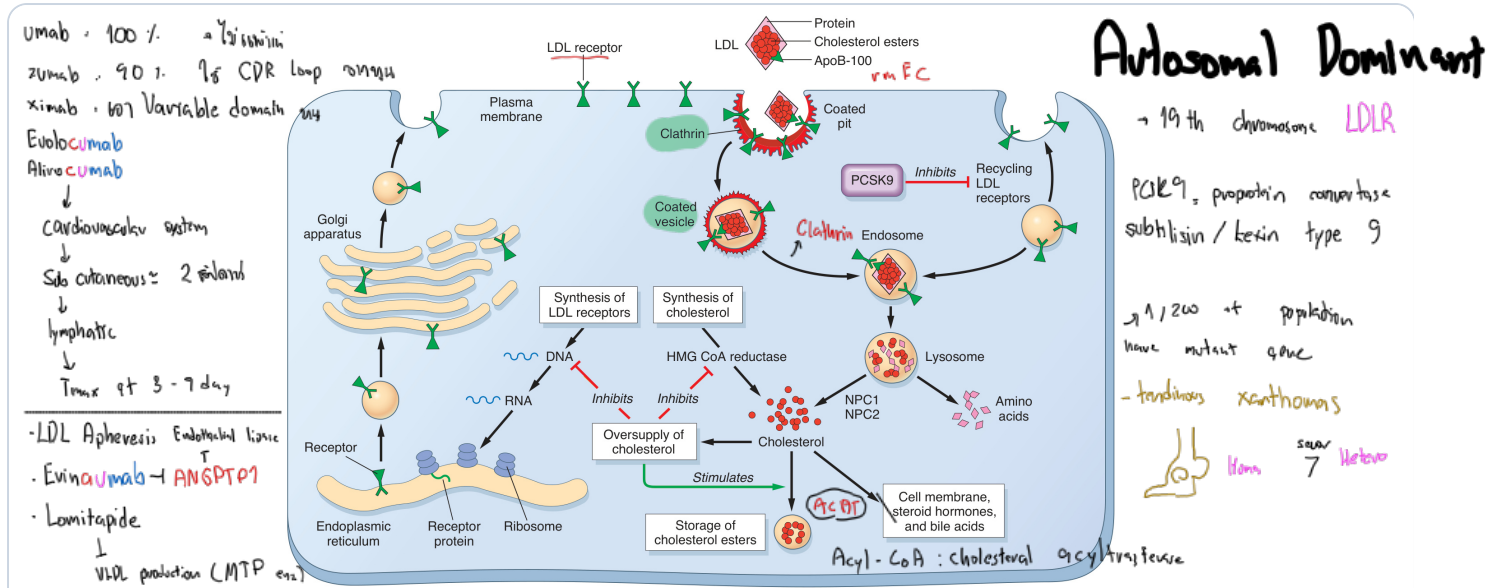


Figure 5.7: The Low-Density Lipoprotein (LDL) Receptor Pathway & Regulation of Cholesterol Metabolism

กลไก Receptor-Mediated Endocytosis ของ LDL: เมื่อ LDL จับกับ LDL receptor จะเกิด Endocytosis เข้าสู่ Coated vesicle กลายเป็น Endosome ซึ่งแยก Receptor ลงกลับมารีไซเคิลที่ผิวด้านนอก ขณะที่ LDL ถูกย่อยใน Lysosome ปล่อย Free Cholesterol ซึ่งออกฤทธิ์ 3 ประการ: (1) ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase (2) กระตุ้น ACAT เพื่อสะสม Cholesterol esters และ (3) ยับยั้งการสร้าง LDL receptor ใหม่เพื่อป้องกันการรับคอเลสเตอรอลเกินขนาด

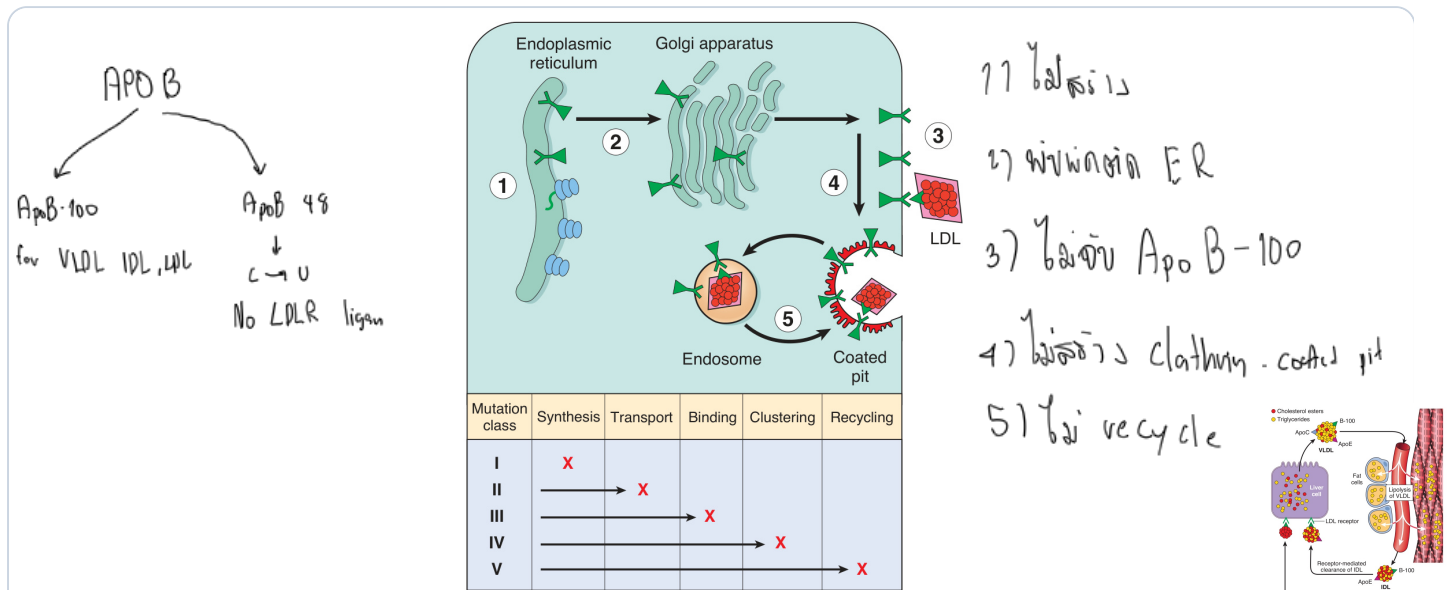


Figure 5.8: Classification of LDL Receptor Mutations (Classes I through V)

การจำแนกความผิดปกติระดับโมเลกุลของตัวรับ LDL: Class I (No synthesis - ไม่มีตัวรับสร้างใน ER), Class II (Transport defect - ตัวรับติดค้างอยู่ใน ER/Golgi ไม่สามารถส่งไปผิวเซลล์), Class III (Binding defect - ตัวรับจับกับผิวเซลล์ได้แต่จับกับ ApoB-100 ไม่ได้), Class IV (Internalization defect - จับ LDL ได้แต่ไม่สามารถรวมกลุ่มใน Coated pits เพื่อนำเข้าสู่เซลล์), และ Class V (Recycling defect - ไม่สามารถแยกตัวใน Endosome เพื่อนำกลับมาใช้ใหม่)

พยาธิสรีรวิทยาของ Familial Hypercholesterolemia:

การสะสมของคอเลสเตอรอลทำให้เกิด **Tendon Xanthomas** (โดยเฉพาะที่เอ็นร้อยหวาย Achilles tendon), **Xanthelasma** รอบเปลือกตา, **Corneal arcus** ในวัยหนุ่มสาว และเร่งให้เกิด **Severe Premature Atherosclerosis** ผู้ป่วย Homozygotes มักเสียชีวิตจากกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (Myocardial infarction) ก่อนอายุ 20 ปี

• Tendon **Xanthoma** - Tendon ไขมัน (หนังงอกไขมัน)

• **Xanthelasma** - ตาไขมัน

• Severe premature atherosclerosis -



d
ψ ↓

สรุปตารางเปรียบเทียบโรคทางพันธุกรรมยีนเดี่ยวที่สำคัญ (Mendelian Disorders Master Table)

โรค (Disorder)	การถ่ายทอด	ยีน / โปรตีนที่ผิดปกติ	พยาธิสรีรวิทยาและอาการแสดงสำคัญ (Key Clinical Hallmarks)
Marfan Syndrome 15	Autosomal Dominant	<i>FBN1</i> (15q21) / Fibrillin-1	นิ้วยาว Arachnodactyly, ข้อหลวม, Ectopia lentis (เลนส์ตาเคลื่อนขึ้นบน), Cystic medial necrosis, Aortic dissection & Aneurysm
Ehlers-Danlos (Classical) 12	Autosomal Dominant	<i>COL5A1, COL5A2</i> / Type V Collagen	ผิวหนังยืดหยุ่นได้ผิดปกติ (Skin hyperextensibility), ข้อต่อหลวมบิดงอได้มาก (Joint hypermobility), แผลเป็นนูนห่อ
Ehlers-Danlos (Vascular)	Autosomal Dominant	<i>COL3A1</i> / Type III Collagen	ผนังหลอดเลือดแดงและผนังลำไส้เปราะบาง อักขระแตกเองได้ง่าย เสี่ยงเสียชีวิตกะทันหัน
Familial Hypercholesterolemia 19	Autosomal Dominant	<i>LDLR</i> (19p) / LDL Receptor	ระดับ LDL ในเลือดสูงรุนแรง, Tendon xanthomas (เอ็นร้อยหวาย), Premature coronary artery disease & MI ตั้งแต่อายุน้อย
Cystic Fibrosis 7	Autosomal Recessive	<i>CFTR</i> (7q31) / $\Delta F508$ Cl ⁻ channel	สารคัดหลั่งเหนียวข้นอุดตันท่อทางเดินหายใจและตับอ่อน, ติดเชื้อ <i>P. aeruginosa</i> เรื้อรัง, Meconium ileus ในทารก <i>SVN Chloride</i> ที่ sweat chloride test
Phenylketonuria (PKU) 12	Autosomal Recessive	<i>PAH</i> (12q23) / Phenylalanine Hydroxylase	สะสม Phenylalanine ทำลายสมอง, ปัญญาอ่อน, ตัวซีดหม่นลอนด้าสีฟ้า (ขาด Melanin), กลิ่นปัสสาวะสาบสูญ (Mousy odor)

Dopamine, Norepinephrine, epinephrine, Melanin

SEC 03

โรคสะสมเมตาบอลิก: โลโซโซมและไกลโคเจน (Storage Diseases)

โรคสะสมในโลโซโซม (Lysosomal Storage Diseases: LSDs) และโรคสะสมไกลโคเจน (Glycogen Storage Diseases: GSDs) เกิดจากการขาดเอนไซม์เฉพาะในวิถีการย่อยสลาย ทำให้สารตั้งต้นสะสมในร่างกายในออร์แกเนลล์ ก่อให้เกิดพิษต่อเซลล์ อวัยวะโต และสูญเสียการทำงานอย่างถาวร

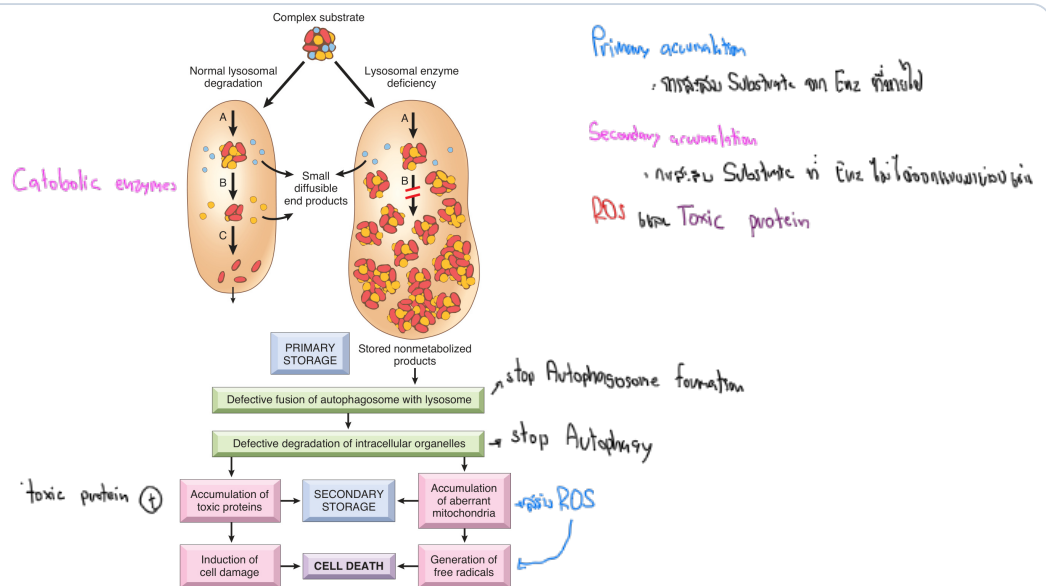


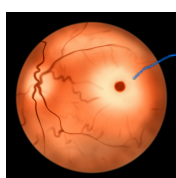
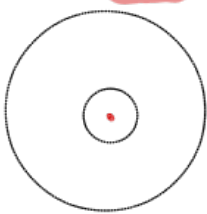
Figure 5.10: Pathogenesis of Lysosomal Storage Diseases (Primary vs. Secondary Substrate Accumulation)

กลไกพยาธิกำเนิดของโรคสะสมในโลโซโซม: การขาดเอนไซม์จำเพาะทำให้เกิดการสะสมสารตั้งต้นหลัก (Primary accumulation) ใน Lysosome ซึ่งส่งผลต่อเนื่องให้เกิด Secondary accumulation โดยการขัดขวางกระบวนการ Autophagy ของเซลล์ นำไปสู่การสะสม Mitochondria ที่ชำรุด เกิดภาวะ: Oxidative stress และกระตุ้น Apoptosis ของเซลล์ประสาทและอวัยวะต่างๆ

1. Tay-Sachs Disease (GM 2 Gangliosidosis) Autosomal recessive

เกิดจากการขาดเอนไซม์ **Hexosaminidase A (HEXA)** ส่งผลให้เกิดการสะสมของ **GM₂ ganglioside** ในระบบประสาทส่วนกลาง กลไกพบบ่อยคือ 4-base insertion ในยีน **HEXA** (พบบ่อยในชาวยิว Ashkenazi Jewish) 15q23

- Clinical Presentation:** ทารกเริ่มแสดงอาการช่วง 3-6 เดือนด้วยอาการสะดุ้งตกใจง่ายต่อเสียง (Exaggerated startle response), พัฒนาการถดถอย กล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก (Hypotonia), ตาบอด และชัก (Hypotonia)
- Cherry-Red Spot in Macula:** ตรวจจ้องประสาทตาพบลานสีแดงเชอร์รี่ที่จุดรับภาพ เนื่องจากเซลล์ประสาทรับแสงรอบ Macula บวมพองเต็มไปด้วยไขมันสีขาวขุ่น ทำให้เส้นเลือด Choroid ด้านหลังจุด Fovea ที่ไม่มีบวมประสาทสะท้อนสีแดงเด่นชัดขึ้นมา



1) ขาด Enzyme คือ Hexosamine
No retinal ganglion cell

2) GM₂ มี Hexosamine

ลำดับ GM₁ → GM₂ → GM₃ → GM₄

β-Hexosaminidase A

sandhoff, Hexosaminidase A β defect
effect lost ganglion and visceral organ

macula densa, DCT → AN contraction
Juxtaglomerular apparatus: Renin

Tay-Sachs

Onion skin lysosome

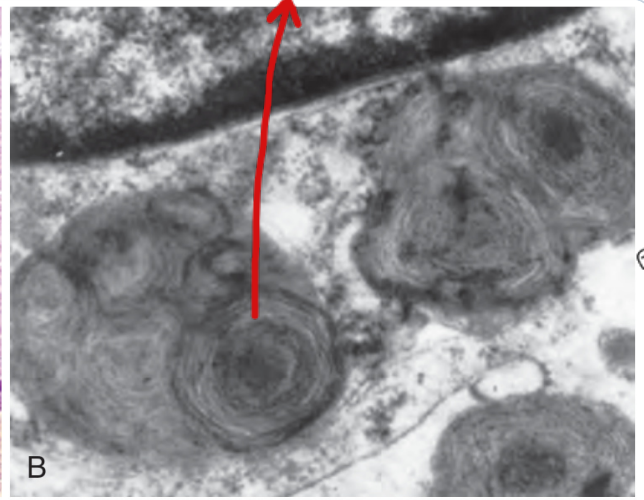
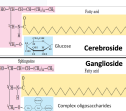


Figure 5.11: Ganglion Cells in Tay-Sachs Disease (Light & Electron Microscopy)

(A) ภาพกล้องจุลทรรศน์แสงแสดงเซลล์ประสาทขนาดใหญ่ที่มีไซโตพลาสซึมบวมพองโป่งพูนและมี Lipid vacuolation ละเอียด (B) กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (EM) แสดง Lysosome ขยายขนาดบรรจุโครงสร้างไขมันเรียงตัวเป็นวงคล้ายชั้นหัวหอม (Concentric whorled 'onion-skin' lamellar inclusions)

Concentric whorled lamella inclusion, onion skin lysosome



2. Niemann-Pick Disease & Gaucher Disease

Autosomal recessive

Niemann-Pick Disease (Type A & B): เกิดจากการขาดเอนไซม์ **Acid Sphingomyelinase** (ยีน *SMPD1*) ทำให้สะสม **Sphingomyelin** ในระบบเรติคูโลเอนโดทีเลียส (RES) ตับ ม้าม และสมอง ตับและม้ามโตอย่างมาก (Massive Hepatosplenomegaly) และตรวจพบ **Cherry-red spot** ในจอประสาทตาได้ 50%

Gaucher Disease: โรคสะสมไลโซโซมที่พบบ่อยที่สุด ถ่ายทอดแบบ AR เกิดจากการขาดเอนไซม์ **Glucocerebrosidase (Acid β -glucosidase)** เข้ารหัสโดยยีน *GBA* ทำให้ Glucocerebroside สะสมใน Mononuclear phagocyte system ที่ร่างกาย

- Type I (Non-neuronopathic):** 99% ของผู้ป่วย ไม่ทำลายระบบประสาท มักมีม้ามโตมหาศาล (Massive splenomegaly) หนักถึง 10 kg, ซีด เหลืองเลือดต่ำจาก Hypersplenism, และกระดูกถูกทำลาย ปวดกระดูก (Bone crises) และตรวจพบ **Erlenmeyer flask deformity** ของกระดูกต้นขา *wrinkled tissue paper appearance*
- Type II & III (Neuronopathic):** มีการทำลายระบบประสาทอย่างรุนแรง ชัก และเสียชีวิตตั้งแต่วัยทารก

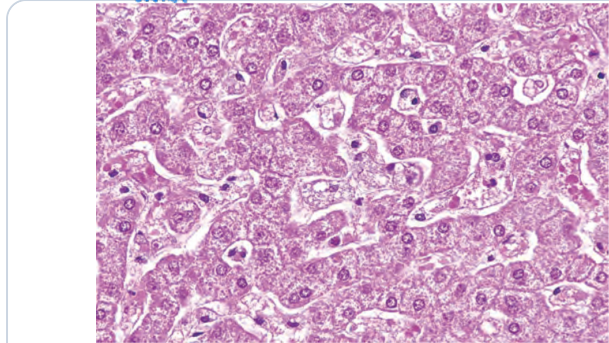


Figure 5.12: Niemann-Pick Liver

เซลล์ตับและ Kupffer cells บวมพองเต็มไปด้วยฟองไขมันลิเลและเอียด (Foamy vacuolated histiocytes) จากการสะสม Sphingomyelin

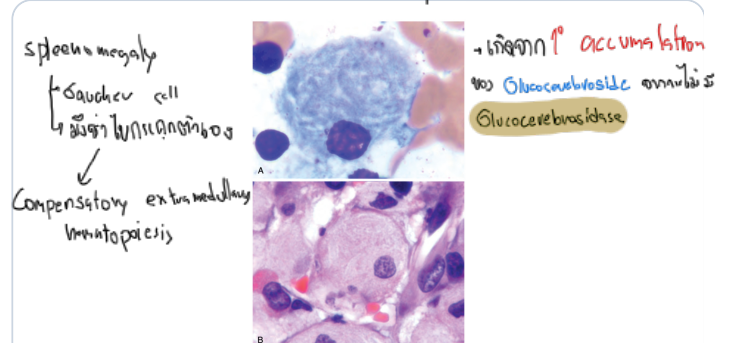


Figure 5.13: Gaucher Bone Marrow

Gaucher cells ในไขกระดูก: Macrophages ขนาดใหญ่ ไซโตพลาสซึมติดสีชมพูมีริ้วลายคล้าย 'กระดาษขรุขระ' (Wrinkled tissue paper)

3. Glycogen Storage Diseases (GSDs)

การขาดเอนไซม์ในวิถีการสังเคราะห์หรือสลายไกลโคเจน ส่งผลให้มีการสะสมไกลโคเจนผิดปกติ แบ่งตามอวัยวะที่ได้รับผลกระทบเป็น 3 รูปแบบหลัก:

- Hepatic Type (Type I - von Gierke Disease):** ขาดเอนไซม์ **Glucose-6-Phosphatase** ตับไม่สามารถปล่อยกลูโคสอิสระเข้าสู่กระแสเลือดได้ ก่อให้เกิดภาวะ **Severe Fasting Hypoglycemia**, กรดแลกติกในเลือดสูง (Lactic acidosis), ไขมันสูง (Hyperlipidemia), กรดยูริกสูง (Hyperuricemia / Gout), และตับโต (Hepatomegaly & Renomegaly)
- Myopathic Type (Type V - McArdle Disease):** ขาดเอนไซม์ **Muscle Glycogen Phosphorylase** ทำให้กล้ามเนื้อสลายไม่สามารถสลายไกลโคเจนเพื่อสร้างพลังงานขณะออกกำลังกาย ผู้ป่วยมีอาการปวดเกร็งกล้ามเนื้อรุนแรง (Muscle cramps) หลังออกกำลังกายหนัก ปัสสาวะสีน้ำตาลโคกจากกล้ามเนื้อสลาย (Rhabdomyolysis & Myoglobinuria) แต่ไม่มีภาวะ Hypoglycemia
- Generalized / Lysosomal Type (Type II - Pompe Disease):** ขาดเอนไซม์ **Lysosomal Acid α -Glucosidase (Acid Maltase)** ไกลโคเจนสะสมในไลโซโซมของกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อลาย ก่อให้เกิด **Massive Cardiomegaly** และหัวใจล้มเหลวเสียชีวิตก่อนอายุ 2 ปี

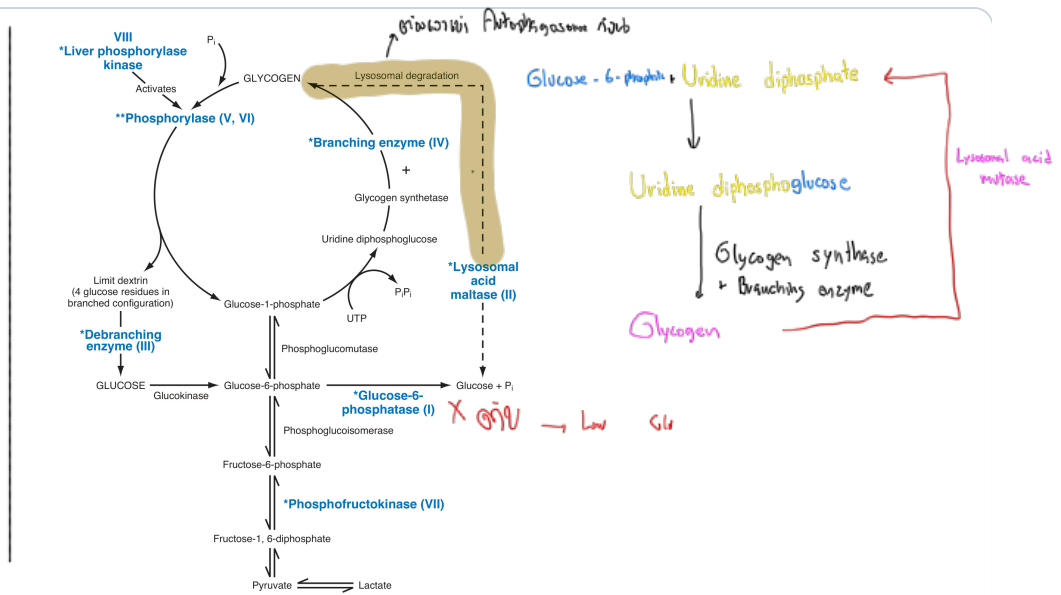


Figure 5.14: Pathways of Glycogen Metabolism & Sites of Enzyme Deficiencies in GSDs

วิธีทางชีวเคมีของการสร้างและสลายไกลโคเจน แสดงตำแหน่งการพร่องเอนไซม์ของ Glycogen Storage Diseases: Type I (Glucose-6-phosphatase), Type II (Acid maltase), Type III (Debranching enzyme), Type IV (Branching enzyme), Type V (Muscle phosphorylase), และ Type VI (Liver phosphorylase)

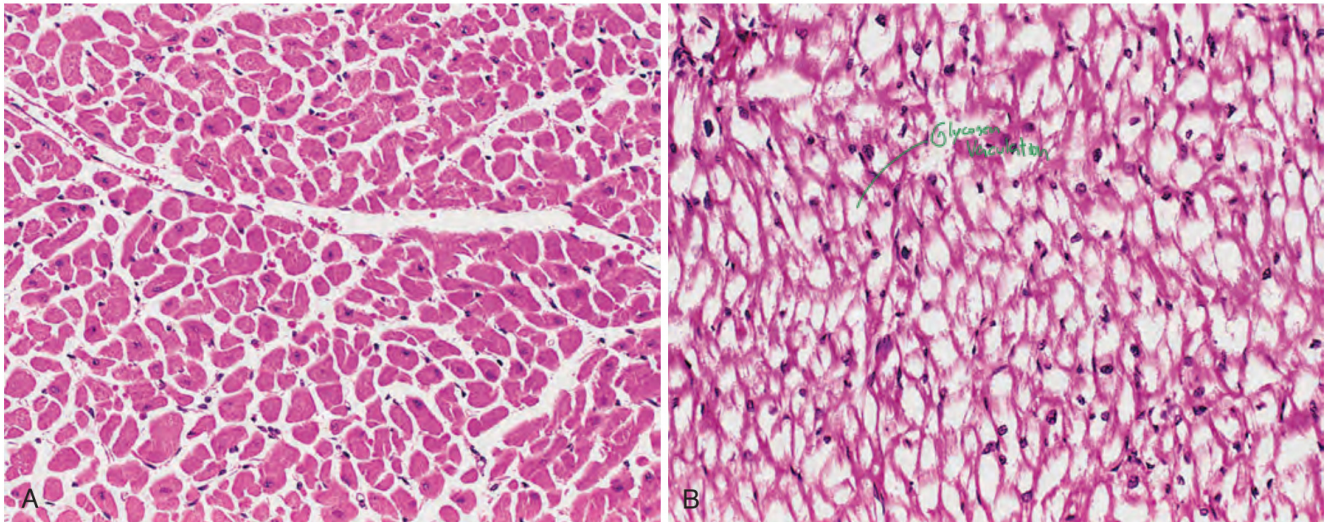


Figure 5.16: Pompe Disease (GSD Type II) Histopathology vs. Normal Myocardium

(A) กล้ามเนื้อหัวใจปกติที่มีไซโตพลาสซึมติดสี Eosinophilic สม่ำเสมอ (B) กล้ามเนื้อหัวใจของผู้ป่วย Pompe Disease ซึ่งเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจบวมพองและเต็มไปด้วย Vacuoles ขนาดใหญ่จากการสะสมไกลโคเจนในไลโซโซมอย่างมหาศาล ส่งผลให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจหนาตัวผิดปกติและหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

Pompe → ⊕ glycogen storage in ♥
 ↓
 → มรณ α-1,4-glucosidase
 Massive cardiomegaly
 Periodic acid schiff

ตารางสรุปโรคสะสมในไลโซโซมและไกลโคเจน (Storage Diseases Master Classification)

ชื่อโรค (Disease)	เอนไซม์ที่ขาด (Deficient Enzyme)	สารสะสมหลัก (Accumulated Substrate)	ลักษณะเด่นทางคลินิกและพยาธิวิทยา (Key Hallmarks)
Tay-Sachs Disease	β -Hexosaminidase A (HEXA)	GM ₂ Ganglioside	Cherry-red spot ที่ Macula, กล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก, Onion-skin inclusions ใน EM, ไม่มีต้นกำเนิด
Niemann-Pick (A/B)	Acid Sphingomyelinase (SMAP1, NPC1, 2)	Sphingomyelin	Massive Hepatosplenomegaly, เซลล์โฟม (Foamy histiocytes), Cherry-red spot (50%), พัฒนาการถดถอย
Gaucher Disease	Glucocerebrosidase (GBA)	Glucocerebroside	Gaucher cells คล้ายกระดาษขรุขระ (Wrinkled tissue paper), บวมโตหาศาล, ภาวะขาดหลอดเลือด (Avascular necrosis), Erlenmeyer flask
von Gierke (GSD I)	Glucose-6-Phosphatase	Glycogen (ตับและไต)	Severe fasting hypoglycemia, Lactic acidosis, Hyperuricemia/Gout, ตับและไตโตอย่างรุนแรง
Pompe Disease (GSD II)	Lysosomal Acid Maltase	Glycogen (Lysosomes)	Massive Cardiomegaly, หัวใจล้มเหลวในวัยทารก, ไชโตพลาสซึมของคาร์ดิโอไมโอไซต์เป็นช่องว่างขมพอง
McArdle (GSD V)	Muscle Phosphorylase	Glycogen (กล้ามเนื้อลาย)	ปวดเกร็งกล้ามเนื้อเมื่อออกกำลังกายหนัก (Exercise-induced cramps), Rhabdomyolysis, Myoglobinuria, ไม่มี Hypoglycemia

SEC 04 ความผิดปกติของโครโมโซม (Cytogenetic Disorders)

ความผิดปกติของโครโมโซมเกิดจากการเปลี่ยนแปลงจำนวนโครโมโซม (Numerical abnormalities เช่น Aneuploidy, Trisomy, Monosomy) หรือการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง (Structural abnormalities เช่น Translocation, Deletion, Inversion, Isochromosome)

Structural abnormality

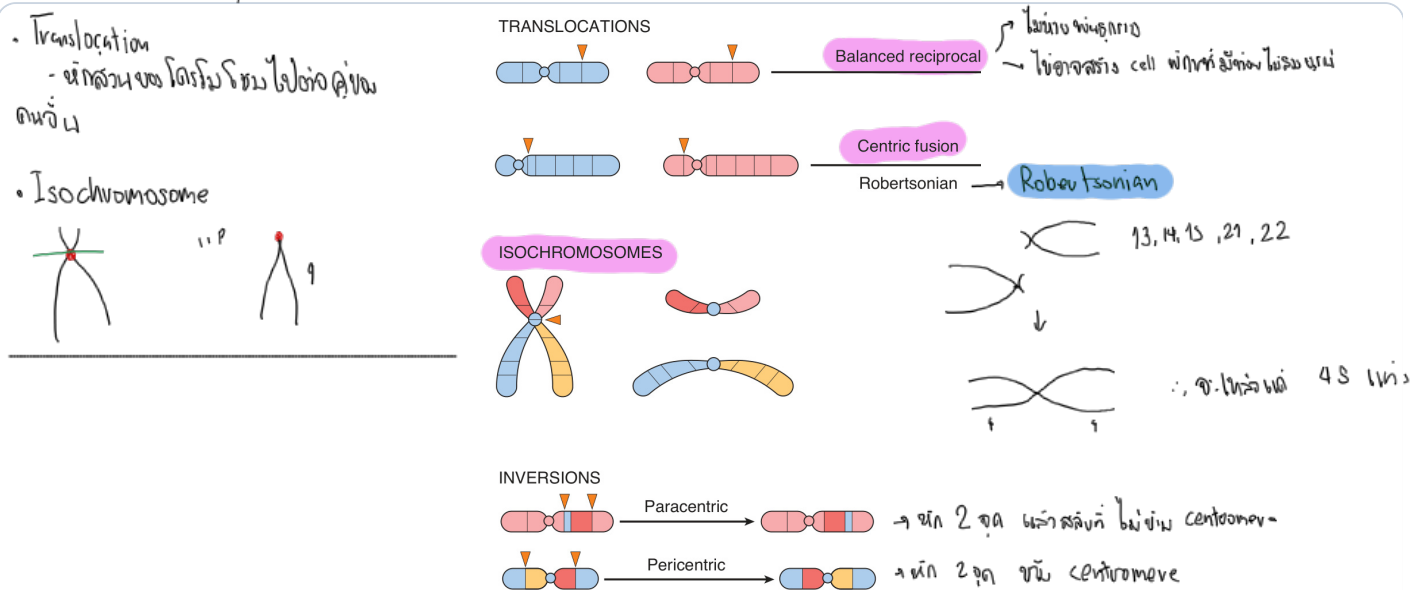


Figure 5.18: Types of Chromosomal Structural Rearrangements

กลไกความผิดปกติทางโครงสร้างของโครโมโซม: (1) Translocations: Balanced reciprocal vs. Centric fusion (Robertsonian) ระหว่างโครโมโซม Acrocentric (13, 14, 15, 21, 22), (2) Isochromosomes เกิดจากการแบ่งโครโมโซมตามแนวอนเทเนนแนวตั้ง, (3) Inversions: Paracentric (ไม่รวม Centromere) vs. Pericentric (รวม Centromere), และ (4) Ring chromosomes เกิดจากปลายทั้งสองข้างขาดหายและเชื่อมติดกันเป็นวง

Cytogenetic abnormality

1. Autosomal Trisomies (Down, Edwards, Patau)

- Down Syndrome (Trisomy 21: 47,XX/XY,+21):** ความผิดปกติของโครโมโซมที่พบบ่อยที่สุด (1:700 การเกิดมีชีวิต) สัมพันธ์กับอายุของมารดา (Maternal age > 35 ปี) 95% เกิดจาก **Meiotic Nondisjunction** ในการสร้างไข่ของแม่, 4% เกิดจาก **Robertsonian Translocation** (บ่อยที่สุดคือ t(14;21)), และ 1% เป็น **Mosaicism**
 - อาการแสดง: หน้าแบน (Flat facial profile), รอยพับที่หัวตา (Epicanthic folds), รอยเส้นลายมือตัดขวางเส้นเดียว (Single transverse palmar crease / Simian crease), ช่องว่างกว้างระหว่างนิ้วหัวแม่มือกับนิ้วที่สอง
 - พยาธิสภาพแทรกซ้อน: **Congenital Heart Defects (40%)** ที่พบบ่อยที่สุดคือ **Endocardial cushion defect / Atrioventricular (AV) canal defect**, เสี่ยงเกิด **Acute Leukemia** (ALL และ AML-M7) สูงขึ้น 10-20 เท่า, และเกิด **Early-Onset Alzheimer's Disease** เมื่ออายุ 40 ปีขึ้นไป (เนื่องจากยีน APP อยู่บนโครโมโซม 21)

Tay Sachs

2 → 1

21

Down syndrome trisomy 21 (Non disjunction) - heart defect

Amyloid precursor protein

- **Edwards Syndrome (Trisomy 18: 47,XX/XY,+18):** พบนิ้วมือนิ้วเท้าแน่นโดยนิ้วชี้ทับนิ้วกลางและนิ้วก้อยทับนิ้วนาง (Clenched hands with overlapping fingers), เท้าแบนโค้งคล้ายเท้าอีโยก (Rocker-bottom feet), ขากรรไกรเล็ก (Micrognathia), ท้ายทอยยื่น (Prominent occiput), หัวใจพิการแต่กำเนิด เสียชีวิตภายใน 1 ปีแรก (>90%)
- **Patau Syndrome (Trisomy 13: 47,XX/XY,+13):** ความผิดปกติรุนแรงในการแยกสมองส่วนหน้า (Holoprosencephaly), ตาเล็กหรือตาเดียว (Microphthalmia), ปากแหว่งเพดานโหว่ตรงกลาง (Cleft lip and palate), นิ้วเกิน (Polydactyly), ใส่เลื่อนสะดือ (Omphalocele), ส่วนใหญ่เสียชีวิตภายใน 6 เดือนแรก

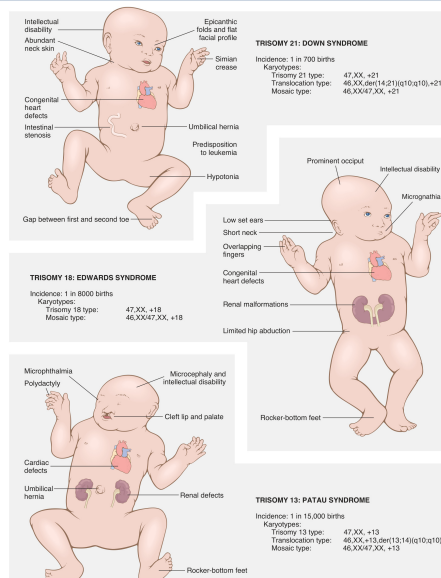


Figure 5.20: Clinical Features and Karyotypes of Selected Autosomal Trisomies

การเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกจำเพาะของ Autosomal Trisomies ทั้ง 3 กลุ่ม: Trisomy 21 (Down syndrome - Simian crease, Epicanthic folds, AV canal defects), Trisomy 18 (Edwards syndrome - Clenched overlapping fingers, Rocker-bottom feet, Low-set ears), และ Trisomy 13 (Patau syndrome - Microphthalmia, Cleft lip/palate, Polydactyly, Holoprosencephaly)

2. Sex Chromosome Aneuploidies (Klinefelter & Turner)

Klinefelter Syndrome (47,XXY): การมีโครโมโซม X เพิ่มขึ้นในเพศชาย เป็นสาเหตุของภาวะมีบุตรยากและ Hypogonadism ในผู้ชายที่พบบ่อยที่สุด:

- ลักษณะอาการ: รูปร่างสูงชะลูด แขนขายาวกว่าลำตัว (Eunuchoid body proportions), อัณฑะฝ่อเล็กและแข็ง (Testicular atrophy), ขาดการสร้างอสุจิ (Azoospermia), เต้านมโต (Gynecomastia) เสียงมะเร็ງเต้านมในผู้ชายสูงขึ้น 20–50 เฮา
- ฮอรโมน: อัณฑะฝ่อไม่สร้าง Testosterone ทำให้ขาด Negative feedback ส่งผลให้ระดับ **FSH และ LH ในกระแสเลือดพุ่งสูงขึ้น** แต่ Testosterone ต่ำ

Turner Syndrome (45,X): การสูญเสียโครโมโซม X ทั้งแท่งหรือบางส่วนในเพศหญิง (Monosomy X):

- อาการในการกแรกเกิด: บวมน้ำหลังมือหลังเท้า (Lymphedema of hands and feet) และถุงน้ำเหลืองที่คอ (Cystic hygroma) นำไปสู่การเกิดแพ่งพังผืดที่คอด้านข้าง (**Webbed neck**)
- ลักษณะในวัยรุ่น: รูปร่างเตี้ย (Short stature เกิดจากการขาด *SHOX* gene บนโครโมโซม X), รังไข่ฝ่อกลายเป็นแถบเนื้อเยื่อเส้นใย (**Streak ovaries**), ขาดฮอรโมนเพศหญิง ไม่มีประจำเดือน (Primary amenorrhea) และเป็นหมัน
- ความผิดปกติของระบบไหลเวียน: ลิ้นหัวใจ Aortic สองกลีบ (Bicuspid aortic valve) และ **Coarctation of the Aorta**

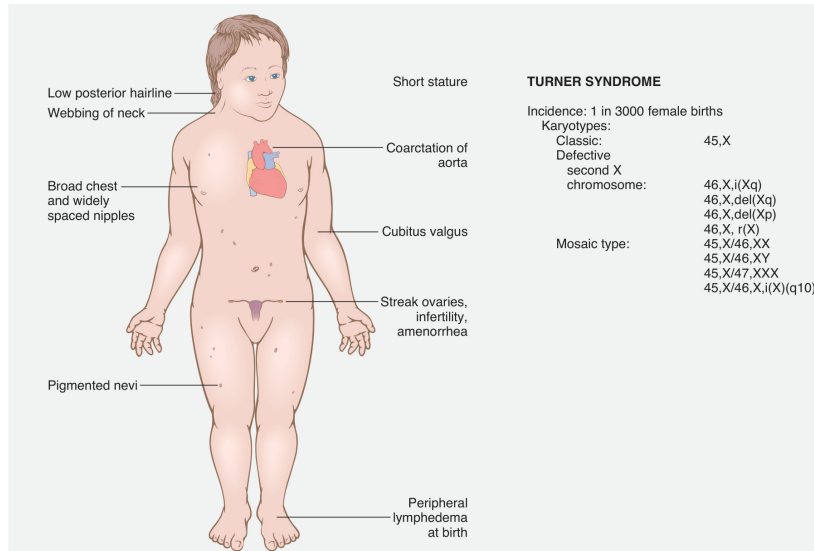


Figure 5.22: Clinical Features and Karyotype of Turner Syndrome (45,X)

พยาธิสรีรวิทยาคลินิกของภาวะขาดฮอร์โมนเพศ: คาร์ิโอไทป์ 45,X แสดงลักษณะคอมีแห้วพังผืด (Webbed neck), ร่างกายเตี้ย, หน้าอกกว้างและหัวนมอยู่ห่างกัน (Shield chest with widely spaced nipples), ลิ้นหัวใจ Bicuspid aortic valve, Coarctation of aorta, และ Streak ovaries ซึ่งเป็นพังผืดไร้ไข ทำให้เกิดภาวะขาดประจำเดือนปฐมภูมิ

SEC 05 การถ่ายทอดแบบไม่เป็นไปตามกฎเมนเดล (Non-Classic Inheritance)

โรคทางพันธุกรรมบางกลุ่มไม่ได้ถ่ายทอดตามอัตราส่วนเมนเดลแบบเดิม โดยเกิดจากกลไกทางเอพิเจเนติกส์และโครงสร้างดีเอ็นเอพิเศษ ได้แก่ Trinucleotide repeat expansions, Genomic imprinting, และ Mitochondrial DNA mutations

1. Trinucleotide Repeat Disorders & Fragile X Syndrome

Fragile X Syndrome (FXS): สาเหตุทางพันธุกรรมของภาวะปัญญาอ่อนในผู้ชายที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 รองจาก Down syndrome เกิดจากการขยายตัวของ **CGG Triplet Repeat** ในบริเวณ 5' Untranslated Region (5' UTR) ของยีน **FMR1** บนโครโมโซม Xq27.3

- Normal:** มี 6–55 repeats
- Premutation:** มี 55–200 repeats ไม่แสดงอาการปัญญาอ่อน แต่อาจเกิด *Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS)* ในผู้สูงอายุ หรือ *Premature ovarian failure* ในสตรี
- Full Mutation:** มี > 200–4000 repeats ส่งผลให้เกิด **Hypermethylation** ของ CpG islands ในโปรโมเตอร์ ยีน **FMR1** ถูกปิดการถอดรหัส (Transcriptional silencing) และขาดโปรตีน **FMRP** (RNA-binding protein สำคัญในการส่งสัญญาณไซแนปส์ของสมอง)
- อาการแสดง:** สติปัญญาลดลงรุนแรง (IQ 20–60), อัตราขยายใหญ่ผิดปกติหลังวัยเจริญพันธุ์ (**Macroorchidism**), ใบหน้ายาว คางยื่น หูทางใหญ่ (Large everted ears), ข้อต่อยืดหยุ่นมาก และมีพฤติกรรมคล้าย Autistic spectrum

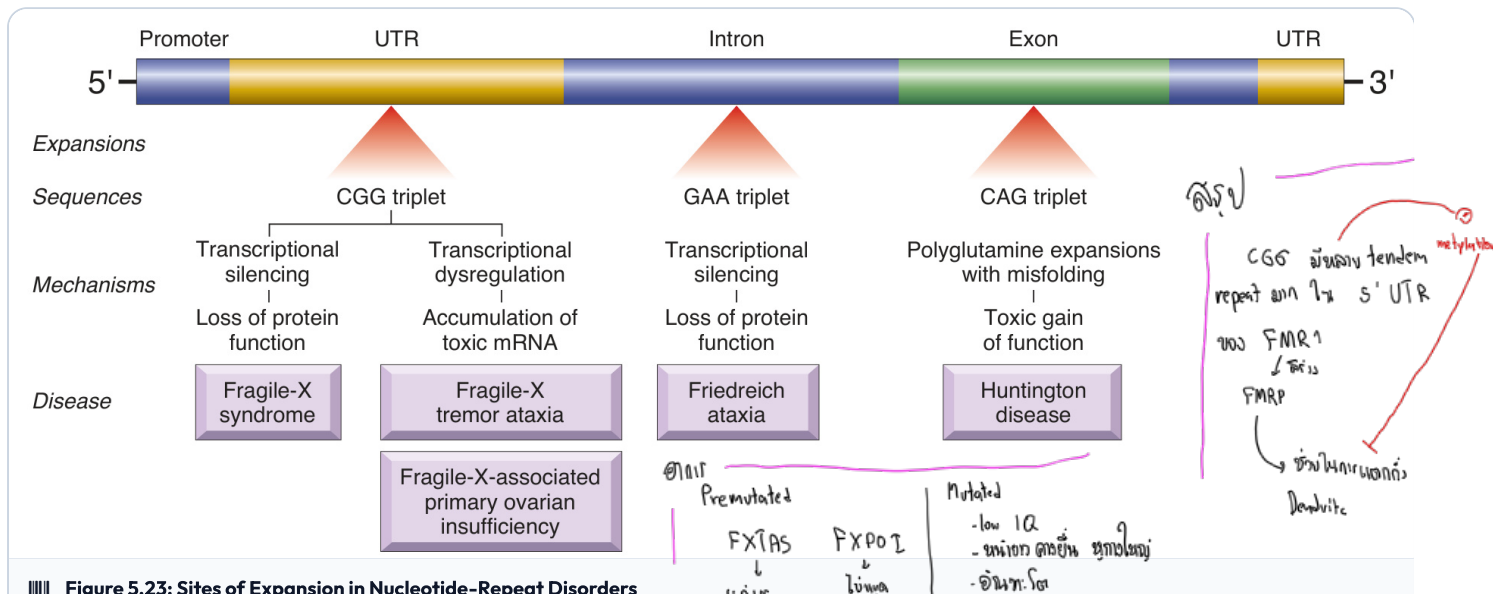


Figure 5.23: Sites of Expansion in Nucleotide-Repeat Disorders

ตำแหน่งการขยายตัวของเบสซ้ำสาม: (1) บริเวณ 5' UTR (CGG repeat ใน Fragile X syndrome นำไปสู่การปิดกั้นยีนด้วย Methylation), (2) บริเวณ Intron (GAA repeat ใน Friedreich ataxia ขัดขวางการถอดรหัส Frataxin), (3) บริเวณ Coding region / Exon (CAG repeat ใน Huntington disease และ Spinocerebellar ataxias สร้าง Polyglutamine tract ที่เป็นพิษต่อเซลล์ประสาท), และ (4) บริเวณ 3' UTR (CTG repeat ใน Myotonic dystrophy)

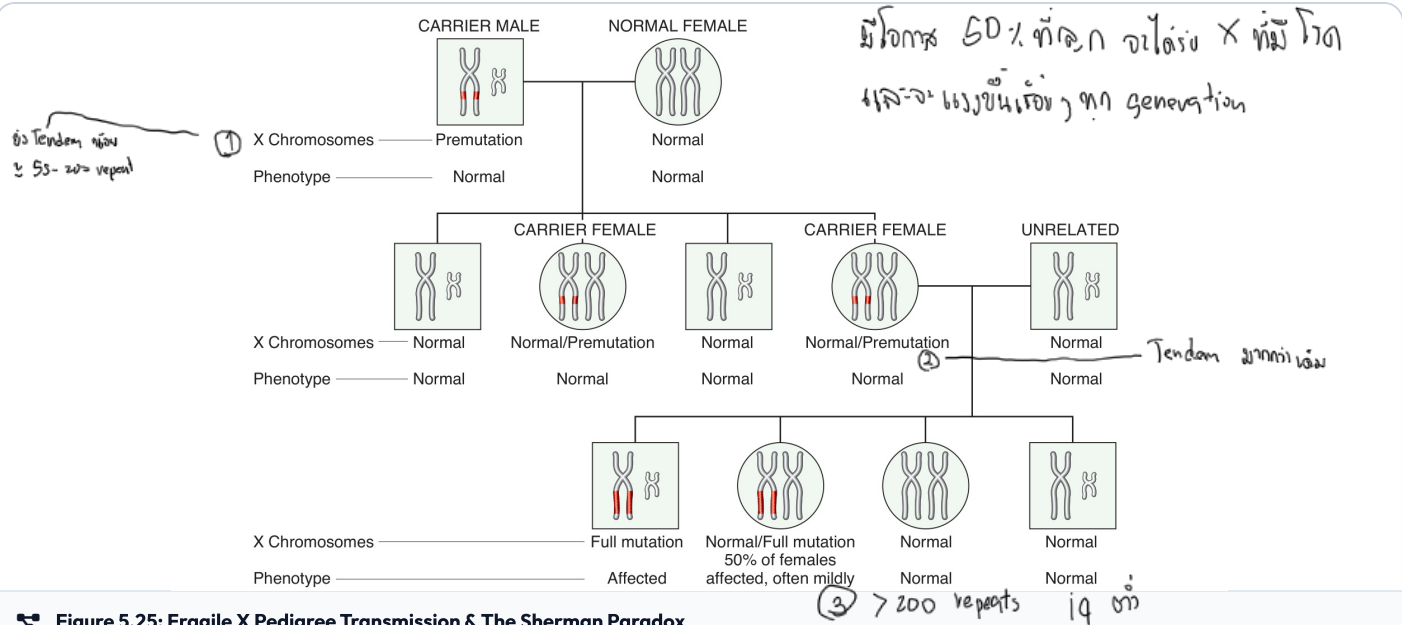


Figure 5.25: Fragile X Pedigree Transmission & The Sherman Paradox

พบว่าแสดง Sherman Paradox ใน Fragile X Syndrome: Normal transmitting males มี Premutation (55–200 repeats) ถ่ายทอดสู่ลูกสาวทุกคนโดยยังไม่แสดงอาการ แต่เมื่อส่งผ่านกระบวนการสร้างไข่ (Oogenesis) ของลูกสาว เบสซ้ำจะขยายตัวกลายเป็น Full mutation (>200 repeats) ส่งผลให้หลานชายรุ่นถัดมาเกิดอาการทางสติปัญญาอย่างรุนแรง

2. Genomic Imprinting: Prader-Willi vs. Angelman

Genomic Imprinting (อีพิเจเนติกส์): การปิดกั้นการแสดงออกของยีนทางเอพิเจเนติกส์ (Epigenetic silencing ผ่าน DNA methylation) ตามเพศของบิดามารดาที่ถ่ายทอดมา ตัวอย่างคลาสสิกเกิดขึ้นที่ตำแหน่งโครโมโซม **15q11.2-q13**:

- Prader-Willi Syndrome (PWS):** เกิดจากการสูญเสียยีนฝั่งพ่อ (**Paternal deletion 15q11.2-q13 (70%)**) หรือ **Maternal Uniparental Disomy (UPD) (25%)** ทำให้ขาดการแสดงออกของยีน *SNRPN* และ *snRNAs*
 - อาการแสดง: การกลืนลำบาก เบื่ออาหาร (Neonatal hypotonia) จากนั้นในวัยเด็กจะเกิดความอยากอาหารอย่างควบคุมไม่ได้ (Hyperphagia) อ้วนรุนแรง (Morbid obesity), สติปัญญาบกพร่อง, ร่างกายเตี้ย, อัณฑะเพศเล็ก (Hypogonadism), มือและเท้าเล็ก
- Angelman Syndrome ("Happy Puppet" Syndrome):** เกิดจากการสูญเสียยีนฝั่งแม่ (**Maternal deletion 15q11.2-q13 (70%)**) หรือ **Paternal UPD (5%)** หรือการกลายพันธุ์ของยีน *UBE3A* ซึ่งเป็นยีนสร้าง Ubiquitin-protein ligase ในสมอง
 - อาการแสดง: หัวเราะอย่างไม่เหมาะสมและบ่อยครั้ง (Inappropriate laughter), ปัญญาอ่อนรุนแรงมาก, พูดไม่ได้, มีอาการเดินเซกระตุกแขนขาเหมือนหุ่นเชิด (Ataxic gait with puppet-like jerky movements), ชัก และ Microcephaly

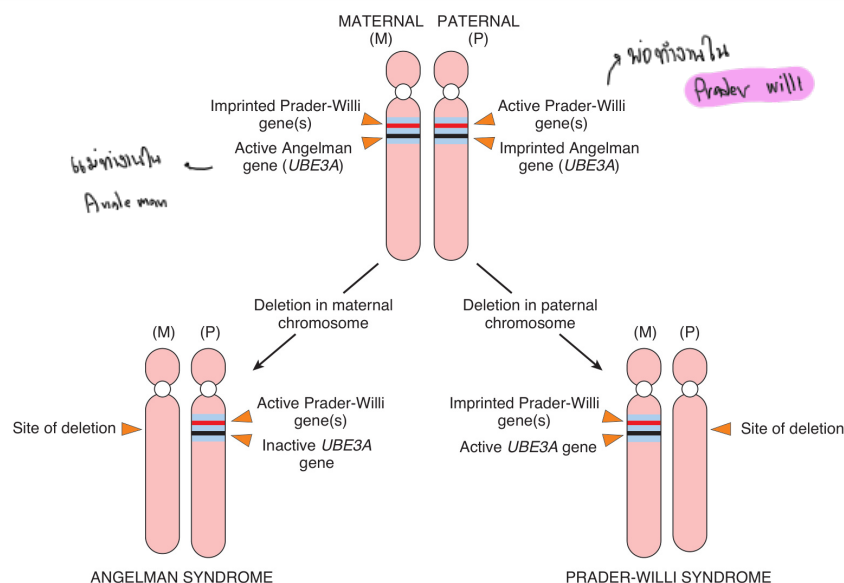


Figure 5.28: Genomic Imprinting in Prader-Willi and Angelman Syndromes (15q11.2-q13)

แผนภาพแสดงวิธีการถ่ายทอดของ Prader-Willi (PWS) และ Angelman (AS): โครโมโซม 15 ปกติฝั่งแม่จะถูก Imprinted ปิดยีน PWS (แสดงออกเฉพาะยีน *UBE3A*) ขณะที่โครโมโซมฝั่งพ่อจะถูก Imprinted ปิดยีน *UBE3A* (แสดงออกเฉพาะยีน PWS) ดังนั้นการขาดหายของยีนฝั่งพ่อจึงทำให้เกิด PWS ส่วนการขาดหายของยีนฝั่งแม่ (ขาด *UBE3A*) จึงทำให้เกิด AS

⚡ 3. Mitochondrial Inheritance

ไมโทคอนเดรียลดีเอ็นเอ (mtDNA) ถ่ายทอดจาก **มารดาสู่ลูกทุกคน 100% (Maternal inheritance)** เนื่องจากไซโทพลาสซึมของไซโกตมาจากไข่ของแม่เท่านั้น ละอองสเปิร์มของพ่อไม่ส่งต่อไมโทคอนเดรีย ตัวอย่างโรคสำคัญคือ **Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON)** ก่อให้เกิดการสูญเสียการมองเห็นตรงกลางภาพในตาทั้งสองข้างอย่างเฉียบพลันหรือกึ่งเฉียบพลันในวัยหนุ่มสาว (Neuroretinal degeneration)

SEC 06 สรุปจุดเน้นข้อสอบสภาแพทย์และ USMLE High-Yield Board Pearls

ตารางรวบรวมสรุปคำศัพท์สำคัญ คำใบ้ในโจทย์ (Buzzwords), ยีนกลายพันธุ์ และพยาธิสภาพที่เป็นข้อสอบบ่อยที่สุดของโรคทางพันธุกรรม:

โรค / กลุ่มอาการ	โครโมโซม / ยีน	คำใบ้ในโจทย์ (Exam Buzzwords & Hallmarks)	ภาวะแทรกซ้อนที่ต้องระวัง
Down Syndrome (Trisomy 21)	47,+21 (95% meiotic nondisjunction)	Simian crease, Epicanthic folds, Flat occiput, Brushfield spots ในม่านตา	AV canal defect (Endocardial cushion defect), Acute Leukemia (ALL, AML-M7), Early Alzheimer's
Edwards Syndrome (Trisomy 18)	47,+18	Clenched hands (นิ้วชี้กับนิ้วกลาง), Rocker-bottom feet, Micrognathia, กายทอยยื่น	หัวใจพิการรุนแรง (VSD, PDA), เสียชีวิตในครรภ์ > 90%
Patau Syndrome (Trisomy 13)	47,+13	Holoprosencephaly, Cleft lip/palate, Microphthalmia, Polydactyly, Cutis aplasia	หัวใจพิการรุนแรง, สมองส่วนหน้าไม่แยกตัว, เสียชีวิตในวัยทารก
Klinefelter Syndrome	47,XXY	เพศชาย รูปร่างสูงชะลูด ขนดกน้อย อัณฑะฝ่อ เล็กและแข็ง (Atrophic testes), Gynecomastia	Infertility (Azoospermia), High FSH/LH, เสี่ยง Breast cancer สูงขึ้น 20–50 เท่า
Turner Syndrome	45,X	เพศหญิง ตัวเตี้ย (ขาด SHOX), Webbed neck, Cystic hygroma, Lymphedema ในทารก	Streak ovaries, Primary amenorrhea, Coarctation of aorta, Bicuspid aortic valve
Fragile X Syndrome	Xq27.3 / FMR1 (>200 CGG)	Macroorchidism (อัณฑะโตมาก), หน้าผากและใบหน้ายาว คางยื่น หูทาง, ข้อต่อหลวม	ปัญญาอ่อนรุนแรง, พฤติกรรมคล้าย Autism, Hypermethylation of CpG islands
Prader-Willi Syndrome	Paternal del 15q11.2-q13 (70%) หรือ Maternal UPD	กลืนเนื้อปวกเปียกในทารก → Hyperphagia กินไม่หยุด, Morbid obesity, อวัยวะเพศเล็ก	เบาหวานชนิดที่ 2, โรคหลอดเลือดหัวใจจากความอ้วนรุนแรง
Angelman Syndrome	Maternal del 15q11.2-q13 (70%) หรือ UBE3A mut	"Happy puppet", หัวเราะบ่อยไม่สมเหตุผล, เดินกางแขนเซกระตุก, พูดไม่ได้	ปัญญาอ่อนรุนแรงมาก, ชัก (Seizures), Microcephaly

คำเตือนในการวิเคราะห์โจทย์สอบ (Board Examination Trap):

เมื่อโจทย์บรรยายผู้ป่วย **Cherry-Red Spot in Macula**:

- หาก **ไม่มี Hepatosplenomegaly** (ตับม้ามไม่โต) + มีประวัติยิว Ashkenazi → ตอบ **Tay-Sachs Disease** (ขาด Hexosaminidase A, สะสม GM₂ ganglioside, พบลายหัวหอมใน EM)
- หาก **มี Hepatosplenomegaly** (ตับและม้ามโตมาก) + ชีต ชัก → ตอบ **Niemann-Pick Disease** (ขาด Sphingomyelinase, สะสม Sphingomyelin, เซลล์โฟมในไขกระดูกและตับ)