

# ความชุกของโรคความผิดปกติทางพัฒนาการทางสมอง และพฤติกรรม ในผู้ป่วยเด็กโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์

ปราณული ศรีบุตตะ<sup>1</sup>, ปวีตรา คุ่มปิยะผล<sup>2</sup>, ชาญยุทธ์ สุภคุณภิญโญ<sup>3</sup>, กุณฑล วิชาจารย์<sup>4,5</sup>

**ความเป็นมา:** โรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน สามารถพบ neurodevelopmental disorders ร่วมด้วย เช่น ภาวะสติปัญญาบกพร่อง กลุ่มอาการออทิสซึมและโรคสมาธิสั้น เป็นต้น ซึ่งโรคร่วมเหล่านี้เป็น ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาความชุกของ neurodevelopmental disorders และความสัมพันธ์ระหว่างชนิด ของกลายพันธุ์กับระดับความรุนแรงปัญญาและชนิดของ neurodevelopmental disorders ในผู้ป่วยเด็ก โรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน

**วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วย DMD อายุน้อยกว่า 18 ปี ที่ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยตรวจประเมินพัฒนาการ ตรวจคัดกรองปัญหาพฤติกรรม ตรวจคัดกรอง กลุ่มอาการออทิสซึม โรคสมาธิสั้น และทดสอบ IQ ทุกรายโดยนักจิตวิทยาคลินิก การวินิจฉัยทำ โดยกุมารแพทย์เฉพาะทางพัฒนาการและพฤติกรรมโดยอาศัยเกณฑ์ DSM-5 และวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ ระหว่างชนิดของกลายพันธุ์กับระดับความรุนแรงปัญญาและชนิดของ neurodevelopmental disorders

**ผลการศึกษา:** กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 20 รายมีอายุมัธยฐาน 9.5 ปี ภาวะสติปัญญาบกพร่อง 12 ราย (60%) กลุ่มอาการออทิสซึมและโรคสมาธิสั้นอย่างละ 1 ราย โดยทั้ง 2 รายมีภาวะสติปัญญาบกพร่องร่วมด้วย แบ่งตามระดับ IQ พบว่ากลุ่ม mild ID (IQ 50-69) 7 ราย (35%), moderate ID (IQ 36-49) 5 ราย (25%), borderline IQ (IQ 70-79) 4 ราย (20%), low normal IQ (IQ 80-89) 3 ราย (15%), IQ ปกติ (IQ>90) 1 ราย โดยค่ามัธยฐานของ IQ อยู่ที่ 68.0 (62.0, 81.0) ประวัติ language delay 9 ราย (45%) gross motor delay 4 ราย (20%) และ global delay development 3 ราย (15%) ตรวจการกลายพันธุ์ด้วยเทคนิค MLPA 17 ราย มีชนิด deletion/duplication 11 ราย (64.7%) การกลายพันธุ์ชนิด deletion/duplication ไม่มีความสัมพันธ์ กับระดับ IQ และชนิดของ neurodevelopmental disorders อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**สรุป:** ผู้ป่วย DMD พบความชุกของภาวะสติปัญญาบกพร่องได้มาก กลุ่มอาการออทิสซึมและ โรคสมาธิสั้นพบน้อย เกือบร้อยละ 50 มีประวัติ language delay การพิจารณาส่งตรวจ serum CK ใน ผู้ป่วยที่มาด้วยพัฒนาการทางภาษาล่าช้าอาจช่วยให้มีการ early diagnosis โรค DMD ชนิดของกลายพันธุ์ ของยีนยังไม่พบว่าสัมพันธ์กับ neurodevelopmental disorders ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มตัวอย่างที่ มากขึ้น เพื่อใช้ประโยชน์ในการบอกพยากรณ์โรคและแนวทางรักษาที่เหมาะสม

<sup>1</sup>สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

<sup>2</sup>นักจิตวิทยาคลินิกชำนาญการ สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

<sup>3</sup>อนุสาขาพัฒนาการและพฤติกรรม สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

<sup>4</sup>อนุสาขานวชนศาสตร์ สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

<sup>5</sup>ศูนย์ความเป็นเลิศการแพทย์แม่นยำ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

**คำสำคัญ:** Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), Intellectual disabilities (ID), Intellectual quotient (IQ), Autistic spectrum disorder (ASD), Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

## บทนำ

โรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) คือ โรคทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของกล้ามเนื้อเสื่อมที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนดิสโทรฟิน (Dystrophin gene, DMD) และถ่ายทอดทางพันธุกรรมผ่านทางยีนด้อยบนโครโมโซมเพศ (x-linked recessive) ซึ่งพบความชุกได้ 2.8 ต่อแสนคนในกลุ่มประชากรทั่วไป และ 20 ต่อแสนคนในกลุ่มทารกแรกเกิดมีชีพเพศชาย<sup>1</sup> ทำให้มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยระยะแรกของโรคผู้ป่วยจะมีอาการลุกยืนลำบากต้องใช้มีม้อยัน หกล้มบ่อย ตรวจร่างกายพบ Gowers sign ให้ผลบวก น่องโต เดินจิกปลายเท้า ระดับ serum creatine kinase (CK) ของผู้ป่วยมักจะสูงกว่าปกติหลายเท่า การดำเนินโรคของผู้ป่วยจะรุนแรงขึ้นเรื่อย ๆ ต่อมาจะเริ่มเดินลำบากขึ้นจนเดินไม่ได้ จำเป็นต้องใช้รถเข็นช่วยในการเคลื่อนไหว เมื่อเข้าสู่วัยรุ่นกล้ามเนื้ออ่อนแรงมากขึ้นจนไม่สามารถนั่งทรงตัว หรือยกแขนได้ จนต้องนอนติดเตียง ผู้ป่วยมักเสียชีวิตจากระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือระบบหายใจล้มเหลวที่อายุ 15-20 ปี<sup>1</sup>

โปรตีนดิสโทรฟินมีการแสดงออกบริเวณกล้ามเนื้อเป็นหลัก เมื่อเกิดการกลายพันธุ์ของยีนดิสโทรฟิน ส่งผลให้มีสูญเสียหน้าที่ของโปรตีนดิสโทรฟิน จึงทำให้เกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชนมีโรคหรือภาวะความผิดปกติทางพัฒนาการทางสมองและพฤติกรรม (neurodevelopmental disorders) ร่วมด้วย เช่น ภาวะสติปัญญาบกพร่อง (Intellectual Disabilities, ID) กลุ่มอาการออทิสซึม (Autistic Spectrum Disorder, ASD) โรคสมาธิสั้น (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) โรคย้ำคิดย้ำทำ (Obsessive Compulsive Disorder, OCD) และภาวะวิตกกังวล (Anxiety)<sup>2</sup> โดยความชุกของ neurodevelopmental disorders ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชนแตกต่างกันออกไปในหลาย

การศึกษา เช่น การศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ของ Hendriksen และคณะ<sup>3</sup> พบความชุกของ ADHD ร้อยละ 11.7 และ ASD ร้อยละ 3.1 การศึกษาในประเทศแคนาดาของ Banihani และคณะ<sup>4</sup> พบความชุกของ Learning disabilities ร้อยละ 44 ADHD ร้อยละ 32 ASD ร้อยละ 15 และ ID ร้อยละ 19 การศึกษาในประเทศสวีเดนของ Wingeier และคณะ<sup>5</sup> พบว่าระดับเขาวนปัญญาต่ำกว่าปกติ (IQ<90) ร้อยละ 60 และ IQ<70 ร้อยละ 24 โดย neurodevelopmental disorders ที่พบในผู้ป่วยกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน เกิดจากการที่โปรตีนดิสโทรฟินส่วนหนึ่งเป็นองค์ประกอบในโครงสร้างของระบบประสาทส่วนกลางที่เกี่ยวข้องกับ cognitive function และ emotional behavior เช่น hippocampus, amygdala, cerebellum และ sensory cortex<sup>13</sup> นอกจากนี้การศึกษาก่อนหน้า ยังพบว่าในผู้ป่วย DMD มี progressive degeneration ของกล้ามเนื้อที่เหมือนกันทุกราย แต่มีลักษณะของ neurodevelopmental disorders และ cognitive impairment ที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจอธิบายได้จากการที่มีชนิดของกลายพันธุ์ที่แตกต่างกัน<sup>14</sup> การศึกษาก่อนหน้านี้ของ Banihani และคณะเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของชนิดของโปรตีนดิสโทรฟิน (dystrophin isoforms) กับ neurodevelopmental disorders ยังไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าการสูญเสียหน้าที่ของโปรตีนดิสโทรฟิน (cumulative loss of dystrophin isoforms) สัมพันธ์กับระดับเขาวนปัญญาที่ลดลง<sup>4</sup>

ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความชุกของ neurodevelopmental disorders และความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของกลายพันธุ์กับระดับเขาวนปัญญาและชนิดของ neurodevelopmental disorders ในผู้ป่วยเด็กโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน ผู้วิจัยจึงมุ่งศึกษาความชุกของ neurodevelopmental disorders และความสัมพันธ์ดังกล่าวในผู้ป่วยเด็กโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน เพื่อนำไปสู่การวางแผนดูแลผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

## วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความชุกของ neurodevelopmental disorders และความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของกลายพันธุ์กับระดับเขาวนปัญญาและชนิดของ neurodevelopmental disorders ในผู้ป่วยเด็กโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเซนที่มาติดตามการรักษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2565

## วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า (descriptive cohort study) กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุน้อยกว่า 18 ปี ที่ได้รับวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเซน และมาติดตามที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2565 โดยยืนยันการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเซนด้วยการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนโดยวิธี Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) หรือ muscle biopsy ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่วินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเซน ได้แก่ อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย อายุที่เริ่มมีอาการ พัฒนาการก่อนหน้า (อายุที่เริ่มเดิน อายุที่เริ่มพูด) การเข้ารับการศึกษานในโรงเรียน การได้รับการรักษาด้วยยา สเตียรอยด์ในปัจจุบัน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ serum CK แรกเริ่มวินิจฉัยและการทดสอบการกลายพันธุ์ของยีนโดยวิธี MLPA

หลังจากที่อาสาสมัครลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และได้รับการประเมิน Neurodevelopmental disorders ได้แก่ กลุ่มอาการออทิสซึม โรคสมาธิสั้น โรคการเรียนรู้บกพร่อง ภาวะสติปัญญาบกพร่อง และพัฒนาการโดยรวมล่าช้า โดยใช้เครื่องมือดังต่อไปนี้

1. คัดกรองปัญหาพฤติกรรม โดยใช้แบบสอบถามพฤติกรรม PSC (Pediatric Symptom Checklist)
2. คัดกรองพัฒนาการ โดยใช้ Denver Developmental Screening Test II (DENVER II) สำหรับ

ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 6 ปี โดยตรวจคัดกรองพัฒนาการ 4 ด้าน ได้แก่ กล้ามเนื้อมัดใหญ่ กล้ามเนื้อมัดเล็ก ภาษา และการช่วยเหลือตนเอง หากผลตรวจสงสัยพัฒนาการช้า (suspect) และประเมินโดยกุมารแพทย์เฉพาะทางพัฒนาการและพฤติกรรม แล้วว่ามีพัฒนาการช้า ตั้งแต่ 2 ด้านขึ้นไป ให้การวินิจฉัย ภาวะพัฒนาการโดยรวมล่าช้า (global delayed development) ร่วมกับการตรวจคัดกรองด้วย Draw-a-Person test และ Gesell figure drawing

3. คัดกรองภาวะออทิสซึม โดยใช้แบบประเมิน Pervasive Developmental Disorders Screening Questionnaire (PDDSQ)

4. ตรวจคัดกรองโรคสมาธิสั้น โดยใช้แบบประเมิน ADHD rating scales

5. ทดสอบเขาวนปัญญาในผู้ป่วยทุกราย โดยใช้เครื่องมือดังต่อไปนี้

- Wechsler Intelligence Scale for Children, 5<sup>th</sup> edition (WISC-V) สำหรับอายุ 6 ปีขึ้นไป
- Wechsler Pre-school and Primary Scale of Intelligence, 4<sup>th</sup> edition (WPPSI-IV) สำหรับอายุ 2-7 ปี

โดยผู้ป่วยที่มีผลทดสอบระดับเขาวนปัญญา (intellectual quotient; IQ) ต่ำกว่า 70 ร่วมกับมีปัญหาด้านการปรับตัว (adaptive function) ตามเกณฑ์ของ DSM-5 ให้กุมารแพทย์เฉพาะทางพัฒนาการและพฤติกรรมประเมินเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ภาวะสติปัญญาบกพร่อง (intellectual disabilities)

การยืนยันการวินิจฉัย Neurodevelopmental disorders จะทำโดยกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญอนุสาขากุมารเวชศาสตร์พัฒนาการและพฤติกรรมทุกราย ทบทวนและบันทึกข้อมูลลงใน Microsoft excel version 2020 โดยบันทึกข้อมูลสองครั้ง เป็นอิสระต่อกัน (double data entry) การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 28.0 เพื่อนำเสนอสถิติเชิงพรรณนา โดยแสดงผลเป็น จำนวน ร้อยละ ค่ากลาง พิสัยควอไทล์ และสถิติเชิงอนุมานด้วยสถิติ Student T-test, Chi-squared test, Mann-Whitney U test เพื่อเปรียบเทียบข้อมูล โดยกำหนดระดับ

นัยสำคัญทางสถิติที่  $p\text{-value} < 0.05$  การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจริยธรรมของการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โครงการเลขที่ HE641513

## ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุน้อยกว่า 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชน และมาติดตามที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2565 จำนวน 20 ราย จาก 17 ครอบครัว ซึ่งมี 3 คนที่เป็นพี่น้องกัน พบว่าค่าอายุมัธยฐาน 9.5 ปี (8.0, 13.7) ค่าอายุมัธยฐานที่เริ่มวินิจฉัย DMD 7 ปี (4.0, 8.0) ค่าอายุมัธยฐานที่ได้รับการประเมิน neurodevelopmental disorders 9.5 ปี (พิสัยควอไทล์ 8.0, 13.7) ค่ามัธยฐานของ serum CK 15,140 U/L (พิสัยควอไทล์ 10,159, 17,526) ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 85 ปัจจุบันไม่สามารถเดินเองได้ (Full-time wheelchair users) 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 65 ผู้ป่วยที่ยังได้ไปโรงเรียน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 มีประวัติ gross motor delay (เริ่มเดินหลังอายุ 18 เดือน) 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 มีประวัติ language delay (เริ่มพูดได้คำแรกหลังอายุ 18 เดือน) 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 45 และมีประวัติพัฒนาการโดยรวมล่าช้า (global delay development) 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 15 ผู้ป่วย 17 ราย จากทั้งหมด 20 ราย ได้รับการตรวจยีนด้วยเทคนิค MLPA โดยมี 11 ราย (64.7%) ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ชนิด deletion/duplication ของยีน DMD แบ่งเป็น deletion 8 ราย และ duplication 3 ราย ดังแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย อาการแสดงทางคลินิกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และลักษณะการกลายพันธุ์ของยีนดิสโทรฟิน

Characteristic	DMD patient, n = 20
Age (years), median (IQR)	9.5 (8.0, 13.7)
Age of DMD diagnosis (years), median (IQR)	7.0 (4.0, 8.0)
Age of neurodevelopmental assessment (years), median (IQR)	9.5 (8.0, 13.7)
Serum CK at diagnosis (U/L), median (IQR)	15,140 (10159, 17,526)
Steroid treatment	17 (85%)
• Dose of steroid (mg/kg/day), median (IQR)	0.52 (0.22, 0.67)
Full-time wheelchair users	13 (65%)
Age began dependent walking (years), median (IQR)	9.0 (8.0, 10.5)
School attendance	10 (50%)
Age began walking (months), median (IQR)	15.5 (12.0, 18.0)
Age began speaking (months), median (IQR)	15.0 (12.0, 27.0)
Development delay before DMD diagnosis	10 (50%)
• Gross motor delay	4 (20%)
• Language delay	9 (45%)
• Global delay development	3 (15%)
Mutation type of DMD gene (n=17)	
• Deletion/duplication	11 (64.7%)
- Deletion	8 (47.1%)
- Duplication	3 (17.6%)
• Others	6 (35.3%)

IQR = Interquartile range

จากการตรวจวัดระดับเซาวาน์ปัญญาของอาสาสมัครทั้งหมด 20 ราย พบว่ามีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 67.5 (50.7, 78.2) โดยมีอาสาสมัครที่ IQ ต่ำกว่าปกติ ( $IQ < 90$ ) ทั้งหมด 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 95 และเมื่อแบ่งแยกระดับความรุนแรงของภาวะสติปัญญาบกพร่องตามระดับเซาวาน์ปัญญา พบว่าภาวะสติปัญญาบกพร่องเล็กน้อย (mild intellectual disability) 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 35 ภาวะสติปัญญาบกพร่องปานกลาง (moderate intellectual disability) 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 25 กลุ่ม Borderline IQ ทั้งหมด 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 กลุ่ม low normal IQ ทั้งหมด 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 15 และระดับเซาวาน์ปัญญาปกติ 1 ราย ดังแสดงในตารางในที่ 2 และเมื่อวิเคราะห์ระดับ IQ แยกตามทักษะในแต่ละด้านที่ถูกทดสอบพบว่า ทักษะด้านการคิดแก้ปัญหาอย่างมีเหตุผล (fluid reasoning) และความเข้าใจในภาษา (verbal comprehension) ต่ำ โดยมี

ค่ามัธยฐานอยู่ที่ 69 (56.5, 80.5) และ 70 (52.5, 77.0) ตามลำดับ และมีทักษะด้านความจำ (working memory) สูงที่สุด โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 82.0 (55.0, 86.0) ดังแสดงในตารางที่ 3

**ตารางที่ 2** ระดับเขาวนปัญญาของอาสาสมัครทั้งหมด 20 ราย

Intelligence level	IQ	DMD patient, n = 20
Average IQ	90-109	1 (5%)
Low normal IQ	80-89	3 (15%)
Borderline IQ	70-79	4 (20%)
Mild intellectual disability	50-69	7 (35%)
Moderate intellectual disability	36-49	5 (25%)
Severe intellectual disability	20-35	0
Profound intellectual disability	<25	0

\*Severity levels based on IQ categories

**ตารางที่ 3** ระดับเขาวนปัญญาแยกตามการทดสอบทักษะในแต่ละด้าน

Intelligence	median (IQR)
Full Scale IQ	67.5 (50.7, 78.2)
Verbal Comprehension	70.0 (52.5, 77.0)
Visual Spatial	75.0 (66.5, 86.0)
Fluid Reasoning	69.0 (56.5, 80.5)
Working Memory	82.0 (55.0, 86.0)
Processing Speed	77.0 (45.0, 95.0)

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของชนิดการกลายพันธุ์ของยีน DMD และระดับเขาวนปัญญา พบว่ากลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีนชนิด deletion/duplication จากการตรวจโดยเทคนิค MLPA จำนวน 11 รายจากทั้งหมด 17 ราย (ร้อยละ 64.7) มีค่ามัธยฐานของระดับเขาวนปัญญาอยู่ที่ 68.0 (62.0, 81.0) และเมื่อนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ชนิด deletion/duplication พบว่าชนิดของกลายพันธุ์ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับเขาวนปัญญาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.73) ดังแสดงในตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** ความสัมพันธ์ของรูปแบบการกลายพันธุ์ของยีนดิสโทรฟินและระดับเขาวนปัญญา

Genotype of DMD	DMD patient, n = 17	Full-scale IQ, median (IQR)	P-value
Deletion / duplication	11	68.0 (62.0, 81.0)	0.73
No deletion / duplication	6	63.5 (44, 82.7)	

ผลการตรวจประเมิน neurodevelopmental disorders พบความชุกของภาวะสติปัญญาบกพร่อง 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 60 กลุ่มอาการออทิสซึม 1 ราย โรคลมชัก 1 ราย โดยอาสาสมัครทั้ง 2 รายมีภาวะสติปัญญาบกพร่องร่วมด้วย ดังแสดงในตารางที่ 5

นอกจากนี้ยังไม่พบว่าชนิดของการกลายพันธุ์ deletion/duplication สัมพันธ์กับลักษณะหรือชนิดของ neurodevelopmental disorders ที่ตรวจพบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.63)

**ตารางที่ 5** ความชุกของ Neurodevelopmental disorders ในผู้ป่วย DMD

Neurodevelopmental disorders	DMD patient, n = 20
Intellectual disabilities	12 (60%)
Autistic spectrum disorder	1 (5%)
Attention deficit hyperactivity disorder	1 (5%)
Specific learning disorder	0

### วิจารณ์ผลการศึกษา

จากผลการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย DMD ร้อยละ 95 มีระดับเขาวนปัญญาต่ำกว่าปกติ (IQ<90) และพบภาวะสติปัญญาบกพร่อง (IQ<70) มากถึงร้อยละ 60 ส่วนกลุ่มอาการออทิสซึมและโรคลมชักนั้นพบได้น้อย เพียงร้อยละ 5 โดยผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของ full-scale IQ เท่ากับ 67.5 (50.7, 78.2) และเมื่อนำมาวิเคราะห์แยกตามระดับ IQ พบว่าส่วนใหญ่มีภาวะสติปัญญาบกพร่องเล็กน้อย คิดเป็นร้อยละ 35 และภาวะสติปัญญาบกพร่องปานกลาง คิดเป็นร้อยละ 25 รองลงมา และมีเพียง 1 ราย ที่มีระดับเขาวนปัญญาปกติ

เมื่อเปรียบเทียบ full-scale IQ ในการศึกษาเกี่ยวกับศึกษาก่อนหน้าของ Prosser และคณะ<sup>6</sup> พบว่าค่าเฉลี่ย full-scale IQ เท่ากับ 87.2 โดย IQ<90 ร้อยละ 60 และ IQ<70 ร้อยละ 21 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Wingeier และคณะ<sup>5</sup> พบว่าค่าเฉลี่ย full-scale IQ เท่ากับ 88 โดย IQ<90 ร้อยละ 60 และ IQ<70 ร้อยละ 24 และอีกการศึกษาของ Banihani และคณะ<sup>4</sup> พบว่า IQ <70 ร้อยละ 27.1 และค่าเฉลี่ย full-scale IQ เท่ากับ 84 โดยการศึกษาดังกล่าวทั้งหมด มีอายุเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่าง 9-10 ปี ใกล้เคียงกับการศึกษาของผู้วิจัย โดยคาดว่าผู้ที่ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมดูเชนมี cognitive impairment และระดับ full scale IQ ที่ต่ำกว่าคนทั่วไป อาจอธิบายได้จากโปรตีนคิสโทรฟินส่วนหนึ่งมีการแสดงออกในระบบประสาทส่วนกลาง โดยแต่ละบริเวณของระบบประสาทส่วนกลางจะพบโปรตีนคิสโทรฟินแต่ละขนาด (dystrophin isoform) ที่แตกต่างกันไป เช่น Dp427 isoform เป็นโปรตีนขนาดใหญ่ที่สุด พบในสมองส่วน hippocampus และ purkinje cells ของสมองส่วน cerebellum มีบทบาทเกี่ยวกับเรื่องความจำและกระบวนการทางความคิด (executive function) เช่น การวางแผน การตัดสินใจ การมีสมาธิและการยับยั้งชั่งใจ Dp140 isoform พบในสมองส่วน cerebral cortex มีบทบาทเกี่ยวกับการประมวลผลข้อมูล (information processing) Dp71 isoform พบในสมองส่วน hippocampus และ cerebral cortex<sup>4</sup> ซึ่งพบว่าผู้ป่วย DMD เกือบทั้งหมดมีการสูญเสียหน้าที่ของ Dp427 ร้อยละ 50 สูญเสียหน้าที่ทั้ง Dp427 และ Dp140 และส่วนน้อยที่สูญเสียหน้าที่ Dp71<sup>12</sup> ดังนั้นการกลายพันธุ์ของยีนคิสโทรฟินจึงส่งผลต่อการทำงานของสมองตามที่กล่าวไป และการที่ผู้ป่วยแต่ละรายมีระดับเขาวนปัญญา

ที่แตกต่างกันอาจเป็นผลมาจากชนิดของการกลายพันธุ์ที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาชนิดของ dystrophin isoforms แต่ได้เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็น large duplication/deletion กับกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ดังกล่าว ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับเขาวนปัญญาและชนิดของ neurodevelopmental disorders อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้ยังมีจำกัด ดังนั้นจึงอาจจะยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าชนิดของการกลายพันธุ์ deletion/duplication มีความสัมพันธ์อย่างไรกับ neurodevelopmental outcomes นอกจากลักษณะทางพันธุกรรมดังที่กล่าวข้างต้น ยังมีปัจจัยแวดล้อมอื่นที่ส่งเสริมให้ระดับเขาวนปัญญาต่ำกว่าคนทั่วไป คาดว่ามาจากการที่ผู้ป่วยขาดโอกาสทางด้านการศึกษาและขาดการส่งเสริมพัฒนาการทางด้านการเรียนรู้จากการเคลื่อนไหวที่จำกัด

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมีประวัติพูดช้าร้อยละ 45 (ก่อนการวินิจฉัย DMD) อาจบ่งบอกได้ว่ากลายพันธุ์ของยีน DMD ส่งผลกระทบต่อพัฒนาการด้านภาษาก่อนจะเกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Thangarajh และคณะ<sup>2</sup> ที่พบว่าผู้ป่วย DMD มีภาวะ speech delay ร้อยละ 39 และอีกหลายการศึกษาในอดีต<sup>7-10</sup> ที่พบว่าผู้ป่วย DMD มักมีประวัติ language delay (ร้อยละ 40-50) รวมไปถึง gross motor delay จึงอาจสรุปได้ว่ากลายพันธุ์ของยีน DMD ส่งผลต่อทั้งพัฒนาการด้านภาษาและกล้ามเนื้อ ดังนั้นหากผู้ป่วยที่มาด้วยพัฒนาการทางภาษาหรือพัฒนาการโดยรวมล่าช้า จึงควรมีการประเมินและติดตามต่อเนื่อง รวมไปถึงพิจารณาส่งตรวจ serum CK อาจช่วยให้มีการ early diagnosis ของโรค DMD ได้มากขึ้น

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบการศึกษาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับ Neurodevelopmental outcomes ในผู้ป่วย DMD

Study	N (average age)	Full-scale IQ	Language delay/Motor delay/GDD	ADHD/ASD /Others
Prosser et al. (1969) <sup>6</sup>	47 (9 years 7 months)	- IQ<90 60% - IQ<70 21% - Average IQ = 87.2 - Verbal IQ = 87.1 - Performance IQ = 88	ND	ND
Wingeier et al. (2011) <sup>5</sup>	25 (10 years)	- IQ<90 60% - IQ<70 24% - Average IQ = 88 - Verbal IQ = 88 - Performance IQ = 87	ND	ND
Hendriksen et al. (2008) <sup>3</sup>	351 (11.9 years)	ND	ND	- ADHD 11.7% - ASD 3.1%
Banihani et al. (2015) <sup>4</sup>	59 (9.8 years)	- IQ<70 27%	ND	- LD 44% - ID 19% - ADHD 32% - ASD 15%
Thangarajh et al. (2019) <sup>2</sup>	196 (5.8 years)	ND	- Language delay 39%	- Learning difficulties 28% - ADHD 8% - ASD 1.5%
Darmahkasih et al. (2020) <sup>11</sup>	700 (4.3 years)	ND	- Language delay 24.4% - GDD 3.7%	- ADHD 31.4% - ASD 7.6% - Learning difficulty 7.6%
<b>Present study</b>	20 (median age 9.5 years)	- IQ<90 95% - IQ<70 60% - Average IQ = 65.8	- Motor delay 20% - Language delay 45% - GDD 15%	- ID 60% - ASD 5% - ADHD 5%

ND = No data

## สรุปผลการศึกษา

ผู้ป่วย DMD พบความชุกของภาวะสติปัญญาบกพร่องได้บ่อย ส่วนกลุ่มอาการออทิสซึมและโรคสมาธิสั้นพบได้น้อย และเกือบร้อยละ 50 มีประวัติ language delay รวมไปถึง global delayed development นำมาก่อนการวินิจฉัย DMD การพิจารณาส่งตรวจ serum CK ในผู้ป่วยที่มาด้วย language delay หรือ global delayed development อาจช่วยให้มีการ early diagnosis ของโรค DMD ได้มากขึ้น

ชนิดของกลายพันธุ์ของยีนและระดับเขาวนปัญญา รวมไปถึงชนิดของ neurodevelopmental disorders ยังไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นเกี่ยวกับความชุกของ neurodevelopmental disorders ความสัมพันธ์ของชนิดการกลายพันธุ์และผลกระทบต่อ behavioral problems และ cognitive function เพื่อใช้ประโยชน์ในการบอกพยากรณ์โรคของผู้ป่วย DMD ที่แม่นยำและแนวทางการดูแลรักษาที่เหมาะสมในอนาคต

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทุนวิจัยสนับสนุนจากฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## เอกสารอ้างอิง

1. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy, an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15: 141.
2. Thangarajh M, Hendriksen J, McDermott MP, Martens W, Hart KA, Griggs RC. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology.* 2019; 93(17): 1597-1604.
3. Hendriksen JGM, Vles JSH. Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive compulsive disorder. *J Child Neurol.* 2008; 23: 477-481.
4. Banihani R, Smile S, Yoon G, et al. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol.* 2015; 30: 1472-1482.
5. Wingeier K, Giger E, Strozzi S, et al. Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Neurosci.* 2011; 18: 90-95.
6. Prosser EJ, Murphy EG, Thompson MW. Intelligence and the gene for Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* 1969;44: 221-230.
7. Smith RA, Sibert JR, Harper PS. Early development of boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 1990; 32: 519-527.
8. Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. Developmental progress in Duchenne muscular dystrophy: lessons for earlier detection. *Eur J Paediatr Neurol.* 2004; 8: 145-153.
9. Cyrulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr.* 2007; 150: 474-478.
10. Connolly AM, Florence JM, Craddock MM, et al. Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne Muscular Dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. *Neuromuscul Disord.* 2013; 23: 529-539.
11. Darmahkasih AJ, Rybalsky I, Tian C, et al. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2020; 61: 466-474.
12. Bladen CL, Salgado D, Monges S, et al. The TREAT-NMD DMD global database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2015;36:395-402.
13. Orsini M, Carolina A, de Ferreira AF, et al. Cognitive impairment in neuromuscular diseases: a systematic review. *Neurol Int* 2018;10:7473.
14. Doorenweerd N. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy - a narrative review. *Neuromuscul Disord* 2020;30:437-442.



# Prevalence of Neurodevelopmental Disorders in Children with Duchenne Muscular Dystrophy in Srinagarind Hospital

Pranchalee Sribootta<sup>1</sup>, Pawittra Khumpiyaphon<sup>2</sup>,  
Chanyut Suphakunpinyo<sup>3</sup>, Khunton Wichajarn<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>*Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University*

<sup>2</sup>*Clinical Psychologist, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University*

<sup>3</sup>*Division of Developmental and Behavioral Pediatrics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University*

<sup>4</sup>*Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University*

<sup>5</sup>*Center of Excellent in Precision Medicine, Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Thailand*

**Background:** Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) has an association with neurodevelopmental disorders, such as Intellectual disabilities (ID), Autistic spectrum disorder (ASD) and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). These comorbidities are an important factor affects DMD patient's quality of life.

**Objectives:** To define the prevalence of neurodevelopmental disorders and genotype-phenotype correlation in Thai children with DMD.

**Methods:** A descriptive cohort study, Neurodevelopmental disorders were evaluated in Thai DMD children under 18 years old in Srinagarind hospital. Development and behavioral problems were evaluated. ASD and ADHD were screened. IQ was evaluated by clinical psychologist. Making a diagnosis of neurodevelopmental disorders was established by developmental-behavioral pediatrician using DSM-5 criteria. Genotype-phenotype correlation was evaluated.

**Results:** Twenty Thai boys with DMD were enrolled. The median age was 9.5 years. Twelve patients (60%) had ID, one patient had both ASD and ID, one patient had both ADHD and ID. Seven patients (35%) had mild ID (IQ 50-69), 5 patients (25%) had moderate ID (IQ 36-49), 4 patients (20%) had borderline IQ (IQ 70-79), 3 patients (15%) had low normal IQ (IQ 80-89), and 1 patient had normal IQ (IQ>90). Median IQ of all patients was 68.0 (IQR 62.0, 81.0). Eleven patients (64.7%) have deletion/duplication of DMD gene. No statistically significant correlations between genotypes and level of IQ and types of neurodevelopmental disorders were identified.

**Conclusions:** The prevalence of ID in children with DMD is high while ASD and ADHD are less common. The association of genotype and cognitive functions and behavioral problems in children with DMD remains unclear.

**Keywords:** Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), Intellectual disabilities (ID), Intellectual quotient (IQ), Autistic spectrum disorder (ASD), Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)