

NEURAL TUBE DEFECTS : DATA FOR CLINICAL APPLICATION

เผด็จ บรรจงจิตร

สุรินทร์ ทองมา

รพ. นครปฐม

ABSTRACT :

Bunjongit P, Thongma S. Neural Tube Defects : Data for Clinical Application. (Region 7 Medical Journal 1998 ; 1 : 49-57).

Department of Obstetrics and Gynecology, Nakhonpathom hospital, Nakhonpathom, Thailand.

From January 1994 - December 1997 revealed 37 cases of neural tube defects (anencephaly 33, spina bifida 3, cephalocele 1). During that period of time, there were 24,983 total births. Prevalence of neural tube defects were 1.5/1,000 total births. Because of the sensitivity of ultrasound to identify anencephaly and spina bifida exceeds 99%. There would have no need for a program of alpha-fetoprotein screening for neural tube defects.

บทคัดย่อ :

เผด็จ บรรจงจิตร, สุรินทร์ ทองมา. Neural Tube Defects : ข้อมูลเพื่อการประยุกต์ใช้ที่เหมาะสม. (วารสารแพทย์เขต 7 2541; 1: 49-57).

กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม และวางแผนครอบครัว, รพ. นครปฐม.

ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2537 - ธันวาคม พ.ศ. 2540 พบทารกที่มี neural tube defects 37 ราย โดยเป็น anencephaly 33 ราย spina bifida 3 ราย และ cephalocele 1 ราย ในระยะเวลาดังกล่าว มีการคลอดทั้งหมด 24,983 ราย คิดเป็นความชุกของ neural tube defects เท่ากับ 1.5/การคลอด 1,000 ราย เนื่องจากการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ มีความไวในการวินิจฉัย anencephaly และ spina bifida มากกว่าร้อยละ 99 จึงอาจไม่มีความจำเป็นต้องใช้โปรแกรมการตรวจคัดกรอง alpha-fetoprotein ในเวชปฏิบัติ

บทนำ

Neural tube defects เป็นความพิการแต่กำเนิด ที่คิดว่าเกิดจากการไม่ปิดของ neural tube เมื่ออายุครรภ์ ประมาณ 4 สัปดาห์¹ เป็นกลุ่มความพิการที่พบมากรองจากความพิการของหัวใจและหลอดเลือด² โดยพบประมาณ 1-2 / การคลอด 1,000 ราย³ อุบัติการณ์ของโรคนี้แตกต่างกันมากตามภูมิประเทศ⁴ พบมากในสหราชอาณาจักร (3.7 ต่อการคลอด 1,000 ราย)⁵ พบน้อยในฝรั่งเศส นอร์เวย์ โกลาสเวีย ญี่ปุ่น (0.1-1.6 ต่อการคลอด 1,000 ราย)^{6,7} เป็นความพิการแต่กำเนิดที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี ส่วนใหญ่ทารกที่มีความผิดปกตินี้จะเสียชีวิต ที่รอดชีวิตจะมีความพิการสูง⁴

Neural tube defects ที่พบบ่อยได้แก่ anencephaly, cephalocele, spina bifida⁶ ชนิดที่พบน้อย เช่น exencephaly, iniencephaly

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความชุกของ neural tube defects ในโรงพยาบาลนครปฐม
2. เพื่อศึกษาชนิดของ neural tube defects ที่พบบ่อยในโรงพยาบาลนครปฐม
3. นำความรู้จากข้อ 1 และ 2 มาประยุกต์เป็นแนวทางใช้ในเวชปฏิบัติให้เหมาะสม

วัสดุและวิธีการ

รวบรวมข้อมูลของทารกที่มี neural tube defects ในโรงพยาบาลนครปฐม ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2537 - ธันวาคม พ.ศ. 2540 จาก

1. หน่วยทารกปริกำเนิด (ห้องอัลตราซาวด์)
2. หอผู้ป่วยนรีเวช (ในรายที่ผู้ป่วยเลือกที่จะยุติการตั้งครรภ์) และห้องคลอด (ในรายที่ทารกเสียชีวิตในครรภ์และหลังคลอด)

ลักษณะทางอัลตราซาวด์ของ neural tube defects : ที่ใช้วินิจฉัยความผิดปกติ

Anencephaly^{8,9}

1. ตรวจไม่พบกะโหลกและสมองส่วนที่อยู่เหนือระดับเบ้าตาขึ้นไป ซึ่งจะเห็นได้ดีในภาพตัด coronal และ sagittal ผ่านหน้า ผู้ตรวจจะสงสัยภาวะนี้เมื่อพยายามวัด BPD ที่ระดับ thalamus ไม่ได้

2. ในวิว coronal ที่ตัดผ่านเบ้าตาจะเห็นเบ้าตาโดดเด่นขึ้นดูคล้ายคนใส่แว่นตาดำ (spectacle sign)

3. ร้อยละ 50 จะพบครรภ์แฝดน้ำร่วมด้วย

Spina bifida^{4,10-13}

1. อาการแสดงโดยตรง (direct sign)

1.1 กระดูกสันหลังแยก พบได้ทั้งในภาพตัดขวางหรือแนวยาว ควรตรวจอัลตราซาวด์ของกระดูกไขสันหลังแต่ละข้อในแนวขวาง เพื่อให้เห็นเนื้อกระดูกไขสันหลังสามส่วน ถ้าส่วนบนหายไปก็เป็น spina bifida แม้ว่าจะมีผิวหนังและ/หรือเนื้อเยื่อปกคลุมอยู่ก็ตาม

1.2 Myelomeningocele sac และ/หรือการแยกออกของผิวหนังที่ปกคลุมอยู่ ส่วนใหญ่ของ spina bifida จะพบดังนี้

2. อาการแสดงโดยอ้อม (indirect signs หรือ cranial signs)

2.1 Lemon sign เป็นลักษณะการยุบลงของกะโหลกศีรษะคล้ายมะนาวถูกกด ซึ่งเกิดที่กระดูก frontal มีความไวมากในการวินิจฉัย spina bifida ก่อนระยะที่ทารกจะเลี้ยงรอด จะหายไปในช่วงอายุครรภ์ประมาณ 34 สัปดาห์เสมอ ซึ่งเป็นผลจากการกระดูกแข็งแรงขึ้นและไม่บุบสลายอีกต่อไป

2.2 Banana sign หรือการหายไปของ cisterna magna เกิดจาก posterior fossa ถูกเบียดและทำให้ cerebellum แผ่แบนไปหุ้ม midbrain เห็น cerebellum เป็นรูปกล้วย

2.3 Ventricular dilatation พบได้ประมาณ ร้อยละ 75

Cephalocele^{3,4,14}

1. พบเป็นก้อนถุงน้ำยื่นออกนอกกะโหลก (meningocele) ก้อนเนื้อตันยื่นออกนอกกะโหลก (encephalocele) หรือเห็นทั้งเนื้อตันและถุงน้ำ (meningoencephalocele)

2. พบรอยแยกของกระดูก

3. มักพบ hydrocephalus ร่วมด้วย

ผลการศึกษา

ระหว่างปี พ.ศ. 2537-2540 ในโรงพยาบาล นครปฐม มีการคลอดทั้งหมด 24,983 ราย พบทารกที่มี neural tube defects 37 ราย รายละเอียดดังตารางที่ 1

คิดเป็นความชุกของ neural tube defects เท่ากับ

1.5 ต่อการคลอด 1,000 ราย

ประกอบด้วย	anencephaly	89.2%
	spina bifida	8.1%
	cephalocele	2.7%

ร้อยละ 48.7 ได้รับการตรวจอัลตราซาวนด์ในช่วงอายุครรภ์ที่สามารถทำ elective abortion ได้ ร้อยละ 45.9 ทำในช่วงที่อายุครรภ์เกินที่จะทำ elective abortion และร้อยละ 5.4 ไม่ได้รับการทำอัลตราซาวนด์ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์ perinatal death 54.1%

elective abortion 45.9%

จะเห็นได้ว่าในปี พ.ศ. 2537 ทารกร้อยละ 46.7

ได้รับการทำ elective abortion

พ.ศ. 2540 ทารกร้อยละ 71.4

ได้รับการทำ elective abortion

ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดของ neural tube defects ที่พบใน รพ. นครปฐม

พ.ศ.	ลำดับที่	อายุครรภ์	การวินิจฉัย	ผลลัพธ์
2537	1	37	Anencephaly	Perinatal death
	2	19	Anencephaly	Elective abortion
	3	34	Anencephaly	Perinatal death
	4	37	Anencephaly	Perinatal death
	5	38	Anencephaly	Perinatal death
	6	22	Anencephaly	Elective abortion
	7*	40	Anencephaly	Perinatal death
	8	19	Anencephaly	Elective abortion
	9	29	Spina bifida	Perinatal death
	10	28	Anencephaly	Elective abortion
	11	34	Anencephaly	Perinatal death
	12	22	Anencephaly	Elective abortion
	13	18	Spina bifida	Elective abortion
	14	34	Anencephaly	Perinatal death
	15	24	Anencephaly	Elective abortion

ตารางที่ 1 (ต่อ)

พ.ศ.	ลำดับที่	อายุครรภ์	การวินิจฉัย	ผลลัพธ์
2538	1	32	Anencephaly	Elective abortion
	2	38	Anencephaly	Perinatal death
	3	40	Anencephaly	Perinatal death
	4	38	Anencephaly	Perinatal death
	5	23	Anencephaly	Elective abortion
	6	32	Anencephaly	Perinatal death
	7	40	Anencephaly	Perinatal death
	8	17	Spina bifida	Elective abortion
	9	38	Anencephaly	Perinatal death
	10	38	Anencephaly	Perinatal death
	11	18	Anencephaly	Elective abortion
2539	1	14	Anencephaly	Elective abortion
	2	20	Cephalocele	Elective abortion
	3	36	Anencephaly	Perinatal death
	4*	40	Anencephaly	Perinatal death
2540	1	18	Anencephaly	Elective abortion
	2	22	Anencephaly	Elective abortion
	3	19	Anencephaly	Elective abortion
	4	20	Anencephaly	Elective abortion
	5	30	Anencephaly	Perinatal death
	6	23	Anencephaly	Elective abortion
	7	31	Anencephaly	Perinatal death

* เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์

ตารางที่ 2 แสดงอายุครรภ์และวิธีการตรวจวินิจฉัย

อายุครรภ์ (สัปดาห์)	จำนวนที่ได้รับการตรวจ U/S	จำนวนที่ไม่ได้รับการตรวจ U/S
0-28	18	0
29-40	17	2

ตารางที่ 3 แสดงผลลัพธ์ของทารกที่มี neural tube defects ในแต่ละปี

ปี พ.ศ.	Elective abortion (ราย)	Perinatal death (ราย)	รวม (ราย)
2537	7	8	15
2538	4	7	11
2539	2	2	4
2540	5	2	7

หมายเหตุ ปี พ.ศ. 2540 รพ. นครปฐมมีแนวทางปฏิบัติที่จะตรวจอัลตราซาวนด์ให้หญิงตั้งครรภ์ทุกรายที่อายุครรภ์ประมาณ 20 สัปดาห์

วิจารณ์

จากการศึกษาพบว่าความชุกของ neural tube defects ในโรงพยาบาลนครปฐม เท่ากับ 1.5/การคลอด 1,000 ราย โดยร้อยละ 89.2 เป็น anencephaly ร้อยละ 8.1 เป็น spina bifida ร้อยละ 2.7 เป็น cephalocele จะเห็นได้ว่ามีความชุกค่อนข้างสูง เมื่อเทียบกับชาวเอเชีย โดยเฉพาะชาวญี่ปุ่น⁶ และมีจุดเด่นที่ส่วนใหญ่เป็น nencephaly ถ้ามองลึกไปที่ความชุกที่แท้จริงคงมากกว่านี้ เพราะว่าร้อยละ 3 ของทารกที่แท้งเองจะมี neural tube defects และร้อยละ 50 ของทารกที่มี neural tube defects ที่อายุครรภ์ 8 สัปดาห์จะแท้งเอง ร้อยละ 25 ตายคลอด มีเพียงร้อยละ 25 ที่คลอดมีชีวิต¹⁵

ในเรื่องของการตรวจวินิจฉัยจะเห็นว่ามีถึงร้อยละ 48.7 ที่ได้รับการตรวจอัลตราซาวนด์ในช่วงอายุครรภ์ที่ทำ elective abortion ได้ แต่เมื่อดูแนวโน้มจะเห็นว่า หญิงตั้งครรภ์ได้รับการตรวจอัลตราซาวนด์ในอายุครรภ์ที่น้อยลง (ปี พ.ศ. 2537 มีทารกที่ได้รับการทำ elective abortion ร้อยละ 46.7 เมื่อเทียบกับร้อยละ 71.4 ในปี พ.ศ. 2540)

ในปัจจุบันมีการใช้โปรแกรมการคัดกรอง neural tube defects ด้วย maternal serum alpha fetoprotein (MSAP) และตรวจยืนยันด้วยอัลตราซาวนด์ และหรือ การเจาะน้ำคร่ำเพื่อตรวจ alpha-fetoprotein และ acetylcholinesterase (AChE) ซึ่งใช้อย่างแพร่หลายในสห-

ราชอาณาจักร และบางประเทศในยุโรป ในระยะหลังมีการพยายามใช้อัลตราซาวนด์ เพื่อตรวจคัดกรองภาวะนี้แทน โดยพบว่า มีความแม่นยำในการวินิจฉัย anencephaly ร้อยละ 100¹⁶ spina bifida มากกว่าร้อยละ 99^{12,17} ส่วน cephalocele เนื่องจากพบได้น้อยคือประมาณ 1/2,000 ถึง 1/10,000 ของการคลอด^{4,18} จึงยังไม่มีรายงานถึงความแม่นยำของอัลตราซาวนด์ในการวินิจฉัย แต่คาดว่าค่อนข้างสูง⁴ อย่างไรก็ตาม ถ้าพิจารณาจากรายงานส่วนใหญ่ยังแนะนำให้ใช้โปรแกรมการคัดกรอง neural tube defects ด้วย maternal serum alpha-fetoprotein (MSAP) เนื่องจากมีรายงานที่พบว่าอัลตราซาวนด์ยังไม่มีความแม่นยำเพียงพอในการตรวจคัดกรองภาวะดังกล่าว^{19,20,21,22}

อย่างไรก็ตาม ในความเห็นของผู้ทำวิจัยเมื่อพิจารณาจากความชุกของภาวะนี้ในประเทศไทย และชนิดของ neural tube defects พบว่าร้อยละ 89.2 เป็น anencephaly ซึ่งเป็นภาวะที่วินิจฉัยได้ง่ายด้วยอัลตราซาวนด์ ความแม่นยำในประเทศไทยไม่น่าจะแตกต่างกับต่างประเทศ ส่วน spina bifida เป็นภาวะที่อาจวินิจฉัยพลาดได้ง่าย และเป็นข้อมูลที่ยังขาดถึงเหตุผลในการที่ต้องใช้โปรแกรมการคัดกรอง neural tube defects ด้วย maternal serum alpha-fetoprotein (MSAF) แต่ปัจจุบันในศูนย์ที่เชี่ยวชาญเรื่องการวินิจฉัยก่อนคลอดได้เสนอการ

ใช้ความผิดปกติที่ศีรษะทารกในครรภ์ (lemon sign, banana sign, ventricular dilatation) ร่วมกับการตรวจกระดูกไขสันหลังอย่างละเอียดและถูกต้อง ให้ความมั่นใจในการวินิจฉัยเกินกว่าร้อยละ 99^{12,13,17} ดังนั้นถ้าเราสามารถฝึกหัดให้มีความสามารถในการใช้อัลตราซาวนด์ถึงระดับนี้ก็จะสามารถวินิจฉัย neural tube defects ในประเทศไทยได้ประมาณร้อยละ 97 ส่วน cephalocele ถ้ารอยแยกของกระดูกหรือรอยโรคค่อนข้างใหญ่จะวินิจฉัยได้ง่ายมาก แต่ถ้ารอยโรคขนาดเล็กโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเกิดบริเวณ occipital จะตรวจพบได้ยาก ควรระมัดระวังขณะตรวจ transcerebellar view และถ้าพบ ventricular dilatation ให้คิดเสมอว่าอาจมี cephalocele ร่วมด้วย^{14,23} จากประสบการณ์ในโรงพยาบาลนครปฐม ยังไม่พบความผิดพลาดในการวินิจฉัย neural tube defects แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยยังน้อยจึงไม่สามารถสรุปถึงความแม่นยำได้

ในปัจจุบันเชื่อว่า neural tube defects เป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้น (sporadic) และจัดอยู่ในกลุ่ม multifactorial^{4,6} ปัจจัยที่เชื่อว่าอาจเป็นสาเหตุของการเกิดโรคได้แก่^{4,6,15,18,24} valproic acid, folic antagonists (เช่น methotrexate, aminopterin), มารดาเป็นเบาหวาน การขาด folic acid ในปัจจุบันได้มีการแนะนำให้หญิงทุกคนที่อยู่ในช่วงวัยเจริญพันธุ์รับประทาน folic acid วันละ 0.4 มก./วัน และรายที่เคยมีบุตรเป็น neural tube defects ให้รับประทาน folic acid 4 มก./วัน โดยเริ่มรับประทานตั้งแต่ 3 เดือนก่อนการตั้งครรภ์ไปจนถึงครบอายุครรภ์ไตรมาสแรก^{25,26}

ดังนั้นในประเทศไทยสิ่งที่เหมาะสมในสถานการณ์ปัจจุบันคือ

1. ประชาสัมพันธ์เรื่องการรับประทาน folic acid เพื่อการป้องกันและลดอุบัติการณ์ของโรค
2. การฝึกอบรมแพทย์ให้เชี่ยวชาญในการใช้อัลตราซาวนด์ ในการวินิจฉัยความพิการแต่กำเนิด
3. น่าจะมีการให้บริการตรวจอัลตราซาวนด์แก่

หญิงตั้งครรภ์ทุกรายที่อายุครรภ์ประมาณ 20 สัปดาห์ (Prenatal diagnosis)

สรุป

1. ในระหว่างปี พ.ศ. 2537-2540 มีความชุกของ neural tube defects 1.5 ต่อการคลอด 1,000 ราย
2. ชนิดของ neural tube defects ที่พบบ่อยคือ anencephaly (89.2%) และ spina bifida (8.1%)
3. สามารถใช้อัลตราซาวนด์ตรวจคัดกรอง neural tube defects แทนโปรแกรมการคัดกรองภาวะ neural tube defects ด้วย maternal serum alpha-fetoprotein (MSAP) ถ้าแพทย์มีความเชี่ยวชาญเพียงพอ

เอกสารอ้างอิง

1. Moore KL, Persaud TVN. The nervous system. In : Moore KL, Persaud TVN, eds. The developing human. 5th ed. Philadelphia : WB Saunders, 1993 : 385-422.
2. Hamilton RA, Dornan JC. Neural tube defects : Prenatal diagnosis and management. Ulsler Med J 1992 ; 612 : 127-33.
3. Pilu G, Romero R, Gabrielli. Prenatal diagnosis of cerebrospinal anomalies. In : Fleischer AC, Manning FS, Jeanty P, eds. Sonography in obstetrics and gynecology. 5th ed. Connecticut : Appleton and Lange, 1996 : 375-92.
4. Nyberg DA, Mack LA. The spine and neural tube defects. In : Nyberg DA, Mahony BS, Pretorius DH, eds. Diagnostic ultrasound of fetal anomalies. Chicaco : Year Book Medical Publishers, 1990 : 146-203.
5. Cuckle K, Wald N. The impact of screening for open neural tube defects in England and Wales. Prenat Diagn 1987 ; 7 : 91.
6. Lemire RJ. Neural tube defects. JAMA 1988 ; 259 :

- 558-62.
7. Alembik Y, Dott B, Roth MP, Stoll C. Prevalence of neural tube defects in northeastern France, 1979-1992 impact of prenatal diagnosis. *Annales de genetique* 1995 ; 38 : 49-53.
 8. Goldstein RB, Filly RA. Prenatal diagnosis of anencephaly : spectrum of sonographic apperances and distinction from the amniotic band syndrome. *A J R* 1988 ; 151 : 547-50.
 9. Goldstdin RB, Filly RA, Callen PW. Sonography of anencephaly : pitfalla in early diagnosis. *J Clin Ultrasound* 1989 ; 17 : 397.
 10. Gray DL, Crane GP, Rudloff MA. Prenatal diagnosis of neural tube defects. Origin of midtrimester vertebral ossification centers as determined by sonographic water bath studies. *J Ultrasound Med* 1988 ; 7 : 421-7.
 11. Sauerbrei E, Nguyen K, Nolan R, et al. The fetal spine : normal delvelopment and ossification, optimal scan planes and abnormalities. *J Ultrasound Med* 1988 ; 7 : 598.
 12. Nicolaides KH, Cambell S, Gabbe SG. Ultrasound screening for spina bifida : Cranial and cerebellar signs. *Lancet* 1986 ; 2 : 72.
 13. Van den Hol MC, Nicolaides KH, Campbell J, Campbell S. Evaluation of the lemon signs and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 162 : 322-7.
 14. Goldstein RB, LaPidus AS, Filly RA, Fetal cephaloceles : Diagnosis with ultrasound. *Radiology* 1991 ; 180 : 803-8.
 15. Holmes LB, Driscoll SG, Atkin L. Etiologic heterogenicity of neural tube defects. *N Engl J Med* 1976 ; 294 : 365-9.
 16. Chervenak FA, Isaacson G, Mahoney MJ. Advances in the diagnosis of fetal defects. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 305-7.
 17. Pilu G, Romero R, Reece EA. Subnormal cerebellum in fetuses with spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 ; 158 :1052-6.
 18. Sanders RC, Blackmon LR, Hogge WA, Wulfsberg EA. Encephalocele. In : Sanders RC, Blackmon LR, Hogge WA, Wulfsberg EA, eds. *Structural fetal abnormalities*. St. Louis : Mosby-Year Book, 1996 : 30-3.
 19. Williamson P, Alberman F, Rodeck C, Fiddler M. Antecedent circumstances surrounding neural tube defect births in 1890-1991. The steering committee of the national confidential enquiry into counselling for genetic disorders. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 ; 104 : 51-6.
 20. Allen WP, Stevenson RF, Thompson SJ, Dean JH. The impact of prenatal diagnosis on NTD surveillance. *Prenat Diagn* 1996 ; 16 : 531-5.
 21. Candenias M, Villa R, Fernandez CR, Mojna MJ. Maternal serum alpha-fetoprotein screening for neural tube defects. Report of a program with more than 30,000 screened pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995 ; 74 : 266-9.
 22. Walpole IR, Phillips J, Pemberton PJ, Bower C. The limitation of referral level fetal ultrasound examination in the detection of spina bifida in Western Australia. *Med J Australia* 1993 ; 159 : 441-4.
 23. Nicolini U, Ferrazzi E, Minonzio M. Prenatal diagnosis of cranial masses by ultrasound : Report of five cases. *J Clin Ultrasound* 1983 ; 11 : 170.
 24. Main DM, Mennuti MT. Neural tube defects : Issue

- in prenatal diagnosis and counselling. *Obstet Gynaecol* 1986 ; 67 : 1-15.
25. Van Allen MI, Fraser FC, Dallaire I, Allanson J. Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. Clinical teratology committee, Canadian college of medical geneticists. *Can Med Assoc J* 1993 ; 149 : 1239-43.
26. Cunningham FG, Macdonal PC, Gant NF, Leveno KJ. Prenatal diagnosis and invasive techniques to monitor the fetus. In : Cunningham FG, Macdonal PC, Gant NF, Leveno KJ, eds. *Williams obstetrics*. 20th ed. Connecticut : Appleton and Lange, 1997 : 919-42.