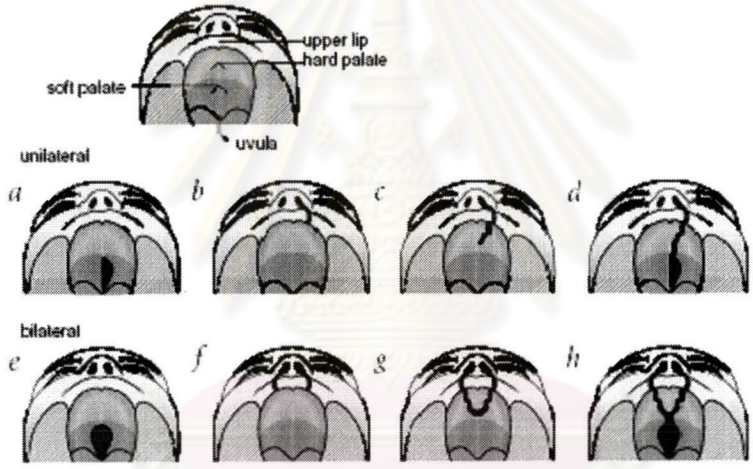
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. ปากแหว่งเพดานโหว่

โรคปากแหว่งเพดานโหว่แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) ปากแหว่งที่มีหรือไม่มีเพดานโหว่ และ 2) เพดานโหว่ โดยแบ่งย่อยต่อไปอีกเป็น เกิดหรือไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ[1, 3] ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยพบได้หลากหลาย ตั้งแต่การโหว่ของริมฝีปากบนและ/หรือเพดานโหว่เพียงด้านเดียว (unilateral) ไปจนถึงโหว่ทั้งสองด้าน (bilateral) ดังแสดงในรูปที่ 1

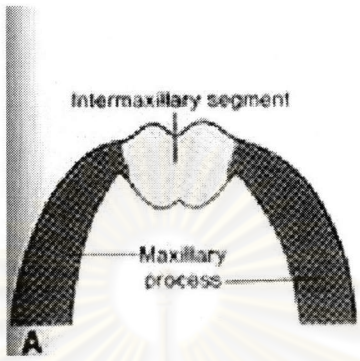


รูปที่ 1 แสดงลักษณะทางคลินิกที่หลากหลายของโรคปากแหว่งเพดานโหว่ รูปแถวบนสุดแสดงลักษณะปกติของริมฝีปากบนและเพดานปาก a-d แสดงลักษณะการ โหว่ของริมฝีปากบนและ/หรือเพดานโหว่เพียงด้านเดียว (unilateral) e-h แสดงลักษณะการ โหว่ของริมฝีปากบนและ/หรือเพดานโหว่ทั้งสองด้าน (bilateral)

1.1 การสร้างริมฝีปากและเพดานปาก

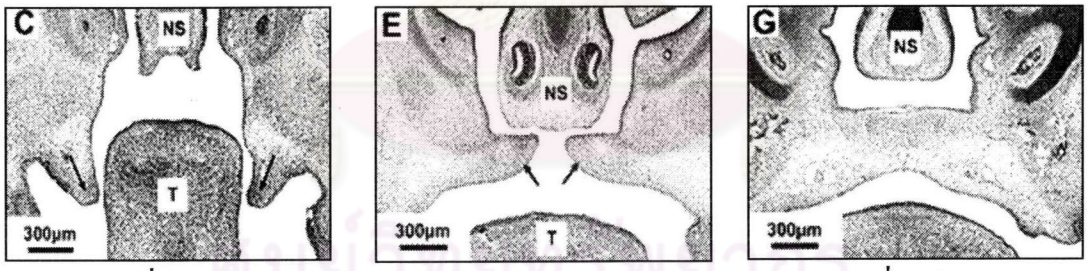
การเกิดปากแหว่งเพดานโหว่เกิดจากความผิดปกติในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งของการพัฒนาริมฝีปาก (lip) และส่วนของเพดานปาก (palate) ซึ่งการพัฒนาของทั้งสองส่วนนี้เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ต่างกัน การพัฒนาของริมฝีปากและเพดานแข็งส่วนหน้าจะอยู่ในช่วงอาทิตย์ที่ 4-5 ของการ

เจริญของตัวอ่อน โดยจะมีส่วน intermaxillary segment และ maxillary process มาเชื่อมประสานกัน กลายเป็นริมฝีปากและเพดานแข็งส่วนหน้า ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 การพัฒนาของริมฝีปากบนและเพดานแข็งส่วนหน้า

การพัฒนาเพดานอ่อนอยู่ในช่วงอาทิตย์ที่ 7-8 ของการเจริญเติบโตของตัวอ่อน ซึ่งจะมีกลไกที่ซับซ้อนกว่าการสร้างริมฝีปากและเพดานแข็งส่วนหน้า โดยส่วน maxillary process จะเพิ่มจำนวน และยกตัวขึ้นจากด้านข้างของลิ้น และเชื่อมกัน ดังรูปที่ 3



การเพิ่มจำนวน การยกตัว การเชื่อมประสาน

รูปที่ 3 การพัฒนาของเพดานอ่อน (palatogenesis) T : tounge, NS : nasal septum

ความผิดพลาดในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งที่เกิดระหว่างการพัฒนา จะส่งผลให้เกิดปากแหว่งเพดานโหว่ได้

1.2 อุบัติการณ์ของปากแหว่งเพดานโหว่

ปากแหว่งเพดานโหว่เป็นโรคที่พบได้ทั่วไป ไม่ว่าจะในคนผิวขาว ผิวเหลือง หรือผิวดำ โดยแต่ละเชื้อชาติจะมีอุบัติการณ์แตกต่างกัน คนผิวดำจะมีอุบัติการณ์น้อยที่สุดคือ 1/1370-5000 รองลงมาคือคนผิวขาว มีอุบัติการณ์ประมาณ 1/775-1000 และพบบ่อยที่สุดในคนผิวเหลือง หรือคนเอเชีย ประมาณ 1/470-850[1] การที่พบอุบัติการณ์ในแต่ละเชื้อชาติต่างกัน แสดงให้เห็นว่าน่าจะมีความเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม

1.3 ผลกระทบต่อผู้ป่วยและครอบครัว

การแหว่งของริมฝีปากและเพดานปากส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยในหลายด้าน ทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจ ทารกที่มีริมฝีปาก หรือเพดานโหว่จะไม่สามารถดูดนมได้เหมือนเด็กทั่วไป ส่งผลให้ได้รับสารอาหารน้อยกว่าปกติ เด็กมักจะมีน้ำหนักตัวน้อย และติดเชื้อในหูได้ง่ายกว่าทารกทั่วไป เมื่อเด็กโตขึ้นจะมีปัญหาด้านการพูด ออกเสียงได้ไม่ชัดเจน นอกจากนี้ยังมีปัญหาด้านความสวยงาม เนื่องจากการแหว่งของริมฝีปากเป็นความผิดปกติที่เกิดบริเวณใบหน้า ซึ่งเป็นจุดเด่นในร่างกาย สามารถเห็นความผิดปกติดังกล่าวได้ชัดเจน จึงอาจส่งผลกระทบต่อจิตใจของเด็กเอง รวมทั้งผู้ปกครอง แม้ปัญหาเหล่านี้จะสามารถแก้ไขได้ แต่ต้องอาศัยบุคลากรในหลายด้าน ไม่ว่าจะเป็น กุมารแพทย์ วิสัญญีแพทย์ ศัลยแพทย์ ทันตแพทย์ รวมทั้งผู้เชี่ยวชาญทางด้านการออกเสียง รวมทั้งต้องสิ้นเปลืองงบประมาณและเวลาเป็นจำนวนมาก เนื่องจากการผ่าตัดต้องทำหลายครั้ง จนกระทั่งผู้ป่วยเจริญเติบโตเต็มที่ การผ่าตัดจึงจะสิ้นสุด[17]

1.4 หลักฐานแสดงความเกี่ยวข้องทางพันธุกรรมกับการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่

การศึกษาของ Curtis และคณะ[18] ในปี 1961 ทำการศึกษาอัตราการเกิดซ้ำ (recurrence risk) มีผลดังตารางที่ 1 และการศึกษาของ Mitchell และคณะ ในปี 1996 ได้ศึกษา twin concordance พบ 40-60% concordance rate ในแฝดแท้ และ 5% concordance rate ในแฝดเทียม สรุปได้ว่าปากแหว่งเพดานโหว่มีสาเหตุจากหลายปัจจัย ทั้งพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม [19]

ตารางที่ 1 อัตราการเกิดซ้ำในครอบครัวที่มีสมาชิกเป็นโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ

จำนวนและสมาชิกในครอบครัวที่เป็นโรค	อัตราการเกิดซ้ำ
บิดา มารดา หรือบุตร 1 คน	4%
บิดา หรือมารดา 1 คน และบุตร 1 คน	17%
บุตร 2 คน	9%

1.5 ปัจจัยที่สนับสนุนการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ

ในปัจจุบันสาเหตุการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ยังไม่ทราบแน่ชัด มีการศึกษามากมายเพื่อหาปัจจัยที่มีส่วนเกี่ยวข้อง ซึ่งพบทั้งปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและพันธุกรรม ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมพบทั้งการสูบบุหรี่[20, 21] การดื่มสุรา[21] การได้รับยา valporic acid[1] และการขาดโฟลิก[22-26] ในมารดา ส่วนปัจจัยทางพันธุกรรมมีการศึกษายีนมากมาย โดยยีนที่นำมาศึกษาพิจารณาจาก 1) การ knock out ยีนในหนู แล้วส่งผลต่อการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ 2) การศึกษา linkage analysis แล้วพบตำแหน่งที่มีความเกี่ยวข้อง และ 3) จากการรายงานการกลายพันธุ์ในยีน แล้วส่งผลให้เกิดปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ ซึ่งในปี 2003[6] Jezewski P และคณะ และปี 2004[27] Suzuki Y และคณะ รายงานว่าการกลายพันธุ์ของยีน *MSX1* เป็นสาเหตุของการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการในผู้ป่วยบางราย โดยพบการกลายพันธุ์ประมาณ 2% ต่อมาในปี 2004[8] Zucchero TM และคณะทำการศึกษาการกลายพันธุ์ในยีน *IRF6* ไม่พบการกลายพันธุ์ที่อาจจะเป็นสาเหตุของโรค แต่พบโพลิมอร์ฟิซึม ซึ่งต่อมาในปีเดียวกันมีผู้รายงานว่าโพลิมอร์ฟิซึมในยีน *IRF6* มีความสัมพันธ์ในแง่ linkage disequilibrium กับปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ[9]

1.6 ยีนที่เป็นสาเหตุของการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ที่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ

ปากแหว่งเพดานโหว่ทั้ง 2 ชนิดเกิดจากความผิดปกติของการพัฒนาของริมฝีปากและเพดานแต่มีปัจจัยการเกิดที่แตกต่าง ปากแหว่งเพดานโหว่ที่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการแบ่งตามปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคได้ 4 แบบ 1) ความผิดปกติของโครโมโซม (chromosomal aberration) 2) ความผิดปกติของยีนเพียงยีนเดียว (single gene disorder) 3) ความผิดปกติจากการได้รับสาร teratogen 4) ยังไม่ทราบสาเหตุ[17] การที่มีปัจจัยการเกิดโรคจากความผิดปกติของโครโมโซมหรือยีนเพียงยีนเดียวทำให้ง่ายต่อการศึกษายีนที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรค ปัจจุบันมีการค้นพบยีนที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรค

ประมาณ 30 ยีน (ฐานข้อมูลจาก NCBI) ดังมีรายงานในตารางที่ 2 ยีนบางตัวในกลุ่มนี้อาจเป็น candidate gene ที่เหมาะสมสำหรับศึกษาปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ

ตารางที่ 2 ยีนที่เป็นสาเหตุของโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ

ยีน	โรค
CASR	Amilial isolated hypoparathyroidism
CHD7	CHARGE syndrome
CLPTM1	Cleft lip-and palate-assiciated transmembrane protein 1
COL2A1	Stickler syndrome
CXORF5	Oral-facial-digital syndrome type I
EFNB1	Craniofrontonasal syndrome
elastin	Williams-Beuren syndrome
FGFR1	Kallmann syndrome
GLI3	Pallister-Hall syndrome
IRF6	1. Van der woude syndrome 2. Popliteal pterygium syndrome
LMX1B	Nail-Patella Syndrome (NPS)
MSX1	1. Second premolars and third molars, absence of tooth agenesis, familial tooth agenesis, selective anodontia, partial hypodontia with orofacial cleft 2. Wolf-Hirschhorn syndrome
MSX2	Parietal foramina
p63	Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome
PAX3	Waardenburg syndrome type I
POMT1	Walker-Warburg syndrome
PTCH	Basal cell nevus syndrome (BCNS)
PVRL1	Cleft lip/palate-ectodermal dysplasia syndrome
SHH	Holoprosencephaly-3
SNX3	MMEP
TBX1	Digorge syndrome

ยีน	โรค
TGIF	Holoprosencephaly-4
TNNT3	Distal arthrogryposis type 2B (DA2B)
WNT3	Autosomal recessive tetra-amelia

2. ยีน *MSX1*

2.1 โครงสร้างและหน้าที่

ยีน *MSX1* อยู่บนโครโมโซม 4 ตำแหน่ง 4p16.1[28] ประกอบด้วย 2 exon cDNA มีขนาด 1.7 กิโลเบส สร้างโปรตีนที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 297 ตัว เป็นยีนในกลุ่ม homeobox มีบทบาทควบคุมการพัฒนาและมีการทำงานที่หลากหลายในช่วงการเจริญของตัวอ่อน[29] ในปี 1994[10] และ ปี 1997[30] มีการศึกษาการทำงานของยีน *MSX1* ในหนู รายงานว่าการขาดยีน *MSX1* ทำให้การเจริญของฟันผิดปกติ พบลักษณะเพดานโหว่ รวมทั้งกระดูก nasal frontal และ parietal ผิดปกติ ในปี 1995 Davidson[31] และในปี 2000 Bendall และ Abateshen[32] ศึกษาการทำงานของยีน *MSX* พบการทำงานในเซลล์ที่มีการเพิ่มจำนวนทั้งในตัวอ่อน และในวัยผู้ใหญ่ (Adulthood) ในทางตรงข้ามกลับไม่พบการทำงานของยีน *MSX* ในเซลล์ที่เข้าสู่ terminal differentiation ต่อมาในปี 2001 Hu และคณะ[29] ทำการศึกษาหน้าที่ของยีน *MSX1* พบว่าสามารถยับยั้งการ differentiate ของ mesenchymal และ epithelium progenitor cells โดยผ่านการทำงานของ cyclin-D1 การกลายพันธุ์ของยีน *MSX1* ที่บริเวณ N-terminal ของ homeodomain หรือบริเวณ extended homeodomain[33] (EHD) ทำให้ไม่สามารถเพิ่มปริมาณ cyclin-D1 จึงไม่สามารถยับยั้ง differentiate ได้ EHD รวมไปถึงบริเวณ PBX binding motif[34] (TPWMQ) สันนิษฐานว่าตำแหน่งนี้อาจเป็น 1) ตำแหน่งที่เกิดกระบวนการ phosphorylation 2) บริเวณที่กำหนดให้โปรตีน msx1 ทำงานที่นิวเคลียส และ 3) ตำแหน่งที่เกิด homodimer หรือ heterodimer กับ transcription factor ตัวอื่น[35] นอกจากนี้การศึกษาการกลายพันธุ์ในยีน *MSX1* กับปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ พบการกลายพันธุ์ใน exon 2 น้อยกว่าใน exon 1 อย่างมีนัยสำคัญ สันนิษฐานว่าบริเวณ exon 2 มี regulatory element [6]

2.2 การศึกษาที่เกี่ยวกับปากแหว่งเพดานโหว่

ในปี 1989 Campbell และคณะ[36] พบผู้ป่วยที่มีการขาดหายไปของยีน *MSX1* ทำให้เกิด Wolf-Hirschhorn syndrome ลักษณะทางคลินิกประกอบด้วย mental retardation, heart defects และ facial clefting[37] ต่อมาในปี 1994 Satokata และ Mass[10] ศึกษาการทำงานของยีน *MSX1* โดยทำการ

กำจัดยีน (knockout gene) *MSX1* ทั้ง 2 อัลลีลในหนูทดลอง พบว่าหนูมีเพดานโหว่ และมีความผิดปกติของใบหน้าและฟัน (facial and dental abnormalities) ในปี 2000 Van den Boogaard และคณะ[12] พบการกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation (S105X) ใน exon 1 ของยีน *MSX1* ในครอบครัวหนึ่งที่มีลักษณะทางคลินิกประกอบด้วย ปากแหว่งเพดานโหว่ เพดานโหว่ และ tooth agenesis ต่อมาในปี 2004[38] พบการกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation (Q187X) ในยีน *MSX1* ใน 4 ครอบครัวที่ไม่เกี่ยวข้องกัน ซึ่งทั้งสี่ครอบครัวเป็นโรค autosomal dominant tooth agenesis โดยมีหนึ่งครอบครัวที่มีอาการปากแหว่งเพดานโหว่ร่วมด้วย

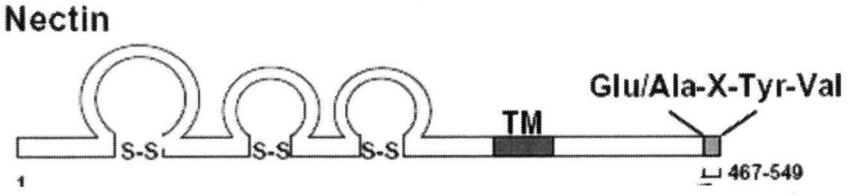
ในปี 1998 Lidral และคณะ[13] และในปี 2003 Jugessure และคณะ[14] ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยีนกับโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการและ พบ gene-gene interaction ระหว่าง polymorphism บางตำแหน่งของยีน *MSX1* กับ *TGFB3* สัมพันธ์กับการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ และ polymorphism แบบเดียวกันของยีน *MSX1* สัมพันธ์กับการเกิดเพดานโหว่ในคนผิวขาว และ *TGFA* กับ *MSX1* สัมพันธ์กับการเกิดเพดานโหว่ในประชากรนอรเวย์ (Norwaygian) ตามลำดับ

ในปี 2003 Jezewski และคณะ[6] ได้ศึกษาลำดับเบสของยีน *MSX1* ในผู้ป่วยโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการในหลายเชื้อชาติ (European, Asian และ native south American) จำนวน 917 คน พบการกลายพันธุ์ทั้งหมด 16 แบบ โดยการกลายพันธุ์แบบ missense mutation ทั้งหมดพบบริเวณ N-terminal ของ homeodomain ต่อมาในปี 2004 Suzuki Y และคณะ[27] ได้ทำการศึกษาเช่นเดียวกับ Jezewski และคณะ พบการกลายพันธุ์ 2 แบบ เป็นแบบ missense mutation ทั้งหมด และตำแหน่งที่พบอยู่บริเวณ N-terminal ของ homeodomain ซึ่งเหมือนกับการศึกษาของ Jezewski และคณะ

3. ยีน *PVRL1*

3.1 โครงสร้างและหน้าที่

ยีน *PVRL1* อยู่บนโครโมโซมที่ 11 ตำแหน่ง 11q23[39] มี 9 exon สร้าง cDNA ได้ 3 แบบ เนื่องจากมี alternative splice[40-42] ได้โปรตีน nectin-1 3 ไอโซฟอร์ม คือ แอลฟา เบตา และ แกมมา ไอโซฟอร์มแอลฟาและเบตา ประกอบด้วย 3 ส่วน 1) extracellular region 2) transmembrane region และ 3) cytoplasmic region [43, 44] ดังรูปที่ 4 ส่วนไอโซฟอร์มแกมมามีแต่ส่วนของ extracellular region[45]



รูปที่ 4 โครงสร้างของโปรตีน nectin-1

ยีนนี้จัดอยู่ในกลุ่ม Immunoglobin ทำหน้าที่เป็น receptor สำหรับ alpha-herpes simplex virus และ cell-cell adhesion molecule[46] ในระบบ NAP cell adhesion ทำงานช่วงที่มีการพัฒนาของใบหน้าและเพดานปาก โดย nectin-1 จะทำงานร่วมกับ afadin เพื่อชักนำให้มีการสร้าง adheren junction หน้าที่ดังกล่าวเกิดเฉพาะไอโซฟอร์มแอลฟาเท่านั้น เนื่องจากการทำงานร่วมกับ afadin ต้องมีลำดับกรดอะมิโน E/A-X-Y-V เข้าจับกับ afadin ที่ PDZ domain[43] นอกจากนี้ยีน *PVRL1* มี domain ที่สำคัญอีก 2 domain คือ Immunoglobulin like(IG-like)[47] และ immunoglobulin cell adhesion molecule (IGcam) ทั้ง 2 domain อยู่ในส่วน extracellular region

3.2 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับปากแหว่งเพดานโหว่

ในปี 1998 Suzuki และคณะ[48] ศึกษา linkage disequilibrium เพื่อหาตำแหน่งของยีนที่ทำให้เกิดโรค Ectodermal dysplasia (ED4)[49] พบว่าผู้ป่วยทั้ง 11 คนมี marker ที่ link อยู่กับโครโมโซม 11 ตำแหน่ง 11q23 ต่อมาในปี 2000 จึงพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน *PVRL1* เป็นสาเหตุของโรค ED4 และเปลี่ยนชื่อเรียกโรค ED4 ใหม่เป็น Cleft lip/palate ectodermal dysplasia (CLPED1)

ในปี 2000 Suzuki และคณะ[16] รายงานการกลายพันธุ์ในยีน *PVRL1* ส่งผลให้เกิดโรค cleft lip/palate ectodermal dysplasia ในชาวเวเนซูเอลา ชาวอิสราเอล และชาวบราซิล โดยพบการกลายพันธุ์ดังนี้

ชาวเวเนซูเอลา พบการกลายพันธุ์แบบ missense TGG>TAG (W185X)

ชาวอิสราเอล พบการกลายพันธุ์แบบ deletion TGG>T-G ที่กรดอะมิโน 185

ชาวบราซิล[50] พบการกลายพันธุ์แบบ insertion GGT>GGTT ที่กรดอะมิโน 323

การกลายพันธุ์ทั้ง 3 ตำแหน่งพบทั้ง 2 อัลลีลในผู้ป่วย และส่งผลให้โปรตีนมีขนาดสั้นลง โดยที่พ่อและแม่ของผู้ป่วยพบอัลลีลดังกล่าว แต่ไม่แสดงอาการของโรค สรุปว่าการกลายพันธุ์ในยีน *PVRL1* ที่ก่อให้เกิดโรค cleft lip/palate ectodermal dysplasia มีการถ่ายทอดการกลายพันธุ์แบบยีนด้อยบนออโตโซม

ในปี 2001 Sozen และคณะ[16] ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการกับการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 554 (554G->C) ของยีน *PVRL1* ในประชากรเวเนซูเอลา (Venezuela) พบว่าประชากรที่มีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งดังกล่าวเพียง 1 อัลลีล มีโอกาสเสี่ยงต่อโรคมากกว่าประชากรที่ไม่มีการกลายพันธุ์

4. Sequencing analysis

การวิเคราะห์การกลายพันธุ์เพื่อบ่งบอกว่าการเปลี่ยนลำดับเบสที่พบเป็นการเปลี่ยนแปลงที่ก่อให้เกิดโรคหรือไม่ ถ้าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวส่งผลให้เกิดโรคเรียกการเปลี่ยนแปลงนั้นว่าการกลายพันธุ์ (pathogenic mutation) ถ้าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่ส่งผลให้เกิดโรคเรียกการเปลี่ยนแปลงนั้นว่าโพลิมอร์ฟิซึม (polymorphism) การวิเคราะห์ว่าการเปลี่ยนลำดับเบสตำแหน่งใดเป็นการกลายพันธุ์พิจารณาจากการเปลี่ยนเบสและตำแหน่งที่ ส่งผลให้หน้าที่ของยีนนั้น ๆ ถูกทำลาย

- การเปลี่ยนเบสแบบ
  1. การขาดหายไปของทั้งยีน
  2. nonsense mutation
  3. frameshift mutation
- การเปลี่ยนเบสที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ exon splicing (GT...AG)
- การเปลี่ยนเบสแบบ missense mutation ที่ตำแหน่งที่การเปลี่ยนเบสนั้นส่งผลกระทบต่อการทำหน้าที่ที่สำคัญของยีนนั้น ๆ
- การเปลี่ยนเบสที่ตำแหน่งที่การเปลี่ยนเบสนั้นอยู่ใน evolutionary conservation
- การเปลี่ยนเบสที่ส่งผลให้กรดอะมิโนเปลี่ยนแปลง และการเปลี่ยนแปลงนั้น เปลี่ยนคุณสมบัติของกรดอะมิโนด้วย
- การเปลี่ยนเบสนั้น ๆ พบในยีนที่ก่อให้เกิดโรค และพบเฉพาะในผู้ป่วย โดยไม่พบในพ่อหรือแม่ที่ไม่แสดงอาการของโรค (de novo)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย