

บทที่ 1

บทนำ



The American Association of Mental Deficiency ให้คำจำกัดความของปัญญาอ่อนว่าเป็นภาวะที่สภาพของระดับปัญญาต่ำอย่างเห็นได้ชัด เนื่องจากความบกพร่องของระบบการเจริญเติบโต และมีอาการของความประพฤตินอกรีตในระดับที่ควรจะเป็น ภาวะปัญญาอ่อนนี้เป็นปัญหาที่สำคัญอันหนึ่งในการพัฒนาประเทศชาติ เพราะทำให้เกิดการสูญเสียเศรษฐกิจของทุกประเทศทั่วโลกอย่างมาก ในประเทศไทยได้มีการสำรวจพลเมืองเมื่อ พ.ศ. 2500 โดย Dr. Allen Stoller โดยวิธีการสุ่ม (sampling survey) พบว่ามีภาวะปัญญาอ่อนอยู่ 1 เปอร์เซ็นต์ของพลเมือง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าประเทศไทยมีพลเมืองที่เป็นปัญญาอ่อนอยู่มาก ซึ่งนับได้ว่าเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศชาติอย่างหนึ่ง (วัชรูณี และ ชวาลา, 2524)

ปัญญาอ่อนมีสาเหตุมาจากมีทั้งป้องกันรักษาได้และป้องกันรักษาไม่ได้ ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากการกระทบกระเทือนโดยตรงต่อสมอง การติดเชื้อ ต่อมไร้ท่อและอาหาร ความบกพร่องทางพันธุกรรม เป็นต้น นอกจากสาเหตุเหล่านี้แล้วยังมีสาเหตุอื่นที่เราไม่ทราบแน่ชัดอีกมากมาย สาเหตุของปัญญาอ่อนที่สำคัญและมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมอย่างหนึ่งคือ เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมที่เรียกว่า ตำแหน่งเปราะ (fragile site) บนโครโมโซม ที่สำคัญและศึกษากันมาก คือตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ (fragile X)

ตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมของคนที่ได้มีรายงานครั้งแรกในโครโมโซมกลุ่ม C โดย Dekaban (1965) และต่อมา Lejeune (1968) รายงานตำแหน่งเปราะบนแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 2 และรายงานว่าลักษณะดังกล่าวนี้มีการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ จากนั้นมีการศึกษากันเรื่อยมา จนในปี 1969 Lubs ได้รายงานถึงตำแหน่งเปราะที่พบบนโครโมโซมเอ็กซ์เป็นคนแรก และมีการศึกษาต่อมาพบว่าลักษณะนี้เกี่ยวข้องกับอาการปัญญาอ่อน มีการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์แบบ X-linked recessive (Sutherland and Hecht, 1985)

เนื่องจากตำแหน่ง เปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์มีความสัมพันธ์เกี่ยวกับปัญญาอ่อนและ ถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ จึงมีการศึกษากันมากในกลุ่มประชากรยุโรป อเมริกา และ ออสเตรเลีย จากการศึกษาในกลุ่มประชากรออสเตรเลียพบว่า มีตำแหน่ง เปราะบนโครโมโซม เอ็กซ์ 1 ใน 2,500 คน (0.04 เปอร์เซ็นต์) และในกลุ่มคนปัญญาอ่อนเพศชายพบอุบัติการ 1 - 2 เปอร์เซ็นต์ (Sutherland and Hecht, 1985) นอกจากนี้ได้มีการรายงานพบ ตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ในประชากรญี่ปุ่น ฟิลิปปินส์ ธิโกร และอินเดีย (Turner and Jacobs, 1983) แต่ในกลุ่มประชากรไทยยังไม่มีผู้ทำการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้เลย จึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจศึกษา เพื่อเป็นแนวทางที่จะนำข้อมูลนี้ไปใช้เปรียบเทียบกับ การเกิดปัญญาอ่อน เนื่องจากสาเหตุนี้มีความเกี่ยวข้องทางเชื้อชาติหรือไม่ โดยใช่เป็นข้อมูลเบื้องต้นของการศึกษา เพื่อเป็นข้อมูลของชาวเอเชียที่จะนำไปเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรยุโรปและอเมริกาต่อไป และถ้าลักษณะนี้สามารถตรวจพบในกลุ่มคนไทยก็ควรมีมาตรการที่จะป้องกัน เพื่อลดอัตราการ เกิดของประชากรเหล่านี้

#### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาความถี่ของ โครโมโซมเอ็กซ์ที่มีตำแหน่ง เปราะ ในกลุ่มคนปัญญาอ่อนเพศชาย ในประเทศไทยจำนวน 100 ราย

#### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบความถี่ของ โครโมโซมเอ็กซ์ที่มีตำแหน่ง เปราะ ในกลุ่มคนปัญญาอ่อนเพศชายใน ประเทศไทย ข้อมูลที่ได้สามารถนำไปใช้เป็นตัวแทนการศึกษาตำแหน่ง เปราะบนโครโมโซม- เอ็กซ์ในกลุ่มคนเอเชียต่อไป และใช้เป็นประโยชน์ในการให้คำปรึกษาทางด้านพันธุกรรม (Genetic counselling) ตลอดจนการวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnostic) นอกจากนี้ทำให้มีความรู้ความชำนาญในการศึกษา โครโมโซมของ คนมากขึ้น

#### ขอบเขตของการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้ลุ่มตัวอย่างจากคนไข้ปัญญา อ่อนเพศชายจากโรงพยาบาลราชานุกูล จำนวน 100 คน ที่ไม่ไปควาน (Down syndrome) มีโครโมโซม 46, XY (ISCN, 1978)

### การตรวจเอกสาร

ตำแหน่งเปราะที่อยู่บนโครโมโซมนั้น Sutherland (1979 a) กล่าวว่า เป็นจุด หรือตำแหน่งที่เฉพาะเจาะจง ที่มีลักษณะดังนี้

1. เป็นตำแหน่งบนโครโมโซมที่ย้อมไม่ติดสีทำให้เห็นเป็น "ช่องว่าง" (gap) ที่เกิดบนโครโมโซมทั้งสองข้าง ช่องว่างนี้มีขนาดต่าง ๆ กันในแต่ละคน
2. พบตรงตำแหน่งเดียวกันบนโครโมโซมของเซลล์อื่น ๆ ของคน ๆ นั้นหรือในญาติ
3. มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ Mendelian codominant
4. ในสภาวะทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม กล่าวคือ เพาะเลี้ยงในน้ำยาที่ค่าพีเอชภายใต้ความเป็นกรด-ด่าง (pH) ที่เหมาะสม โครโมโซมจะเปราะทำให้เกิดโครโมโซมแบบ acentric fragment, deleted chromosome หรือโครโมโซมที่มีลักษณะ triradial (รูปที่ 1)

ตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมนี้บางตำแหน่งพบเห็นได้ง่าย บางตำแหน่งก็ต้องอาศัยเทคนิคการเพาะเลี้ยงเซลล์ ดังนั้น (de la Chapelle and Berger, 1984) จึงได้จำแนกกลุ่มของตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมตามวิธีการที่ตรวจพบออกเป็น 4 กลุ่ม (ตารางที่ 1) (รูปที่ 2)

1. กลุ่มที่ไวต่อกรดโฟลิก (folate sensitive fragile site) ถ้าใส่กรดโฟลิกหรือโทมิตินลงในน้ำยาเพาะเลี้ยงเซลล์ในความเข้มข้นที่มากพอ จะตรวจไม่พบตำแหน่งเปราะ ดังนั้นการทำให้ขาดกรดโฟลิก โดยการเติมสาร antifolate methotrexate หรือ aminopterin และยับยั้งการสังเคราะห์โทมิติน โดยการเติม 5-fluoro-2'-deoxyuridine (FUdR) หรือ 5-fluoro-2'-deoxycytidine (FCdR) จะทำให้เห็นตำแหน่งเปราะได้
2. กลุ่มที่ต้องเลี้ยงในน้ำยาที่มี distamycin A จึงจะเห็นตำแหน่งเปราะ (distamycin A inducible fragile sites) ในกลุ่มนี้จะเกิดตำแหน่งเปราะเพียงสองตำแหน่ง คือ ตำแหน่ง 16q22 และ 17p12



3. กลุ่มที่ต้องเลี้ยงในน้ำยาที่มี bromodeoxyuridine จึงจะเห็นตำแหน่งเปราะ (BrdU requiring fragile site) กลุ่มนี้จะมีเพียงตำแหน่งเดียว คือ 10q25 ซึ่งเกิดขึ้นอย่างอิสระ ค้นพบโดย Scheres และ Mustinx (1980) และ Sutherland และคณะ (1980) ตำแหน่งเปราะนี้จะเห็นได้ถ้ามี BrdU อยู่ในอาหารเลี้ยงเชื้อ 8 - 24 ชั่วโมงก่อนการเก็บเกี่ยวโครโมโซม (chromosome harvest)

4. กลุ่มที่พบได้ตามปกติ (common fragile site) มีการศึกษากันน้อยมาก เพราะตำแหน่งเปราะกลุ่มนี้ปกติจะเกิดขึ้นเป็นสัดส่วนเพียงเล็กน้อยในระยะเมตาเฟส ตำแหน่งเปราะกลุ่มนี้เกิดจากการชักนำของกรดโพลีคลินในระดับต่ำ และ aphidicolin (Glover et al., 1984)

ตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเป็นส่วนใหญ่ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม อัตราส่วนของ การเกิดตำแหน่งเปราะนั้นมีความผันแปรสูง การเปลี่ยนแปลงสิ่งแวดล้อมให้กับเซลล์จะพบว่า อัตราการเกิดตำแหน่งเปราะจะผันแปรด้วย ตำแหน่งเปราะที่รู้จักกันคือ ตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ ซึ่งเป็นตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมที่ตำแหน่งปลายของแขนยาวของโครโมโซมเอ็กซ์ (Xq27.3) (McKusick, 1986) (รูป 3 และ 4) ตำแหน่งนี้ได้รายงานครั้งแรกในปี 1969 โดย Lubs ซึ่งศึกษาในครอบครัวที่เป็น X-linked mental retardation พบว่าในผู้ชายปัญญาอ่อน 4 คน มีความผิดปกติที่โครโมโซมเอ็กซ์โดยพบ secondary constriction ที่แขนยาวส่วนปลาย ต่อมาก็ได้มีการศึกษาและรายงานลักษณะนี้อีกในฝรั่งเศส และออสเตรเลีย Giraud และคณะ (1976) ได้อธิบายคนไข้ 12 คน ที่ตำแหน่งเปราะบนออโตโซมไม่แสดงลักษณะที่ผิดปกติ และคนไข้ 6 คน ที่มี constriction บนแขนยาวส่วนปลายของโครโมโซมเอ็กซ์ ซึ่งเป็นชาย 5 คน และหญิง 1 คน แสดงปัญญาอ่อนทั้งหมด โดยการพูดช้า (delayed speech) และใบหูใหญ่ 2 ใน 6 คน เมื่อศึกษาในพ่อแม่พบว่าแม่มีโครโมโซมเอ็กซ์ที่แสดงตำแหน่งเปราะเป็นจำนวนเปอร์เซ็นต์เล็กน้อยของเซลล์ที่นำมาศึกษา Sutherland (1979 b) พบตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ในผู้ชายปัญญาอ่อน 5 คน จากการศึกษาศึกษา 203 คน

ตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์นี้ศึกษาได้จากการเพาะเลี้ยงเซลล์เม็ดเลือดขาว (lymphocytes culture) โดยใช้น้ำยาเพาะเลี้ยงที่ไม่มีกรดโพลีคลินและโทรมิซิน การเติม

สำรนี้จะทำให้ตำแหน่งเปราะไม่ล่ามารถแล่ดงออก (Sutherland, 1977) ลักษณะที่พบในการเพาะเลี้ยงจะเห็นตำแหน่งเปราะคล้ายรูปที่ 1 ลักษณะที่สำคัญอย่างหนึ่งคือ multiradial ซึ่งอาจเป็น triradial หรือ tetraradial ก็ได้ ลักษณะดังกล่าวนี้เดิมมีผู้เชื่อว่าเกิดจากโครโมโซมมีการแบ่งตัวเฉพาะบางส่วน (selective endoduplication) แต่เวลานี้เชื่อว่าเกิดจากการหักของโครโมโซมตรงตำแหน่งเปราะ แต่ส่วนที่หักยังไม่หลุดออกไป (non-disjunction) แต่อย่างไรก็ตามการเกิดตำแหน่งเปราะนั้นมิใช่เล่น่อว่าเกิดเนื่องจากการ "คลายเกลียว" ของ DNA เกิดขึ้น เพราะตำแหน่งนั้นไม่สามารถเข้ามาพับซ้อนกันได้ในช่วงการแบ่งตัวของเซลล์ในระยะเมตาเฟส (metaphase) หรืออาจเกิดเพราะเป็นบริเวณที่มี thymidine-rich DNA หรือ DNA ของไวรัสเข้าไปอยู่ (Sutherland, 1979 a, Shabtai et al., 1980)

ลักษณะของตำแหน่งเปราะนี้จะพบเพียงประมาณร้อยละ 10 ถึง 30 ของเซลล์ในระยะเมตาเฟส ตำแหน่งเปราะที่เกิดบนโครโมโซมเอ็กซ์นั้นจะเกิดได้ทั้ง active X และ inactive X chromosome แต่สัดส่วนในการเกิดใน active X จะสูงกว่าและแสดงปัญหาอ่อนมากกว่า inactive X chromosome ในคนที่ตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์นี้อาจมีอาการหรือไม่มีอาการทางคลินิก ในผู้ชายนั้นครั้งแรกแสดงลักษณะปกติ ต่อมาภายหลังพบว่า มีลักษณะอัมพาต และอาการอื่น ๆ อีก (ตารางที่ 2) ส่วนระดับสติปัญญานั้นไม่แน่นอน บางคนก็แสดงอาการปัญญาอ่อนน้อย บางคนก็แสดงปัญญาอ่อนมาก Chudley และคณะ (1983) รายงานการศึกษาใน 37 คน ที่มีตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ในผู้ชาย จากครอบครัวมี IQ เฉลี่ย 35 Saul และคณะ (1983) ศึกษาในผู้ชาย 20 คน ที่มีตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ จาก 12 ครอบครัว พบว่ามี IQ เฉลี่ย 27 ซึ่งเป็นพวกปัญญาอ่อนมาก (severe mental retardation) Fryns และ Van den Berghe (1983) ศึกษาในผู้ชาย 13 คน ที่มีตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ มี IQ เฉลี่ยอยู่ระหว่าง 20 - 34 ซึ่งจากการศึกษาทั้ง 3 กลุ่มพบว่าค่าเฉลี่ยของ IQ อยู่ระหว่าง 27 - 36 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าคนที่ตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์อยู่ระหว่างระดับปัญญาอ่อนปานกลางถึงปัญญาอ่อนมาก Nielsen (1983) ได้ศึกษาระดับสติปัญญาในผู้ชายที่มีตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ 27 ราย พบว่า 2 คนแสดงปัญญาอ่อนชนิด mild grade 10 คนแสดงปัญญาอ่อน

ชนิด moderate grade 5 คนแสดงปัญญาอ่อนชนิด severe grade และ 2 คนแสดงปัญญาอ่อนชนิด profound retarded

วิธีการที่ใช้ในการตรวจลอบตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ มีข้อสรุปดังนี้

(De Arce, 1983 : Hecht & Sutherland, 1984 : Sutherland & Hecht, 1985 : Sutherland, 1984 : Webb, 1985)

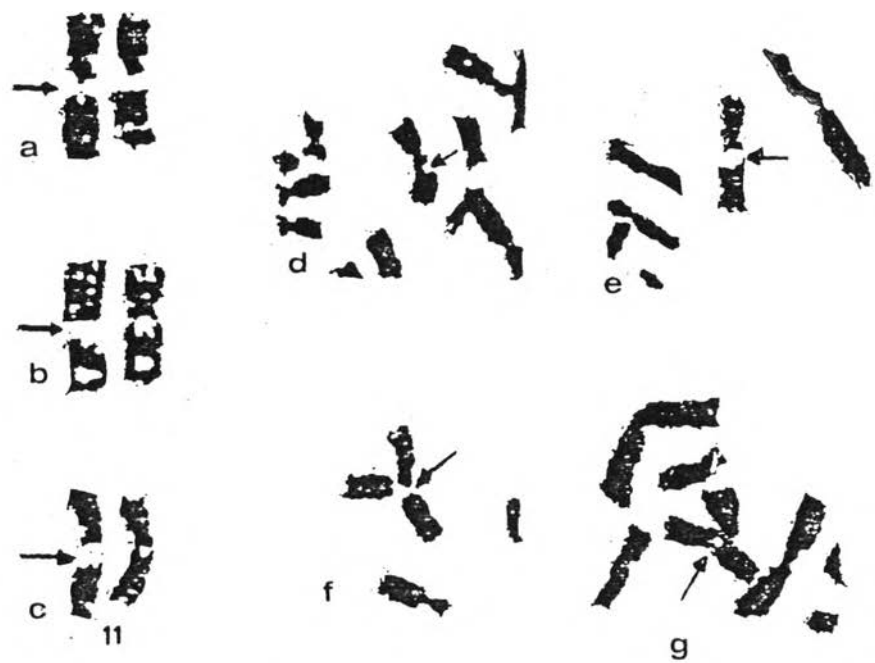
1. ย้อมสีโครโมโซมแบบ conventional เพื่อหาค่าประมาณความถี่ของตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์
2. ตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์สามารถตรวจลอบโดยการทำให้ G-banding ทุกสาย
3. การที่จะพบตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ 2 ถึง 3 เซลล์ ของแต่ละคนขึ้นอยู่กับสภาวะของน้ำยาเลี้ยงเซลล์ที่ใช้ในแต่ละห้องปฏิบัติการ

Lejeune (1982) รายงานการรักษาคนไข้ที่มีตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ โดยให้กินหรือฉีดสารพวก folate พบว่าในพวกนี้จะมีแสดงอุปนิสัยใจคอดีขึ้น Brown และคณะ (1984) รายงานการรักษาคนไข้ที่มีตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ในพี่น้อง 2 คน โดยการให้กรดโฟลิก พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นในเรื่องของการพูด และการให้ความสนใจ Erbe (1984) กล่าวว่าในการให้กรดโฟลิกเป็นการช่วยในการรักษาผู้ป่วยให้มีอาการดีขึ้น มีสติปัญญาดีขึ้นกว่าเดิม

ตารางที่ 1 แสดงตำแหน่งเปราะบางโครโมโซมของมนุษย์ (ดัดแปลงจาก de la Chapelle and Berger, 1984)

สัญลักษณ์ *	ตำแหน่ง	เอกสารอ้างอิง
<u>Group 1</u> (Folate sensitive fragile site)		
fra(2) (q11)	2q11.3	Lejeune et al. (1968), Fraccaro et al. (1977), Ford and Madan (1973)
fra(2) (q13)	2q13	Lejeune et al. (1968), Fraccaro et al. (1972) Ford and Madan (1973)
fra(6) (p23)	6p23	Sutherland et al. (1983)
fra(7) (p11)	7p11.2	Pavey and Webb (1982), Sutherland et al. (unpub)
fra(8) (q22)	8q22.3	Quack et al. (1978), Sutherland et al. (1983)
fra(9) (p21)	9p21.1	Sutherland et al. (1983), Guichaoua et al. (1982)
fra(9) (q32)	9q32	Sutherland et al. (1983)
fra(10) (q23)	10q23.3	Giraud et al. (1976)
fra(11) (q13)	11q13.3	Sutherland (1979b), Quack et al. (1978)
fra(11) (q23)	11q23.3	Sutherland et al. (1983)
fra(12) (q13)	12q13.1	Giraud et al. (1976), Sutherland and Hinton (1980)
fra(16) (p12)	16p12.3	Day et al. (1967), Sutherland (1979b)
fra(20) (p11)	20p11.23	Sutherland (1979b)
fra(X) (q27)	Xq27.3	Lubs (1969), Sutherland (1983)
<u>Group 2</u> (Distamycin A inducible fragile site)		
fra(16) (q22)	16q22.1	Magenis et al. (1970), Sutherland et al. (1984); Shabtai et al. (1983)
fra(17) (p12)	17p12	Court Brown et al. (1966), Sutherland et al. (1984)
<u>Group 3</u> (BrdU requiring fragile site)		
fra(10) (q25)	10q25.2	Scheres and Hustinx (1980), Sutherland et al. (1980)
<u>Group 4</u> (Common fragile site)		
fra(3) (p14)	3p14	Brogger (1968), Markkanen et al. (1982)
fra(6) (q26)	6q26	Lerversha et al. (1981)
fra(16) (q23)	16q23	Sutherland (1983)
<u>Unclassified</u>		
fra(X) (q26)	Xq26	Buhler et al. (1982), Glover (1981)

\* approved by ISCN



รูปที่ 1

ลักษณะของตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมของคน (ครีซี)

a - c ตำแหน่งเปราะบนโครโมโซม 11 บัอมแบบ G-band

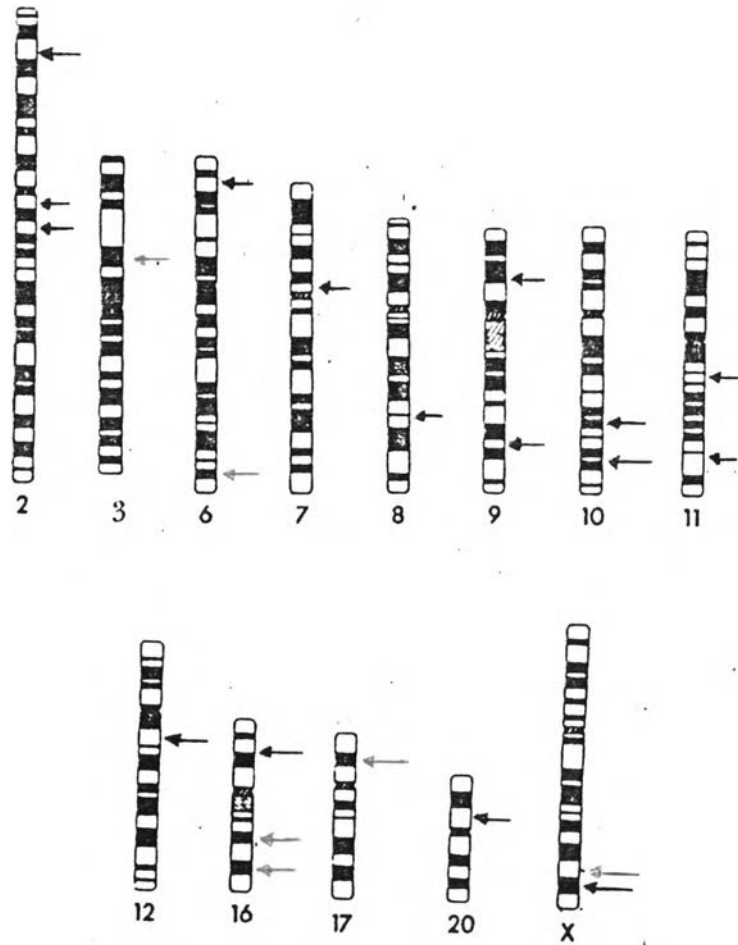
d single chromatid break ตรงตำแหน่งเปราะ

e chromosome break ตรงตำแหน่งเปราะ

f, g ลักษณะ triradial

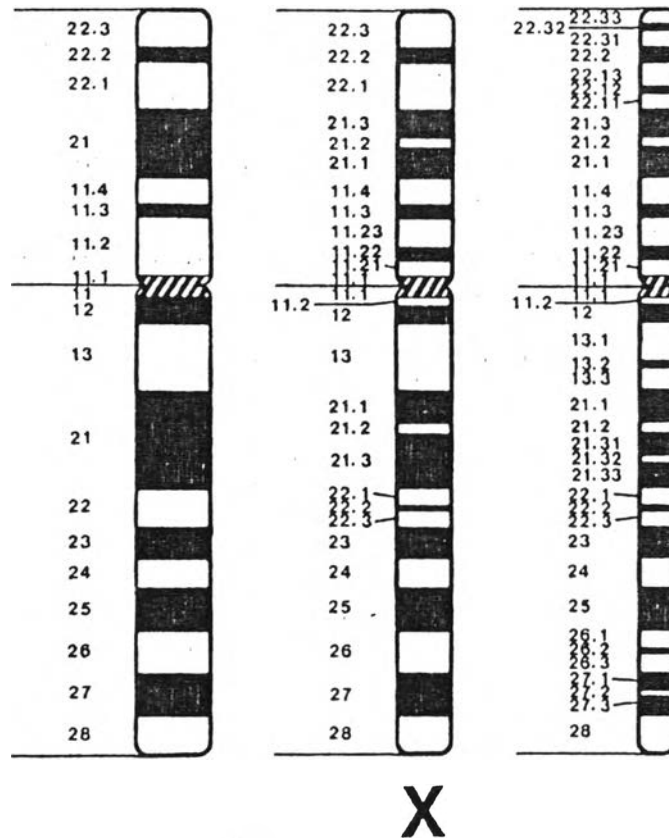
(Sutherland and Hecht, 1985)



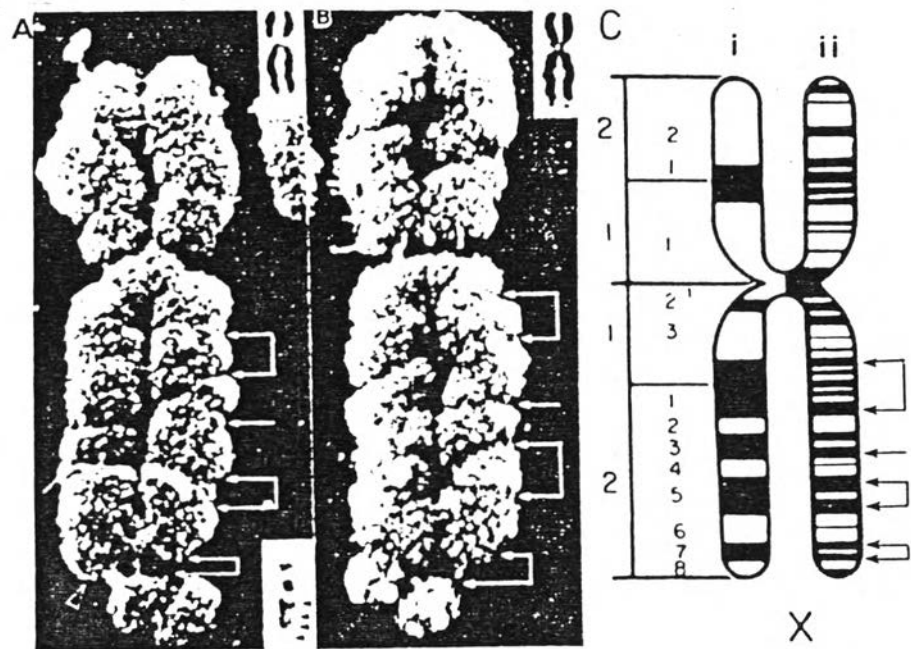


รูปที่ 2

ภาพแสดง Idiogramm ของตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมกลุ่มที่ 1 (ลูกศรสีดำ) ได้แก่ตำแหน่ง 2p23, 2q11, 2q13, 6p23, 7p11, 8q22, 9p21, 9q32, 10q23, 11q13, 11q23, 12q13, 16p12, 20p11 และ Xq27 กลุ่มที่ 2 (ลูกศรสีแดง) ได้แก่ตำแหน่ง 16q22 และ 17p12 กลุ่มที่ 3 (ลูกศรสีน้ำเงิน) ได้แก่ตำแหน่ง 10q25 กลุ่มที่ 4 (ลูกศรสีชมพู) ได้แก่ตำแหน่ง 3p14, 6q26 และ 16q23 นอกจากนี้ยังมีตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมที่สามารถพบได้อีก ได้แก่ตำแหน่ง Xq26 (ลูกศรสีเขียว) (ดัดแปลงจาก Sutherland and Hecht, 1985)



รูปที่ 3 ภาพแสดงแผนภาพของโครโมโซมเอ็กซ์ในคน รูปซ้ายแสดง G-banding รูปกลางและขวาแสดง G-banding โดยใช้เทคนิค high-resolution ซึ่งจะแยกแถบของ Xq27 ในรูปซ้าย ออกเป็นแถบย่อย 3 แถบ ในรูปขวา คือ Xq27.1, Xq27.2 และ Xq27.3 (Sutherland and Hecht, 1985)



รูปที่ 4 ภาพแสดงแถบโครโมโซมที่ข้อมแบบ G-banding ของ fra(X) ซึ่งถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (SEM) A และ B แสดง fra(X) ที่ Xq27 (กำลังขยาย 9,500 เท่า) C แสดงแผนภาพของ G-banding ในระยะเมตาเฟส (โครมาติด i) และในระยะโปรเมตาเฟส (โครมาติด ii) (Sutherland and Hecht, 1985)

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทางคลินิกของผู้ชายที่มีตำแหน่งเปราะบนโครโมโซมเอ็กซ์ (Sutherland and Hecht, 1985)

น้ำหนัก	: อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่มีมักจะน้ำหนักตัวมากกว่าพี่น้อง น้ำหนักเฉลี่ยประมาณ 70 เปอร์เซ็นต์โตล
ส่วนสูง	: ในวัยทารก และวัยเด็ก จะมีส่วนสูงอยู่ในตำแหน่งเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50 ถึง 97, วัยผู้ใหญ่ ความสูงเฉลี่ยจะอยู่ในตำแหน่งเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50
เส้นรอบวงศีรษะ	: วัยเด็ก เส้นรอบศีรษะเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย เมื่อเข้าวัยผู้ใหญ่ เส้นรอบศีรษะจะอยู่ในตำแหน่งเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่มากกว่า 50
หน้าผาก	: โหนก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเห็นชัดในวัยเด็กโตและผู้ใหญ่
กระดูกขากรรไกร	: ใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในวัยผู้ใหญ่
หู	: ใหญ่ หูยาว และมีรูปร่างผิดปกติได้เล็กน้อย
อวัยวะเพศ	: อัณฑะ มีขนาดใหญ่ มักจะพบในวัยผู้ใหญ่ บางครั้งเริ่มพบตั้งแต่วัยเด็กได้, ความยาวองคชาติปกติ ผิวหนังหุ้มถุงอัณฑะหนากว่าปกติ พบว่าอุบัติการณ์ของรัฐเปิดของท่อปัสสาวะ เปิดผิดที่ไปอยู่ด้านล่างขององคชาติ (hypospadias) หรือถุงอัณฑะไม่เคลื่อนที่ลงมาในถุงอัณฑะ หรือมีความผิดปกติอื่น ๆ ของระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะสูงกว่าปกติ
ระบบเนื้อเยื่อ	: ข้อต่อต่าง ๆ เหยียดได้มากกว่าปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ข้อนิ้วมือ ผิวหนังมีรอยข่น ๆ และรอยแตกมากกว่าปกติ เพดานปากสูง หรือเพดานโหว่ สันหัวใจไมตรัลผิดปกติ หลอดเลือดแดงเอออร์ตาขยายใหญ่กว่าปกติ คอเอียง และกระดูกสันหลังโค้งผิดปกติ ฝ่าเท้าแบนราบ มีลิ้นเลื่อนรีเวอร์ซาหมี
ระบบอื่น ๆ	: สมัยก รีเฟล็กซ์ของขาไวกว่าปกติ เต้านมใหญ่
พฤติกรรม	: มีพฤติกรรมที่เข้าแบบในทางไม่ปกติ ออกลีลา (โรคขาดรักในวัยเด็ก) อยู่นิ่งมาก ชี้อาย มีอาการแบบกระตุ้นตนเอง เช่น การกัด
ด้านการพูด	: ลักษณะการพูดจะเป็นโทนต่ำไม่ชัดคำ พูดเรื่อย ๆ ช้าเสียงและคำ (ในลักษณะพูดตามคำพูดคนอื่น) การพูดไม่มีเนื้อหา เป็นลักษณะพูดไปเรื่อยไม่ต่อเนื่องใจความ
ความบกพร่องทางการรับรู้เรียนรู้	: ความสามารถทางการพูดในเรื่องทั่ว ๆ ไปดีกว่า มีความจำกัดในด้านความจำ จำกัดในเรื่องการพูดที่เป็นเหตุเป็นผลและซับซ้อน ความสามารถทางการพูดและกระทำไม่พบว่ามีแตกต่างอย่างเด่นชัด และมักจะมี ความบกพร่องของสมองซีกซ้าย