

## “ชายหนุ่มผิวคล้ำอ่อนเพลียง่ายแต่ขาแข็ง” ผู้ป่วยชายไทยใสด อายุ 25 ปี อาชีพทำนา อยู่จังหวัดปราจีนบุรี

### อาการสำคัญ

อ่อนเพลีย ไม่มีแรงมา 20 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ปกติผู้ป่วยแข็งแรงดี ทำนาได้ แต่เริ่มมีอาการเหนื่อยล้าหลังกระโดดเชือก ออกกำลังกาย และมีคลื่นไส้แต่ไม่อาเจียนมา 2-3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

20 วันก่อนเริ่มมีอาการมีปวดกลางท้อง ปวดไม่มาก ถ่ายอุจจาระเป็นน้ำสีเทาๆ หลังจากนั้นอ่อนเพลียมากขึ้นจึงไปรับการรักษาที่สถานีนอนามัย ได้นำเกลือและยากิน อาการไม่ดีขึ้น

จึงไปรักษาตัวที่โรงพยาบาลในจังหวัด แพทย์ตรวจแล้วส่งผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาลรามาริบัติ ประมาณ 2 ปีก่อนไปหาแพทย์ สังเกตว่าการเดินผิดปกติไป ข้ามักจะแข็งๆ ไม่มีขาอาการ เป็นมากขึ้นเล็กน้อย

### อภิปราย

ปัญหาที่สำคัญของผู้ป่วยรายนี้มีอยู่ 2 เรื่องคือ เรื่องแรกที่เป็นอาการนำผู้ป่วยไปหาแพทย์ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย เหนื่อยล้า มีคลื่นไส้ ไม่มีประวัติไข้หรือผอมลง ถึงแม้จะมีประวัติปวดท้องและถ่ายอุจจาระเหลว แต่ดูไม่เป็นปัญหาหลักเพราะไม่ได้เป็นมากจนทำให้ผู้ป่วยไปหาแพทย์ เรื่องที่สองคือ อาการขาแข็งและเดินผิดปกติซึ่งเป็นมาประมาณ 2 ปี ขาแข็งอาจเป็นจาก Tone ของกล้ามเนื้อขาผิดปกติเช่นจาก spasticity หรือจาก rigidity ซึ่งเป็นผลของการมี รอยโรคที่ระบบประสาทส่วนกลางที่ pyramidal tract หรือ basal ganglia ตามลำดับ หรือเป็นผลจากโรคกล้ามเนื้อผิดปกติจาก myotonia เนื่องจากแขนปกติความผิดปกติในระบบประสาทจึงไม่น่าจะเป็น rigidity นอกจากนี้ไม่มีประวัติพุดผิดปกติ หน้าตาเคลื่อนไหวช้า อาการที่ขาจึงไม่น่าเป็นจากรอยโรคที่ basal ganglia ในทำนองเดียวกันมือและแขนไม่ผิดปกติ ขาแข็งจึงไม่น่าจะเป็นจาก myotonia จากโรคกล้ามเนื้อ ฉะนั้นในผู้ป่วยรายนี้ขาเกร็งผิดปกติทำให้นักถึงว่าเป็นจาก spasticity มากกว่าอย่างอื่น ถึงแขนไม่เป็นก็เข้าได้กับความผิดปกติที่ประสาทไขสันหลัง ถ้ามี myelopathy ไม่มีอาการที่แขนได้ และไม่มีอาการทาง sensory หรือการซบถ่ายปัสสาวะผิดปกติได้ ถ้าเป็น spastic legs บางครั้งถามผู้ป่วยดูอาจจะได้ประวัติเพิ่มเติมว่ามีขากระตุกงอขึ้นเวลานอนหลับจน ทำให้ผู้ป่วยตื่นได้ที่เรียก flexor spasm อีกทั้งควรซักถามเพิ่มเติมเรื่องการเดิน ถ้าขาแข็งๆ เท้าเหยียบลงไม่เต็มเท้าโดยเฉพาะที่ส้นเท้าและขาปัดๆ ก็จะทำให้เราทราบแน่ชัดขึ้นว่ามี spastic gait

เรื่องอ่อนเพลียและเรื่องขาผิดปกติอาจเกี่ยวข้องกันหรือไม่เกี่ยวข้องกันก็ได้

## ผลการตรวจร่างกาย

PR 80 RR 20 BP 110/70/ (supine) 60  
(erect) —

alert, cooperative  
dark skin with hyperpigmentation over knuckles and skin creases,  
in oral cavity and tongue

### N.S.

Cranial nerves : normal

Limbs : increased tone in both legs - slightly increased in both  
arms

#### Power

deltoids	3/5	3/5
biceps	4/5	4/5
triceps	4/5	4/5
brachioradialis	4/5	4/5
quadriceps	3/5	3/5
hamstring	3/5	3/5
tibialis anterior	4/5	4/5

#### DTR's

BJ	++	++
TJ	++	++
SJ	++	++
KJ	+++	+++
AJ	+++	+++
P	↑	↑

sensation : normal

spastic gait

Other systems : no abnormality

## อภิปราย (ต่อ)

ผลการตรวจร่างกายช่วยในการยืนยันข้อสันนิษฐานจากการวิเคราะห์ประวัติ  
และ ทำให้ได้การวินิจฉัยทางคลินิกได้ในผู้ป่วยรายนี้ กล่าวคือ

1) ความผิดปกติทางระบบประสาทเข้าได้กับ spinal cord lesion โดยมี  
bilateral

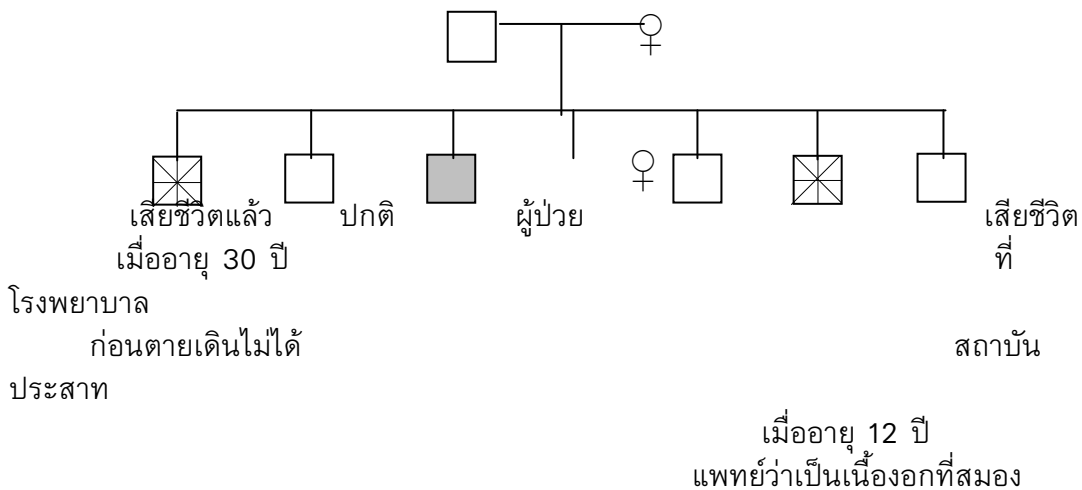
corticospinal tract signs ในขณะที่ cranial nerves เป็นปกติ sensation ทุก modality ก็  
ปกติ จึงนึกถึง myelopathy

2) การมี skin hyperpigmentation และ orthostatic hypotension ในผู้ป่วยที่มีอ่อนเพลีย ปวดมวนท้อง คลื่นไส้อาเจียน เข้าได้กับ hypoadrenocorticalism หรือ Addison's disease

ถ้ารวมทั้ง 2 เรื่องเข้าด้วยกัน ก็คงไม่ยากที่จะให้การวินิจฉัยโรค adrenomyelo- neuropathy ถึงแม้ว่าจะเป็นโรคที่ไม่ค่อยพบและไม่ค่อยเป็นที่ทราบกัน ควรขอทราบประวัติเพิ่มเติมเพราะโรคนี้เป็นโรคทางพันธุกรรม และควรตรวจหา serum Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup> ตรวจหาระดับ cortisol ในเลือด เพื่อยืนยันการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Addison

**ประวัติเพิ่มเติม**

ผู้ป่วยเป็นลูกคนที่ 3 ในจำนวน 7 คน ไม่ได้ประวัติเจ็บป่วยเกี่ยวกับพ่อและแม่ ทราบแต่ว่ามีลูกชาย 6 คน (รวมผู้ป่วย) และลูกสาว 1 คน นอกจากผู้ป่วยมีพี่ชายหนึ่งคนและ น้องชายอีกหนึ่งคนที่ผิดปกติ ตามแผนผังข้างล่าง



**ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

ผลการตรวจเลือดก่อนได้รับการรักษา

Serum Na<sup>+</sup> 104 K<sup>+</sup> 5.9 Cl<sup>-</sup> 66 HCO<sub>3</sub> 10  
 serum cortisol 4.1 μg/dl (normal )  
 Hb 14 Hct 40 WBC 10700 P 71 L 27 M 4 E  
 4 ESR 15  
 FBS 120 Cr 0.8 BUN 18  
 VDRL - ve Histoplasma antibody titre - ve  
 CPK 1180  
 MRI spine : small sized or atrophic thoracic spinal cord

**อภิปราย (ต่อ)**

ผล electrolytes ในเลือดและระดับ cortisol ในเลือดต่ำก็ช่วยยืนยันการวินิจฉัยภาวะ hypoadrenalism

Thomas Addison เป็นอายุรแพทย์ที่โรงพยาบาล Guy's เป็นคนแรกที่บรรยายภาวะ primary hypoadrenalism ไว้อย่างละเอียดใน classic monograph เมื่อปี ค.ศ. 1855 Addison ทำงานร่วมกับนายแพทย์ Bateman ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนัง จึงสนใจเรื่อง skin hyperpigmentation มาก ในสมัยนั้น Addison's disease หรือ primary adrenalism มักเป็นจากวัณโรคที่แพร่กระจายจากปอดหรือจากไตไปทำลายต่อมหมวกไต สาเหตุอื่นๆ ก็มี autoimmunity ซึ่งขณะนี้ดูเหมือนจะเป็นสาเหตุที่พบบ่อยสุด อาจพบร่วมกับต่อมไร้ท่ออื่นเป็น Polyglandular deficiency แล้วยังมี type I และ type II หรือ Schmidt's syndrome สาเหตุนอกจากนี้ก็ได้แก่ haemochromatosis, amyloidosis, metastatic tumour โดยเฉพาะจากมะเร็งปอด lymphoma และโรคติดเชื้ออื่นๆ เช่น histoplasmosis coccidioidomycosis และ HIV ส่วนภาวะ hypoadrenalism ในผู้ป่วยรายนี้เป็นโรคพันธุกรรมที่ถ่ายทอดเพราะ gene ผิดปกติที่ chromosome X เกิดภาวะขาด peroxisomal enzyme (lignoceryl – CoA ligase) ทำให้ oxidation ที่ very-long-chain fatty acid ล้มเหลว ในเด็กที่เป็นโรคนี้อาจมีอาการทางสมองและประสาทตาด้วยเรียก adrenoleukodystrophy ส่วนในผู้ใหญ่อาการมักเริ่มเมื่ออายุ 20-30 ปี อาการค่อยๆ เป็นและเริ่มที่ประสาทไขสันหลังในระยะหลังจึงจะมีอาการทางสมอง ความผิดปกติที่เกิดขึ้นที่ต่อมหมวกไตทำให้สร้าง steroid ได้น้อยผิดปกติ และเกิดที่ zona fasciculata มากกว่าที่ zona glomerulosa ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบก็คือ lamellar inclusions ในเซลล์ต่อมหมวกไต ใน macrophage ในสมอง และใน Schwann cells

การรักษา Addison's disease ก่อนสงครามโลกครั้งที่ 2 คือ ก่อนที่ Kendall จะค้นพบ cortisol อาศัยการให้เกลือ NaCl เป็นจำนวนมาก รับประทานโดยเฉพาะในฤดูร้อนที่ผู้ป่วยเสียเหงื่อมากอาจต้องให้รับประทานวันละถึง 15 กรัม ต่อมาเมื่อมี Cortisol ใช้การรักษา ก็ง่ายขึ้นมาก วันๆ หนึ่งคนธรรมดาต้องการฮอร์โมนนี้ประมาณ 25-37.5 มิลลิกรัม ถ้าใช้ hydrocortisone เพื่อรักษาผู้ป่วยรายนี้ก็ให้รับประทานตกประมาณวันละ 30 มิลลิกรัม ร่วมกับให้เกลือเม็ด (NaCl)

ความพยายามให้การรักษาโรค Adrenoleukodystrophy (ALD) เป็นตำนานที่น่าสนใจไม่น้อย โรคนี้อันเป็นในเด็ก ส่วน Adrenomyeloneuropathy ซึ่งเป็นโรคเดียวกันพบในผู้ใหญ่ ในปี 1984 มีเด็กชายอายุ 5 ปีชื่อ Lorenzo Odone ป่วยเป็นโรคนี้อ่อนแอและแม่เด็ก (Augusto และ Michaela Odone) ได้รับทราบจากแพทย์ว่าโรคนี้อันไม่มีทางรักษาและ Lorenzo คงจะตายภายใน 2 ปี Augusto และ Michaela ก็พยายามค้นคว้าหาวิธีการรักษาและได้นำเอา "Lorenzo's oil" ซึ่งเป็น triglycerides ที่มี monounsaturated oleic acid และ erucic acid ในอัตราส่วน 4 ต่อ 1 มาใช้เป็นยาให้ลูกชายรับประทาน ยานี้สามารถลดระดับ very-long-chain fatty acids (VLCFAs) ในตัวบุตรชายลงเป็นปกติ และอ้างว่ายาทำให้อาการทางระบบประสาท ดีขึ้น Lorenzo ยังมีชีวิตอยู่และมีอายุ 22 ปีแล้ว ส่วนมารดากลับเสียชีวิตไปแล้ว ในปีนี้ Augusto และ Michaela ได้ตั้งมูลนิธิเรียก The Myelin Project เพื่อให้ทุนนักวิจัยศึกษาเกี่ยวกับโรคนี้อัน Augusto ก็เริ่มทำวิจัยด้วยและมีผลงานวิจัยร่วมกับผู้อื่นลงตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์ มีผู้เอาเรื่องนี้ไปทำเป็นภาพยนตร์ชื่อ Lorenzo's Oil ซึ่งได้รับความสนใจทั่วโลก แต่เป็นที่น่าเสียใจที่ การศึกษาจาก controlled clinical trials พบว่ายานี้ไม่ได้ผล อาการทางระบบประสาทเลวลงถึงแม้ ผู้ป่วยจะได้รับประทานยา ระดับ VLCFAs ที่สูงผิดปกติอาจเป็นเพียง biochemical marker แต่ไม่ใช่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรค

ผิดกับโรคพันธุกรรมที่มีอาการทางระบบประสาทอย่างโรค Wilson และโรค Refsum ที่เราทราบความผิดปกติทางชีวเคมีและมีวิธีการรักษาได้

ขอกลับมาพูดถึงผู้ป่วยที่นำมาเสนออีกครั้ง ประวัติครอบครัวที่ได้ชวนให้เชื่อว่า ผู้ป่วยเป็นโรคนี้แน่ถึงแม้เราจะไม่ได้ทำ biopsy ประสาทหรือต่อมหมวกไต เพราะในพี่น้องผู้ป่วยยังมีพี่ชายและน้องชายที่มีอาการที่น่าจะเป็นจากระบบประสาทผิดปกติ ถึงจะไม่ทราบรายละเอียดการเจ็บป่วยที่แน่ชัดในคนพี่ ส่วนคนน้องตายเพราะโรคที่สมองนัยว่าเป็นเนื้องอก แต่อาจจะไม่ใช่ neoplasm ก็ได้

เอกสารที่แนะนำให้อ่านเพิ่มเติมเรื่องโรคนี้นี้มีทั้งประวัติศาสตร์ บทความที่น่าสนใจทางด้านอนุพันธุศาสตร์ และเรื่องเบาๆ อย่าง Medicine and the movies ที่ผู้อ่านบางท่านอาจจะสนใจ (เอกสารหมายเลข 9)

### แนะนำเอกสาร

1. Mendis D. Thomas Addison and his contribution to teaching at Guy's. Guy's Hosp. Gazette 1999; Feb-March issue, 67-72.
2. Edwards CRW. Addison's disease. In : Oxford Textbook of Medicine. Third Edition. Vol. 2. Eds: Weatherall DJ, Ledingham JGG and Warrell DA. Oxford University Press. 1996. pp 1652-56.
3. Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996; **335**: 1206-12.
4. Beishuizen A, Vermes I, Hylkema BS, Haanen C. Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critically ill patients. Lancet 1999; **353**: 1675-76.
5. Moser HW. Adrenoleukodystrophy : phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. Brain 1997; **120**: 1485-1508.
6. Edwin D, Speedie LJ, Kohler W, Naidu S, Kruse B, Moser HW. Cognitive and brain magnetic resonance imaging findings in adrenomyeloneuropathy. Ann Neurol 1996; **40**: 675-78.
7. Kaplan PW, Kruse B, Tusa RJ, Shankroff J, Rignani JE, Moser HW. Visual system abnormalities in adrenomyeloneuropathy. Ann Neurol 1995; **37**: 550-52.
8. van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, Koelman JH, Verbeeten B Jr, Wanders RJ, et al. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil" J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; **67**: 290-99.

9. Jones AH. Medicine and the movies : Lorenzo's oil at century's end. Ann Intern Med 2000; **133**: 567-71.
  
10. Verrips A, Willemsen MAAP, Rubio-Gozalbo E, De Jong J, Smeitink JAM. Simvastatin and plasma very-long-chain fatty acids in X-linked Adrenoleukodystrophy. Ann Neurol 2000; **47**: 552-53.