

“อัมพาตตอนตื่นนอนเช้า”

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 40 ปี เป็นชาวทอม. อาชีพทำงานด้านคอมพิวเตอร์

อาการสำคัญ

ขาอ่อนแรงมา 1 วัน

1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยตื่นนอนเช้า รู้สึกปวดเมื่อยต้นขาทั้ง 2 ข้าง และสังเกตว่าขาไม่ค่อยมีแรงแต่ยังพอลุกขึ้นเดินได้ อาการดีขึ้นในตอนสายๆ ผู้ป่วยไปไหนมาไหนได้แต่ถ้าเดินขึ้นบันไดรู้สึกเหนื่อยบ้าง อาการไม่เป็นอีกจนวันก่อนมาโรงพยาบาล ตื่นขึ้นเช้าขาทั้ง 2 ข้างไม่มีแรงเลยเพียงแค่ขยับได้เล็กน้อย ญาติจึงพามาหาแพทย์ ปฏิเสธไม่เคยมีอาการแบบนี้มาก่อนตั้งแต่เมื่อเป็นเด็กหรือวัยรุ่น เคยเป็นตับอักเสบจากเชื้อไวรัสเมื่อ 9 ปีก่อนแต่หายดีแล้ว ต้มเบียร์วันละ 1-2 ขวดมา 6 เดือน สูบบุหรี่วันละ 5-6 มวนมา 10 ปี น้ำหนักตัวลดไป 5 กิโลกรัมแต่รับประทานอาหารได้ดี

อภิปราย

อาการอ่อนแรงที่ขาตอนตื่นนอนเช้าแล้วดีขึ้นเอง แต่เกิดเป็นซ้ำๆ อีกในผู้ป่วยรายนี้ โดยเฉพาะเป็นที่กล้ามเนื้อส่วนโคนขา ทำให้นึกถึงภาวะ Periodic paralysis ที่เกิดจากระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ นอกจากนี้ผู้ป่วยรายนี้เริ่มมีอาการเป็นครั้งแรกเมื่ออายุเข้าวัยกลางคนทำให้ไม่ค่อยนึกถึง Familial Periodic Paralysis ที่เป็นโรคทางพันธุกรรมเพราะผู้ป่วยด้วยโรคนั้นจำนวนร้อยละ 60 จะมีอาการก่อนอายุ 16 ปี อาการอัมพาตเป็นพักๆ เกิดจากระดับโปแตสเซียมสูงก็ได้ ซึ่งอาจเป็นจากโรคทางพันธุกรรมที่มักจะมีอาการตั้งแต่เด็กก่อนอายุ 8 ปีและมักจะมีอาการกล้ามเนื้อหดตัวค้างหลังใช้งานโดยเฉพาะถ้าโดนความเย็นที่เรียก paramyotonia นอกจากนี้ก็ยังมีรายงานอาการกล้ามเนื้อเป็นอัมพาตเป็นพักๆ ทั้งๆ ที่ระดับโปแตสเซียมในเลือดปกติเมื่อผู้ป่วยรับประทานเกลือ NaCl มากหรือได้รับ NaCl solution ทาง IV เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีรายงานโดย Poskanzer และ Kerr (ดูเอกสารที่แนะนำหมายเลข 4) ผู้ป่วยรายนี้ยังให้ประวัติมีน้ำหนักตัวลดไปถึง 5 กิโลกรัมทั้งๆ ที่รับประทานอาหารได้ดี กรณีเช่นนี้ในชายไทยควรจะให้การวินิจฉัยว่าเป็น Thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis ผลการตรวจร่างกายทางคลินิกน่าจะช่วยยืนยันได้

ผลการตรวจร่างกาย

Wt. 56.2 kg. PR 120/min BP 160/70 mm Hg
fine tremor of both hands
“lid lag” present
Limbs : no wasting, no fasciculation

Power

®

○

L

Upper: deltoids		2/5		2/5
biceps	4/5		4/5	
triceps	4/5		4/5	
wrist ext.	5/5			5/5
wrist flex	5/5		5/5	
finger ext.		5/5		5/5
finger flex.	5/5		5/5	
Lower: hip flex.	2/5		2/5	
quadriceps	4/5		4/5	
DF	4/5		4/5	

DTR's

SJ	++	++
BJ	++	++
TJ	++	++
KJ	-	-
AJ	+	+

Plantar Response



อภิปราย

อาการอ่อนแรงเป็นมากที่กล้ามเนื้อส่วนโคนทั้งแขนและขาทั้ง 2 ข้าง ในขณะที่ deep tendon reflexes ยังมีอยู่ยกเว้นที่ knee jerks เข้าได้ดีกับความผิดปกติที่กล้ามเนื้อ ("myopathy") และภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำหรือสูง ผู้ป่วยรายนี้มีชีพจรเร็วผิดปกติ Pulse pressure กว้าง มีมือสั่นและมี lid lag ประกอบกับประวัติที่ได้อภิปรายไปแล้ว เพียงพอที่ให้การวินิจฉัยทางคลินิกว่าเป็น Thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis

ขอทราบผล serum K⁺ ขณะที่มีอาการ ควรทำ ECG และผลการตรวจ Thyroid Function

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

serum K ⁺	2.8	Na ⁺	144	Cl ⁻	108	Co ₂	19.3
Serum Free T ₄	4.9 μg/dl	(ค่าปกติ 1.0-2.8)					
T ₃	403 μg/dl	(ค่าปกติ 90-250)					
TSH	< 0.005 mU/L	(0.49-4.67)					
Hb	15	Hct	48	WBC	11400	Platelets	214000
FBS	123	Cr	0.8				
ECG	มี sinus tachycardia HR 115/min และมี non-specific ST-T abnormality						

อภิปราย

ผลการตรวจเลือดก็ช่วยยืนยันว่าผู้ป่วยเป็นโรค Thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis (TPP)

ในระยะเวลา 35 ปีที่ผ่านมาผมพบผู้ป่วย TPP ในประเทศไทยประมาณกว่า 30 ราย แต่ไม่เคยพบที่อังกฤษเลยในช่วงระยะเวลาเกือบ 10 ปีที่ศึกษาและทำงานที่นั่น ผู้ป่วยที่รวบรวมไว้เป็นผู้ชายเกือบหมดจำได้ว่าเคยพบผู้หญิงเป็นโรคนี้เพียงรายเดียว รายงานจากญี่ปุ่นที่มีผู้ป่วยเป็นจำนวนมากก็ระบุว่าพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง 6 ถึง 20 เท่า ผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 80 อายุอยู่ระหว่าง 20 ถึง 40 ปี พบ TPP ในคนญี่ปุ่น คนจีนที่ได้หวันและที่ฮ่องกงมากกว่าในคนผิวขาวหรือในแขก ในสหรัฐอเมริกาพบอัมพาตเป็นพักๆ เพียงประมาณร้อยละ 0.1-0.2 ในผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ ในขณะที่ในคนตะวันออกจะพบได้บ่อยกว่าอย่างน้อย 10 เท่า ในภูมิภาคเอเชียอาคเนย์ที่มีรายงานผมเคยให้ ข้อสังเกตว่าผู้ป่วยเป็นจำนวนมากล้วนแต่เป็นคนเชื้อสายมองโกลเลียนเพราะดูได้จากสิงคโปร์และมาเลเซีย TPP มักจะเกิดกับคนเชื้อสายจีนเกือบทั้งนั้น (เอกสารที่แนะนำหมายเลข 1)

อาการกล้ามเนื้อเกิดเป็นอัมพาตเป็นพักๆ ในผู้ป่วยด้วยโรคนี้ไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาหรือความรุนแรงที่ต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ ในบางรายอาการและสัญญาณโรคจากต่อมธัยรอยด์เป็นพิษมีน้อยมากจนถ้าไม่มองหาหรือไม่ช่างสังเกตอาจจะไม่ได้ให้การวินิจฉัย เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาโรค ธัยรอยด์จนหายเป็นพิษก็จะมีอาการอัมพาตกล้ามเนื้ออีก ถึงจะลองทำให้ระดับของโปแตสเซียมในเลือดต่ำด้วยวิธีใดก็ตาม

ผู้ป่วย TPP มักมีอาการตอนตื่นนอนเช้า โดยเฉพาะหลังจากวันก่อนที่มีอาการได้รับประทานอาหารเย็นที่มีปริมาณแป้ง เช่น ข้าวและของหวานๆ มาก หรือถ้าดื่มเบียร์หรือออกกำลังกายมาก อาการที่เกิดขึ้นมักเป็นที่ต้นขาและต้นแขน ถ้ามีอาการมากก็เป็นทีกล้ามเนื้อแขนขาทุกมัด กล้ามเนื้อส่วนคอและกล้ามเนื้อหายใจมักไม่ค่อยเป็น ถ้าเป็นน้อยๆ บางครั้งอาจมีอาการอ่อนแรงที่กล้ามเนื้อขาหรือแขนเพียงบางมัดก็ได้โดยเฉพาะกล้ามเนื้อที่ใช้งานอยู่ กล้ามเนื้ออ่อนแรงอาจเป็นอยู่เพียงไม่กี่ชั่วโมง หรือเป็นอยู่นาน 2-3 วันได้แล้วมักจะดีขึ้นเองโดยเฉพาะถ้าได้อาหารหรือผลไม้ที่มีเกลือโปแตสเซียมมาก

ECG ในผู้ป่วย TPP มักจะผิดปกติขณะมีอาการอัมพาต พบการเปลี่ยนแปลงที่เข้าได้กับระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ นอกเหนือจากจะมีหัวใจเต้นเร็วเพราะธัยรอยด์เป็นพิษ นอกจากนี้ บางครั้งยังพบ atrial และ ventricular ectopic beats ได้ ผู้ป่วยบางราย ECG มี prolonged PR interval และมี second degree A-V block แบบ Wenckebach (เอกสารหมายเลข 2)

ในช่วงที่ผู้ป่วยฟื้นจากอัมพาตแต่ต่อมธัยรอยด์ยังเป็นพิษอยู่อาจทำให้เกิดแขนขาอ่อนแรงได้โดยให้ Dextrose / Saline infusion และให้อินซูลิน หรือถ้าลองให้ยา diuretics ที่ขับโปแตสเซียมออกจากร่างกาย ในทางตรงกันข้ามถ้าผู้ป่วยมีอาการอัมพาตแขนขาถ้าให้เกลือโปแตสเซียมทางปากหรือทาง IV ก็ช่วยให้อาการหายได้เร็ว นอกจากนี้การให้ยา Propanolol หรือ acetazolamide บางครั้งก็ช่วยป้องกันการเกิดอัมพาตเป็นพักๆ ขณะที่ภาวะต่อมธัยรอยด์ยังไม่เป็นปกติ

ความคืบหน้าเกี่ยวกับผู้ป่วย

ผู้ป่วยได้รับการรักษาเริ่มแรกด้วยยา methimazole มีผลละ 15 มิลลิกรัม เข้า-เย็น และ propanolol 10 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้ง ไม่มีอาการอัมพาตอีกและภาวะต่อมธัยรอยด์เริ่มเป็นปกติ ขณะเขียนรายงานนี้ได้รับยารักษามาแล้ว 6 เดือน น้ำหนักตัวผู้ป่วยเพิ่มขึ้น หัวใจเต้นช้าลง

ผู้ป่วยคงต้องรับยา antithyroid ต่อไปจนครบกำหนดและต่อมาหาแพทย์เป็นระยะๆ จนหายเป็นปกติ

อภิปราย (ต่อ)

ในช่วงระยะ 10 ปีที่ผ่านมาความรู้เกี่ยวกับโรคต่างๆ ที่ทำให้เกิดมีอัมพาตแขนขาเป็นพักๆ จากระดับโปแตสเซียมผิดปกติได้ก้าวหน้าไปมาก เช่น มีรายงานมีกลุ่มอาการ Andersen ที่ผู้ป่วยมีอัมพาตแขนขาเป็นพักๆ ร่วมกับจังหวะหัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอ และผู้ป่วยมีรูปร่างหน้าตาไม่ปกติซึ่งเป็นผลจากพันธุกรรม (เอกสารหมายเลข 8)

อาการแขนขาเป็นอัมพาตเป็นครั้งคราวอาจพบร่วมกับระดับโปแตสเซียมในเลือดลดต่ำผิดปกติ หรือขึ้นสูงผิดปกติ หรือระดับปกติก็ได้ ส่วน ECG มี prolonged QT interval แต่ที่น่าสนใจกว่าคงจะเป็นเรื่องที่พบว่าโรค Periodic Paralysisทั้งหลาย เหล่านี้เกิดจากการที่กล้ามเนื้อคลายและในบางโรครวมทั้งกล้ามเนื้อหัวใจ มี ion channel ที่ผิดปกติ (channelopathies) ในโรคที่โปแตสเซียมสูงและเกิดอัมพาตชนิดพันธุกรรม ความผิดปกติเกิดขึ้นที่ sodium channel ส่วนในกรณีอัมพาตเป็นพักๆ จากโปแตสเซียมต่ำที่ความผิดปกติทางพันธุกรรมเป็นแบบ autosomal dominant มี calcium channel ผิดปกติ ตำแหน่ง gene ที่ผิดปกติคือ CACN 1A3 บน 1q32 ทำให้ dihydropyridine receptor ที่ L-type channel มีส่วนประกอบที่ผิดปกติไป (เอกสารหมายเลข 14)

ใน TPP เท่าที่ทราบยังไม่มีผู้ใดรายงานถึง gene ที่ผิดปกติ แต่มีผู้ศึกษาเกี่ยวกับ HLA markers และพบ HLA A2, BW22, AW19 และ B17 ได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยไทยและสิงคโปร์ (เอกสารหมายเลข 15) ในขณะที่คนตะวันตกพบ HLA DR3

การที่ระดับโปแตสเซียมในเลือดลดต่ำลงผิดปกติจนทำให้แขนขาผู้ป่วยอ่อนแรงเกิดจากโปแตสเซียมย้ายเข้าไปอยู่ในเซลล์กล้ามเนื้อ รัยรอยด์ฮอร์โมนทำให้ Na, K-ATPase activity ในกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นมีส่วนทำให้โปแตสเซียมย้ายเข้าเซลล์มากขึ้น มีผู้พบว่าในผู้ป่วยที่มีต่อมรัยรอยด์เป็นพิษ Na⁺ pump activity ที่ lymphocytes และที่ platelets มากผิดปกติ และยังพบอีกว่าพวกที่มีอาการอัมพาตเป็นพักๆ activity นั้นสูงกว่าพวกที่มีต่อมรัยรอยด์เป็นพิษอย่างเดียว เมื่อผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการรักษาจนต่อมรัยรอยด์เข้าสู่ภาวะปกติ Na, K-ATPase activity ก็จะเป็นปกติ จึงดูเหมือนว่าในผู้ป่วย TPP อาจเกิดมา มี gene ผิดปกติที่ทำให้ Na, K-ATPase activity เปลี่ยนแปลงมากผิดปกติกว่าคนธรรมดาเมื่อต่อมรัยรอยด์เป็นพิษ การพยายามหา gene ผิดปกติในผู้ป่วย TPP เช่นที่ศึกษาใน Familial hypokalaemic paralysis จึงเป็นเรื่องที่น่าศึกษาเป็นอย่างยิ่ง

สุดท้ายนี้มีอีกเรื่องหนึ่งที่น่าสนใจเกี่ยวกับผู้ป่วยรายนี้คือ จากประวัติที่ว่าเคยเป็นตับอักเสบจากเชื้อไวรัสเมื่อ 9 ปีก่อนเป็นโรคต่อมรัยรอยด์เป็นพิษ เพราะเคยมีผู้รายงานไว้แล้วถึงผู้ป่วยที่มีโรคดังกล่าวร่วมกัน (เอกสารหมายเลข 16 และ 17) โรคตับอักเสบเป็นจากเชื้อไวรัสบี ผู้รายงานเชื่อว่าโรคเหล่านั้นมีความเชื่อมโยงกันทางด้านภูมิคุ้มกัน ผมจึงเสนอว่าแพทย์ผู้รักษาคควรส่งเลือดผู้ป่วยไปทำ serology เรื่องตับอักเสบจากเชื้อไวรัสด้วย

แนะนำเอกสาร

- 1) Vejajiva A. Neurology in Thailand. In Tropical Neurology. Ed. Spillane JD. Oxford University Press. Oxford 1973 pp. 335-52.

- 2) Muenthongchin N, Vejjajiva A, Jumbala B. Disturbance of atrioventricular conduction in patient with thyrotoxic periodic paralysis. J Med Ass Thailand. 1970; **53**: 814-19.
- 3) Vejjajiva A. Geographical variations in neurological disease : Southeast Asia.
In Oxford Textbook of Medicine. Second Edition. Eds. Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. Oxford University Press. Oxford. 1987; pp. 21.269-21.272.
- 4) Poskanzer DC, Kerr DNS. A third type of periodic paralysis with normokalemia and favorable response to sodium chloride. Am J Med 1961; **31**: 328-
- 5) Kodali V, Jeffcote B, Clague RB. Thyrotoxic periodic paralysis : a case report and review of the literature. J Emerg Med 1999; **17**: 43-45.
- 6) Marlier S, Raccach D, Disdier P, et al. Thyrotoxic periodic paralysis : discussion of the role of Na, N-ATPase apropos of a case. Rev Med Intern 1995; **16**: 209-11.
- 7) Smit WJF. Hyperkalaemia in a Thai man. Lancet 1999; 1182.
- 8) Sansone V, Griggs RC, Meola G, et al. Andersen's syndrome : A distinct Periodic paralysis. Ann Neurol 1997; **42**: 305-12.
- 9) Greenberg DA. Calcium channels in neurological disease. Ann Neurol 1997; **42**: 275-82.
- 10) Hanna MG, Wood NW, Kullmann DM. Ion channels and neurological disease : DNA based diagnosis is now possible, and ion channels may be important in common paroxysmal disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; **65**: 427-31.
- 11) Tawil R, M^c Dermot MP, Brown R Jr, et al. Randomized trials of Dichlorphenamide in the Periodic Paralysis. Ann Neurol 2000;**47**: 46-53.
- 12) Tricarico D, Barbieri M, Camerino DC. Acetazolamide opens the muscular Kca²⁺ channel : A novel mechanism of action that may explain the therapeutic effect of the drug in Hypokalemic Periodic Paralysis.

Ann Neurol 2000; **48**: 304-12.

13) Cannon SC. Molecular physiology of ion channelopathies in skeletal muscle : From mutation to myotonia and paralysis. Ann Neurol 2000; **48**: 687.

14) Rüdell R, Hanna MG, Lehmann-Horn F. Muscle channelopathies : Malignant hyperthermia, Periodic paralyses, Paramyotonia and myotonia. In Muscle Diseases. Blue Books of Practical Neurology . Eds. Schapira AHV, Griggs RC. Butterworth Heinemann. Boston 1999pp. 135-75.

15) Ko GTC, Chow CC, Yeung VTF, Chan HHL, Li JKY and Cockram CS. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. Q J Med 1996; **89**: 463-8.

16) Szeto CC, Chow CC, Ko GTC, Li KY, Yeung VTF, Cockram CS. A patient with Grave's disease, thrombocytopenia and chronic hepatitis B. Postgrad Med J 1997; **73**: 39-48.

17) Kodali VRR, Jeffcote B, Clague RB. Thyrotoxic periodic paralysis : A case report and review of the literature. J Emergency Med 1999; **17**: 43-45.