

“ปวดศีรษะ ใจสั่นในหญิงที่มีแรงดันเลือดสูง”

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 47 ปี เป็นแม่บ้านอยู่ที่ กทม.

อาการสำคัญ

ปวดศีรษะ แน่นหน้าอกและใจสั่น มา 2 เดือน

ผู้ป่วยทราบว่ามีความดันเลือดสูงมา 4-5 ปี ได้รับการรักษาด้วยยา atenolol มา 2 ปี

ในระยะ 2 ปีที่ผ่านมา มีอาการปวดหัวเป็นพักๆ ใจเต้นแรง บางครั้งหน้าจะแดง มีอาการดังกล่าวตอนกลางคืน 2 ครั้ง ก่อนมาตรวจได้ไปหาแพทย์ พบว่าแรงดันเลือดสูงถึง 210/130 มม.ปรอท. แพทย์จึงแนะนำให้มาโรงพยาบาล

อภิปราย

ปัญหาแรงดันเลือดสูงมากที่เกิดขึ้นในหญิงวัยกลางคนต่างๆ ที่ได้รับการรักษาอยู่แล้วแต่กลับมีอาการปวดหัว ใจสั่น หน้าแดง เป็นพักๆ ทำให้คิดว่าผู้ป่วยคงจะไม่ใช่โรคความดันเลือดสูงทั่วไป ที่เรียก Essential hypertension แต่น่าจะเป็นจากสาเหตุอื่นโดยเฉพาะ Pheochromocytoma นอกจากนี้ก็คิดถึงโรคไตโดยเฉพาะหลอดเลือดแดงที่นำเลือดไปไต ตีบ เช่น Renal artery stenosis ผู้ป่วยรายนี้เป็นหญิง Renal arterial fibromuscular hyperplasia และโรค Takayasu ก็เป็นไปได้ แต่โอกาสที่จะเป็น Pheochromocytoma มากที่สุด

ผลการตรวจร่างกาย

T 37°C PR 84 BP 130/80 mm.Hg.

alert and healthy looking

Fund : hypertensive retinopathy grade 2.

Heart and Lungs : normal

Abd : no mass felt

อภิปราย (ต่อ)

แรงดันเลือดปกติ แต่มีหลักฐานว่าผู้ป่วยมีโรคความดันเลือดสูงเพราะเส้นเลือดที่จอประสาทตาผิดปกติ ทั้งนี้ทำให้นึกถึง paroxysmal hypertension มากที่สุดถ้าผู้ป่วยไม่ได้กินยารักษาก่อนได้รับการตรวจ การดูจอประสาทตามีความสำคัญมาก แพทย์ยังนิยมใช้การจำแนกระดับความรุนแรงโรคในผู้ป่วยแรงดันเลือดสูงเป็น 4 ระดับตามที่ Keith, Wagner และ Barker ได้เสนอไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1939 (เอกสารหมายเลข 1) สำหรับผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงทั่วไป (essential hypertension) คือ

ระดับที่ 1 : มีหลอดเลือดแดงที่ retina ตีบเล็กน้อยและมี arteriolar light

reflexes มากขึ้น

2 : มี A-V nicking เพิ่มขึ้น

3 : มี flame-shaped haemorrhages และอาจมี soft exudates

(จาก retinal infarct) เพิ่มจาก 1 และ 2

และ 4 : มี optic disc swelling (จาก oedema) นอกเหนือจาก 3

บางครั้งมี star-shaped exudate ที่ macula

ผู้ป่วยรายนี้คงต้องได้รับการตรวจพิเศษเพื่อหาดูว่าเป็นโรค Pheochromocytomaหรือไม่ โดย 2 วิธีคือ (1) ถ่ายภาพ (imaging) อวัยวะช่องท้อง โดยเฉพาะต่อมหมวกไต โดย CT, MRI, SPECT (ด้วยการใช้การฉีดยา [¹²³I] MIBG หรือ radioactive iodine 123 meta-iodo-benzyl guanidine) และ PET ! ข้อดีข้อเสียในด้านความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ในแต่ละกรณีต่างกัน CT มีความไวเพียงพอ (เกินร้อยละ 93) ถ้าสงสัยเนื้องอกในต่อมหมวกไต แต่ถ้าสงสัยเนื้องอกนอกต่อมหมวกไต MRI ดูจะดีกว่า ในขณะที่ SPECT เหมาะสำหรับกรณีที่สงสัยว่าจะมีเนื้องอกเกิดซ้ำอีกหรือมี metastasis (เอกสารหมายเลข 18) แต่ก่อนที่จะทำการตรวจเช่นนั้น ควรคลำชีพจรที่แขนขาทั้ง 2 ข้างทั้งหมด คลำดูว่าชีพจรเต้นที่ข้อมือ (radial artery) กับที่ขาหนีบ (femoral artery) คลำได้พร้อมกันหรือไม่ เพราะใน ผู้ป่วยที่เป็นโรค Takayasu ที่มี mid-aortic syndrome และในผู้ป่วยด้วย aortic coarctation ชีพจรที่คลำได้จากขาหนีบจะช้ากว่าที่ข้อมือ นอกจากนี้ยังควรฟังหาเสียงฟู่หรือ bruit ที่คอและ ที่ท้องทั้งในท่านอนหงายและนอนคว่ำแล้วฟังที่บริเวณใต้ทั้ง 2 ข้าง

ข้อมูลเพิ่มเติม

ชีพจรที่แขนขาทั้ง 2 ข้างคลำได้เป็นปกติ และฟังไม่ได้ bruit

ผลการตรวจพิเศษ

PCV 37.3

BUN and blood electrolytes : normal

CT abdomen : solid mass in L adrenal gland, size 4.8 x 3.4 cm.

Myoma uteri about 3 cm. In diameter

Urine : 24-hour VMA 19.2 mg. (normal 0.5-12.0)

ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเอาต่อมหมวกไตซ้ายออกพร้อมเนื้องอกและผลการตรวจทางพยาธิวิทยาก็พบว่าเป็น Pheochromocytoma

หลังผ่าตัดผู้ป่วยสบายดี ได้ทำการตรวจวัด VMA ในปัสสาวะที่เก็บ 24 ชั่วโมง ได้ค่า 4 mg. และแรงดันเลือดของผู้ป่วยวัดได้ 140/90 มม.ปรอท 9 เดือนหลังผ่าตัด

อภิปราย (ต่อ)

Pheochromocytoma หรือ chromaffin cell tumours เป็นโรคที่พบได้น้อยแต่แพทย์ทุกคนต้องรู้จักโรคนี้อันและวินิจฉัยให้ได้เพราะรักษาหาย มีผู้กล่าวว่าผู้ป่วยที่มีแรงดันเลือดสูงและมีอาการมีเพียง 1 ใน 200 รายเท่านั้นที่เป็นโรคนี้นี้ การศึกษาจากการชันสูตรศพทางนิติเวช ที่ประเทศออสเตรเลียและนิวซีแลนด์ (เอกสารหมายเลข 2) จากจำนวนศพ 38,596 รายพบ Pheochromocytoma 22 ราย (1 ต่อ 2031 รายหรืออุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 0.05) และถ้าจะดูจากการศึกษาผู้ป่วยด้วย adrenal incidentaloma ที่ประเทศอิตาลี (เอกสารหมายเลข 3) จะพบ Pheochromocytoma ประมาณร้อยละ 4 ผมเกือบลืมบอกไว้ว่าเราเรียก Chromaffin cell tumour ที่เกิดในต่อมหมวกไตว่า pheochromocytoma ถ้าเกิดที่ sympathetic ganglia และที่ organ of Zuckerkandl ซึ่งอยู่ด้านหน้า aortic bifurcation เราเรียก paraganglioma เนื่องจากเหล่านี้กว่าร้อยละ 95 จะอยู่ในช่องท้อง ทั้งหมดมีรากเหง้ามาจาก neural crest

ในประสบการณ์ของผมการวินิจฉัยโรคนี้นี้จะว่าง่ายก็ง่าย จะว่ายากก็ยาก อายุรแพทย์ที่ทำงานมานานๆ จะทราบดี เดิมนักศึกษาแพทย์ได้รับการสอนให้ใช้ “กฎเลข 10” หรือ “rule of 10” สำหรับไว้จำลักษณะอาการโรคบางชนิด รวมทั้ง Pheochromocytoma ด้วย เช่น ผู้ป่วยด้วยโรคนี้อายุเฉลี่ย 10 เนื่องจากอยู่นอกต่อมหมวกไต และจากร้อยละ 10 นั้น 1 ใน 10 อยู่นอกช่องท้อง ผู้ป่วยร้อยละ 10 มีเนื้องอกที่เป็นเนื้อร้าย ผู้ป่วยร้อยละ 10 มีแรงดันเลือดปกติและในร้อยละ 10 โรคนี้อาจถ่ายทอดทางพันธุกรรม (เอกสารหมายเลข 4) แต่ปัจจุบันความรู้ใหม่ๆ จากการวิจัยทุกแง่มุมเกี่ยวกับโรคนี้นี้ ไม่ว่าจะเป็นอย่างชีววิทยา ชีวเคมี เทคโนโลยีการบันทึกภาพทางการแพทย์ (medical imaging) แม้กระทั่งการศึกษาทางศิลปศาสตร์ (clinical study) ทำให้กฎเลข 10 คงใช้ไม่ได้กับโรคนี้อีกแล้ว (เอกสารหมายเลข 5) !

ผมขอกล่าวถึงโรคที่มีอาการคล้าย Pheochromocytoma มากที่สุดที่แพทย์ไม่ค่อยรู้จักกันเพราะโรคนี้นั้นมีโอกาสพบได้น้อยมากๆ น้อยกว่า Pheochromocytoma เสียอีกโรคนี้นั้นคือ Diencephalic epilepsy ซึ่งในช่วงชีวิตผมเคยพบเพียงรายเดียวขณะที่ทำงานอยู่ที่เมืองนิวคาสเซิล ประเทศอังกฤษ เมื่อ ค.ศ. 1929 ศาสตราจารย์ Wilders Penfield ประสาทศัลยแพทย์ ที่มหาวิทยาลัยมงเทรอล (Montreal) ประเทศแคนาดา ที่ทุกคนยอมรับว่าเป็นปรมาจารย์ที่มีชื่อเสียงโด่งดังท่านหนึ่ง เป็นคนแรกที่รายงานโรคนี้นี้ไว้ (เอกสารหมายเลข 6) ผู้ป่วยมีอาการจาก autonomic discharge เป็นพักๆ โดยมีอาการใจเต้นเร็วผิดปกติ น้ำตาไหล น้ำลายไหล แรงดันเลือดสูงและชักกระตุก ในประเทศไทยก็เคยมีรายงานผู้ป่วยด้วยโรคนี้นี้จากคณะแพทย์ศิริราช ประกอบด้วย คณาจารย์ทางอายุรศาสตร์ที่สนใจโรคความดันเลือดสูงและรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนาราพร ประยูรวิวัฒน์ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางประสาทวิทยา (เอกสารหมายเลข 7) ผู้ป่วย Pheochromocytoma ส่วนมากมักจะมาหาแพทย์ด้วยอาการปวดศีรษะ ใจสั่น แรงดันเลือดสูงเป็นพักๆ ซึ่งแพทย์ส่วนใหญ่ให้การวินิจฉัยโรคได้ไม่ยาก แต่บางรายอาจมีแรงดันเลือดสูงตลอดก็ได้ ในช่วง 2 ปีเศษๆ ที่ผ่านมาผมพบผู้ป่วยรายหนึ่งอายุ 65 ปี รักษาแรงดันเลือดสูงและได้ยาคลายเครียดเป็นประจำ เคยได้รับการรักษาด้วยอายุรแพทย์และแพทย์โรคหัวใจถึงขนาดเคยเข้ารับการรักษาในหน่วยไอซียู ที่คณะแพทย์แห่งหนึ่งในกรุงเทพฯ ทำ CT ช่องท้องพบเนื้องอกเมื่อผ่าตัดแล้ว แรงดันเลือดก็ปกติและอาการวิตกกังวลก็หายไปโดยไม่ต้องใช้ยาคลายเครียดอีกด้วย ผมเคยอ่าน CPC ใน NEJM นานมาแล้ว ผู้ป่วยอายุ 70 ปีเศษเข้ารับ. ด้วยหลอดเลือดแดงในสมองแตก ผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้สีกตัว ผลจากการตรวจศพพบเป็น pheochromocytoma ผู้ป่วยที่มี เนื้องอกนี้และมีโรคที่ไม่ใช่เนื้องอกที่ต่อมไร้ท่ออื่นๆ ร่วมด้วยก็มี เช่น ผู้ป่วยเป็น myasthenia gravis ก็มีรายงานแล้ว 4 ราย (ถึงปี ค.ศ. 1995) โดยรายล่าสุดเป็นรายงานผู้ป่วยจีนอายุ 66 ปีจากฮ่องกง ที่ยา propranolol ทำให้แพทย์ผู้รักษาเห็นอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงจาก myasthenia เกิดขึ้น (เอกสารหมายเลข

8) เมื่อพูดถึงเรื่องผู้ป่วย pheochromocytoma ที่สำแดงโรคแบบแปลกๆ ที่แพทย์อาจจะไม่เคยทราบมาก่อน ผมจึงขอให้เอกสารอ้างอิงซึ่งส่วนใหญ่ได้จากรายงานผู้ป่วยและ CPC เก่าๆ ใน NEJM ที่ผมสะสมไว้ เช่น เอกสารหมายเลข 9 เป็นผู้ป่วยอายุ 52 ปี ผ่าตัดเอาเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตซ้ายออกไปแล้วเกิดมีอาการกลับมาอีกจากเนื้องอกนั้นลามไปทาง vena cava เข้าไปในหัวใจที่ atrium ซวา ซึ่งไม่เคยมีรายงานมาก่อนว่า pheochromocytoma อาจลุกลามเป็นแบบมะเร็งโตมาก่อน นอกจากนี้ก็มีผู้ป่วยหญิงกลางคนเข้าโรงพยาบาลด้วยแรงดันเลือดสูงและอาเจียนเป็นเลือด (เอกสารหมายเลข 10) ผู้ป่วยชายอายุ 34 ปีมีแรงดันเลือดสูงและภาวะการหายใจและไตล้ม (เอกสารหมายเลข 11) ผู้ป่วยหญิงอายุ 26 ปีมี stroke และแพทย์สงสัยว่าจะมี cardiomyopathy (เอกสารหมายเลข 12) เอกสารหมายเลข 13 เป็นเรื่องของผู้ป่วยชายอายุ 36 ปีมีประวัติเป็นโรค von Hippel-Lindau 12 ปีต่อมาจึงพบก้อนที่ต่อมหมวกไตซ้าย รายนี้อภิปรายโดยนายแพทย์ Robert Dluhy อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคต่อมไร้ท่อจาก Harvard เอกสารหมายเลข 14 รายงานในวารสาร The Lancet ต้นปีนี้เป็นเรื่องผู้ป่วยชายอายุเพียง 19 ปีมีอาการจากเนื้องอกอยู่นอกต่อมหมวกไต และล่าสุดเอกสารหมายเลข 15 เป็นกรณีหญิงอายุ 52 ปีมีอาการอาเจียนและมีระดับ serum amylase สูงถึง 1109 U/L (ค่าปกติ 38-119) แรงดันเลือดเพียง 150/80 มม.ปรอท ตอนแรกรับ แต่ต่อมาขึ้นสูงเป็น ครั้งคราวถึง 210/140 ระหว่างอยู่ในโรงพยาบาล ถ้าไม่ทราบ ว่า serum amylase สูงได้ในโรค pheochromocytoma อาจจะไปนึกถึงว่าผู้ป่วยเป็น acute pancreatitis ได้ ที่จริง serum amylase มีค่ามากกว่าปกติจากโรคได้หลายโรค เช่น โรคคางทูม เพราะต่อมน้ำลายอักเสบ ในผู้ป่วยเนื้องอกบางชนิดโดยเฉพาะ bronchial cell cancer และ myeloma ส่วนใน pheochromocytoma นั้นเกิดจากมี salivary isoenzyme ในเลือดมากผิดปกติ เชื่อว่าอาจเป็นจากเนื้องอกเองหรือจากเนื้อเยื่อที่มี amylase อยู่ขาดเลือด

เรื่องที่น่าติดตามอย่างยิ่งเกี่ยวกับ pheochromocytoma ก็คือการศึกษาทางพันธุกรรมศาสตร์และอณูชีววิทยาในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคนี้ และพบว่าผู้ป่วยประเภทนี้เกือบร้อยละ 25 มีการกลายพันธุ์ (mutation) ที่ gene ตัวหนึ่งตัวใดใน gene 4 ตัว คือ VHL, RET, SDHD และ SDHB (เอกสารหมายเลข 16) แพทย์ประจำบ้านทางอายุรศาสตร์ทุกแขนงควรติดตามเรื่องนี้เพราะภาวะแรงดันเลือดสูงเป็นปัญหาประจำวัน ที่ทุกคนต้องพบ วันดีคืนดีอาจเสียท่าได้ถ้าไม่นึกถึง pheochromocytoma ถ้าไม่อยากจะอ่านเรื่องที่เขียนเป็นภาษาอังกฤษ ก็แนะนำให้อ่านเรื่องในหนังสือโรคต่อมไร้ท่อในเวชปฏิบัติจากการอบรมวิชาการ ครั้งที่ 17 จัดโดยสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย (เอกสารหมายเลข 17) ปูพื้นก่อนก็ดี แล้วตามด้วยเรื่องจาก NIH Conference ใน Annal of Internal Medicine (เอกสารหมายเลข 18) แล้วจึงไปอ่านเอกสารหมายเลข 19 และ 20 จะยิ่งดีมากขึ้น !

แนะนำเอกสาร

- 1) Keith NM, Wagner HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension their course and prognosis. Am J Med Sci 1939;197: 332-43.
- 2) McNeil AR, Burke MP, Blok BH, Hilton JM, Koelmeyer TD. Pheochromocytoma discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. Aust NS J Med 2000; 30: 648-52.

- 3) Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on adrenal tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 2000; **85**: 637-644.
- 4) Bravo EL, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma : diagnosis localization and management. N Engl J Med 1984; **311**: 1298-1303.
- 5) Dluhy RG. Pheochromocytoma – Death of an axiom. N Engl J Med 2002; **346**: 1486-8.
- 6) Penfield W. Diencephalic epilepsy. Arch Neurol Psychiatry 1929; **22**: 358-74.
- 7) Charoenlarp K, Buranakitjaroen P, Gulprasutidilog S, Prayoonwiwat N, Jaroonvesama N. Diencephalic epilepsy resembling pheochromocytoma : A first reported case in Thailand. J Med Assoc Thai 1995; **78**: 332-6.
- 8) Choi KL, Wat MS, Ip TP, Kung AWC, Lam KSL. Pheochromocytoma associated with myasthenia gravis precipitated by propranolol treatment. Aust NZ J Med 1995; **25**: 257
- 9) Rote AR, Flint LD, Ellis Jr. FH. Intracaval recurrence of pheochromocytoma extending into right atrium. Surgical management using extracorporeal circulation. N Engl J Med 1977; **296**: 1269-72.
- 10) N Engl J Med Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly Clinicopathological Exercises. Eds. Scully RE, Mark EJ, McNeely BU. Case 9-1985. 1985; **312**: 568-75.
- 11) N Engl J Med Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 6-1986. Eds. Scully RE, Mark EJ, McNeely BU. 1986; **314**: 431-39.
- 12) N Engl J Med Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 15-1988. Eds. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. 1988; **318**: 970-81.
- 13) N Engl J Med Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 16-1991. 1991; **324**: 1119-28.
- 14) N Engl J Med Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 13-2001. Eds. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, et al. 2001;

344: 1314-20.

15) Ma RCW, Chan WB, Chow CC, Cockram CS. A woman with vomiting and hyperamylasaemia. Lancet 2002; **359**: 42.

16) Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al for the Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study group. Germ-line mutations in non syndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 2002; **346**: 1459-66.

17) พงศ์อมร บุนนาค Pheochromocytoma ใน โรคต่อมไร้ท่อในเวชปฏิบัติ การอบรมวิชาการ ครั้งที่ 17 สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2545 หน้า 245-255.

18) Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. NIH Conference. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med 2001; **134**: 315-29.

19) Neumann HPH, Reincke M, Case 13-2001 : Genetic testing in pheochromocytoma. N Engl J Med 2001; **345**: 547-8.

20) N Engl J Med Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. Letters to the Editor. 2002; **347**: 854-5.