

“หน้าเบี้ยว สลักอาหาร เดินไม่ตรงทาง”

ชายไทยคู่อายุ 50 ปี อาชีพรับจ้างอยู่ที่ กทม.

อาการสำคัญ

แขนขาซ้ายอ่อนแรงมา 1 เดือน

สลักอาหารมา 2 สัปดาห์

ประมาณ 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มเบื่ออาหาร บางครั้งมีคลื่นไส้ อาเจียน อาการเป็นมากขึ้น ต่อมาสังเกตว่าแขนขาซ้ายไม่ค่อยมีแรง เวลาจะเดินหรือใช้แขนจะควบคุม ขาแขนไม่ค่อยได้

2 สัปดาห์ก่อนกินอาหารแล้วสลัก เวลาตื่นน้ำบางครั้งสลักออกทางจมูก ผอมลงและน้ำหนักตัวลดไปถึง 10 กิโลกรัมในช่วงระยะเวลาประมาณ 3 เดือน

4 วันก่อนมาโรงพยาบาล ปากเบี้ยว หลับตาซ้ายไม่สนิท

อภิปราย

อาการผู้ป่วยรายนี้อยู่ที่ระบบประสาทเป็นส่วนใหญ่ ควรจะลงวิเคราะห์ดูว่า รอยโรค อยู่ที่ไหนได้บ้างและพยาธิสภาพน่าจะเป็นอะไร

ที่แน่ชัดจากประวัติก็คือผู้ป่วยมี lower motor neuron lesion (LMN) ที่ cranial nerve เส้นที่ 7 ซ้ายเพราะหลับตาข้างนั้นไม่สนิท ถ้าปากเบี้ยวจาก upper motor neuron lesion ผู้ป่วยจะยังหลับตาได้และเล็กคิ้วได้เป็นปกติเพราะกล้ามเนื้อที่ใบหน้าส่วนบนมีสมองทั้ง 2 ซีกควบคุม ผู้ป่วยรายนี้จึงมีรอยโรคที่ facial nerve nucleus ใน pons หรือมีรอยโรคที่ facial nerve ส่วนที่อยู่ในกระโหลกศีรษะ

อาการสลักอาหารและน้ำทางจมูกบ่งบอกว่า กล้ามเนื้อที่ใช้ในการกลืนข้างหนึ่งหรือทั้ง 2 ข้างผิดปกติ คงเป็นจากรอยโรคที่ cranial nerve nucleus 10 หรือที่ตัว nerve เอง

แขนขาซ้ายอ่อนแรงอาจเป็นจาก corticospinal tract ผิดปกติ แต่ประวัติที่ว่าการควบคุมแขนขาซีกนั้นเสียเวลาจะใช้งานทำให้นึกถึงว่า ผู้ป่วยอาจจะมีรอยโรคที่ cerebellum หรือ cerebellar tract ข้างเดียวกัน อย่าลืมน้ำสำหรับ cerebellum แขนขาซีกไหนก็อยู่ภายใต้การควบคุมของสมองน้อยซีกนั้น

อาการในผู้ป่วยรายนี้ค่อยเป็นค่อยไปและรุนแรงมากขึ้นทำให้นึกถึงพยาธิสภาพ เช่น เนื้องอก และการที่ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงถึง 10 กิโลกรัมในช่วง 3 เดือนอาจจะมีมากเกินกว่าเป็นจากการที่กลืนอาหารไม่ได้ปกติเพียง 2 สัปดาห์ รวมทั้งมีเบื่ออาหารด้วย ทำให้ต้องนึกถึง เนื้องอกในส่วนอื่นของร่างกายที่อาจลามไปที่ cerebellum และ lower brain stem ผลการตรวจร่างกายที่ดีจะช่วยบอกตำแหน่งรอยโรคได้ดีกว่า

ผลการตรวจร่างกาย

PR 66 regular B.P. 100/60

thin, not anaemic

CNS : Fundi : normal

slight ptosis ®

EOM : full, but nystagmus on lateral gaze to either side
 Facial sensation : normal
 ① LMN facial palsy
 decreased hearing ①L
 gag reflex absent
 Tongue : normal
 Limbs : wasting of ①L deltoid and scapular muscles
 power grade 3/5
 ① biceps and hand grip power 4/5

incoordination of all limbs L > R
 DTR's + +
 P ↓ ↓
 no sensory loss
 Tandem walk : abnormal
 Other systems : no abnormality

อภิปราย (ต่อ)

ผู้ป่วยมีสัญญาณโรคที่ cerebellum โดยมี ataxia และ nystagmus นอกจากนี้ก็เป็นดังที่ได้อภิปรายจากประวัติคือมี cranial nerve ที่ 7 ที่ 8 (โดยหูข้างนั้นได้ยินน้อยลง) และ ที่ 10 เสีย โดยไม่มีรอยโรคที่ upper motor neuron ที่เพิ่มเติมและสำคัญมากก็คือ กล้ามเนื้อ deltoid และที่ scapula รวมทั้ง biceps และ hand grip ข้างซ้ายผิดปกติซึ่งอาจจะมีรอยโรคที่ cervical nerve root หรือ brachial plexus ได้ ส่วนหนึ่งตาดกข้างขวาอาจจะเป็นจากรอยโรคที่ sympathetic nerve หรือ Horner's syndrome ระยะแรก ไม่มีผล การตรวจลูกตาดำว่าขนาดของข้างขวาเล็กกว่าข้างซ้ายหรือไม่ ส่วนผลการตรวจร่างกายระบบอื่นไม่พบอะไรผิดปกติ โดยเฉพาะ ต่อมน้ำเหลืองไม่โตและไม่มี finger clubbing

อาการและสัญญาณโรคต่างๆ ที่กล่าวเข้าได้กับเนื้องอกที่ cerebellum และที่ cranial nerve ส่วนล่างซีกซ้ายรวมทั้งอาจมีที่ cervical nerve root ซีกเดียวกัน ทำให้นักถึง metastasis หรือ ependymoma หรือ primary lymphoma ที่ระบบประสาท

การตรวจสมองด้วย MRI และการทำ biopsy จะให้คำตอบ

ผลการตรวจพิเศษ

ได้ทำ barium swallow ไม่พบอะไรผิดปกติ
 Hb 11.4 PCV 32.3 MCV 80.2 MCHC 35.3
 WBC 7230 N 57 L 33 M 3 E 4
 Platelets 236,000
 TP 68.7 alb 41.7 Alk Phos 40
 SGOT 13 PT 35

MRI : periventricular L paramedian cerebellar vermis solid enhancing mass around 4th ventricle and diffuse tumoural seeding with nodular deposits at bilateral frontal horns, lateral and 3rd ventricular floors, infundibular recess and glomus of bilateral choroid plexuses associated with enhancing cisternal portion of the left 3rd, 7th, 8th, 9th, 10th, 11th and pre/post chiasmatic optic nerves and tracts. The most likely diagnosis is CNS lymphoma (รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงจิรพร เหล่าธรรมทัศน์)

Brain biopsy : malignant lymphoma, mixed small and large lymphocytic type.

Immunohistochemical studies revealed strong immunoreactivity for CD 20 and LCA but negative for CD 3 indicating B-cell lymphocytic subtype of lymphoma

การรักษา

หลังเข้าโรงพยาบาล ผู้ป่วยซึม ตรวจพบมี SIADH โดยมี serum และ urine electrolytes และ osmolarity ดังนี้

		SERUM	125	4.0	URINE	53	28	
Na ⁺	K ⁺							
			89	27	—			68
Cl ⁻	CO ₂							
		Osm	251		362		mOsm/kgH ₂ O	
		FBS	101					
		Cr	0.8	BUN	7			

หลังแก้ SIADH ผู้ป่วยดีขึ้น จึงได้ให้ methotrexate, Ca leucovorin, dexamethasone และต่อมาให้ viscristine ด้วย

ให้ทำ MRI สมองอีกครั้ง อีก 6 สัปดาห์ต่อมา ภาพที่ผิดปกติลดลง ผู้ป่วยดีขึ้นบ้าง จึงได้ส่งทำ radiotherapy ต่อไป

อภิปรายเพิ่มเติม

Lymphoma ที่ระบบประสาทส่วนกลางชนิดปฐมภูมิ (Primary CNS lymphoma) เป็นเนื้องอกที่พบบ่อยมาก เพราะปกติระบบประสาทส่วนกลางไม่มี lymphatic system เช่น อวัยวะอื่นๆ ปกติ T-lymphocytes เข้า-ออก ระบบประสาทส่วนกลางเสมอ ดังที่เราพบ lymphocytes ในน้ำหล่อไขสันหลังคนปกติบ้างแต่ก็จะไม่ใช่ B-cells ฉะนั้นการเกิด lymphoma ชนิดปฐมภูมิที่สมองหรือสมองน้อยจาก B-lymphocyte จึงได้รับความสนใจกันมากกว่ามันเกิดขึ้นได้อย่างไร มีสมมุติฐานมากมายซึ่งผู้สนใจอาจหาอ่านได้จากเอกสารหมายเลข 1 และ 2 รวมทั้งแง่มุมต่างๆ เกี่ยวกับเนื้องอกนี้ด้วย โดยทั่วไปเนื้องอกชนิดนี้มักทำให้เกิดอาการเหมือน เนื้องอกสมองอื่นแต่จะทำให้มีอาการเกิดขึ้นเร็วมากภายในไม่กี่วันหรือสัปดาห์ รอยโรคมักจะอยู่รอบๆ ventricles ผู้ป่วยบางรายมีอาการจากต่อมไร้ท่อผิดปกติได้ เช่น มีความรู้สึกทางเพศเสื่อม และมี diabetes insipidus เป็นต้น (ดูเอกสารหมายเลข 3) ผู้ป่วยบางรายหลังจากเริ่มมีอาการแล้ว ระยะเวลาอาการอาจดีขึ้นเองบ้าง แล้วจึงเลวลงอีกดังเช่นรายงานผู้ป่วยในวารสารเมื่อเร็วๆ นี้ (เอกสารหมายเลข 4)

ในช่วงระยะเวลา 30 ปีที่ผ่านมา แพทย์พบเนื้องอกชนิดนี้มากขึ้น แรกเริ่มก็มีรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ต่อมาก็พบในผู้ป่วยที่ภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติอื่นรวมทั้งผู้ป่วยด้วยโรคติดเชื้อ HIV แต่ก็พบในคนปกติมากขึ้นโดยเฉพาะในผู้ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ถึงขนาดที่ว่า ขณะนี้มีผู้หนึ่งรายงานไว้ว่า CNS lymphoma ชนิดปฐมภูมิพบได้บ่อยเป็นอันดับสามรองจาก low-grade astrocytoma และ meningioma เท่านั้นและพบได้ถึงร้อยละ 10 จากเนื้องอกที่ระบบประสาทส่วนกลางชนิดปฐมภูมิทั้งหมด (เอกสารหมายเลข 5) ผู้เขียนยังคิดว่า ตัวเลขที่อ้างถึงมากเกินไปถ้ารวมเนื้องอกที่สมองทุกชนิด (คือรวม metastases ด้วย) Lymphoma ชนิดปฐมภูมิตงจะมีประมาณร้อยละ 1 ถึง 2 เท่านั้น ส่วนการรักษาเนื้องอกชนิดนี้ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ มีรายงานว่าสามารถใช้ยา methotrexate ในขนาดที่มากเพียงอย่างเดียวโดยไม่ต้องใช้รังสีบำบัดก็ได้ผลดีมาก (เอกสารหมายเลข 6 และ 7)

ผมได้รวบรวมเอกสารเพิ่มเติมที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคนี้ เช่น การประเมินผลตรวจน้ำหล่อไขสันหลังวิธีพิเศษ (เอกสารหมายเลข 8 และ 9) และลักษณะที่พบจากการตรวจ MRI (เอกสารหมายเลข 10) เป็นต้น ผู้สนใจลักษณะอาการทางคลินิกอาจเลือกค้นดูเพิ่มเติมจากรายชื่อเอกสารที่ให้ไว้ (หมายเลข 11 ถึง 14) เรื่องของ lymphoma ที่ระบบประสาทส่วนกลางชนิดปฐมภูมิจาก T-cell คือเอกสารหมายเลข 15 ซึ่งแปลคดี ส่วนเอกสารเกี่ยวกับการรักษานอกจากเอกสารหมายเลข 6 และ 7 ที่กล่าวแล้วก็ยังมีหมายเลข 15 และ 16 ท้ายสุด ถ้าใครอยากติดตามบทบาทของไวรัสต่อการเกิด lymphoma ทั่วไป ก็ขอให้อ่านเอกสารหมายเลข 17 ถึง 20 ซึ่งเพิ่งออกใหม่ที่ผมมีอยู่

แนะนำเอกสาร

- 1) De Angelis LM. Primary central nervous system lymphoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; **66**: 699-701.
- 2) Küppers R, Klein U, Hansmann M-L, Rajewsky K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. N Engl J Med 1999; **341**: 1520-9.
- 3) N Engl J Med. Case records of the Massachusetts General Hospital. Eds. Scully RE, et al. Case 36-1994. 1994; **331**: 861-8.

- 4) N Engl J Med. Case records of the Massachusetts General Hospital. Eds. Harris NL, et al. Case 10-2002. 2002; **346**: 1009-15.
- 5) Nuckols JD, Liu K, Burchette JL, McLendon RE, Traweek ST. Primary central nervous system lymphomas : a 30-year experience at a single institution. Mod Pathol 1999; **12**: 1167-73.
- 6) Freilich RJ, Delattre JY, Monjour A. Chemotherapy without radiation therapy as initial treatment for primary central nervous system lymphoma in older patients. Neurology 1996; **46**: 435-9.
- 7) Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, et al. German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. Ann Neurol 2002; **51**: 247-52.
- 8) De Angelis LM, Cairncross JG. A better way to find tumor in the CSF? Neurology 2002; **58**: 339-40.
- 9) Gleissner B, Siehl J, Korfel A, Reinhardt R, Thiel E. CSF evaluation in primary CNS lymphoma patients by PCR of the CDR III IgH genes. Neurology 2002; **58**: 390-6.
- 10) Bühring U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Küker W. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. Neurology 2001; **57**: 393-6.
- 11) Ayuso-Peralta L, Ortí-Pareja M, Zurdo-Hernández M, Jiménez-Jiménez FJ, Tejeiro-Martínez J, Ricoy JR, et al. Cerebral lymphoma presenting as a leukoencephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; **71**: 243-6.
- 12) De Angelis LM. Cerebral lymphoma presenting as a non enhancing lesion on computed tomographic/magnetic resonance scan. Ann Neurol 1993; **33**: 308-11.
- 13) Shams PN, Waldman A, Plant GT. B cell lymphoma of the brain stem masquerading as myasthenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;**72**: 271-3.
- 14) Abrey LE, De Angelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 1998; **16**: 859-63.

- 15) Gijtenbeek JMM, Rosenblum MK, De Angelis LM. Primary central nervous system T-cell lymphoma. Neurology 2001; **57**: 716-8.
- 15) Ferreri AJM, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, et al for the International Extranodal Lymphoma Study Group. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. Neurology 2002; **58**: 1513-20.
- 16) Herrlinger U, Küker W, Platten M, Dichgans J, Weller M. First-line therapy with temozolomide induces regression of primary CNS lymphoma. Neurology 2002; **58**: 1573-4.
- 17) Malkin D. Simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2002; **359**: 812-3.
- 18) Vilchez RA, Madden CR, Kozinetz CA, Halvorson SJ, White ZS, Jorgensen JL, et al. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2002; **359**: 817-23.
- 19) Shivapurkar N, Harada K, Reddy J, Scheuermann RH, Xu Y, McKenna RW, et al. Presence of simian virus 40 DNA sequences in human lymphomas. Lancet 2002; **359**: 851-2.
- 20) Pagano JS. Viruses and lymphomas. N Engl J Med 2002; **347**: 78-9.