

5

“ชายหนุ่มทำอะไรเรื่องช้าและลึนแข็ง”

ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 26 ปี

ประวัติ

พูดช้าและลึนแข็งมา 1 เดือน
เมื่อ 3 เดือนก่อน สังเกตว่าทำอะไรช้าลง ไม่ค่อยยิ้มเช่นแต่ก่อน เวลาเดินทรงตัวลำบาก ต่อมาารู้สึกลึนแข็ง พูดช้า และเสียงค่อยลง
6 ปีก่อนเคยอาเจียนเป็นเลือด ได้รับการผ่าตัดช่องท้องที่โรงพยาบาลรามาริบัติ

ผลการตรวจร่างกาย

non - icteric sclerae
dysarthric, mask like face
coarse tremor of outstretched hands and arms at shoulders
rigidity of all limbs DTR's ++ ++
no Babinski response
midline - abdominal incision scar
spider naevi over chest

อภิปราย

อาการและประวัติที่สำคัญในผู้ป่วยรายนี้มี 2 ประการคือ
1. การทำอะไรช้าลง พูดช้า ลึนแข็ง ไม่ค่อยยิ้ม เป็นอาการที่คล้ายผู้ป่วย Parkinsonism แต่ลักษณะอาการมือ แขน ลึนไม่เหมือนที่พบในกลุ่มอาการนั้นแต่พบในผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ basal ganglia ส่วนต่างๆ ซึ่งในผู้ป่วยอายุน้อย เช่น ผู้ป่วยรายนี้ ประกอบกับ
2. เคยอาเจียนเป็นเลือดเมื่ออายุ 20 ปี และต้องได้รับการผ่าตัด ทำให้นึกถึงว่านั่นจะเป็นการทำ porta-caval shunt หรือเปล่า มากกว่าจะนึกถึงการผ่าตัดกระเพาะ ผู้ป่วยมี spider naevi ด้วย ทำให้นึกถึงความเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยรายนี้มีตับแข็งและมี “lenticular” degeneration ที่สมอง คือเป็น Wilson's Disease ส่วนการวินิจฉัยแยกโรคอื่นก็คือ hepato-cerebral degeneration จาก chronic portal-systemic encephalopathy
ผลการตรวจร่างกายที่บรรยายลักษณะของ tremor ไว้ เข้าได้กับ Wilson's Disease มากกว่า ในกรณีของ chronic portal-systemic encephalopathy ผู้ป่วยมักจะมีประวัติอาการซึมและ coma เป็นครั้งคราวมาก่อน ตรวจมักพบมีสติปัญญาเสื่อมบ้าง มี flapping tremor และมี pyramidal signs ในขณะที่ tremor ในกรณีของ Wilson disease จะมีที่โคนแขนเป็นแบบที่เรียกว่า wing-beating tremor เหมือนนกกระพือปีกเช่นที่พบในผู้ป่วยรายนี้ Babinski response ก็ไม่มีด้วย จึงควรตรวจดูว่าตามี Kayser-Fleischer ring (KF) หรือไม่

ข้อมูลเพิ่มเติม

ผู้ป่วยรายนี้มี KF ring ที่ตาทั้ง 2 ข้าง นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีพื้ซึ่งเป็นผาแฝดเหมือนกันมีอาการสั่นคล้ายผู้ป่วย

การวินิจฉัยโรค

Wilson's disease

ผลการตรวจพิเศษ

ได้เจาะเลือดหา serum caeruloplasmin ได้ 3.0 /ug/dl (ค่าปกติ)
Serum copper 19 /ug/dl (ค่าปกติ)
ปริมาณ copper ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงได้ 82 /ug/dl (ค่าปกติ 2-80)
Serum iron 103 mg/dl และ total iron binding capacity 289 mg/dl
ได้ทำ MRI สมอง พบมี ill-defined areas of non-enhanced iso- / hyper-signal T₁ และ T₂ ที่ dorsal brain stem และที่ substantia nigra พร้อมกับมี mild, diffuse cerebral atrophy ด้วย

Wilson disease มักเริ่มมีอาการตั้งแต่เด็ก ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยจะมีตับวาย ร้อยละ 40 มี movement disorder (dystonia, parkinsonism) และร้อยละ 20 มีอาการทางจิต

Wilson disease เป็น autosomal recessive เกิดจาก mutations in a widely expressed gene for a P type ATPase. This nuclear-encoded protein is present in the trans-Golgi network and is also transported to mitochondria although its precise location and function within that organelle are unknown.

อภิปราย (ต่อ)

การให้การวินิจฉัยโรคทางคลินิกในผู้ป่วยนี้ไม่ยากเพราะมีลักษณะอาการต่างๆ ชัดเจน KF ring เป็นสัญญาณลักษณะของโรคนี้ จึงต้องไม่ลืมมองหาเสมอในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงอื่นๆ ที่เข้าได้กับโรค Wilson ถ้ามองด้วยตาเปล่าไม่พบก็ต้องปรึกษาจักษุแพทย์ตรวจด้วย slit-lamp

Wilson disease เป็นโรคพันธุกรรม ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ (mutation) ใน gene ที่ chromosome 13 ซึ่งใช้สำหรับ encode P type ATPase ที่ใช้ transport copper โปรตีนที่ encode อยู่ใน nucleus พบใน trans-Golgi network และถูกส่งต่อไปยัง mitochondria แต่ตำแหน่งที่แน่ชัดและหน้าที่ของโปรตีนนี้ใน organelle นั้นยังไม่เป็นที่ทราบกัน

ในประเทศทางตะวันตกพบผู้ป่วยด้วยโรค Wilson 1 รายต่อประชากร 3 ถึง 4 หมื่นคน เนื่องจากผู้ป่วยด้วยโรคนี้พร่องโปรตีนที่ใช้ขนส่ง copper ในเลือด copper ที่ถูกดูดซึมผ่านลำไส้เข้ากระแสเลือดจึงอยู่ใน free form ผ่านออกจากหลอดเลือดไปสะสมอยู่ตามอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะที่ตับและที่สมองส่วนต่างๆ ไปมากที่ basal ganglia ผู้ป่วยจึงมีตับแข็ง (cirrhosis) และมีอาการเนื่องจาก basal ganglia ผิดปกติเด่นชัดเช่นผู้ป่วยรายนี้

ประวัติความเป็นมาของโรคนี้มักไม่ค่อยเป็นที่ทราบกันในปัจจุบัน จึงขอนำมาเล่าให้ ฟัง ณ ที่นี้

ถึงแม้โรค Hepato-lenticular degeneration จะรู้จักกันในนาม Wilson's disease แต่ Wilson ไม่ใช่เป็นคนแรกที่พบและรายงานโรคนี้ ในศตวรรษที่ 19 ได้มีการจำแนกแยกโรคผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทโดยอาศัยพยาธิวิทยาที่มากในยุโรปโดยเฉพาะในเยอรมัน ฝรั่งเศส และอังกฤษ ปี ค.ศ. 1883 ประสาทแพทย์ชาวเยอรมันชื่อ Westphal รายงานผู้ป่วย 2 รายที่มีมือสั่น พูดไม่ชัด ทำอะไรเชื่องช้า กล้ามเนื้อเกร็ง เช่น ผู้ป่วยที่ได้อภิปรายไว้ เขาให้ชื่อว่า pseudo-sclerosis เพราะผู้ป่วยมีอาการบางอย่างคล้าย disseminated หรือ multiple sclerosis ซึ่งเป็นที่รู้จักกันมาก่อนหน้านั้นแล้ว แต่ผู้ป่วยทั้ง 2 รายไม่มี nystagmus ค.ศ. 1906 Sir William Gowers ประสาทแพทย์ชาวอังกฤษที่สถาบันประสาทวิทยาที่ Queen's Square ใน London รายงานผู้ป่วยที่เป็นโรค แบบเดียวกันโดยใช้ชื่อว่า tetanoid chorea เพราะผู้ป่วยมีแขนเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ chorea แต่มีอาการกล้ามเนื้อเกร็งๆ คล้าย tetanus พร้อมกับมี liver cirrhosis ต่อจากนั้นก็ยังมีแพทย์อื่นรายงานประปราย แต่ไม่มีผู้ใดศึกษาและบันทึกไว้แน่ชัดจน ค.ศ. 1912 Kinnier Wilson ประสาทแพทย์รุ่นน้อง Gowers ที่สถาบันฯ Queen's Square ได้ศึกษา ลักษณะอาการทางคลินิกตลอดจน natural history และ การเปลี่ยนแปลงหาพยาธิสภาพในสมองและในตับอย่างละเอียดถี่ถ้วน ใช้ชื่อโรค hepato-lenticular degeneration ประสาทแพทย์รุ่นต่อๆ มาจึงขนานนามโรคนี้ว่า Wilson's disease น่าสนใจที่โรคนี้มีส่วนเกี่ยวข้องกับสถาบันประสาทวิทยาที่ Queen's Square ใน London มาก ดังที่กล่าวมาแล้ว ทั้ง Sir William Gowers และ Dr. Kinnier Wilson เป็นประสาทแพทย์ที่สถาบันที่มีชื่อเสียงมาก แห่งนั้น ต่อมาการรายงานผู้ป่วยด้วยโรคนี้มี copper สะสมอยู่ในสมองและตับผิดปกติและการนำเอา chelating agent คือ B.A.L. หรือ British Anti-Lewisite มาใช้รักษาขับ copper ออกจากร่างกายผู้ป่วยด้วยโรคนี้ ก็เริ่มที่นั่นโดยศาสตราจารย์ John Cumings นักประสาทชีวเคมี ในหลังสงครามโลกครั้งที่สอง และสุดท้ายผู้ที่ใช้ยา Penicillamine รักษาผู้ป่วย Wilson's disease เป็นคนแรกก็คือ Dr. John Walshe แรกเริ่มเป็นแพทย์ประจำบ้านที่สถาบันแห่งนั้น ต่อมาเป็นศาสตราจารย์ทาง อายุรศาสตร์ที่มหาวิทยาลัยเคมบริดจ์ ว่ากันว่า Walshe เป็นผู้ที่มีผู้ป่วยด้วย Wilson's disease ใน สหราชอาณาจักรมากที่สุด Dr. John Walshe เป็นบุตรของ Sir Francis Walshe ประสาทแพทย์ ชื่อดังแห่งยุคต้นศตวรรษที่ 20 ที่สถาบันประสาทวิทยาที่ Queen's Square เช่นกัน

ขอลงมือมาพูดถึงโรคนี้ในผู้ป่วยไทยกันบ้าง เมื่อผมกลับจากต่างประเทศใหม่ๆ ในปี พ.ศ. 2508 ก็ได้วินิจฉัยผู้ป่วยหญิงสาวอายุ 20 เศษๆ จากกาญจนบุรี ยังจำได้ว่าผู้ป่วยรายนั้น ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Thalassaemia Hb E และได้รับการผ่าตัดเอาม้ามออก เพราะเชื่อว่ามี hypersplenism หลังผ่าตัดผู้ป่วยซีม นอนตัวแข็ง ไม่ลุกเดิน ผมได้รับคำปรึกษาให้ไปดูเป็นครั้งคราวตรวจไม่พบ Kayser Fleischer (KF) Ring ที่ตาแต่ได้สอบถามจาก ศัลยแพทย์ผู้ผ่าตัดซึ่งพบว่าตับ ผู้ป่วยแข็งและสีเหลืองออกแดงขอบกลจึงตัดชิ้นเนื้อส่งไปให้พยาธิแพทย์ตรวจ ได้รับรายงานว่าเป็น cirrhosis ผมได้ปรึกษาจักษุแพทย์ให้ดูตาผู้ป่วยด้วย slit-lamp ก็พบ KF ring ในระยะ 30 กว่าปี ที่ผมทำเวชปฏิบัติอยู่ก็พบผู้ป่วยอีกหลายราย ที่จำได้มีอีกอย่างน้อย 2 รายที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย มาก่อนทั้งๆ ที่เคยตรวจกับประสาทแพทย์มาก่อน รายหนึ่งเป็นชายอายุ 25 ปี เป็นนักศึกษาที่สหรัฐอเมริกา เกิดมีอาการซีมเศร้า มีไข้และมีแขนขาเกร็งๆ แพทย์ที่นั่นให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคสมองอักเสบ รักษาที่นั่นอาการไม่ดีขึ้นแม่ผู้ป่วยจึงพาลูกชายกลับมารักษาต่อที่กรุงเทพฯ ผมตรวจก็พบ ผู้ป่วยลักษณะอาการโรค Wilson ชัดเจนมี KF ring ด้วย เช่นเดียวกับผู้ป่วยอีกรายซึ่งเป็นนายทหารอากาศ อายุประมาณ 40 เศษ ก่อนไปพบผมได้รับการรักษาแบบโรค Parkinson

Wilson's disease มีเกร็ดน่ารู้มากมาย เล่ากันไม่จบ จะขอพูดถึงลักษณะอาการ ทางตาที่บางคนอาจจะไม่ทราบได้ด้วย ปี ค.ศ. 1902 Kayser บันทึกการค้นพบ KF ring

ไว้ แต่เข้าใจผิดคิดว่าผู้ป่วยเป็น Multiple Sclerosis และปี ค.ศ. 1909 Fleischer ได้ รายงานผลการชันสูตรศพผู้ป่วยรายที่มี KF ring ซึ่งรวมทั้งคนไข้รายของ Kayser ด้วย นับว่า ไม่พบพยาธิสภาพที่สมอง

อาการทางตาอื่นๆ ที่น่าสนใจที่พบในผู้ป่วยโรคนี้ ได้แก่ Oculogyric crisis หรือ อาการตาค้างมองกลอกไปข้างหนึ่งข้างใดโดยเฉพาะมองขึ้น ซึ่งส่วนใหญ่ทราบกันดีว่าเกิดขึ้นใน ผู้ป่วยโรค Parkinson ตามหลังสมองอักเสบ (Encephalitis lethargica) และผู้ป่วยที่รับประทาน ยา neuroleptics อาการผิดปกติในการอ่านหนังสือจากการกลอกตาไม่ปกติเป็นอาการที่ น่าสนใจอีกอย่างหนึ่งที่ศาสตราจารย์นายแพทย์ปริดา พัวประดิษฐ์ เคยรายงานไว้ตั้งแต่ขณะอยู่ที่ Oxford

อาการเริ่มแรกในผู้ป่วยโรค Wilson ที่แพทย์อาจมองข้ามก็คือ เรื่องลายมือของ ผู้ป่วยเปลี่ยนไปซึ่งเป็นผลของมือสั่น Kinnier Wilson เขียนไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1913 เมื่อเร็วๆ นี้ ก็มีรายงานผู้ป่วยด้วยโรคนี้ในหัวข้อ Wobbly handwriting ใน The Lancet ! อาการที่น่าสนใจ อีกอาการหนึ่งที่ผมอยากบอกไว้ก็คือ สีหน้าผู้ป่วยที่มีลักษณะเหมือนปากเปิดถ้ำยิ้ม หน้าอยู่ใน สภาพเฉยเรียก vacuous smile ยิ้มค้าง

ในบ้านเราโรค Wilson พบได้ไม่บ่อยแต่ก็มีรายงานรวบรวมผู้ป่วยประปราย เรื่อยมาในช่วงระยะเวลา 30 กว่าปีที่ผ่านมา รายงานล่าสุดที่รวบรวมผู้ป่วยในระยะเวลาถึง 20 ปีก็คือ รายงานจากรามาธิบดีเมื่อ 3 ปีที่แล้วตามเอกสาร (11) ที่ให้ไว้

สุดท้ายเรื่องพันธุกรรมเกี่ยวกับโรคก็เป็นเรื่องน่าติดตามมาก ผู้สนใจอาจหา จากเอกสารอ้างอิง (14-16) ที่ให้ไว้ ส่วนเรื่องเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดและความผิดปกติทางชีวเคมี ขอแนะนำเอกสาร (17)

แนะนำเอกสาร

* 1) Gowers WR. Rev Neurol Psychiat 1906; **9**: 249.

** 2) Wilson SAK. Brain 1912; **34**: 295.

** 3) Cumings JN. Brain 1948; **71**: 410.

4) Kelly R. Clinical Features of Disorders of Copper Metabolism. In Biochemical Aspects of Neurological Disorders. Eds. Cumings JN and Kremer M. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1959; pp. 108-116.

5) Cumings JN. Biochemical Aspects of Copper Metabolism. In Biochemical Aspects of Neurological Disorders. Eds. Cumings JN and Kremer M. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1959; pp. 98-107.

6) Hyman NM, Phuapradit P. Reading difficulty as a presenting symptom in Wilson disease J Neurol Neurosurg Psychiatry 1979; **42**: 478-80.

- 7) Lee MS, Kim YD and Lyoo CH. Oculogyric crisis as an initial manifestation of Wilson's disease. Neurology 1999; **52**: 1714-15.
 - 8) Phuapradit P. Kayser Fleischer ring. Rama Med J 1995; **18**: 125.
 - 9) Teeprasertsuk W, Kurathong S, Phuapradit P. Wilson's disease : a clinical study. Rama Med J 1997; **20**: 84-90.
 - 10) Walshe JM, Yealland M. Wilson's disease : the problem of delayed diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; **55**: 692-96.
 - 11) Heckmann JG, Lang CJG, Neundörfer B, Kühle M. Kayser-Fleischer corneal ring. NeuroImages. Neurology 2000; **55**: 280.
 - 12) Goyal V, Tripathi M. Sunflower cataract in Wilson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; **69**: 133.
 - 13) del Rosario MAF, Davis MM, Chong SKF. Wobbly handwriting. Case Report. Lancet 1998; **351**: 336.
 - 14) Pyeritz RE. Genetic Heterogeneity in Wilson Disease : Lessons from Rare Alleles. Ann Intern Med 1997; **127**: 70-71.
 - 15) Maier – Dobersberger T, Ferenci P, Polli C, Balać P, Dienes HP, Kaserer K, et al. Detection of the His 1069 Gln Mutation in Wilson Disease by Rapid Polymerase Chain Reaction. Ann Intern Med 1997; **127**: 21-26.
 - 16) Lutsenko S, Cooper MJ. Localization of the Wilson disease protein product to mitochondria. Proc Natl Acad Sci USA 1998; **95**: 6004-09.
 - 17) Gu M, Cooper JM, Butler P, Walker AP, Mistry PK, Dooley JS, Schapira AHV. Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease. Lancet 2000; **356**: 469-74.
 - 18) Stuerenburg HJ, Eggers C. Early detection of non-compliance in Wilson's disease by consecutive copper determination in cerebrospinal Fluid. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; **69**: 701.
- * อ้างอิงจาก Wilson J. Genetically Determined Neurological Diseases in Children. In Biochemical Aspects of Neurological Disorders. Third Series. Eds. Cumings JN

and Kremer M. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1968; pp 250-267.

** อ้างอิงจาก 4) และ 5)