

กลุ่มอาการพารานีโอพลาสติกกระบบประสาท สัมพันธ์กับ มะเร็งหลอดอาหาร: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

ฐิติรัตน์ จงอัศจรรย์, พ.บ., ว.ว. เวชศาสตร์ฟื้นฟู*,
วารีย์ จิรอดีชัย, พ.บ., ว.ว. เวชศาสตร์ฟื้นฟู**

*กลุ่มงานเวชกรรมฟื้นฟู, โรงพยาบาลหาดใหญ่

**ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ABSTRACT

Paraneoplastic neurological syndrome associated with esophageal cancer: A Case Report

Jongutchariya T* and Chira-Adisai W**

*Department of Rehabilitation Medicine, Hatyai hospital, Songkhla, Thailand

**Department of Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Objectives: To increase physicians' awareness of paraneoplastic neurological syndrome associated in esophageal cancer.

Study design: Case report

Setting: Department of Rehabilitation Medicine, Hatyai hospital

Subject: A 55-year-old Thai patient presented with mixed motor neuropathy and sensory neuropathy accompanied with esophageal cancer.

Method: Report a case

Result: The author reports a case of Thai man afflicted with bilateral facial palsy and progressive dysphagia for 1 month. The electrophysiologic study revealed an evidence of mixed motor neuropathy and sensory neuropathy before the diagnosis of esophageal cancer.

Conclusion: In case of the patient presenting with uncertain cause of neurological symptoms, accompanied with the electrophysiologic evidence of atypical motor and sensory neuropathy, should be furthered investigated for defining the cause. The paraneoplastic neurological syndromes should be in one of the differential diagnosis, despite of the rare occurrence.

Keyword: Paraneoplastic neurological syndrome, esophageal cancer

J Thai Rehabil Med 2012; 22(1): 34-36

Corresponding to: Jongutchariya T, M.D., Department of Rehabilitation medicine, Hatyai hospital, Songkhla, 90110.

E-mail: t_jong@hotmail.com

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อให้แพทย์เกิดความตระหนักถึงกลุ่มอาการพารานีโอพลาสติกกระบบประสาท สัมพันธ์กับผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร

รูปแบบงานวิจัย: รายงานผู้ป่วย

สถานที่ทำการวิจัย: กลุ่มงานเวชกรรมฟื้นฟู, โรงพยาบาลหาดใหญ่

กลุ่มประชากร: ผู้ป่วยชายไทย อายุ 55 ปี ตรวจพบ mixed motor neuropathy และ sensory neuropathy ร่วมกับมะเร็งหลอดอาหาร

วิธีการศึกษา: รายงานผู้ป่วย

ผลการศึกษา: ผู้รายงาน ได้รายงานผู้ป่วยชายไทย อายุ 55 ปี มาด้วยอาการกล้ามเนื้อใบหน้าทั้ง 2 ข้างอ่อนแรง และมีภาวะกลืนลำบากมาประมาณ 1 เดือน ได้รับการรักษาให้ทำการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย พบว่ามีลักษณะของ mixed motor neuropathy และ sensory neuropathy ก่อนที่จะตรวจเพิ่มเติมพบว่ามะเร็งหลอดอาหาร

สรุป: ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางระบบประสาทที่ยังไม่สามารถหาสาเหตุได้ ร่วมกับการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยพบว่ามี mixed motor และ sensory neuropathy ควรมีการตรวจเพิ่มเติม และแม้ว่ากลุ่มอาการพารานีโอพลาสติกกระบบประสาท จะพบได้น้อย แต่ก็ควรสันนิษฐานไว้ในกรณีวินิจฉัยแยกโรค เพราะสามารถเกิดขึ้นได้

คำสำคัญ: กลุ่มอาการพารานีโอพลาสติกกระบบประสาท, มะเร็งหลอดอาหาร

เวชศาสตร์ฟื้นฟูสาร 2555; 22(1): 34-36

บทนำ

กลุ่มอาการพารานีโอพลาสติกกระบบประสาท (Paraneoplastic neurological syndromes) หมายถึง อาการและอาการแสดงทางระบบประสาทที่เป็นผลโดยตรงของโรคมะเร็ง หรือเป็นผลจากการแพร่กระจายของมะเร็ง ซึ่งเป็นภาวะที่พบไม่บ่อย

ในผู้ป่วยมะเร็ง^[1] โดยกลุ่มอาการ Lambert-Eaton myasthenic disorder มีรายงานพบได้มากถึง ร้อยละ 1 ของผู้ป่วยมะเร็งปอด ชนิด small-cell^[2] ปัจจุบันการตระหนักและการรายงานผู้ป่วย กลุ่มอาการนี้มากขึ้น โดยกลุ่มอาการพาราเนอโพลาสติกระบบประสาท สัมพันธ์กับผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารแม้ว่าจะพบได้น้อย แต่ก็มีกรรายงานผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิดต่าง ๆ ที่ มาด้วยอาการทางระบบประสาทนำมาก่อน เช่น ผู้ป่วยแสดงอาการลักษณะของ Guillain-Barre syndrome^[3] motor neuronopathy^[4] และ sensorimotor polyneuropathy^[5] ก่อนที่จะตรวจพบมะเร็งหลอดอาหารทั้งชนิด adenocarcinoma และชนิด small-cell ในบทความนี้ ผู้รายงานได้รายงานผู้ป่วยชายไทย อายุ 55 ปี มาด้วยได้รับการตรวจพบว่ามี mixed motor neuronopathy และ sensory neuronopathy ก่อนที่จะ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 55 ปี ภูมิลำเนา จังหวัดสงขลา มาด้วยอาการควบคุมกล้ามเนื้อใบหน้าทั้ง 2 ข้างลำบาก โดยสังเกตจากอาการมีน้ำไหลจากมุมปากทั้ง 2 ข้าง และกลืนอาหารลำบากมากขึ้นมา 1 เดือน ปฏิเสธอาการไข้เรื้อรัง และปฏิเสธประวัติโรคประจำตัวอื่น ๆ ยกเว้น ประวัติอาการชาที่นิ้วกลาง และ นิ้วก้อยมือข้างขวา มาประมาณ 10 ปี ซึ่งให้ประวัติว่าเป็น หลังจากประสบอุบัติเหตุที่ข้อศอกด้านขวา แต่ไม่ได้ทำการรักษาเพิ่มเติม ตรวจร่างกายพบ กล้ามเนื้อใบหน้าอ่อนแรงทั้ง 2 ข้าง (แบบระบบประสาทส่วนปลาย) ชาบริเวณใบหน้าทั้ง 2 ข้าง ไม่พบ gag reflex ตรวจเส้นประสาทสมองอื่น ๆ ปกติดี ตรวจกำลังกล้ามเนื้อของทุกรยางค์ ปกติดี ยกเว้น แรงบีบมือทั้ง 2 ข้าง เกรด 4 ตรวจระบบประสาทความรู้สึก ปกติ ยกเว้น ลดลงบริเวณนิ้วนางและนิ้วกลางมือขวา ตรวจ DTR ของแขนทั้ง 2 ข้าง เกรด 2+ DTR ของเข่าทั้ง 2 ข้าง เกรด 1+ ไม่พบ DTR ของข้อเท้าทั้ง 2 ข้าง และ BBK ปกติ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count) ตรวจระดับน้ำตาลในเลือด (FBS) สารเกลือแร่ (electrolytes) การทำงานของตับ (liver function test) และ เอ็นไซม์กล้ามเนื้อ (CPK) พบว่าผลปกติ ผลการตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ และแม่เหล็กไฟฟ้าของสมอง (CT and MRI brain) ปกติ ผลการตรวจน้ำไขสันหลังพบว่า มีโปรตีนสูง (81 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ 8 เซลล์ และไม่พบเซลล์มะเร็ง

ผลการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย พบลักษณะของ membrane instabilities และ generalized denervation ในกล้ามเนื้อของแขนขาทั้งสองข้าง และกล้ามเนื้อใบหน้าที่เกี่ยวข้องด้วยเส้นประสาทสมองคู่ที่เจ็ด สำหรับการตรวจเส้นประสาทรับความรู้สึก พบว่า มีการชักนำกระแสประสาทส่วนปลาย (distal latency) ช้าลง

เล็กน้อย และขนาดแอมพลิจูด (amplitude) ของ sensory nerve action potential (SNAP) เล็กกลง โดยเฉพาะเส้นประสาทรับความรู้สึกของรยางค์บน (upper limbs) โดยส่วนของรยางค์ล่าง (lower limbs) นั้นปกติ ซึ่งเข้าได้กับ mixed motor neuropathy และ sensory neuropathy

อาการอื่นในช่วงที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล คือ การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งให้การรักษาโดยยาปฏิชีวนะ หลังจากรักษาแบบประคับประคองไปประมาณ 1 เดือน ผู้ป่วยมีอาการแสดงเรื่องกลืนลำบากเพิ่มมากขึ้น จึงตรวจเพิ่มเติมด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (Esophagogastroscopy) พบก้อนที่ส่วนปลายหลอดอาหาร และผลตรวจทางพยาธิวิทยาพบเป็นเซลล์มะเร็งชนิด squamous

บทวิจารณ์

Paraneoplastic neurological syndrome (PNS) เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง รายงานอุบัติการณ์พบกลุ่มอาการพาราเนอโพลาสติกทางระบบประสาทได้ร้อยละ 6.6 ของผู้ป่วยมะเร็ง^[6] ปัจจุบันพยาธิกำเนิดของภาวะนี้ ยังไม่มีการอธิบายอย่างชัดเจน แต่มีหลักฐานน่าเชื่อถือว่า อาจเกิดจากการอักเสบ ระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติในร่างกาย และระบบฮอริโมนที่ผิดปกติจากตัวก้อนเนื้องอก ซึ่งสามารถพบอาการของ PNS ได้ทุกระดับของระบบประสาท ทั้งระบบประสาทส่วนกลาง และระบบประสาทส่วนปลาย^[1]

จากอาการแสดงของผู้ป่วยรายนี้ มาด้วยอาการกล้ามเนื้อใบหน้าอ่อนแรง หน้าชา และกลืนลำบาก โดยเป็นอาการผิดปกติของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 7 และ 9 ร่วมกับ ผลการวิเคราะห์น้ำไขสันหลัง พบว่า มีระดับโปรตีนสูง ซึ่งทำให้อาการแสดงเหล่านี้คล้ายกับโรค Guillain-Barre syndrome (GBS) แต่จากการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยด้วยตรวจการชักนำประสาทรับความรู้สึก การชักนำประสาทสั่งการ และการตรวจ F waves พบว่า ไม่สามารถอธิบายให้เข้ากับภาวะของ GBS โดยผลการชักนำกระแสประสาทส่วนปลายช้าลง ในเส้นประสาทรับความรู้สึกของเส้นประสาทมีเดียที่แขนทั้ง 2 ข้าง และของเส้นประสาทอัลนาร์ข้างขวา และขนาดแอมพลิจูด (amplitude) ของ sensory nerve action potential (SNAP) เล็กกลง ของเส้นประสาทอัลนาร์ข้างซ้าย แต่การตรวจการชักนำประสาทรับความรู้สึกของขาข้างปกติ ส่วนตรวจการชักนำประสาทสั่งการ พบว่า มีขนาดแอมพลิจูด (amplitude) ของ motor nerve action potential (CMAP) เล็กกลงของกล้ามเนื้อใบหน้าที่เกี่ยวข้องด้วยเส้นประสาทสมองคู่ที่เจ็ดทั้ง 2 ข้าง มีลักษณะการช้าของ conduction velocity ที่เส้นประสาทอัลนาร์ทั้ง 2 ข้าง และการตรวจ F waves ปกติทั้งหมด ส่วนผลการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย ในผู้ป่วยรายนี้พบว่า มีลักษณะของ membrane instabilities ในทุกกล้ามเนื้อทุกมัดที่ทำการตรวจ โดยที่ผลการตรวจการชักนำ

ประสาทสั่งการไม่มีความผิดปกติของขนาดแอมพลิจูด (amplitude) ของ compound muscle action potential (CMAP) ในเส้นประสาทที่แขน และขา ส่วนการที่ไม่ได้ทำ high rate repetitive stimulation เนื่องจาก CMAP แอมพลิจูดที่เส้นประสาทใบหน้ามีขนาดค่อนข้างต่ำมาก และผลการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยที่ได้เพียงพอที่จะแยกภาวะ myasthenic syndrome ออกได้ เมื่อพิจารณาผลการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยทั้งหมดนี้เข้าได้กับ ภาวะ mixed motor neuropathy และ sensory neuropathy โดย sensory neuropathy เป็น neuropathy ชนิดแรกที่มีรายงานว่ามีสัมพันธ์กับมะเร็ง ซึ่งมะเร็งที่มาด้วยอาการนี้และมีรายงานมากที่สุด คือ มะเร็งปอดชนิด small cell แต่ก็ยังมีรายงานพบได้ในมะเร็งชนิดอื่น ๆ ได้แก่ มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งไต และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง^[7] มักพบการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยว่ามี SNAP แอมพลิจูดลดลง ที่แขนก่อนที่ขา ซึ่งก็เข้าได้กับผู้ป่วยรายนี้ โดยกลไกการเกิด paraneoplastic peripheral neuropathies มีรายงานโดย Turner และคณะ^[8] ที่ทำการตรวจพยาธิวิทยาของเส้นประสาทผู้ป่วย B-cell lymphoma ที่มี paraneoplastic neuropathies พบว่า เกิดจากการอักเสบของหลอดเลือดเล็ก ๆ (microvasculitis) ส่วนผลการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยว่ามี motor neuropathy นั้น มะเร็งที่ถูกรายงานได้บ่อย ที่มาด้วยอาการแสดงของ paraneoplastic motor neuron ได้แก่ มะเร็งปอดชนิด small cell มะเร็งเต้านม และ ภาวะ lymphoproliferative disorder^[9,10] โดยมีรายงานว่าเมื่อมีผลตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยออกมาในลักษณะ atypical ALS นั้น สามารถพบความผิดปกติแบบ subacute motor neuropathy^[11] สำหรับความเร็วของการนำกระแสประสาท (conduction velocity) ของเส้นประสาทอัลนาร์ข้างขวาที่ช้ากว่าปกติ คาดว่าอาจจะมีการกดทับที่ข้อศอก ซึ่งเข้าได้กับประวัติและการตรวจร่างกายผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นจากประวัติ อาการ อาการแสดง ผลการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการและผลตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยในผู้ป่วยรายนี้ เข้าได้กับภาวะ Paraneoplastic neurological syndrome

สำหรับการรายงานผู้ป่วยรายที่มีอาการแสดงระบบประสาทที่ยังไม่สามารถหาสาเหตุได้ ร่วมกับการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยพบ

ว่ามี mixed motor neuropathy และ sensory neuropathy ควรมีการตรวจเพิ่มเติม และแม้ว่า Paraneoplastic neurological syndromes จะพบได้น้อย แต่ก็ควรสันนิษฐานไว้ในกรณีวินิจฉัยแยกโรค เพราะสามารถเกิดขึ้นได้

เอกสารอ้างอิง

1. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1543-1454.
2. Honnart J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J of Rare Dis.* 2007; 2: 22.
3. Zilli T, Allal AS. Guillain-Barre syndrome as an atypical manifestation of an esophageal carcinoma. *Neurol Sci.* 2011; 32: 151-153.
4. Khealani BA, Qureshi R, Wasy M. Motor Neuronopathy associated with Adenocarcinoma of Esophagus. *J Pak Med Assoc.* 2004; 54(3): 165-166.
5. Shimoda T, Koizumi W, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Nakayama N, *et al.* Small-Cell Carcinoma of the Esophagus Associated with a Paraneoplastic Neurological Syndrome: A Case Report Documenting a Complete Response. *Jpn J Clin Oncol.* 2006; 36(2): 109-112.
6. Croft PB, Wilkinson M. The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various types of carcinoma. *Brain.* 1965; 88: 427-434.
7. Amato AA, Dumitru D. Acquired neuropathies. In: Dumitru D, Amato AA, editors. *Electrodiagnostic medicine.* 2nd ed. Philadelphia: Hanley and Belfus, 2002: 937-1041.
8. Turner MR, Warren JD, Jacobs JM, Grooves MJ, Yong K, Honan W, *et al.* Microvasculitic paraproteinaemic polyneuropathy and B-cell lymphoma. *J Peripher Nerv Syst.* 2003; 8: 100-107.
9. Forsyth PA, Dalmau J, Graus F, Cwik V, Rosenblum MK, Posner JB. Motor neuron syndromes in cancer patients. *Ann Neurol.* 1997; 41: 722-30.
10. Gordon PH, Rowland LP, Younger DS, Sherman WH, Hays AP, Louis ED, *et al.* Lymphoproliferative disorders and motor neuron disease: an update. *Neurology.* 1997; 48: 1671-8.
11. Dumitru D, Amato AA. Disorders affecting motor neurons. In: Dumitru D, Amato AA, editors. *Electrodiagnostic medicine.* 2nd ed. Philadelphia: Hanley and Belfus, 2002: 581-651.