

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 42 ปี ไม่มีประวัติเจ็บป่วยก่อนหน้านี้มาด้วยอาการก้าวเดินลำบาก โคเลงเคลง 1 ปี 4 เดือนก่อนมา รพ. โดยมีประวัติคนในครอบครัวมีลักษณะเดียวกับผู้ป่วย ตรวจร่างกายพบลักษณะเข้าได้กับการสูญเสียการทรงตัวของสมองน้อย (cerebellar ataxia) ผลการตรวจทางพันธุกรรมยืนยันการวินิจฉัยโรค Spinocerebellar ataxia 3

คำสำคัญ: Spinocerebellar ataxia, Genetic ataxia

บทนำ

Spinocerebellar ataxia (SCA) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีการสูญเสียการทรงตัวจากพยาธิสภาพของสมองน้อย (cerebellar ataxia) ในปัจจุบันถือเป็นโรคที่พบไม่บ่อยและมีอุบัติการณ์การเกิดโรค 2.7-5.6 ต่อประชากรโลก 100,000 ราย นอกจากอาการสูญเสียการทรงตัว ผู้ป่วยยังมีอาการอื่นๆ ทางระบบประสาท ได้แก่ saccadic abnormalities, ophthalmoplegia, extrapyramidal features เป็นต้น ซึ่งทำให้เกิดความสับสนในการวินิจฉัยสำหรับประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป นอกจากนี้โรงพยาบาลในประเทศไทยยังมีข้อจำกัดในการส่งตรวจทางพันธุกรรมเพื่อยืนยันการวินิจฉัยอีกด้วย ทำให้เกิดความละเลยในการวินิจฉัยและการให้ข้อมูลเกี่ยวกับตัวโรคแก่ผู้ป่วย

ผู้เขียนจึงจัดทำกรณีศึกษาฉบับนี้โดยมีจุดประสงค์ให้ประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปเห็นความสำคัญของการวินิจฉัยโรค SCA และส่งเสริมความรู้ในการส่งตรวจทางพันธุกรรมสำหรับโรงพยาบาลในประเทศไทยให้เป็นที่แพร่หลายมากขึ้น ความรู้เกี่ยวกับลักษณะอาการและอาการแสดงที่เข้าได้หรือจำเพาะกับตัวโรค spinocerebellar ataxia ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง และเป็นประโยชน์ทั้งกับตัวผู้ป่วยในเรื่องแนวทางการรักษา และการศึกษาเพิ่มเติมทั้งในแง่อุบัติการณ์ และแนวทางการรักษาในอนาคต

Spinocerebellar Ataxia Type III

อภิวุฒิ เกิดดอนแฝก,
วงศ์พร เพ็ญปทุม

อภิวุฒิ เกิดดอนแฝก¹, วงศ์พร เพ็ญปทุม²

¹โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา อ.ศรีราชา จ.ชลบุรี

²ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคพาร์กินสันและกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ผู้รับพิจารณาบทความ:

อภิวุฒิ เกิดดอนแฝก

โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา อ.ศรีราชา จ.ชลบุรี 20110

Email: bkmedswu25@gmail.com

รายงานผู้ป่วย

ข้อมูลผู้ป่วย: หญิงไทยคู่ อายุ 42 ปี อาชีพ แม่บ้าน
ภูมิลำเนา จังหวัดชลบุรี

ที่อยู่ปัจจุบัน จังหวัดชลบุรี

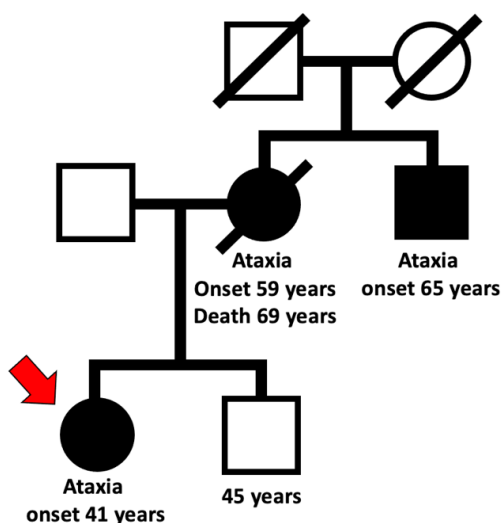
อาการสำคัญ: อาการก้าวเดินลำบาก โคลงเคลง 1 ปี 4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล (รพ.)

ประวัติปัจจุบัน: 1 ปีก่อนมา รพ. ผู้ป่วยเริ่มรู้สึกมีอาการทรงตัวลำบาก สังเกตเวลาเดินนานๆ หรือเวลาขึ้นทำงานบ้านนานๆ จะรู้สึกโคลงเคลงทรงตัวไม่ได้ เวลาเดินรู้สึกเดินได้ไม่ตรงทางเหมือนปกติ แต่ยังไม่ต้องใช้มือเกาะเดิน ยังคงสามารถทำกิจวัตรประจำวันต่างๆ ได้ตามปกติ ญาติสังเกตว่าเวลาพูดผู้ป่วยมีเสียงเปลี่ยนเล็กน้อย แต่ยังฟังได้รู้เรื่องดี ทานอาหารได้ไม่มีล้มลุก ปฏิเสธอาการมองเห็นภาพซ้อน อาการอ่อนแรง อาการชา 4 เดือนก่อนมา รพ. อาการทรงตัวลำบากและเดินเซเป็นมากขึ้น ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันต่างๆ ได้ตามปกติ เดินทรงตัวลำบาก ต้องพยายามใช้มือเกาะกับทางเดินเพื่อเดินภายในบ้าน เริ่มออกจากบ้านน้อยลง ญาติสังเกตว่าเวลาพูดผู้ป่วยเสียงเปลี่ยนมากขึ้น และเห็นว่าอาการทรงตัวลำบากและเดินเซเป็นมากขึ้น จึงพิจารณาพาผู้ป่วยมา รพ.

ประวัติเพิ่มเติม ปฏิเสธการใช้ยาสมุนไพร สารเสพติด

ประวัติอดีต ปฏิเสธโรคประจำตัว

ประวัติครอบครัว ตามพงศาวดารที่แนบมา



ตรวจร่างกายทั่วไป:

GA: A Thai female, good consciousness, followed to commands, oriented to time place person.

V/S: BT 37.0 °C, HR 75 bpm, BP 130/70 mmHg., RR 14/min, SpO2 Room air 99%, BW 55 Kg, HT 165 cm. (no orthostatic hypotension)

HEENT: no pale conjunctivae, anicteric sclerae

Lymph node: no palpable lymph node

Heart: normal S1 S2, no murmur

Lungs: normal and equal breath sound, no adventitious sound

Abdomen: no surgical scar, no distension, normoactive bowel sound, soft, not tender, liver and spleen can't be palpated

Extremities: no pitting edema

Neurological examination:

Consciousness: good consciousness, oriented to time place person

Cranial nerve

CN II: pupil 3 mm. RTLBE, RAPD negative

CN III-IV-VI: slow horizontal saccades, no ptosis, full EOM

CN V : normal pinprick and light touch sensation of V1 V2 V3 areas, corneal reflex-normal both, muscle of mastication-normal power

CN VII: no facial weakness

CN VIII: normal

CN IX,X: normal gag reflex, uvula at midline

CN XI: normal power sternocleidomastoid and trapezius muscles

CN XII: no tongue deviation, no tongue atrophy

Motor system: normal tone, motor power Gr.V all, no fasciculation

Sensory: intact pinprick and vibratory sensation

DTR: 2+ all, no spastic tone

BBK: plantar response both

Clonus: absent both

Cerebellar sign: bilateral gaze-evoked nystagmus, impaired finger to nose and heel to knee tests at bilateral sides, dysidiadokokinesia at bilateral sides
Gait and posture: truncal ataxia, wide based gait, impaired tandem gait
Stiff neck: negative

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 13.1, Hct 39, MCV 69.6, WBC 7,100 N% 38 L% 44 Plt 330,000

LFT: Albumin 4.3, Globulin 2.3, TB 0.5, DB 0.1, AST 24, ALT 28, ALP 39

Electrolyte: Na 138, K 3.60, Cl 92, HCO₃ 24

BUN/Cr: 14/0.8

LP: Open pressure 16 cmH₂O, Clear, colorless, WBC 3, Mono 100%, RBC 0, Sugar 71/110 mg%, Protein 17

Anti-HIV: negative

Anti-Syphilis : negative

Serum protein electrophoresis showed no paraprotein detected.

Serum unclassified antibody : negative

Serum antiganglioside antibody: negative

Vitamin B12 level : 634 pg/mL (180-914 pg/mL)

MRI brain with Gd injection: Generalized cerebellar atrophy, The rest of brain parenchyma shows normal signal intensity.

Genetic test: This patient carries a heterozygous expansion of (CAG) repeats in ATXN3 gene (72 repeats) which is *consistent with a diagnosis of spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3)*. Clinical significance: Autosomal dominant, full penetrance

แพทย์ให้การวินิจฉัยเป็นโรค spinocerebellar ataxia subtype 3 ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการทำกายภาพบำบัด ร่วมกับพิจารณาให้รับยา Varenicline แต่เนื่องจากเป็นช่วงที่ยาหมดจึงได้รับการทำกายภาพบำบัดเพียงอย่างเดียว และนัดมาติดตามอาการอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ผู้ป่วยได้รับการอธิบายถึงตัวโรค

และการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (genetic counselling) ร่วมด้วย

วิจารณ์

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 42 ปี ข้อมูลการเจ็บป่วยสำคัญ ได้แก่ chronic progressive cerebellar ataxia with a family history 1 ปี 4 เดือนก่อนมา รพ. โดยผู้ป่วยมีอาการสูญเสียการทรงตัวที่เข้าได้กับรอยโรคบริเวณสมองน้อย (cerebellar ataxia) ซึ่งมีการดำเนินโรคแบบเรื้อรังมานานกว่า 1 ปี และมีอาการรุนแรงมากขึ้น ร่วมกับมีประวัติคนในครอบครัวที่มีอาการในลักษณะเดียวกับผู้ป่วยได้แก่ มารดาและพี่ชายของมารดาซึ่งอายุที่เริ่มมีอาการของทั้งคู่จะมากกว่าของผู้ป่วย โดยจากประวัติทั้งหมดทำให้คิดถึงสาเหตุของโรคทางพันธุกรรมในลักษณะการถ่ายทอดแบบยีนเด่นของโครโมโซมร่างกาย (autosomal dominant inheritance) มากที่สุดจากที่มีลักษณะที่พบอาการในทุกรุ่น ทุกเพศของครอบครัว รวมถึงลักษณะแอนทิซิเพชัน (anticipation) หรือปรากฏการณ์ที่ลักษณะอาการของโรคทางพันธุกรรมจะเพิ่มมากขึ้น และอายุน้อยลงในวันถัดไป ประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปควรให้การวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่ม SCA 2 หรือ 3 ซึ่งพบพยาธิสภาพของการเคลื่อนไหวของตาได้บ่อย โดยมีรายงาน slow saccade ใน SCA 2 มากที่สุด อย่างไรก็ตาม slow saccade สามารถพบได้ใน SCA ชนิดอื่นเช่นกัน¹ จากผลการยืนยันทางพันธุกรรมในผู้ป่วยรายนี้คือ SCA 3

SCA ถือเป็นโรคในกลุ่มโรคทางพันธุกรรมในกลุ่มอาการที่สูญเสียการทรงตัวของสมองน้อย (cerebellar ataxia) มีลักษณะอาการและอาการแสดงทั้งอาการสูญเสียการทรงตัว (cerebellar ataxia) และอาการอื่นๆ (non-ataxia) ประกอบไปด้วย saccadic abnormalities, ophthalmoplegia, extrapyramidal features หรือ ความผิดปกติทางด้านความจำและพุทธิปัญญา SCA เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์ทั่วโลก 2.7-5.6 รายต่อ 100,000 ประชากร¹⁻⁴ อย่างไรก็ตามกลุ่มผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่เป็นชาวเอเชียประมาณร้อยละ 60 ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่นของ

โครโมโซมร่างกาย (autosomal dominant inheritance) เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้บ่อยในชาวเอเชีย จึงเป็นโรคที่ประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปควรให้ความสำคัญ ด้วยอาการของโรคที่หลากหลายทำให้บางครั้งเกิดความสับสนในการวินิจฉัยสำหรับประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป นอกจากนี้โรงพยาบาลในประเทศไทยยังมีข้อจำกัดในการส่งตรวจทางพันธุกรรม ทั้งการขาดแคลนห้องปฏิบัติการและบุคลากรสำหรับการส่งตรวจในต่างจังหวัด การขาดแคลนความรู้ในข้อบ่งชี้การส่งตรวจ รวมถึงปัญหาด้านการเงินในการส่งตรวจของผู้ป่วย ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นผลจากนโยบายทางสาธารณสุขที่ยังไม่สนับสนุนการส่งตรวจทางพันธุกรรม ทำให้ผู้ป่วยบางกลุ่มไม่ได้รับการวินิจฉัยหรือการยืนยันการวินิจฉัยที่ชัดเจน

SCA ในประเทศแถบเอเชียมีลักษณะอาการที่หลากหลายและมีอุบัติการณ์แตกต่างกันตามแต่ละประเทศที่พบ เช่น SCA 36 จะมีความเสื่อมอย่างต่อเนื่องของเซลล์ประสาทสั่งการ (motor neuron disease) SCA 12 จะมีอาการสั่นที่พบในระยะแรก เป็นต้น² ในประเทศไทย SCA 3 เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด ชนิดที่พบได้บ่อยรองลงมา ได้แก่ Spinocerebellar ataxia 1, 2 และ 6 ตามลำดับ¹

SCA 3 มีอาการแสดงที่สำคัญ ได้แก่ cock walk gait, staring eye และสามารถตรวจพบ slow saccade ได้ แต่ไม่พบบ่อยเช่นเดียวกับ SCA 2 อย่างไรก็ตาม การตรวจพบ slow saccade ในผู้ป่วยไทยไม่ได้จำเพาะกับ SCA 2 แต่สามารถพบได้ใน SCA หลายชนิด (ตารางที่ 1 สรุป SCA ที่พบได้บ่อยในประเทศไทยและภูมิภาคเอเชีย)²

ในปัจจุบันโรค SCA ในประเทศไทยและประเทศในภูมิภาคเอเชียยังเป็นโรคที่ขาดข้อมูลทั้งในแง่อุบัติการณ์ การเกิดโรค รวมถึงอาการและอาการแสดงในแต่ละชนิดจากสาเหตุ 2 ปัจจัย ได้แก่ ข้อจำกัดในการส่งตรวจทางพันธุกรรม ทั้งจากปัญหาทางค่าใช้จ่าย การตระหนักถึงตัวโรค และจากการขาดการรายงานผู้ป่วย² ผู้เขียนจึงได้รายงานกรณีศึกษาผู้ป่วย เพื่อเผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับอาการของโรค SCA และ ส่งเสริมการส่งตรวจทาง

พันธุกรรมในโรงพยาบาลต่างจังหวัดให้แพร่หลายมากขึ้น อันจะนำไปสู่การสนับสนุนนโยบายของกระทรวงสาธารณสุขในการส่งตรวจทางพันธุกรรมและการรักษาผู้ป่วยทางพันธุกรรมในอนาคต

การรักษา SCA ประกอบด้วย การรักษาโดยใช้ยา ได้แก่ Riluzole, Valproic acid, Branched-chain amino acid (BCAA) รวมถึง Varenicline เป็นต้น และการรักษาโดยไม่ใช้ยา ได้แก่ การกายภาพบำบัด (neuromodulation) รวมถึงการผ่าตัดกระตุ้นสมองส่วนลึกด้วยไฟฟ้า (ตารางที่ 2 สรุปการรักษาทางยาและการกายภาพบำบัด) ซึ่งการรักษาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการกายภาพบำบัด สำหรับผู้ป่วยในกรณีศึกษาที่ได้รับ การรักษาโดยด้วยการทำกายภาพบำบัด ร่วมกับพิจารณาให้รับยา Varenicline แต่เนื่องจากเป็นช่วงที่ยาหมด จึงได้รับการทำกายภาพบำบัดเพียงอย่างเดียว และนัดมาติดตามอาการอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับโอกาสการเกิดโรคของญาติสายตรงในครอบครัวรายอื่น ซึ่งมีโอกาสเกิดโรค SCA 3 ได้ร้อยละ 75 ตามหลัก autosomal dominant inheritance

การส่งตรวจทางพันธุกรรมในผู้ป่วย SCA ในประเทศไทยปัจจุบันสามารถส่งตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยได้ที่โรงพยาบาลศิริราช เป็นการส่งตรวจเพื่อหา SCA 1,2,3,6,7,12 และ 17 ซึ่งหากประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปสงสัยโรคทางพันธุกรรมสามารถติดต่อมาที่โรงพยาบาลดังกล่าวเพื่อส่งตรวจทางพันธุกรรมเพิ่มเติม

จะเห็นได้ว่าโรค SCA เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์การเกิดทั่วโลกไม่สูง แต่พบเป็นส่วนใหญ่ในประชากรเอเชีย อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรเอเชีย และยังเป็นโรคที่ไม่มีการรักษาเพื่อให้หายขาดได้ ดังนั้นหากประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปทราบลักษณะอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับโรคนี้ ร่วมกับให้ความสำคัญกับการส่งตรวจทางพันธุกรรม จะทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง เป็นประโยชน์ต่อการรักษาเพิ่มเติมทั้งในแง่อุบัติการณ์ และการพัฒนาแนวทางการรักษาเพิ่มเติมในอนาคต

ตารางที่ 1 สรุป SCA ที่พบได้บ่อยในประเทศไทยและภูมิภาคเอเชีย²

ประเทศ	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6	SCA7	SCA12	SCA17	SCA31	DRPLA	Unknown
จีน	6.3%	6.5%	50.1%	1.9%	1.3%					33.3%
อินเดีย	14.3%	25.1%	6.5%	0.3%		3.7%				38.5%
ญี่ปุ่น	5.5%	2.0%	24.9%	26.0%				8.8%	7.0%	23.4%
สิงคโปร์	3.5%	19.4%	52.9%	2.6%					3.4%	
เกาหลีใต้	7.3%	29.6%	25.6%	17%	7.6%		5.1%			30.5%
ไต้หวัน	3.3%	10.9%	39.7%	5.4%	2%					38%
ไทย	12%	10%	19%	2%						57%

ตารางที่ 2 สรุปการรักษาทางยาและการกายภาพบำบัดในผู้ป่วย SCA⁵

ชนิดการรักษา	ขนาดและวิธีการ	กลุ่มเป้าหมาย	ระดับคำแนะนำ	คุณภาพของหลักฐานสนับสนุน
ยา				
Riluzole	50 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลา 12 เดือน	SCA	I	A
Valproic acid	1,200 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลา 12 สัปดาห์	SCA3	II	B
BCAA	1.5 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละครั้ง ระยะเวลา 4 สัปดาห์	SCA3	II	B
Trehalose แบบฉีด	15-30 กรัม, 10%, สัปดาห์ละครั้ง ระยะเวลา 24 สัปดาห์	SCA3	II	B
Varenicline	1 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลา 4 สัปดาห์	SCA3	II	-*
แบบไม่ใช้ยา				
การฟื้นฟูสมรรถภาพ				
Neurorehabitation	ครั้งละ 6 ชั่วโมง 5 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลา 24 สัปดาห์	SCA2	II	B
Neurorehabitation	ครั้งละ 2 ชั่วโมง 3-5 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลา 24 สัปดาห์	SCA7	II	B
Immediate in-patient neurorehabitation	ครั้งละ 2 ชั่วโมงในวันธรรมดา 1 ชั่วโมงในวันหยุด ระยะเวลา 4 สัปดาห์	SCA6	I	A
Videogame-adapted balance exercises	ครั้งละ 40 นาที 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลา 4 สัปดาห์	SCA31	II	B
Home-based cycling regimen	ครั้งละ 15 นาที 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลา 4 สัปดาห์	SCA	II	B

*Varenicline ช่วยลดอาการในบางส่วนของตัวชี้วัดในเรื่องการสูญเสียการทรงตัว (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia: SARA) ได้แก่ gait, stance และ fast alternating hand movement แต่ไม่ใช่ทั้งหมด

References

- Boonkongchuen P, Pongpakdee S, Jindahra P, et al. Clinical analysis of adult-onset spinocerebellar ataxias in Thailand. BMC Neurol 2014;14:75.
- Teije van Prooijje, Ibrahim NM, Azmin S, et al. Spinocerebellar ataxias in Asia: Prevalence, phenotypes and management. Parkinsonism & Related Disorders 2021;92:112-8.
- Sura T, Eu-ahsunthornwattana J, Youngcharoen S. et al. Frequencies of spinocerebellar ataxia subtypes in Thailand: window to the population history?. J Hum Genet 2009;54:284-8.
- Choubtum L, Witoonpanich P, Hanchaiphoboonkul S, et al. Analysis of SCA8, SCA10, SCA12, SCA17 and SCA19 in patients with unknown spinocerebellar ataxia: A Thai multicentre study. BMC Neurol 2015;15:166.
- Yap KH, Azmin S, Hamzah JC. et al. Pharmacological and non-pharmacological management of spinocerebellar ataxia: A systematic review. J Neurol 2022;269:2315-37.