

รายงานผู้ป่วย

A Case Report

โรคเซจากสมองน้อย โดยพันธุกรรม

รายงานผู้ป่วย 1 ราย

Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia : A Case Report

ชินนากฤษณ์ นพรุจชโนดม พบ.,

วว.ประสาทวิทยา

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชบุรี

Chinnakrit Noparutchanodom M.D.,

Certified Board of Neurology

Division of Internal Medicine, Ratchaburi Hospital

บทคัดย่อ

รายงานผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 19 ปี เข้ารับการรักษาด้วยอาการเดินเซ เป็นมา 3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล และเป็นมากขึ้น แขนขาแข็งแรงดี ไม่มีอาการชา ปวดศีรษะมีนัย ๗ บริเวณท้ายทอย 3 วัน ก่อนจะมาโรงพยาบาล ไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียน ตรวจพบ truncal ataxia, no weakness, normal sensation, normal deep tendon reflex and Babinski sign absent, cerebellar signs all positive ผล CT Brain พบ brainstem and cerebellar atrophy ได้ส่งเลือดตรวจทางพันธุกรรมพบความผิดปกติของยีนส์ SCA1 มี Trinucleotide Repeated จำนวน 35 เข้าได้กับโรค Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia type 1 ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยวิตามินอี และรักษาตามอาการ ติดตามการรักษาเป็นเวลา 3 ปี อาการทางระบบประสาทคงเดิม

ABSTRACT

A 19 year old woman presented with ataxia, 3 months prior to consultation, progressive ataxia, no weakness and normal sensation, mild headache, no signs of increase intracranial pressure, and no long tract signs. All cerebellar signs positive both sides. Computerised Tomography of the brain showed brainstem and cerebellar atrophy. Genetic study showed trinucleotide repeated number 35 and abnormal of SCA1 gene compatible with Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia type 1. The patient was treated with vitamin E and supportive treatment. During 3 years follow up, the neurological signs was stable.

บทนำ

Autosomal Dominant cerebellar ataxia จัดอยู่ในกลุ่ม late-onset inherited ataxia ซึ่งเป็นโรคที่พบได้

น้อย และไม่ทราบความชุกที่แน่นอน การศึกษาจำกัดอยู่ในบางพื้นที่เท่านั้น และการวินิจฉัยทำได้ยาก ต้องอาศัยการตรวจทางพันธุกรรมด้วยเครื่องมือที่ทันสมัย

โดยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะ

โรคนี้มีความแตกต่างหลากหลายทั้ง genetic และ phenotypic features อาการหลักที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ คือ ataxia ซึ่งเป็นอาการของ cerebellum และอาการอื่นนอกกระบบประสาท แพทย์จึงต้องซักประวัติ และตรวจร่างกายอย่างละเอียดทั้งการตรวจทั่วไปและการตรวจระบบประสาท เพื่อวินิจฉัยแยกโรคที่มีอาการคล้ายกัน และเลือกส่งตรวจภาพถ่ายทางรังสีวินิจฉัย โดยแยกกลุ่มโรคหลอดเลือดสมอง และเนื้องอกของสมองเล็กออกไป จากนั้นเมื่อสงสัยว่าจะเป็นกลุ่มโรค inherited ataxia จึงส่งตรวจต่อทาง genetic study

อย่างไรก็ตามจนถึงปัจจุบันนี้ ยังไม่มีการรักษาเฉพาะ มีเพียงการรักษาตามอาการเป็นส่วนใหญ่

บทความนี้เสนอรายงานผู้ป่วย 1 รายและทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งให้ความรู้พื้นฐานทางพันธุศาสตร์ระบบประสาท เพื่อประโยชน์ในการศึกษาโรคกลุ่มนี้และพัฒนาการรักษาในอนาคต

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยใส่อายุ 19 ปี เป็นนักศึกษา ภูมิลำเนา อำเภอดำเนินสะดวก จังหวัดราชบุรี มารับการรักษาที่โรงพยาบาลราชบุรีด้วยเรื่องเดินเซ 3 เดือนและเป็นมากขึ้น

ประวัติการเจ็บป่วยปัจจุบัน

3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มสังเกตว่าเดินเซ ทรงตัวไม่อยู่ เป็นมากขึ้น แต่ยังพอเดินได้ แขนขาแข็งแรงดี ไม่ชา มองเห็นชัดเจน

3 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดศีรษะบริเวณท้ายทอย ปวดมึน ๆ ตลอด ไม่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน อาการเดินเซยังเป็นมากขึ้น

ประวัติอดีต

ปกติ

ประวัติครอบครัว

มีพี่น้อง 5 คน ไม่มีใครในครอบครัวเป็นอย่างผู้ป่วยและไม่มีญาติพี่น้องเป็นอย่างผู้ป่วย

ตรวจร่างกาย

V/S : BP 115/75 mmHg. Temp 37 °C. PR 77/min . RR 16/min.

GA : normal

Systemic Examination : normal

Neurological Examination :

Alert, speech normal, Gait : truncal ataxia

Cranial nerve : visual acuity and visual

field normal

EOM full, no nystagmus, Optic fundi : normal

Pupil 3mm diameter react to light both eyes

No facial palsy, normal facial sensation

Normal hearing and gag reflex .

Tongue in midline and no atrophy

Motor : tone normal, power grade v/v all

Deep tendon reflex 2+, Babinski sign negative

Normal sensation and no meningeal signs

All cerebellar signs positive both sides, truncal ataxia, and impaired tandem gait

Finger to nose test : impaired both

Heel to shin test : impaired both

Rapid alternating movement test : impaired both

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CT Brain : brainstem and cerebellar atrophy

Genetic study : Trinucleotide Repeated number 35

Abnormal of SCA1 gene

การดำเนินโรค

เมื่อให้การวินิจฉัยจากประวัติ, การตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัย และผลการตรวจทางพันธุกรรม ว่าผู้ป่วยเป็นโรค Autosomal Dominant Cerebellar ataxia ได้ให้การรักษามาตามอาการ ให้ยา Vitamin E (400 lu) 1 เม็ด เข้าเย็น ติดตามการรักษาระยะแรกทุก 2 สัปดาห์ อาการยังคงเดิม ต่อมาติดตามการรักษาทุก 1 เดือนอีก 2 ครั้ง

จากนั้นผู้ป่วยไม่ได้มาติดตามการรักษา จนกระทั่งอีก 3 ปี ต่อมา มาตรวจด้วยเรื่องปวดศีรษะ Tension headache โดยผู้ป่วยซื้อยา Vitamin E ทานเอง อาการทางระบบประสาทยังเหมือนเดิม

วิจารณ์

ในยุคโลกาภิวัตน์นั้นสิ่งใหม่ ๆ รวมทั้งความรู้ความก้าวหน้าทางวิทยาการมีการเปลี่ยนแปลงอยู่เสมอ แพทย์จำเป็นต้องศึกษาติดตามความก้าวหน้าเหล่านี้เพื่อให้ก้าวหน้าและนำมาปรับใช้กับการดูแลรักษาผู้ป่วยของตน

ยุคนี้ความรู้ทางชีวโมเลกุล (Molecular biology) และ พันธุศาสตร์ (Genetics) มีบทบาทสำคัญมากขึ้น โดยเฉพาะสาขาพันธุกรรมระบบประสาท (Neurogenetics) มีการพัฒนาไม่หยุดในระยหลายทศวรรษนี้ ทำให้เพิ่มพูนความรู้ความเข้าใจ ในสมมุติฐานของโรคอาจจะกล่าวได้ว่าโรคพันธุกรรมส่วนใหญ่ มักจะมีความผิดปกติ ของระบบประสาทร่วมด้วยเสมอ

กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการหลายระบบและไม่สามารถอธิบายได้โดยโรคใดโรคหนึ่งเพียงโรคเดียว ขอให้ระลึกถึงความผิดปกติทางพันธุกรรมด้วยดังเช่นในผู้ป่วยรายนี้

เพื่อประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยโรคพันธุกรรมระบบประสาท สามารถจำแนกความผิดปกติ ตามลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุศาสตร์ออกได้เป็น 3 กลุ่มดังนี้

1. Chromosome disorder เป็นความผิดปกติของโครโมโซมทั้งในด้านจำนวนและโครงสร้าง
2. Single gene disorder เป็นความผิดปกติซึ่ง

เป็นผลมาจากการกลายพันธุ์ของยีนส์ ในตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง

3. Multifactorial disorder เป็นความผิดปกติเนื่องมาจากหลายปัจจัยร่วมกันซึ่งอาจเป็นผลจาก

ความผิดปกติของยีนส์หลายยีนส์ร่วมกัน หรือปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับสิ่งแวดล้อมในกลุ่ม Single gene disorder ได้รับความสนใจอย่างมากซึ่งโรคในกลุ่มนี้สามารถจะแบ่งความผิดปกติของการถ่ายทอดเป็นแบบ autosome หรือแบบโครโมโซมเพศ และยังแบ่งเป็น การถ่ายทอดแบบยีนส์เด่น หรือยีนส์ด้อยอีกด้วย โดยอาศัยความแตกต่างของการแสดงออก

โครโมโซมในร่างกายจะประกอบด้วยส่วนที่มาจากพ่อ และส่วนที่มาจากแม่ ซึ่งการถ่ายทอดแบบยีนส์เด่น หมายถึงอาการของโรคจะแสดงออกใน heterozygote ผู้ซึ่งมียีนส์ผิดปกติเพียง 1 allele ที่ได้มาจากพ่อหรือแม่ อีกทั้งความรุนแรงของโรคจะไม่มีแตกต่างกัน ไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับยีนส์ที่ผิดปกติเพียง allele เดียว (heterozygote) หรือ 2 allele (homozygote)

ในการถ่ายทอดแบบยีนส์ด้อยอาการจะแสดงออกใน homozygote คือผู้ซึ่งได้รับยีนส์ที่ผิดปกติ 2 allele จากพ่อและแม่ ซึ่งตามทฤษฎีคนที่ได้รับยีนส์ที่ผิดปกติเพียง allele เดียว (heterozygote) ก็จะไม่แสดงอาการของโรค

Autosomal dominant disorder

ลักษณะการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant จะพบคนที่เป็โรคได้ในทุกระดับเครือญาติ (vertical transmission) โดยที่ผู้ชายมีโอกาสที่จะเป็นโรคนี้ได้เท่า ๆ กับผู้หญิง ซึ่งแตกต่างจากความผิดปกติในกลุ่ม X-linked โดยที่ผู้ชายเท่านั้นที่จะแสดงอาการของโรค อีกทั้งยังไม่พบการถ่ายทอดลักษณะที่ผิดปกติจากผู้ชายที่เป็นโรคไปยังลูกชาย

ในกลุ่ม autosomal dominant เด็กซึ่งเกิดจากพ่อหรือแม่ที่มียีนส์ที่ผิดปกติ จะมีโอกาสเป็นโรคถึงร้อยละ 50 โรคในกลุ่มนี้มักมีอาการของโรคไม่รุนแรง อาการเริ่มต้นมักเป็นในอายุก่อนช้ามาก และลักษณะอาการที่แสดง

ออกมามีความแตกต่างในแต่ละคน ยกตัวอย่างเช่น late onset cerebellar ataxia ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการในราวอายุ 30-70 ปี แต่โดยเฉลี่ยประมาณ 30 ปี อาการสำคัญคือ ผู้ป่วยจะมีอาการเดินเซ ซึ่งจะเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ และมักมีอาการทางระบบประสาทอื่นร่วมด้วยเช่น upper motor neurone sign, extrapyramidal symptom หรือมีความผิดปกติของเส้นประสาทตา จอประสาทตา ก้านสมอง และไขสันหลัง ซึ่งอาการของความผิดปกติจะมีความแตกต่างกันได้ในครอบครัวเดียวกัน หรือต่างครอบครัวเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม autosomal recessive cerebellar ataxia เช่น Friedreich's ataxia ซึ่งอาการของโรคมักเป็นรุนแรงกว่า และอาการเริ่มต้นเมื่ออายุน้อย

ในบางครั้งเราอาจพบว่า มีคนเพียงคนเดียวในครอบครัวที่เป็นโรคในกลุ่มนี้ ซึ่งอาจมีสาเหตุได้หลาย ๆ อย่างคือ ผู้ป่วยเป็น new mutation หรือ โรคบางโรคซึ่งพ่อแม่ของผู้ป่วยมียีนส์ที่ผิดปกติ แต่อาการแสดงออกของโรคน้อยมาก จนบางครั้งอาจตรวจแทบไม่พบ (incomplete penetrance) อีกกรณีที่เป็นไปได้คือ ผู้ปกครองของผู้ป่วยไม่ใช่พ่อหรือแม่ที่แท้จริง

Anticipation

เป็นปรากฏการณ์ซึ่งคนที่เป็นโรคในรุ่นต่อ ๆ มา มีอาการเป็นเร็วขึ้น ความรุนแรงมากขึ้นและตายเร็วขึ้น ซึ่งในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมาได้พบว่าปรากฏการณ์นี้มีความสัมพันธ์กับ "trinucleotide repeat" โดยที่จำนวน trinucleotide ที่เพิ่มขึ้นซ้ำ ๆ กัน จะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของโรค ขณะนี้พบโรคทางระบบประสาทอย่างน้อย 11 โรค ที่มีความผิดปกติแบบนี้ โดยแบ่งออกเป็น กลุ่มที่มี CAG repeat ที่ protein coding region สำหรับ polyglutamine tract ได้แก่ Kennedy X-linked spinobulbar atrophy, Huntington's disease (HD), spinocerebellar ataxia type1 (SCA1), spinocerebellar ataxia type2 (SCA2), Machado-Joseph disease (MJD/SCA3), dentatorubralpallidoluysian atrophy (DRPLA), spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) และ

adult onset cerebellar ataxia type II (ADCA II/SCA7) กลุ่มที่ 2 GAA repeat ที่บริเวณ intron ได้แก่ Friedreich's ataxia (FRDA) กลุ่มที่ 3 CGG repeat ที่ 5' untranslated region ตัวอย่าง โรคในกลุ่มนี้ คือ fragile x syndrome กลุ่มสุดท้ายคือ CTG repeat ที่ 3 'untranslated region' คือ โรค myotonic dystrophy (MD) ยังพบปรากฏการณ์ anticipation นี้ได้ในโรคทางจิตเวช และ neurodegenerative บางโรค เช่น bipolar disorder, schizophrenia, familial Parkinson's disease ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่าโรคเหล่านี้ อาจมีความผิดปกติจากการเพิ่มขึ้นซ้ำ ๆ กันของ trinucleotide

ผู้ป่วยรายนี้ เป็นผู้หญิงอายุน้อย มาด้วยอาการเดินเซเป็นมากขึ้นในระยะ 3 เดือนก่อนมาพบแพทย์ โดยที่ไม่มีอาการอ่อนแรงหรืออาการชา และไม่มีอาการของความดันในสมองสูง ตรวจร่างกายพบอาการแสดงของสมองเล็ก ซึ่งเป็นทั่ว ๆ ทั้ง 2 ซีก และแนวกลางของสมองเล็ก โดยลำดับแรกต้องแยกภาวะ structural disease of cerebellum เช่น cerebellar tumor ออกไปก่อนโดยการทำ CT Brain ในผู้ป่วยรายนี้ ทำ CT Brain ผลตรวจพบ brainstem และ cerebellar atrophy ไม่พบ mass ที่ cerebellum

คำถามต่อไปคือผู้ป่วยรายนี้เป็น Non-structural disease ของ cerebellum ได้หรือไม่ และเป็นโรคใด

คำตอบจะตกอยู่ในกลุ่ม Genetic ataxia¹

การวิเคราะห์โรคจำเป็นต้องรู้จักโรคในกลุ่มนี้ และวิเคราะห์แบบคาดการณ์ถึงโอกาสที่จะเป็นไปได้ และส่งเลือดไปตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม

ในรายนี้ได้ส่ง EDTA Blood 10 cc ไปยังห้องปฏิบัติการของอาจารย์นายแพทย์ธัญชัย สุระ ที่ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี เพื่อตรวจวิเคราะห์โรค ผลปรากฏว่าพบความผิดปกติของ SCA1 gene บน chromosome ทำให้เกิด Trinucleotide Repeated และมีอาการดังกล่าว

สำหรับกลไกการเกิดโรค Autosomal Dominant

Cerebellar Ataxia (ADCA) type 1 เนื่องจากมีความผิดปกติของยีน SCA1² ในตำแหน่ง 6p23 บนโครโมโซม (ดูตารางที่ 1) มี CAG repeated³ เกิดการเพิ่มปริมาณ polyglutamine มีผลทำให้สร้างโปรตีนที่ผิดปกติออกมาคือโปรตีน ataxin1^{4,5} โปรตีน ataxin1 สะสมในเซลล์ประสาททั้งใน cytoplasm และ nucleus ก่อให้เกิด neurodegeneration⁶ ในที่สุด จากการศึกษพบ intranuclear inclusion ใน cerebellar Purkinje cells และ brainstem แต่ไม่พบใน cerebral cortical neurons inclusion เหล่านี้รบกวนการทำงานของเซลล์โดยเปลี่ยนกระบวนการ transcription ของยีนแล้วนำไปสู่ apoptosis

Harding⁷ ได้ จัด classification โดยยึดอาการทางคลินิกและความผิดปกติทางพันธุกรรมเป็นสำคัญ ตามตารางที่ 2

ADCA type I ลักษณะเป็น progressive cerebellar ataxia และมีความสัมพันธ์กับระบบประสาทอื่นนอกเหนือจาก cerebellum เช่น ophthalmoplegia, optic atrophy, peripheral neuropathy pyramidal และ extrapyramidal signs. อาจมี dementia แต่ไม่ใช่ลักษณะเด่น

ADCA type II แตกต่างจาก ADCA type I โดยที่พบ pigmentary macular dystrophy

ADCA type III เป็น pure cerebellar syndrome และโดยทั่วไปเริ่มพบในอายุมากกว่า

การแบ่ง classification เช่นนี้ มีประโยชน์ทางคลินิกและช่วยในการประเมินทางพันธุกรรมโดยตรง

Autosomal Dominant cerebellar ataxia type I

ADCA type I พบบ่อยที่สุด onset ประมาณอายุ 15-65 ปี, ส่วนใหญ่อาการปรากฏในช่วงอายุ 30-40 ปี, อาการเริ่มด้วย progressive ataxia of gait ต่อมาจึงมีอาการที่แขน และ dysarthria

ช่วง 2-3 ปีแรก มีเพียง cerebellar syndrome แต่อาจพบ supranuclear ophthalmoplegia ร่วมด้วย ส่วน

nuclear และ internuclear eye movement ก็มีรายงาน นอกจากนี้ slow saccades ยังพบบ่อยในคนอินเดีย optic atrophy พบได้บ้าง แต่ vision loss พบน้อยมาก

อาจพบ Cognitive impairment, Extrapyramidal feature เช่น parkinsonism, chorea, และ dystonia อาจมี muscle wasting และ fasciculation ของใบหน้าและลิ้น deep tendon reflex มักปกติ แต่อาจลดลงเมื่อโรคดำเนินไป loss of proprioception และ vibration sense และ pyramidal weakness พบมากขึ้นตามระยะเวลาที่เป็นโรค cerebellar และ brain stem atrophy พบได้ในภาพถ่ายรังสีนอกจากนี้อาจพบ electrophysiological evidence of peripheral neuropathy ซึ่งไม่ปรากฏอาการทางคลินิก

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเดินไม่ได้ภายใน 20 ปี หลัง onset และช่วงอายุสั้นลงเนื่องจาก disability และ bulbar dysfunction ถ้า early onset มักบ่งบอกว่าการดำเนินโรคเร็ว

ความผิดปกติของยีน SCA แต่ละชนิด จะมีอาการทางคลินิกที่แตกต่างกันไปตามตารางที่ 3 ในกรณีของ SCA1⁸ คนไข้จะเริ่มปรากฏอาการในช่วงอายุ 4 ถึง 74 ปี แต่พบบ่อยที่ช่วงอายุประมาณ 40 ปี อาการจะประกอบด้วยอาการของสมองเล็กคือ ataxia of gait, stance, and limbs, dysarthria and oculomotor abnormalities like gaze-evoked nystagmus, saccadic smooth pursuit, impaired visual suppression of vestibulo-ocular reflex, and decreased optokinetic nystagmus ระยะต่อมาพบ slow saccades and ophthalmoparesis เนื่องจาก pontine involvement

พบ pyramidal signs (spasticity, hyperreflexia, and extensor plantar responses) ได้บ่อย และพบ amyotrophy and sensory loss ได้บ้าง ในระยะท้ายของโรคพบ Dysphagia, choreiform hyperkinesia, stridor, and vocal cord paralysis ส่วนภาวะ executive dysfunction พบได้บ่อยแต่น้อยรายที่จะกลายเป็น dementia

Table 1 Genetics of spinocerebellar ataxias (SCA)⁸

Disease name	Gene, gene-product	Locus	Comments
SCA1	SCA1, ataxin 1	6p23	
SCA2	SCA2, ataxin 2	12q24	
SCA3	MJD, ataxin 3	14q24.3-q31	Allelic to Machado-Joseph disease
SCA4	...	16q22.1	Families in the US, Japan, and Germany
SCA5	...	11p11-q11	Families in the US ("Lincoln family"), and Germany
SCA6	SCA6, CACNA1A	19p13	
SCA7	SCA7, ataxin 7	3p21.1-p12	
SCA8	SCA8	13q21	Caution in genetic testing
SCA9	Not assigned	...	
SCA10	SCA10, ataxin 10	22q13	All families of Mexican origin
SCA11	...	15q14-q21.3	One British family
SCA12	SCA12	5q31-q33	
SCA13	...	19q13.3-q13.4	One French family
SCA14	SCA14, PKCy	19q13.4-qter	
SCA15	...	3p24.2-pter	One Australian family
SCA16	...	8q22.1-q24.1	One Japanese family
SCA17	TBP, TATA-box binding protein	6q27	
SCA18	...	7q22-q32	One Irish-American family
SCA19	...	1q21-q21	One Dutch family, might be allelic with SCA22
SCA20	...	Reserved	
SCA21	...	7p21-15	One French family
SCA22	...	1p21-q23	One Chinese family, might be allelic with SCA19
SCA23	...	20p	One Dutch family
SCA24	...	Reserved	
SCA25	...	2p15-21	One French family
DRPLA	DRPLA, atrophin-1	12p13.31	

Table 2 Ataxic disorders of unknown etiology: correlation of clinical and genetic classifications of autosomal dominant cerebellar ataxias (onset usually after 20 years of age)⁷

Clinical classification	Locus	Normal repeat size	Disease repeat size
ADCA I : Ataxia with ophthalmoplegia, optic atrophy, dementia, or extrapyramidal features (including Machado- Joseph disease)	SCA1 (chr 6p)	6-38	39-80
	SCA2 (chr 12q)	16-30	36-52
	SCA3 (chr 14q)	14-40	60-85
	SCA4 (chr 16q)	Linkage only	N/A
ADCA II : Ataxia with pigmentary maculopathy with or without ophthalmoplegia or extrapyramidal features	SCA7	7-19	37-220 ^b
ADCA III : "pure" ataxia	SCA5 (chr 11p)	Linkage only	N/A
	SCA6 ^a (chr 19)	5-20	21-28
	SCA11 (chr 15q)	Linkage only	N/A
Periodic dominant ataxia	EA 1 (chr 12)	Potassium channel	Point mutations
	EA 2 ^a (chr 19)	Calcium channel	Point mutations

ADCA = autosomal dominant cerebellar ataxia ; chr = chromosome ; EA = episodic ataxia ; N/A = not available ;
SCA = spinocerebellar ataxia.

^aSCA6 can also be classified as ADCA I because occasional additional features are found. Also the CAG repeat is in the 3' region of the calcium channel responsible also for EA 2

^bIntermediate allele 28-35 has been reported ; these may expand in paternal transmission into the disease range.

แม้อาการจะแยกจาก SCA อื่นได้ยาก แต่การตรวจ motor evoked potential ค่อนข้างเฉพาะคือจะพบ slowed peripheral or central motor conduction times การตรวจทางรังสีวินิจฉัย โดยทำ MRI brain มี

ประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกโรคอื่นออกไป เช่น Multiple sclerosis, cerebrovascular disease หรือ malignancy แต่ MRI brain อาจจะปกติในช่วงปีแรก ๆ ของการดำเนินโรค สิ่งที่จะพบได้จาก ภาพ MRI มี 3 ลักษณะ คือ spinal

Table 3 Typical clinical findings of SCA subtypes⁸

Disease Name	Mean age at onset in years (range)	Characteristic signs	CT or MRI findings
SCA1	37 (4-74)	Ataxia, dysarthria, nystagmus, slow saccades, ophthalmopiegia, spasticity, PNP, executive dysfunction Increase in PMCT and CMCT	OPCA
SCA2	32 (1-65)	Ataxia, dysarthria, slow saccades, hyporeflexia, titubation, dementia, (rarely) parkinsonism	OPCA+spinal atrophy some cortical atrophy
SCA3	36 (5-70)	Ataxia, dysarthria, nystagmus, lid retraction, diplopia, faciolingual fasciculation, dystonia, parkinsonism, restless legs, temperature discrimination ; onset < 35 years with ataxia+spasticity, onset > 45 years with ataxia+PNP	OPCA (mild), 4th ventricle enlarged
SCA4	? (19-72)	Ataxia, dysarthria, sensory axonal neuropathy, pyramidal signs	CA
SCA5	30 (10-68)	"Pure" ataxia, dysarthria, normal life expectancy ; early onset, bulbar signs	CA
SCA6	52 (30-71)	"Pure" ataxia, dysarthria, nystagmus, normal life expectancy, (commonly) diplopia, (rare and mild) PNP, pyramidal signs.	CA
SCA7	35 (0-70)	Ataxia, dysarthria, visual loss owing to pigmentary retinopathy, slow saccades, pyramidal signs	OPCA
SCA8	40 (1-73)	Ataxia, dysarthria, nystagmus, tremor	CA
SCA10	36 (26-45)	Ataxia, dysarthria, nystagmus, epilepsy	CA
SCA11	25 (15-43)	"pure" ataxia, dysarthria, nystagmus, normal life expectancy, (rarely) hyperreflexia	CA
SCA12	35 (8-55)	Ataxia, nystagmus, tremor, bradykinesia, Hyperreflexia	CA+cerebral atrophy
SCA13	Childhood (L1-45)	Ataxia, dysarthria, nystagmus Hyperreflexia, mental+motor retardation, slow progression	OPCA

Table 3 Typical clinical findings of SCA subtypes⁸

Disease Name	Mean age at onset in years (range)	Characteristic signs	CT or MRI findings
SCA14	27 (12-42)	Ataxia (slow progression) $\pm$ head tremor or myoclonus (early onset)	CA (vermis)
SCA15	26 (10-15)	"Pure" ataxia, dysarthria, nystagmus, normal life expectancy ; some patients with hyperreflexia	CA (vermis)
SCA16	40 (20-66)	"Pure" ataxia, dysarthria, nystagmus, normal life expectancy ; some patients with head tremor	CA
SCA17	33 (6-48)	Ataxia, dysarthria, nystagmus with dementia, slow saccades or epilepsy, hyperreflexia, akinesia, dystonia, chorea, psychosis, mutism	CA, some : general atrophy
SCA18	15 (12-25)	Ataxia, dysarthria, nystagmus sensory-motor axonal neuropathy, Babinski sign	CA
SCA19	34 (11-45)	Mild ataxia, dysarthria, nystagmus, cognitive impairment, myoclonus, tremor, hyporeflexia, hyperreflexia	CA, some : general atrophy
SCA21	18 (7-30)	Ataxia, dysarthria, akinesia, rigidity, postural and rest tremor, hyporeflexia, cognitive impairment	CA
SCA22	? (10-46)	Ataxia, dysarthria, nystagmus, slow progression, hyporeflexia	CA
SCA25	? (1-39)	Ataxia, dysarthria, nystagmus, sensory neuropathy	CA
FGF14	34 (27-40)	Ataxia, dysarthria, nystagmus, tremor, psychiatric episodes	CA
DRPLA	30 (0-62)	Ataxia, onset < 20 years with myoclonus, epilepsy ; onset > 20 years with choreoathetosis, dementia, psychosis	OPCA, cerebral white-matter lesions

CA = cerebellar atrophy ; OPCA = olivopontocerebellar atrophy ; PMCT = peripheral motor conduction time ; CMCT = central motor conduction time ; PNP = peripheral neuropathy.

atrophy, olivopontocerebellar atrophy, และ cortical cerebellar atrophy

การตรวจ DNA Analysis ควรทำในรายที่สงสัยทั้งในผู้ป่วยและครอบครัว จนถึงวันนี้ ยังไม่มีการรักษาที่จะป้องกัน neuronal cell death หรือแม้กระทั่งชะลอการดำเนินโรค การรักษาส่วนใหญ่เป็นการรักษาตามอาการ แต่หากความรู้ทางพันธุศาสตร์เจริญก้าวหน้าขึ้น สามารถบอกถึงความผิดปกติของยีนตำแหน่งที่แน่ชัดและบอกได้ว่าจะเกิดความผิดปกติอย่างไร อาจทำให้มีการค้นพบยารักษาโรคได้

ขอยกตัวอย่างกรณีศึกษา SCA6 ที่มีสาเหตุจาก mutation บริเวณ alpha 1A subunit of the voltage-gated neuronal calcium channel ซึ่งทำให้เกิดโรค episodic ataxia type 2 และ familial hemiplegic migraine และเมื่อมีข้อมูลยืนยันสมมุติฐานที่ว่า SCA6 มีสาเหตุจาก impaired calcium flux into neurons และเพราะว่ายา acetazolamide มีประโยชน์ในโรค episodic ataxia 2 และ calcium channel blocker มีประสิทธิภาพในการป้องกันไมเกรน จึงได้มีการศึกษาทั้งสองตัวนี้ใน SCA 6 การศึกษา first open trial อ้างว่า acetazolamide 250-500 mg/d นาน 88 สัปดาห์ ทำให้ ataxia ดีขึ้น

ผู้ป่วยหญิงรายนี้ เริ่มปรากฏอาการตั้งแต่อายุน้อย และยังไม่พบอาการแสดงอื่นนอกสมองเล็ก น่าจะเป็นเพราะว่ามาปรึกษาแพทย์ตั้งแต่มีอาการได้ 3 เดือน ซึ่งถ้าตรวจติดตามต่อไปอาจพบอาการแสดงอื่นได้

ในครอบครัวของผู้ป่วย และญาติพี่น้องไม่มีใครเป็นโรคนี้เลย อาจแสดงว่าผู้ป่วยมี mutation ของยีนส์เพียงคนเดียว และแม้ว่า trinucleotide repeated จำนวนเพียง 35 ซึ่งในบทความต่างประเทศบอกว่ายังไม่เป็นโรคก็ตาม ก็เป็นเพียงตัวเลขประมาณการเท่านั้น เพราะยังไม่ได้มีการศึกษาในคนไทยหรือคนเอเชียในจำนวนคนไข้ที่มากพอ

ผู้ป่วยรายนี้ ได้รับการรักษาด้วย วิตามินอี เนื่องจากมีการศึกษาของ Gotoda⁹ และคณะ พบว่าชาวญี่ปุ่น

ที่เป็น adult onset ataxia มี point mutation ของ alpha tocopherol transfer protein¹⁰ และผู้ป่วยขาดวิตามินอี และเป็น spinocerebellar ataxia ดังนั้นจึงได้ให้วิตามินอี ที่รู้จักกันดีว่าเป็นสาร antioxidant ซึ่งอาจไปลด glutamate neurotoxicity สารวิตามินอี จะป้องกันการ oxidation ของสารที่จำเป็นต่าง ๆ ในเซลล์รวมทั้ง coenzyme Q10 ด้วย และยังป้องกันการผลิต peroxidation product จากการรบกวนที่ไม่อ้อมตัว ซึ่งจะสะสมในเซลล์และทำให้เกิดโรคตามมา

ผลการรักษาผู้ป่วยรายนี้ไม่ดีขึ้นเนื่องจากยังไม่มี การรักษาเฉพาะและผู้ป่วยไม่ได้ติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอ

สรุป

โรค autosomal dominant cerebellar ataxia เป็นโรคทางพันธุกรรมระบบประสาทที่พบน้อย การวินิจฉัยต้องอาศัยความรู้เรื่องพันธุศาสตร์และความเข้าใจการดำเนินโรค แล้ววินิจฉัยแยกจากโรคอื่นที่คล้ายกัน โดยภาพถ่ายทางรังสีและการตรวจทางพันธุกรรม บุคลากรทางการแพทย์ควรติดตามความก้าวหน้าของวิทยาการด้านนี้ ซึ่งพัฒนาอย่างรวดเร็ว เพื่อนำมาปรับใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ อาจารย์นายแพทย์ธัญชัย สุระภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ที่กรุณาให้คำแนะนำในการดูแลรักษาผู้ป่วยรายนี้ และให้คำแนะนำในการเขียนรายงานนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Alberto L. Rosa and Tetsuo Ashizawa, Genetic Ataxia. Neurologic Clinics 2002 ; 20 (3) : 727-57.
2. Zoghbi HY, Jodice C, Sandkuijl LA, et al. The gene for autosomal dominant spino-cerebellar ataxia (SCA1)

maps telomeric to the HLA-complex and is closely linked to the D6S89 locus in three large kindreds. *Am J Hum Genet* 1991 ; 49 : 23-30.

3. Orr HT, Chung MY, Banfi S, et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993 ; 4 : 221-26.

4. Rosenberg RN. Spinocerebellar Ataxias and Ataxins (Editorial) *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1351-53.

5. Rosenberg. R.N. DNA-Triplet Repeats and Neurologic Disease (Editorial) *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1222-24.

6. Martin JB. Molecular Basis of the Neurodegenerative Disorders. *N Eng J Med* 1999 ; 340 : 1970-80.

7. Nicholas W. Wood and Anita E. Harding. Cerebellar and spinocerebellar Disorders. In : Walter G. Bradley,

Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden, editors. *Neurology in Clinical Practice*. 3rd ed. Butterworth-Heinemann ; 2000 : 1931-51.

8. Ludger Schols, Peter Bauer, Thorsten Schmidt, Thorsten Schulte, and Olaf Riess. Autosomal dominant cerebellar ataxias : clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 291-304.

9. Gotoda T, Arita M, Arai H, et al. Adult-onset spinocerebellar dysfunction caused by a mutation in the gene for the tocopherol-transfer protein. *N Eng J Med* 1995 ; 333 : 1313-18.

10. Ouahchi K, Arita M, Kayden H, et al Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the tocopherol transfer protein. *Nat Genet* 1995 ; 9 : 141-45.