

Clinicopathological conference

29 พฤษภาคม 2557

อายุรแพทย์ อ. พญ. อรุณา ชุตินทร

รังสีแพทย์ อ. พญ. เนตรศิริ ดำรงพิสุทธิกุล

Diagnostician to be announced

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 58 ปี เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย ศาสนาพุทธ อาชีพลูกจ้างกรมสรรพากร ทำงานประกอบเป็น
จบการศึกษาระดับ ปวส. ภูมิลำเนาและที่อยู่ปัจจุบัน กรุงเทพมหานคร
ประวัติได้จากญาติ และเวชระเบียน เชื้อถือได้ รับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นครั้งที่ 3

Chief complaint: เห็นอ้อย 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล

Present illness:

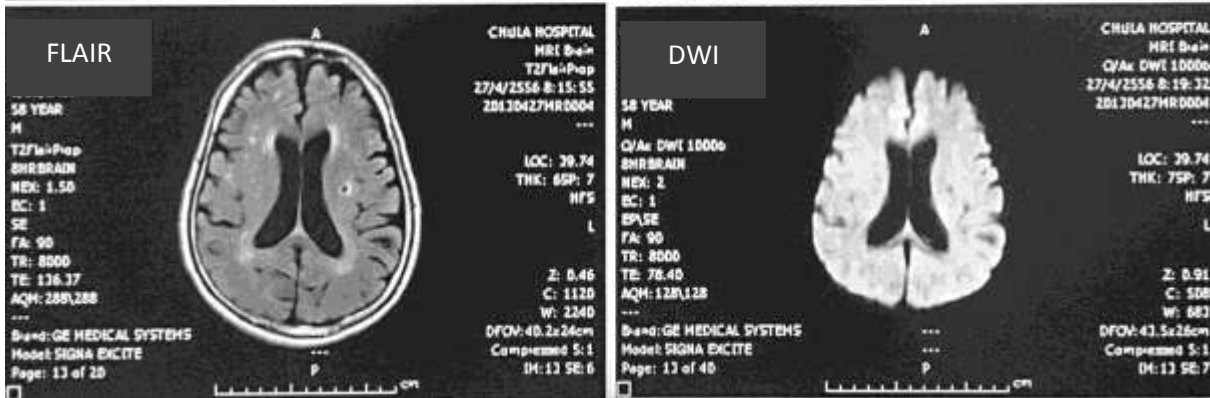
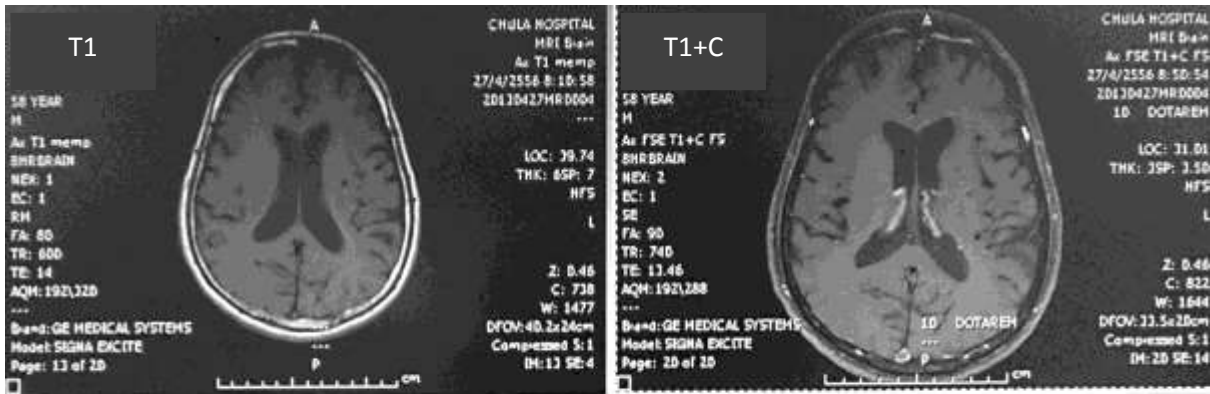
12 mo PTA ขณะขับรถ เห็นภาพซ้อนในแนวราบ ขับรถต่อไปไม่ได้ จึงให้ญาติช่วยขับรถต่อไป จากนั้นมีตามองเห็นภาพซ้อนในแนวราบตลอด ปิดตาทีละข้างภาพซ้อนหายไป จากนั้นจึงไม่ได้ไปทำงาน เนื่องจากมีภาพซ้อนตลอดไม่ได้สังเกตว่ามองไปทางใดแล้วภาพซ้อนเป็นมากขึ้น ไม่มีหนังตาคง พุดชัดปกติ กลืนได้ ไม่ลำบาก ไม่มีเวียนศีรษะบ้านหมุน ไปพบแพทย์ที่คลินิกและโรงพยาบาลเอกชน ได้รับการวินิจฉัยว่ามีสายตาคิดปกติได้ตัดแว่นหลายอัน อาการไม่ดีขึ้นตามองเห็นภาพซ้อนตลอด เป็นทั้งเวลามองตรง และกลอกตาซ้ายขวา จึงมารักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

10 mo PTA ผู้ป่วยยังคงมีตามองเห็นภาพซ้อนตลอดเวลา ไม่มีหนังตาคง พุดไม่ชัด เหมือนลิ้นแข็งๆ ไม่มีเสียงแหบ ดื่มน้ำแล้วไหลออกมุมปาก 2 ข้าง ต้องใช้หลอดดูด ไม่ลำบาก เคี้ยวอาหารได้ กลืนอาหารได้ แต่กลืนลำบาก เป็นนาน 1-2 สัปดาห์ จึงพุดได้ปกติ ไม่มีลิ้นแข็ง พุดได้ชัดเป็นปกติอยู่นาน ประมาณ 3 สัปดาห์ ยังมีอาการตาเห็นภาพซ้อน

PE:

- Fully conscious, well co-operative, nasal voice
- VA Rt 20/40+3 corrected with pinhole 20/30, Lt 20/20-3
- Pupil 2 mm RTBE, Full EOM, no ptosis, enhanced ptosis positive
- no facial weakness, fatigability +/- (by upward gaze and keep arm stretched)
- CN IX & X gag reflex positive
- Motor power gr V all, DTR 2+ all
- Cerebellar sign: normal

1st MRI brain



- Generalized mild brain atrophy with multiple small area of subcortical and deep white matter change (hyperintense foci on T2W and FLAIR images without restriction on DWI) in bilateral frontoparietal lobes, possibly area of ischemic change and/or demyelination due to small vessel disease in aging.

- Patchy area of white matter change in frontal lobe, likely area of ischemic change with old lacunar infarct in central portion of this area.

- Pressure effect on proximal part of exiting zone of left CN III due to tortuosity of adjacent proximal part of left PCA.

CT chest

No definite mass in thymic based region, a 2.0*1.4 cm hypodense lesion in right lobe of thyroid gland.

Laboratory investigations

- Hb 12 g/dL, Hct 37%, WBC 9820 cell/mm³ (N 69%, L 17%), platelet 405,000 cell/mm³
- Lumbar puncture OP 11 mmHg, CP 8 mmHg, WBC 1 cell/mm³, RBC 0 cell/mm³, glucose 74.5/125 mg/dL, protein 24.2 mg/dL,
- Electrophysiology study: not done in this admission
- AchR Ab 18.225 nmol/l (< 0.45)
- Laryngoscopy: normal nasopharynx, swollen true vocal cord and arytenoid, normal movement of vocal cord

รับไว้เป็นผู้ป่วยใน 3 วัน ไม่ได้ใส่ท่อช่วยหายใจ ได้รับการวินิจฉัยเป็น generalized myasthenia gravis with impending crisis, MG score 6 (spontaneous double vision (3), forced vital capacity 72% (1), right hand grip 34 sec (1), swallowing Minimal Coughing (1)) ได้รับการรักษาด้วย pyridostigmine 1*4 po pc, prednisolone(5) 4*1 po pc หลังจากได้รับการรักษาอาการต่างๆเดิม

9 mo PTA มีอาการลิ้นแข็งอีกครั้ง ยังมีตามองเห็นภาพซ้อน อาการไม่ดีขึ้น ไม่มีหนังตาตก ไม่มีกล้ามเนื้อลำบาก ไม่สำคัญ ไม่มีเสียงแหบ เดินได้ปกติ ไม่มีแขนขาอ่อนแรง เริ่มมีพูดไม่ชัด อาการลิ้นแข็งเป็นอยู่นาน 2สัปดาห์ จากนั้นจึงหายได้เอง ร่วมกับมีอาการเดินเซทรงตัวไม่ได้ เวลาลูกรู้สึกว่าหัวจะทิ่ม มาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอกตามนัด

Cerebellar sign: +/- gait ataxia, impaired tandem gait, normal FTN, no dysdiadokokinesia, Romberg's sign negative

Work up เพิ่มเติม

- Autoimmune antibody (serum): all negative by indirect immunofluorescence test (NMDA, AMPA1, AMPA2, CASPR-2, LGI-1, GABA)
- Paraneoplastic antibody (serum and CSF): all negative by indirect immunofluorescence test (ANNA-1, ANNA-2, PCA-1, PCA-2, Anti-Tr, Anti-MAG, Anti-myelin, Anti-GAD, Anti-CV2, Anti-GFAP, Anti-synaptophysin, AGNA/Ant-SOX1)

8 mo PTA ยังคงมีตามองเห็นภาพซ้อน มีเสียงแหบ พยายามไอแต่ไอไม่ออก มีพูดไม่ชัด ลิ้นแข็งๆเหมือนเดิม มีพูดติดๆขัดๆ คล้ายติดอ่าง เดินผิดปกติมากขึ้น เริ่มเดินผิดปกติ ก้าวเท้าชอยสั้นๆ ศีรษะโน้มตัวมาข้างหน้า ไม่มีเซไปซ้ายขวา ยังเดินได้เอง ไม่อ่อนแรง ไม่ต้องใช้ไม้เท้า เริ่มนอนกลางวันมากขึ้น มีละเมอพูดคนเดียวเวลาอนหลับ ละเมอเกี่ยวกับเรื่องงานประกอบปั้นที่ตนเองเคยทำ มีทำท่าประกอบปั้น จัดของเวลาละเมอ เวลาปลุกผู้ป่วย ถามตอบพูดคุ้ยรู้เรื่อง ช่วยเหลือตนเองได้ แขนขามีแรงปกติ ยังคงมีตามองเห็นภาพซ้อน มีมือสั่นเวลาหยิบช้อน เขียนหนังสือ เวลานั่งเฉยๆไม่สั่น หลังจากนั้นเริ่มก้าวขาไม่ออก ต้องใช้ไม้เท้าช่วยเดิน ยังช่วยเหลือตนเองได้ มีอาการเหนื่อยมากขึ้น เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นครั้งที่ 2 นอนโรงพยาบาลนาน 15 วัน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น acute bronchitis

ระหว่าง admit ได้ประเมินเรื่อง neurological deficit ซ้ำ

- A middle-aged Thai male, fully conscious, well co-operative, oriented to time, place, person, agitated
- Cranial nerves: pupil 3mm BRTL, limited upward gaze, horizontal diplopia, no nystagmus, no facial palsy, normal gag reflex, tongue and uvular midline, spastic and ataxic dysarthria, hoarseness of voice
- Motor: mild rigidity both sides bradykinesia, motor power gr V all, Babinski's-plantar flexion, Clonus-negative, Deep tendon reflex 2+ all
- Sensory: intact pinprick sensation, intact proprioception
- Cerebellar sign: dysmetria both sides, no dysdiadochokinesia, truncal ataxia, ataxic gait and shuffling gait, scanning speech
- No stiffness of neck
- Frontal releasing signs (grasping, palmo-mental, sucking, rooting, snouting reflexes): all were negative

Electrodiagnosis

Sensory NCS

Nerve / Sites	Rec. Site	Onset Lat ms	Pk Amp µV	Distance cm	Velocity m/s
R ULNAR - Digit V					
1. Wrist	V	2.80	37.3	14	50.0
R SURAL - Lat Malleolus					
1. Calf	Lat Malleolus	2.75	29.1	14	50.9

Motor NCS

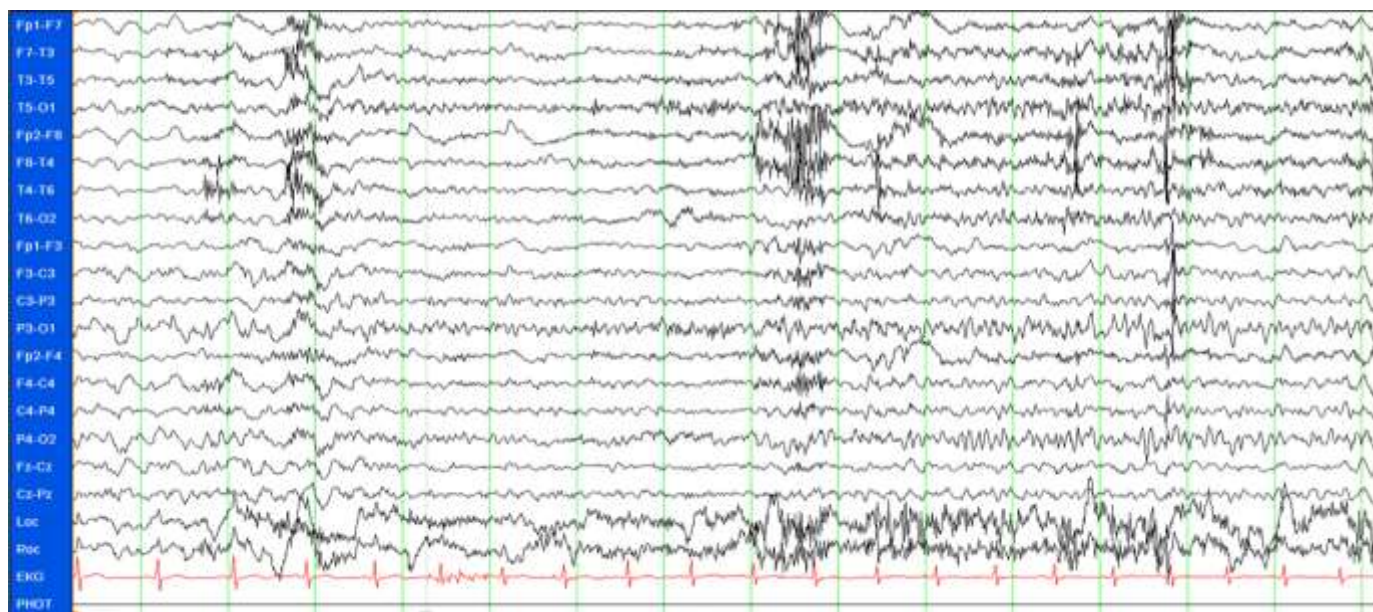
Nerve / Sites	Rec. Site	Onset Lat ms	Amp. mV	Velocity m/s	Distance cm
R ULNAR - ADM					
1. Wrist	ADM	3.00	11.7		7
2. B.Elbow		7.15	10.8	55.4	23
3. A.Elbow		8.85	10.0	58.8	10
4. Axilla		11.25	10.1	58.3	14
R COMM PERONEAL - EDB					
1. Ankle	EDB	4.35	5.2		8
2. Fib Head		10.70	4.9	51.2	32.5
3. Knee		12.40	4.8	58.8	10

Repetitive stimulation

Muscle / Train	Ampl. mV	d. Ampl1 %	d. Ampl2 %	Area mVms	d. Area1 %	d. Area2 %	Rate pps	Time
R ABD DIG MIN (UL)								
Baseline	11.7	0.5	1.3	36.3	-6.7	-8.3	3	0:00:00
Facilitation	11.6	0.2	-3.2	44.7	-3.1	-10.5	3	0:01:16
@0:30	12.4	0.2	-2.2	49.5	-8.4	-11.5	3	0:02:31
R ORB OCULI								
Baseline	2.1	-2.3	-4.5	8.0	-9.6	-7.7	3	0:00:00
Facilitation	2.3	-3.4	4.9	8.6	7.3	9.2	3	0:01:34
@0:30	2.9	9.7	7.4	10.8	0.6	5.9	3	0:04:55
R TRAPEZIUS (U)								
Baseline	9.6	-4.9	-6.7	68.4	-10.8	-14.1	3	0:00:00
Facilitation	9.3	-0.4	9.9	71.5	-7.7	-9.3	3	0:01:29
@0:30								
@1:00	9.7	-2.3	-8.7	76.8	-6.1	-16.2	3	0:02:58

1. Sensory nerve conduction studies of right ulnar and right sural nerves were normal.
2. Motor nerve conduction studies of right ulnar and right common peroneal nerves were normal.
3. Low rate repetitive nerve stimulation test of right facial-orbicularis oculi, right accessory-upper trapezius and right ulnar ADm nerve muscle pairs were normal

Impression: No electrodiagnostic evidence of NMJ disorders

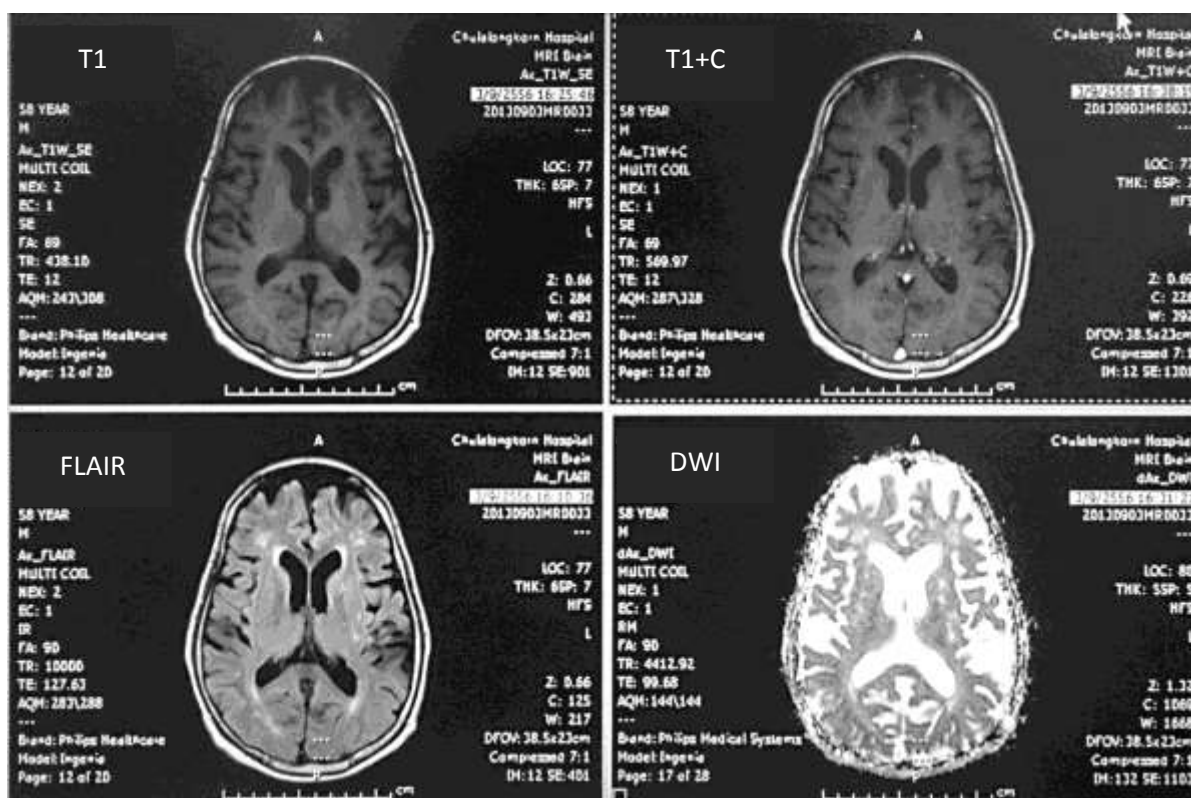
1st EEG

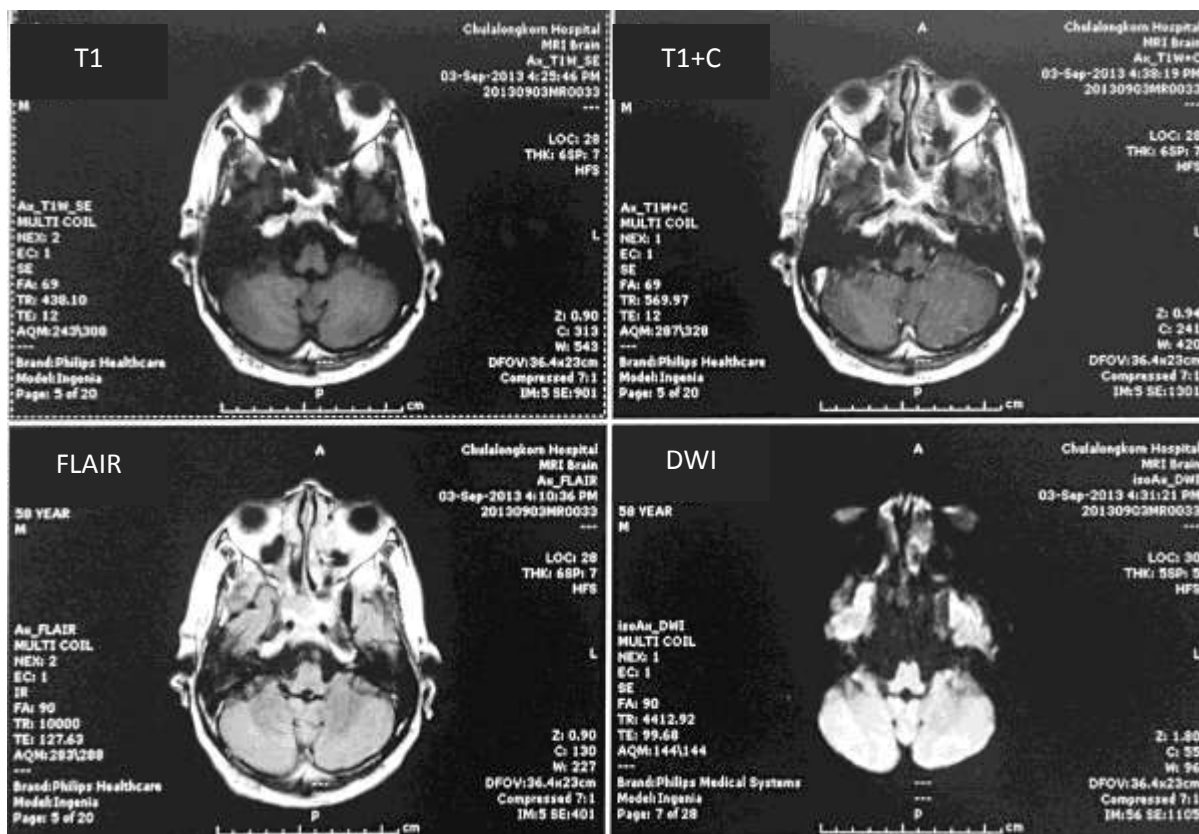
STATE	Activity	Freq(Hz)	Amplitude	Location	Description	Amount
Wake	Alpha	10 Hz	Medium (20 - 50 µV)	Posterior	Reactive,Well sustained,Symmetric	50 %
	Beta	18-20	Medium (20 - 50 µV)	Anterior	Reactive,Well sustained,Symmetric	50 %
Sleep	Stage I (drowsiness) : attenuated posterior alpha rhythm , intermittent 5-7 Hz slow activity , POSTs					50 %
Photic Stimulation	Photic driving response,Symmetric					
Hyperventilation	Not Performed					
Other findings	Of note, there were frequent arousal with normal arousal EEG pattern observed.					
EEG CONCLUSIONS						
EEG Classification	Normal / Abnormal :	Normal				
	State of consciousness :	Awake & drowsy				
	Additional electrodes:	Anterior temporal (FT9FT10)				
Summary of Pertinent findings and Abnormalities	- Neither seizure nor epileptiform discharges were seen.					
	- Of note, frequent arousal was observed.					

Lumbar puncture:

- OP 12 CP 9.8 WBC 1 cell/mm³ (mono 100%), glucose/blood sugar 95/164 mg/dL, protein 23 mg/dL
- Cytology negative for malignancy

2nd MRI brain





- A recent tiny acute to subacute infarct foci in subcortical white matter of right temporo-occipital lobe
- A microbleeding in grey-white matter interface of left temporal lobe
- Unchange of two small old infarct foci in left corona radiata and right-sided pons
- No significant change of multiple old ischemic lesions in bilateral cerebral hemispheric white matter
- No demonstrable abnormality of cerebellum

Laboratory investigation

- Anti TG 0.98 IU/ml (<4.11)
- Anti TPO 0.2 IU/ml (< 5.61)
- Lactate 1.8 mmol/l(0.5-2.2)
- Mitochondrial genetic negative mutation(ND1 (NADH dehydrogenase subunit 1), ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5, ND6, COI (Cytochrome C oxidase subunit 1), COII, COIII, ATPase6, ATPase8, CytB (Cytochrome b synthase))
- Repeat lab autoimmune and paraneoplastic antibody
 - Autoimmune antibody (serum): all negative by indirect immunofluorescence test (NMDA, AMPA1, AMPA2, CASPR-2, LGI-1, GABA)

- Paraneoplastic antibody (serum and CSF): all negative by indirect immunofluorescence test (ANNA-1, ANNA-2, PCA-1, PCA-2, Anti-Tr, Anti-MAG, Anti-myelin, Anti-GAD, Anti-CV2, Anti-GFAP, Anti-synaptophysin, AGNA/Ant-SOX1)

- ETKA 61.1 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{l}$ (35-90)
- TPPE 8.9% (0-15)
- B12 571 pg/ml (250-950)

ขณะนั้นคิดถึง Paraneoplastic rhombencephalitis ได้รับการรักษาโดย intravenous immunoglobulin 120 g in 5 days (2 g/kg) หลังจากได้ intravenous immunoglobulin อาการไม่ดีขึ้น

Work up for occult malignancy

- β -HCG < 5 mU/ml, AFP 1.8 IU/ml, PSA 3.96ng/ml
- EGD and colonoscopy: normal
- U/S whole abdomen A 2.1*1.9 cm simple cyst at upper pole of right kidney and 0.9 cm cyst at mid pole of left kidney, otherwise unremarkable

5 mo PTA อาการแย่ลง เดินเองไม่ได้ต้องให้คนมาพยุง ไม่มีอ่อนแรง ยังมีเห็นภาพซ้อน ละม่อมมากขึ้น เป็น Acting out dream จำฝันได้ ปลุกตื่นได้ง่าย นอนกรนมากขึ้น ยังเห็นภาพซ้อน กินได้ไม่ลำบาก ร้องตลอดสลับเกร็งทั้งตัว เป็นครั้งละประมาณ 2-3 นาที PE: limited upward gaze, vestibulo-ocular reflex positive, bradykinesia Rt > Lt, mild rigidity Rt > Lt, cerebellar sign: impair FTN, dysdiadokokinesia Rt > Lt, frontal lobe sign positive ที่ OPD Start Madopar (Levodopa/Benserazide) เพื่อช่วยเรื่องเดิน หลังจากนั้นพอเดินได้เองโดยใช้ walker

Polysomnography

- Moderate obstructive sleep apnea, No periodic limb movement was noted during sleep and wake fullness
- Abnormal sleep architecture with decrease slow wave and REM(0%) sleep distribution, poor sleep efficiency and sleep fragmentation is likely due to respiratory event and first night effect
- There was no evidence of REM sleep disorder (REM0%)

Consult ENT for laryngoscope R/O vocal cord dystonia

- Normal true vocal cord movement no vocal cord dystonia

2nd EEG

STATE	Activity	Freq(Hz)	Amplitude	Location	Description	Amount
Wake	Alpha	8-9	Medium (20 - 50 μ V)	Posterior	Reactive, Well sustained, Symmetric	80 %
	Beta	16-18	Low (< 20 μ V)	Anterior	Reactive, Poorly sustained, Symmetric	20 %
Sleep	Stage I (drowsiness) : attenuated posterior alpha rhythm , intermittent 5-7 Hz slow activity , POSTs					20 %
Abnormalities	Continuous slow waves (CSW), medium-amplitude polymorphic delta activity noted over the right cerebral hemisphere, maximally over the right frontotemporal region.					
	Periodic abnormalities, waxing and waning quansiperiodic sharp-and-slow wave complexes with complex duration of 400-500 ms and inter-complex interval of 800-1200 ms over the right frontal region, maximally at F4>Fp2>FB., Occasional					
Photic Stimulation	No photic driving response					
Hyperventilation	No elicited slowing or provoked additional abnormalities					
EEG CONCLUSIONS						
EEG Classification	Normal / Abnormal :		Abnormal III			
	State of consciousness :		Awake & drowsy			
	Additional electrodes:		Anterior temporal (F19FT10)			
Summary of Pertinent findings and Abnormalities	1.) Waxing and waning lateralized periodic discharges (LPDs) principally over the right frontal region.					
	2.) Continuous polymorphic delta slowing noted over the right cerebral hemisphere, maximally over the right frontotemporal regions.					
- No seizure was seen.						
- The captured episodes of random limbs movements had no ictal-EEG correlate.						

Laboratory investigation

- Prion gene mutation test : no disease associated mutation (PRNP gene)
- Autoimmune antibody (serum): all negative by indirect immunofluorescence test (NMDA, AMPA1, AMPA2, CASPR-2, LGI-1, GABA)
- Paraneoplastic antibody (serum and CSF): all negative by indirect immunofluorescence test (ANNA-1, ANNA-2, PCA-1, PCA-2, Anti-Tr, Anti-MAG, Anti-myelin, Anti-GAD, Anti-CV2, Anti-GFAP, Anti-synaptophysin, AGNA/Ant-SOX1)
- Anti-Neuronal IgG (serum): negative by immunoblot assay

- NMO IgG (serum): negative by indirect immunofluorescence

2 mo PTA ผู้ป่วยไม่เดิน พุดน้อยลง ช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ ไม่ค่อยขยับตัว ยังมีร่องสลับเกร็ง มีอาการเกร็งกระตุก หันหน้าไปทางซ้าย ตามองซ้าย แขนขาซ้ายกระตุกเป็นจังหวะเป็นนาน 1 นาที เป็น 1 ครั้ง ญาติไม่ได้สังเกตอาการหลังกระตุก กัดฟันมากขึ้น ขณะนั้น R/O focal seizure จึง start valproic acid (200) 1*2 PO q 12 h

3 days PTA ถ่ายเป็น เลือดสดเต็มผ้าอ้อม หลังจากนั้น ถ่ายปกติได้ ไม่มีอาเจียนเป็นเลือด

1 days PTA หายใจเหนื่อยมากขึ้น ชีพจรลง ยังมีถ่ายเป็นเลือด อยู่จึงพามาโรงพยาบาลจุฬา ระหว่างที่รอตรวจที่ห้องฉุกเฉินมีชัก 1 ครั้ง เกร็งกระตุกทั้งตัว ตามองไปทางขวา

PE: limited upward and down ward gaze VOR +, Right facial weakness UMN, retrocollis, no tremor, myoclonus positive แพทย์จึงรับรักษาตัวไว้ในโรงพยาบาล

Past History

- Hypertension 5 yr PTA check up ที่โรงพยาบาลภูมิพล ตอนนี้ไม่ได้รับประทานยาแล้ว
- ปฏิเสธประวัติแพ้ยา อาหาร
- ปฏิเสธประวัติการใช้ยาต้ม ยาหม้อ ยาลูกกลอน สารเสพติด

Current Medications

- valproic acid (200) 1*2 po pc
- domperidone (10) 1*3 po ac
- Madopar (200/50) 3/4*3 po pc
- baclofen (10) ½*3 po pc

Social History

- social drinking เล็กมานานาน 5 ปี
- เคยเดินทางไปทำงานที่ประเทศลาวและพม่า เมื่อ 20 ปีก่อน

Family History

- ปฏิเสธ เบาหวาน ความดัน โรคทางระบบประสาท โรคมะเร็ง โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคหลอดเลือดสมอง ในครอบครัว
- พี่สาว อายุ 62 ปี น้องสาว อายุ 56 ปี แข็งแรงดี บุตรชาย อายุ 36 ปี แข็งแรงดี

Physical examination

A middle-aged Asian male, looked chronically ill, postictal period

Vital signs: BT 37.2 °C RR 22/min BP (supine) 119/91 mmHg PR 90 /min regular

HEENT: no pale conjunctivae, anicteric sclera; thyroid not enlarged, no cervical lymphadenopathy

RS: equal chest expansion, tympanic on percussion, vesicular breath sound, no adventitious sounds

CVS: neck vein not engorged, PMI at 5th ICS, MCL, no heaves, no thrills, normal S1, S2 no murmurs

Abdomen: active bowel sound, soft not tender, liver and spleen not palpable

PR and proctoscopy: internal hemorrhoid, no active bleeding

Extremities: no pitting edema

Neurological examination:

- Spontaneous eye opening, not obey command (E4M4V2)
- Cranial nerves
 - CN II: Pupil 2.0 mm RTLBE, , RAPD-negative, no ptosis
 - Eye ground: pink fundus, macular dull reflex, no hemorrhage
 - CN III/IV/VI: EOM can't be evaluate, vesibulo-ocular reflex positive
 - CN V: Facial sensation can't be evaluated, decreased corneal reflex on the right
 - CN VII: Right facial weakness (decreased right nasolabial fold)
 - CN VIII: no nystagmus
 - CN IX, X: normal gag reflex, uvula in midline
 - CN XI, XII: can't be evaluated
- Motor: No fasciculation, rigidity positive, myoclonus positive
- Motor power: Rt side at least grade III, Lt at least grade I
- BBK plantar flexion both, clonus positive both
- Reflex: Lt side 1+, Rt 2+
- Sensory: can't be evaluated
- Meningeal irritation signs: no stiff neck, negative Kernig's sign
- Cerebellar signs: Can't be evaluated

Laboratory investigations

- Hb 10.9 g/dl, Hct 33.1%, MCV 78.6 fl, RDW 16.3% WBC 15,580/ μ l (N 71.2%, L 16.1% M 8.3% Eo 0.25%), Platelet 204,000/ μ l, PT 15.1 /11.3, INR 1.30, PTT 24.2/28.9
- UA: sp.gr.1.015 pH 5.5, protein negative, glucose negative, blood trace, RBC 0-1/HPF WBC 3-5/HPF squamous cell 0-1/HPF
- BUN/Cr: 19/1 mg/dL

- Electrolytes: Na 142 mmol/L, K 4.7 mmol/L, Cl 106 mmol/L, HCO₃ 21 mmol/L, Ca 8.3 mg/dL, Phosphate 3.3 mg/dL, Mg 0.8
- TP 6.0 g/dL, Alb 4.1 g/dL, Glo 2.9 g/dL, TB/DB 0.62/0.27 mg/dL, SGOT/SGPT 29/11 U/L, ALP 64 U/L
- ABG (On O₂ mask with bag 6LPM): pH 7.483, pO₂ 163.8 mmHg, pCO₂ 35.5 mmHg, HCO₃ 26.8 mmol/L, BE 3.9 mmol/L, O₂ sat 99%
- Anti-HIV negative, HBsAg negative anti-HBs negative, anti-HBc positive anti-HCV negative

Chest X-ray



1. What are the diagnostic investigations leading to final diagnosis?
2. What is the most likely diagnosis?