บทฟื้นฟูวิชาการ

นิวรัลเครสกับการนำไปประยุกต์ด้านเนื้อเยื่อต้นกำเนิดของเนื้องอกบางชนิดของระบบประสาท

สำรวย ช่วงโชติ*

Shuangshoti S. Neural Crest and Its Application to the Cellular Origin of Some Neoplasms of the Nervous System. Chula Med J 1983 Sep ; 27 (5) : 381-387

The neural crest is formed by intermingling of cells of the neuroectoderm (neuroepithelium) and mesenchyme along the edge of the neural folds. Thus it is ectomesenchymal in nature and can therefere yield dervatives into both neuroectodermal (neuroepithelial) and mesenchymal lines. This basic knowledge about the origin and capability in differentiation of the neural crest helps to understand the tissue of origin of some neurogenic tumors of diversified cellular components within the line of mesenchyme and neuroepithelium. Such neoplasms of the neural crest origin may be composed of the neuroectodermal, mesenchymal, or mixed neuroectodermal and mesenchymal derivatives. Moreover, diverse differentiation of the neuroectoderm of the neural tube and of the ectomesenchyme of the neural crest may create these tumors of mixed cellular elements. Nevertheless, these mixed neoplasms should not be named teratomas since they do not possess cellular constituents of all three embryonic germ layers.

* ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เป็นที่กล่าวขวัญกันทั่วไปว่าวิชาแพทย์พื้นฐานทางพรีคลินิคนั้นแห้งแล้ง นำไปใช้ประโยชน์ได้น้อยแต่ก็มีความจำเป็นสำหรับผู้ที่ต้องการเป็นแพทย์จะต้องเรียน เมื่อเรียนแล้วถ้าสามารถนำไปประยุกต์ได้ก็เป็นเรื่องน่าสนุก ช่วยให้มองเห็นประโยชน์ตามสมควร ดังเรื่องของนิวรัลเครส (neural crest) ที่จะบรรยายต่อไปนี้

กำเนิดของนิวรัลเครส นิวรัลเครสเป็นส่วนของระบบประสาทที่มีกำเนิดมาจากการรวมตัวของเอคโตเดอร์ม (ectoderm) กับเมเซนคัยม์ (mesenchyme) เราทราบจากคัพภวิทยาแล้วว่าระบบประสาทนั้นเกิดมาจากเอคโตเดอร์ม โดยเริ่มต้นด้วยการเป็นนิวรัลเพลท (neural plate) ต่อมาขอบของนิวรัลเพลทจะยกตัวขึ้นกลายเป็นนิวรัลโฟลด์ (neural folds) ในระยะเริ่มแรกซึ่งขอบนี้จะยังคงติดกับเมเซนคัยม์ที่อยู่รอบ ๆ เป็นผลให้เซลล์ของนิวรัลโฟลด์กับของเมเซนคัยม์ปะปนกัน ณ ส่วนนี้ เซลล์ของนิวรัลโฟลด์ก็คือนิวโรอีพิธีเลียม (neuroepithelium) นั่นเอง ส่วนของเซลล์ทั้งสองชนิดที่ปนกันนี้ทอดเป็นแนวยาวสองทางไปตามขอบของนิวรัลโฟลด์ ซึ่งก็คือนิวรัลเครสนั่นเอง ดังนั้น นิวรัลเครสจึงเป็นเนื้อเยื่อรวมระหว่างเอคโตเดอร์มกับเมเซนคัยม์ (ectomesenchyme) ต่อมาขอบของนิวรัลโฟลด์จะโค้งเข้ามาประสานกันในที่สุด ทำให้นิวรัลเพลทเปลี่ยนสภาพไปเป็นนิวรัลทิวบ์ (neural tube) มีรูตรงกลาง (neural cannal) แล้วนิวรัลทิวบ์นี้จะแยกขาดออกจากเอคโตเดอร์มแม่ถึงตอนนี้นิวรัลเครสทั้งสองข้างของนิวรัลโฟลด์แต่เดิมก็จะมารวมตัวกันเป็นนิวรัลเครสอันเดียว ทอดอยู่ข้างหลังและข้าง ๆ (dorsolateral position) ต่อนิวรัลทิวบ์ และอยู่ใต้ต่อเอคโตเดอร์มแม่ นั่นก็คือคั่นอยู่ระหว่างเอคโตเดอร์มแม่กับนิวรัลทิวบ์นั่นเอง มักนิยมแบ่งนิวรัลเครสออกตามขวางเป็นสามส่วน คือ ส่วนทางหัว (cranial crest) ส่วนคอ (cervical crest) และส่วนลำตัว (trunk crest) [1-7]

อนุพันธ์ของนิวรัลเครส [4-7] โดยเหตุที่นิวรัลเครสเกิดจากการรวมตัวของนิวโรอีพิธีเลียมของนิวรัลโฟลด์ซึ่งเป็นเอคโตเดอร์มกับเมเซนคัยม์ที่อยู่โดยรอบ จึงสามารถแตกตัวให้อนุพันธ์ (derivatives) ได้ทั้งในแนวของเอคโตเดอร์มและของเมเซนคัยม์ อนุพันธ์ของนิวรัลเครสจะเคลื่อนตัว (migrate) ไปอยู่ ณ ที่ต่าง ๆ ทั่วร่างกาย อนุพันธ์เหล่านี้ได้แก่

1. เซลล์สี (pigment cells) อันได้แก่ เมลาโนซัยท์ (melanocyte) และเมลาโนฟอร์ (melanophore) ซึ่งจะพบมากตามผิวหนังและเยื่อหุ้มสมอง

2. เซลล์ของระบบประสาท

2.1 นิวรัลเครสส่วนหัวจะให้นิวโรน (neurons or ganglion cells) แก่ปมของประสาทสมองคู่ที่ 5 (trigeminal ganglia) คู่ที่ 7 (ganglia of facial nerve roots) คู่ที่ 8 (vestibular และ spiral ganglia of vestibulocochlear nerve) คู่ที่ 9 (ganglia of glossopharyngeal nerve roots) และคู่ที่ 10 (jugular ganglia of vagal nerve roots) และประสาทพาราซิมพาเธติค (ciliary, otic, sphenopalatine, submandibular และ intrinsic ganglia ของอวัยวะภายในบางอย่าง)

2.2 นิวรัลเครสส่วนคอและลำตัวจะให้ปมประสาทที่ออกจากไขสันหลัง (spinal root ganglia) บางส่วนของปมของรากประสาทสมองคู่ที่ 10 (vagal root ganglia) ระบบประสาทซิมพาเธติคอันได้แก่ ปมประสาทที่คอ (cervical ganglia) ปมที่อยู่ข้างหน้าและข้าง ๆ ของกระดูกสันหลัง (prevertebral and paravertebral ganglia) และชั้นในของต่อมหมวกไต (adrenal medulla) ซึ่งเป็นโครมัฟฟีนพาราแกงกลิโอนิคทิสชิว (chromaffin paraganglionic tissue) ระบบประสาทพาราซิมพาเธติค เช่น ตาข่ายประสาทในช่องเชิงกราน (pelvic plexus) ปมในผนังลำไส้ (enteric ganglia) และในอวัยวะภายในอื่น ๆ กับทั้งให้เซลล์ที่ทำหน้าที่พยุงเซลล์อื่นบางชนิด เช่น ให้โอลิโกเดนโดรเกลีย (oligodendroglia) บางส่วนไมโครเกลีย (microglia) เซลล์ปลอกประสาท (neurilemmal cells or Schwann's cells) และเยื่อหุ้มสมองบางส่วน

3. ให้กระดูกและเยื่อเกี่ยวพัน (skeletal and connective tissues) โดยนิวรัลเครสส่วนหัวจะให้กระดูกและกระดูกอ่อนที่ประกอบเป็นกะโหลก โอดอนโตบลาส (odontoblast) เยื่อเกี่ยวพันใต้ผิวหนัง (subcutaneous connective tissue) และเยื่อหุ้มสมองชั้นกลางและใน (leptomeninx) ส่วนเยื่อหุ้มสมองชั้นนอก (dura mater) นั้นได้จากเมเซนคัยม์ที่อยู่ล้อมรอบนิวรัลทิวบ์

เค้าโครงของอนุพันธ์ของนิวรัลเครสที่ให้ไว้ข้างต้นนั้นเป็นไปตามแบบที่บรรยายโดยบางท่าน[2,4-6] แต่ถ้าจะแปลกไปจากนี้บ้างก็น่าจะเป็นไปได้ เช่น อนุพันธ์ของพาราแกงกลิโอนิคทิสชิวควรรวมพวกนอนโครมาฟีนพาราแกงกลิโอนิคทิสชิว (nonchromaffin paraganglionic tissue) ด้วย อนุพันธ์ของเมเซนคัยม์น่าจะรวมไปถึงพวกกล้ามเนื้อต่าง ๆ ไขกระดูก (bone marrow) รวมทั้งเซลล์ต่างๆ ในระบบเรติคูโลเอนโดธีเลียม (reticuloendothelial system) ด้วย และอนุพันธ์ของเอคโตเดอร์มก็น่าจะรวมถึงเกลียลเซลล์ (glial

cells) อื่น ๆ เช่น แอสโตรซัยม์ (astrocyte) และอีเพนดัยมา (ependyma) ด้วย แบบเดียวกับของนิวรัลทิวบ์

ความสัมพันธ์ระหว่างนิวรัลเครสกับเนื้อเยื่อกำเนิดของเนื้องอกบางชนิดของระบบประสาท จากความรู้ที่พบว่านิวรัลเครสสามารถให้อนุพันธ์ได้ทั้งในแนวเอคโตเดอร์มและเมเซนคัยม์ ทำให้สามารถอธิบายเนื้อเยื่อกำเนิดของเนื้องอกบางชนิดของระบบประสาทที่ประกอบด้วยเซลล์ปนกันหลายชนิด โดยเมื่อคิดย้อนหลังไปแล้ว ถ้าเห็นว่าเซลล์เหล่านั้นตกอยู่ในกลุ่มเอคโตเดอร์มหรือกลุ่มเมเซนคัยม์หรือทั้งสองกลุ่มรวมกัน ก็พออนุมานได้ว่าเนื้องอกนั้นน่าจะมีเซลล์ต้นกำเนิด (cellular origin) มาจากนิวรัลเครส จะขอยกตัวอย่างที่ผู้เขียนเคยพบหรืออ่านจากรายงานมาให้ดู ดังต่อไปนี้

สำรวย ช่วงโชติ และ วสันต์ จงเจตน์[8] ได้รายงานเด็กชายไทยอายุ 8 ปี มีก้อนเนื้องอกภายในเส้นประสาทอัลนาร์ (ulnar nerve) ขวา ผ่าตัดเอาออกมาได้ยาว 15 ซม. มีเส้นผ่าศูนย์กลางระหว่าง 1–2 ซม. ก้อนนี้แยกจากกล้ามเนื้อใกล้เคียงได้โดยง่าย และประกอบด้วยเซลล์ปลอกประสาท (sheath cells) และเซลล์กล้ามเนื้อลาย ซึ่งร้ายทั้งสองชนิด ได้วินิจฉัยว่าก้อนนั้นเป็นมะเร็งเมเซนคัยโมมา (malignant mesenchymoma or combined sarcoma of nerve sheath and rhabdomyosarcoma) ของประสาทอัลนาร์ และเชื่อว่าเกิดจากเอคโตเมเซนคัยม์ของนิวรัลเครสแตกตัวไปเป็นมะเร็งผสมดังกล่าว โดยแตกตัวไปในแนวของเมเซนคัยม์เป็นสำคัญ จึงได้มะเร็งของเซลล์ปลอกประสาทและของกล้ามเนื้อลายปนกัน

Bolen และ Thorning[9] ได้รายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 22 ปี มีเนื้องอกที่รากประสาทเซครัมที่ 1 ของลัมโบเซครัลเพลกซัส (S 1 nerve root of lumbosacral plexus) ข้างขวา ได้ผ่าตัดออกและพบว่าประกอบด้วยทูเมอร์เซลล์ตัวกลม ๆ เล็ก ๆ มากมาย เรียงตัวกันแบบ Homer Wright's rosettes ตามลักษณะของนิวโรบลาสโตมา (neuroblastoma) กับทั้งมีนิวโรนที่แก่ตัวปนอยู่ด้วย ผู้รายงานได้วินิจฉัยเนื้องอกรายนี้ว่าเป็นนิวโรอีพิเธลิโอมาของระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral neuroepithelioma) เป็นไปได้ว่าเนื้องอกในรายนี้เกิดจากเอคโตเมเซนคัยม์ของนิวรัลเครสที่แตกตัวไปทางแนวนิวโรเอคโตเดอร์ม (นิวโรอีพิธีเลียม) จึงให้ผลออกมาเป็นนิวโรอีพิเธลิโอมา

Karcioglu และคณะ[10] ได้รายงานเด็กหญิงอายุ 6 ปี มีก้อนเนื้องอกที่หน้าด้านขวา ได้ผ่าตัดออก พบว่าประกอบด้วย ชวานโนมา

(Schwannoma) เอมบรัยโอนัลแรบโดมัยโอซาร์โคมา (embryonal rhabdomyosarcoma) เมลาโนซัยท์ที่ไม่ร้าย และแกงกลิโอนิวโรมา (ganglioneuroma) ที่มีทั้งนิวโรนที่เจริญเต็มที่แล้วและยังอ่อนอยู่ปนกัน ผู้รายงานได้ให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยรายนี้เป็นมะเร็งเอคโตเมเซนคัยโมมา (ectomesenchymoma) ของนิวรัลเครส Naka และคณะ[11] ก็ได้รายงานเด็กหญิงอายุ 2 ปี มีก้อนเนื้องอกที่ข้างหลังเปอริโตเนียม เด็กตาย 6 เดือนต่อมา ภายในก้อนประกอบด้วยแรบโดมัยโอซาร์โคมา (rhabdomyosarcoma) ไลโปซาร์โคมา (liposarcoma) เมเซนคัยโมมาที่แยกประเภทไม่ได้ (undifferentiated mesenchymoma) อยู่ปนกับหย่อมกระดูกอ่อน และแกงกลิโอนิวโรบลาสโตมา (ganglioneuroblastoma) ส่วนที่เป็นนิวโรบลาสโตมายังได้แพร่กระจายไปสู่ต่อมน้ำเหลืองที่ขั้วปอด ผู้รายงานได้วินิจฉัยเนื้องอกรายนี้ว่าเป็น "Ganglioneurolastoma associated with malignant mesenchymoma" สำรวย ช่วงโชติ และอำนวย คัจฉวารี[12] ก็ได้รายงานชายไทยอายุ 20 ปี มีก้อนเนื้องอกที่ข้างฟาริงซ์ซ้าย ภายในก้อนประกอบด้วยซาร์โคมาของเซลล์ปลอกประสาท (nerve sheath sarcoma) เมนิงจิโอมาที่เกิดกระดูก (meningioma with osseous component) แรบโดมัยโอซาร์โคมาและแกงกลิโอนิวโรมา มะเร็งได้กลับเป็นใหม่ภายใน 3 เดือนหลังผ่าตัด ได้ให้การวินิจฉัยว่าเป็น "เนื้องอกร้ายผสมระหว่างเนื้อเยื่อเมเซนคัยม์และเนื้อเยื่อประสาท (malignant neoplasm of mixed mesenchymal and neuroepithelial origin) หรือเอคโตเมเซนคัยโมมาร้าย (malignant ectomesenchymoma)" ไม่ว่าจะเรียกชื่อเนื้องอกทั้งสามรายนี้[10-12] แตกต่างกันอย่างไรก็ตาม เนื้องอกแต่ละรายก็ประกอบด้วยอนุพันธ์ของทั้งเมเซนคัยม์และของเอคโตเดอร์ม (ectomesenchymal tissue) เหมือน ๆ กันซึ่งบ่งว่ามีเนื้อเยื่อกำเนิดมาจากนิวรัลเครสเหมือน ๆ กัน

แม้แต่เนื้องอกของระบบประสาทส่วนกลางเอง นิวรัลเครสก็อาจมีส่วนร่วมสร้างขึ้นมาด้วย ที่พบบ่อยก็เช่นเนื้องอกของปลอกประสาท (neurilemmoma) และเมนิงจิโอมา ต่างก็เป็นเนื้องอกที่ถือกำเนิดมาจากนิวรัลเครส ที่พบยากก็เช่นแรบโดมัยโอซาร์โคมาปฐมภูมิของสมอง[13,14] เป็นต้น ล้วนเกิดมาจากเอคโตเมเซนคัยม์ของนิวรัลเครสทั้งนั้น ยิ่งกว่านั้นทั้งนิวรัลเครสและนิวรัลทิวบ์อาจร่วมกันให้กำเนิดเนื้องอกขึ้นมาก็ได้ ได้เคยพบเนื้องอกของเซเรเบลลาร์เวอร์มิสในเด็กชายอายุ 2 ปี ครึ่งประกอบด้วยแรบโดมัยโอซาร์โคมาและเมดัลโลบลาสโตมา (medulloblastoma) ปนกัน

ในส่วนที่เป็นเมดัลโลบลาสโตมายังแตกตัวออกเป็นแอสโตรซัยโตมา (astrocytoma) อีเพนดัยโมมา (ependymoma) โอลิโกเดนโดรไกลโอมา (oligodendroglioma) แกงกลิโอนิวโรบลาสโตมา (ganglioneuroblastoma) และไกลโอบลาสโตมามัลติฟอร์เม (glioblastoma multiforme) ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นไปได้ว่าเมเซนคัยม์ของนิวรัลเครสได้แตกตัวให้เป็นแรบโดมัยโอซาร์โคมา ส่วนเอคโตเดอร์มของนิวรัลเครส และ/หรือนิวรัลทิวบ์ได้แตกตัวออกเป็นเมดัลโลบลาสโตมา ซึ่งเป็นพริมิติฟนิวโรอิพิธีเลียลทูเมอร์ (primitive neuroepithelial tumor) ที่ยังคงแตกตัวต่อไปได้อีกเป็นแอสโตรซัยท์โตมา อีเพนดัยโมมา โอลิโกเดนโดรกลัยโอมา แกงกลิโอนิวโรบลาสโตมา และกลัยโอบลาสโตมามัลติฟอร์เม เกิดเป็นเมดัลโลมัยโอบลาสโตมา (medullomyoblastoma) ขึ้นมา (S–25–3830)[15] เนื้องอกของเซลล์ผสมหลาย ๆ ชนิดเช่นนี้มิควรจัดเป็นเทอราโตมา (teratoma) เพราะมีองค์ประกอบของเนื้อเยื่อไม่ครบทั้งสามชั้น (ectodrem, entoderm และ mesoderm) ของเอมบรัยโอ

สรุปผล นิวรัลเครสนั้นปรากฏตัวขึ้นมาในเอมบรัยโอด้วยการรวมตัวของเซลล์ของนิวโรเอคโตเดอร์ม (นิวโรอิพิธีเลียม) และของเมเซนคัยม์ตรงตามบริเวณของนิวรัลโฟลด์ ดังนั้นนิวรัลเครสจึงมีคุณสมบัติของทั้งนิวโรเอคโตเดอร์มและของเมเซนคัยม์ (เอคโตเมเซนไคม์) อยู่ในตัว จึงสามารถแตกตัวให้อนุพันธ์ได้ทั้งในแนวนิวโรเอคโตเดอร์มและแนวเมเซนคัยม์ จากความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับกำเนิดของนิวรัลเครสเช่นนี้ ช่วยให้เข้าใจเรื่องเนื้อเยื่อต้นกำเนิดของเนื้องอกบางชนิดของระบบประสาทที่ประกอบด้วยเซลล์ปนกันหลายชนิดได้ ทั้งในแนวของนิวโรเอคโตเดอร์มและของเมเซนคัยม์ กล่าวคือเนื้องอกที่มีเซลล์ต้นกำเนิดมาจากนิวรัลเครส อาจประกอบด้วยเซลล์ในแนวนิวโรเอคโตเดอร์มล้วนๆ หรือของเมเซนคัยม์ล้วน ๆ หรือทั้งสองแนวปนกันก็ได้ ยิ่งกว่านั้นเนื้องอกก้อนหนึ่ง ๆ อาจประกอบด้วยเซลล์ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของนิวรัลเครสปนกับของนิวรัลทิวบ์ก็ยังได้ ซึ่งทำให้มองดูปนกันซับซ้อนยิ่งขึ้น แต่ถ้าอาศัยหลักพื้นฐานแห่งการกำเนิดของนิวรัลเครสและของนิวรัลทิวบ์มาใช้อธิบาย ก็จะเข้าใจเรื่องสลับซับซ้อนได้ไม่ยากนัก เพราะล้วนเป็นเรื่องที่เกี่ยวกับการแตกตัวให้อนุพันธ์ออกมาปนกันเท่านั้นเอง อย่างไรก็ตามถึงแม้เนื้องอกเหล่านี้จะมีเซลล์ปนกันหลายชนิดก็ไม่ควรถือเป็นเทอราโตมา เพราะมีอนุพันธ์จากเนื้อเยื่อทั้งสามชั้นของเอมบรัยโอไม่ครบ

อ้างอิง

1. Horstadius SO. Neural Crest : Its Properties and Derivatives in the Light of Experimental Research. London : Oxford University Press, 1950, 1-111.
2. Romanes GJ, ed. Cunningham's Textbook of Anatomy. 11 ed. London : Oxford University Press. 1972, 51, 563, 591, 774.
3. Crelin ES. Development of the Nervous System : A Logical Approach to Neuroanatomy. In : CIBA Clinical Symposia, Vol 26, No 2, Summit : CIBA Pharmaceatical 1974, 2-32.
4. Jordan HE, Kindred JE. Textbook of Embryology. 5 ed New York : D. Appleton-Century 1948, 370-371.
5. Johnston MC. A radioautographic study of the migration and fate of cranial neural crest cells in the chick embryo. Anat Rec 1966 Oct; 156(1) : 143-156.
6. Weston JA : The Migration and Differentiation of Neural Crest Cells. In : Abercrombie M, Brachet J, King TJ eds : Advances in Morphogenesis. Vol 8, New York : Academic Press, 1970, 41-144.
7. Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW Human Embryology. 4 ed Baltimore : Williams & Wilkins, 1972, 445-446.
8. Shuangshoti S, Chongchet V. Malignant mesenchymoma of ulnar nerve : combined sarcoma of nerve sheath and rhabdomyosarcoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1979 Jun; 42(6) 424-428.
9. Bolen JW, Thorning D. Peripheral neuroepithelioma : a light and electron microscopic study. Cancer 1980 Dec; 46(11) : 2456-2462.
10. Karcioglu Z, Someren A, Mathes S. Ectomesenchymoma : a malignant tumor of migratory neural crest (ectomesenchyme) remnants showing ganglionic, Schwannian, melanocytic and rhabdomyocytic differentiation. Cancer 1977 Jun ; 39(6) : 2486-2496.
11. Naka A, Matsumoto S, Shirai T, Itoh T. Ganglioneuroblastoma associated with malignant mesenchymoma. Cancer 1975 Sep; 36(3) ; 1050-1056.
12. Shuangshoti S, Chutchavaree A. Parapharyngeal neoplasm of mixed mesenchymal and neuroepithelial origin. Arch Otolaryngol 1980 Jun; 106(6) : 361-364.
13. Shuangshoti S, Piyaratn P, Viriyapanich PL. Primary rhabdomyosarcoma of cerebellum : necropsy report. Cancer 1968 Aug; 22(2) : 367-371.
14. Shuangshoti S, Phonprasert C. Primary intracranial rhabdomyosarcoma producing proptosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976 Jun; 39(6) : 531-535.
15. Shuangshoti S, O'Charoen S. Cerebellar neoplasm of mixed mesenchymal and neuroepithelial Origin : case report. J Neurosurg 1983 Aug : 59 (2) : 337-343.

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 24 ธันวาคม 2525