

Undiagnosed Peripheral Neuropathy: The Silent Threat and How to Get It Under Control

April 21, 2021



Moderator & Speaker:

Prof. Chaicharn Deerochanawong, M.D.

Consultant Endocrinologist, Rajavithi Hospital



Speaker:

Asst. Prof. Charunghai Dejthevaporn, M.D.

Consultant Neurologist, Ramathibodi Hospital

Clinical approach to peripheral neuropathy

Asst. Prof. Charunghai Dejthevaporn, M.D.

เริ่มด้วยซักประวัติและตรวจร่างกายทางด้าน motor, sensory และ autonomic ทาง motor function ได้แก่ การตรวจ power และ tone ดูว่ามี muscle atrophy หรือไม่ ตรวจ deep tendon reflexes ทาง sensory ตรวจ pin prick, light touch, proprioceptive sense (vibration, joint position) ทาง autonomic ส่วนใหญ่ดูว่ามี postural hypotension หรือไม่ อาการชาเป็นอาการที่พบได้บ่อย ผู้ป่วยอาจหมายถึงหลายอย่างซึ่งแตกต่างกัน เช่น อาจหมายถึงความผิดปกติของ sensory pathway ทั้ง hypo และ hyperfunction เช่น เข็มแทงไม่เจ็บ ชา ปวดแสบปวดร้อน บางครั้งผู้ป่วยหมายถึงอาการที่ไม่ใช่ sensory เช่น เพลีย fatigue, ไม่มีแรง weakness บางครั้งก็หมายถึงอาการด้าน psychogenic อาการและอาการแสดงของ peripheral neuropathy มี 3 แบบ คือ 1. Motor 2. Sensory 3. Autonomic อาการทาง motor ได้แก่ ตะคริว (cramp), fasciculation, myokymia พบใน paraneoplastic syndrome หรือโรค autoimmune กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือ atrophy อาการทาง sensory ถ้าเป็น large fiber ซึ่งมี myelin หุ้มจะมีการเสีย light touch และ vibration ผู้ป่วยมีอาการชาและเดินเซแบบ sensory ataxia อาการชาอื่น ๆ มักเกิดจากเสียที่ non-myelinated small fiber อาจมี burning, shooting sensation ปวดแสบปวดร้อนหรือคล้ายมีเข็มแทงแบบ pin & needle อาจเรียกว่า paresthesia การตรวจ large fiber sensory function ใช้ tuning fork 128 Hz เพื่อตรวจ vibration การตรวจ nerve conduction study

(NCS) มีประโยชน์สำหรับ large fiber เท่านั้น ส่วน quantitative sensory testing (QST) ใช้ตรวจทาง sensory ได้ทั้งหมด บางคนมีแต่อาการทาง autonomic เช่น เหงื่อมากหรือน้อยลง, orthostatic hypotension ใจสั่น ไม่มีแรง มีอาการเวียนหัว หน้ามืด ทาง GI มีท้องเสียหรือท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง อาจมีอาการทางกระเพาะปัสสาวะ impotence บางครั้งตรวจพบว่ามี pupils ผิดปกติ เช่น Adie's pupil, Horner's syndrome

การ approach ภาวะ peripheral neuropathy จะไม่มุ่งไปที่สาเหตุ เช่น hereditary, acquired หรือ idiopathic แต่จะมุ่งไปที่ treatable disease จึงแบ่งภาวะนี้เป็น 3 อย่าง คือ 1. Focal neuropathy 2. Multifocal neuropathy 3. Polyneuropathy โดย focal neuropathy ความผิดปกติที่ประสาทเส้นเดียว เช่น median nerve, ulnar nerve เกิดเป็น syndrome ต่าง ๆ ส่วน multifocal neuropathy เกิดกับเส้นประสาทมากกว่าหนึ่งเส้น ส่วน polyneuropathy พบความผิดปกติที่ 4 extremities แพทย์ส่วนใหญ่คิดว่า polyneuropathy เป็นภาวะเดียวกับ peripheral neuropathy ซึ่งมีส่วนถูก เพราะภาวะนี้พบได้มากที่สุดที่ peripheral neuropathy

Focal neuropathy ที่พบบ่อย ได้แก่ Carpal tunnel syndrome ผู้ป่วยมาด้วยอาการชาที่มือบริเวณนิ้วหัวแม่มือ นิ้วชี้ นิ้วกลาง และนิ้วนาง มี atrophy ของกล้ามเนื้อ abductor pollicis บางรายมีอาการชาทุกนิ้วก็ได้ อาจเป็น ๆ หาย ๆ เป็น focal neuropathy ที่พบมากที่สุดของ upper limb และพบในหญิงมากกว่าชาย mononeuropathy ที่พบมากเป็นอันดับสองของ upper limb คือ cubital tunnel syndrome เกิดจากการกดทับ ulnar nerve บริเวณ

ข้อศอก พบในชายมากกว่าหญิง ตรวจพบกล้ามเนื้อ first interosseous และบริเวณ hypothenar ลิบ ผู้ป่วยมีลักษณะ claw finger (ulnar claw hand) มีอาการชาที่นิ้วก้อยและนิ้วนาง บางคนตรวจพบ Froment sign คือ ผู้ป่วยไม่สามารถใช้นิ้วหัวแม่มือร่วมกับนิ้วชี้ในการหนีบกระดาษ เนื่องจากกล้ามเนื้อ adductor pollicis muscle บางคนมาด้วยอาการ wrist drop และมี atrophy ของ brachioradialis muscle แต่ triceps muscle มักปกติ เกิดจาก lesion ของ radial nerve บริเวณ spiral groove of humerus บางคนเรียก Saturday night palsy อาจเกิดจากกระดูกหักหรือมีการกดทับบริเวณนี้ก็ได้ บางคนมีแต่อาการทาง sensory คือ ชา 3 นิ้วครึ่งตั้งแต่นิ้วหัวแม่มือ เรียกว่า Cheiralgia paresthetica เป็นความผิดปกติของ superficial radial sensory nerve สาเหตุมักพบในผู้ที่ใส่ wrist band ที่รัดแน่น แต่ต้องแยกจาก leprosy ด้วย โดยการคลำหาเส้นประสาทบริเวณนี้ ถ้าเป็น leprosy อาจพบเส้นประสาทโต mononeuropathy ของ lower limb ได้แก่ lesion ของ deep peroneal nerve ซึ่งแยกจาก common peroneal nerve บริเวณใต้เข่า ทำหน้าที่เลี้ยง tibialis anterior muscle ผู้ป่วยจะมีการลิบของกล้ามเนื้อนี้และมาด้วยอาการ foot drop

ถ้าเสียนเส้นประสาทหลาย ๆ เส้น เรียกว่า multifocal neuropathy ชื่อเดิมคือ mononeuropathy multiplex หรือ multiple mononeuropathy เช่น มีลักษณะของ ulnar nerve, radial nerve และ peroneal nerve lesion ในคนเดียวกัน สาเหตุแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ axonal และ demyelinating defects สาเหตุจาก axonal defect พบได้บ่อยกว่า ได้แก่ 1. Vasculitis เสียได้หลายตำแหน่ง 2. Infection เช่น leprosy, HIV 3. Inflammation เช่น diabetic radiculoplexus neuropathy, sarcoidosis 4. Infiltrative lesion เช่น lymphoma, metastatic cancer, neurofibromatosis, amyloidosis สาเหตุจาก demyelinating lesion พบได้น้อยกว่า อาจเป็นโรคทาง immune หรือ genetics แต่ที่พบบ่อยในกลุ่มนี้คือจากโรคเบาหวาน, hypothyroidism ที่มี entrapment หลาย ๆ แห่ง

Polyneuropathy เป็นส่วนใหญ่ของ peripheral neuropathy ลักษณะคือ involve ทั้ง 4 limbs มักเสียทาง distal part มากกว่า proximal และเสียที่ขามากกว่าแขน สาเหตุแบ่งเป็น 2 อย่าง คือ เสียที่ axon และ demyelination (รูปที่ 1)


ถ้าพยาธิสภาพเกิดจาก axonal failure ผู้ป่วยจะมีอาการแบบ length dependent pattern เสียที่ส่วนปลายก่อนและค่อย ๆ ลามขึ้นมา เช่น จากปลายเท้าค่อย ๆ ลามขึ้นมาถึงเข่า ลักษณะขาแบบ glove and stocking ผู้ป่วยจะมีกล้ามเนื้ออ่อนแรงและลิบ ส่วนอีกสาเหตุหนึ่งคือ demyelinating process กลุ่มนี้มักเกิดจาก immune process ลักษณะเด่นที่ upper limb และมักเป็น proximal involvement มากกว่า distal มี weakness แต่ไม่มี muscle wasting เช่น Guillain-Barre's syndrome (GBS) กลุ่มนี้จะเสีย large sensory fiber มากกว่า small fiber จึงมีการเสีย proprioceptive sense ที่เด่นกว่า เช่น มี ataxia, vibration sense เสียมากกว่า pain & temperature ผู้ป่วยอาจบ่นชา แต่ตรวจ pin prick sensation ปกติ ถ้าแยกไม่ได้ทางคลินิกอาจต้องตรวจ nerve conduction study (NCS) และ EMG จะช่วยบอกว่าเป็น axonal หรือ demyelinating process

การสังเกต onset ของอาการสามารถบ่งถึงสาเหตุของ polyneuropathy ได้ ถ้าเป็น acute จะเกิดในเวลา < 4 สัปดาห์ ได้แก่ GBS ผู้ป่วยมาด้วยอาการอ่อนแรงของแขนและขา ประวัติปวดหลังและติดเชื้ไวรัส่น่ามาก่อน หรือเพิ่งฉีดวัคซีน ตรวจพบว่า DTR หายไป อาจมีอาการทางออโตโนมิก ตรวจ CSF พบจำนวนเซลล์ปกติ แต่โปรตีนจะสูง เป็น neuropathy ที่พบได้บ่อยทางอายุรศาสตร์, vasculitis พบได้รองลงมา, อื่น ๆ ได้แก่ porphyria, toxic substance เช่น arsenic, thallium สำหรับ vitamin B1 deficiency พบได้ในบางพื้นที่ เช่น ลูกเรือ กลุ่มที่ดื่มสุรามาก subacute เป็นมา 4-8 สัปดาห์ อาจเหมือนกลุ่ม acute แต่เป็นมามากกว่า 4 สัปดาห์ เช่น GBS, vasculitis กลุ่มที่เป็นมากกว่า 8 สัปดาห์ เรียกว่า chronic สาเหตุมีทั้งที่เกิดจาก demyelinating และ axonal process กลุ่ม chronic demyelinating polyneuropathy มีทั้งชนิดที่เป็นจาก genetic เช่น Charcot Marie Tooth (CMT) disease, hereditary liability to pressure palsy ที่เป็น acquired ได้แก่ CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), paraproteinemic demyelinating neuropathy/POEMS แต่กลุ่มที่เป็น chronic axonal polyneuropathy พบได้บ่อยกว่าและมีสาเหตุมากมาย ถือว่าเป็นส่วนใหญ่ของ chronic polyneuropathy (รูปที่ 2)

What is the primary pathophysiological process in polyneuropathy?

- Axonal failure**
 - Length dependent pattern
 - Weakness with wasting
 - Glove and stocking pattern
- Demyelination**
 - Predominantly upper limb onset/proximal involvement
 - Weakness without wasting
 - Impaired proprioceptive sense >> pain temperature

Clinical Neurophysiology : NCS & EMG
An extension of clinical examination



1

Chronic Axonal Neuropathy

<p>Drugs or toxins</p> <ul style="list-style-type: none"> alcohol chemotherapy—vincristine, cisplatinum organophosphate phenytoin antibiotics—metronidazole, dapsone statins <p>Connective tissue diseases</p> <ul style="list-style-type: none"> Sjogren's syndrome SLE Rheumatoid arthritis 	<p>Metabolic/ endocrine</p> <ul style="list-style-type: none"> diabetes, hypothyroid, CKD <p>Inherited</p> <ul style="list-style-type: none"> CMT 2 and X familial amyloid polyneuropathies <p>Paraneoplastic</p> <ul style="list-style-type: none"> CA lung, ovary, breast <p>Infections</p> <ul style="list-style-type: none"> leprosy Lyme HIV, HTLV1 	<p>Vitamins</p> <ul style="list-style-type: none"> Vitamin B12 deficiency vitamin E deficiency Pyridoxine toxicity <p>Paraprotein</p> <ul style="list-style-type: none"> Myeloma Waldenström's disease MGUS
--	---	---

2

เป็นเรื่องของ peripheral nerve มีการเสียที่ plexus ผู้ป่วยมีอาการ กล้ามเนื้อที่สะโพกและ Quadriceps อ่อนแรงและลีบลง ปวดบริเวณ หลัง สะโพกและเข่า DTR หายไป ไม่ค่อยมีอาการเสีย sensory น้ำหนักตัวลดลง อาจถึงขั้น cachexia 3. Truncal mononeuropathy ผู้ป่วยมีอาการปวดแปล็บ ๆ บริเวณท้องและลำตัว คล้ายกับเป็น herpes 4. Limb mononeuropathy

DN ที่ตรวจพบทางคลินิกมักจะมีอาการแล้ว ในผู้ที่ยังไม่มีอาการการตรวจด้วยเครื่องมือบางอย่าง เช่น monofilament อาจพบความผิดปกติได้ นอกจากนี้การตรวจ QST และ electrophysiologic test ซึ่งใช้ในการวิจัยก็อาจพบความผิดปกติ พยาธิกำเนิดของ DN ยังไม่ทราบชัดเจน แต่เข้าใจว่าต้องเป็นผลของระดับกลูโคส ในเลือดสูงที่ทำให้มีการเสื่อมของเส้นประสาท กลไกการเกิด peripheral neuropathy ได้แก่ 1. Polyol pathway activation 2. Protein kinase C activation 3. Poly (ADP-ribose) polymerase activation 4. Alteration in neurotrophic factors 5. Advanced glycation end-product (AGE) formation 6. Essential fatty acid abnormalities การศึกษากลไกเหล่านี้เพื่อทำให้มีการวิจัยหายาที่จะช่วยรักษา ในภาวะที่กลูโคสในเลือดสูงจะมีการกระตุ้น polyol pathway ทำให้ กลูโคสถูกเปลี่ยนเป็น sorbitol ได้มากขึ้น โดย enzyme aldose reductase การที่ sorbitol สูงจะทำให้ taurine และ myo-inositol ในเส้นประสาทลดลง ทำให้เกิด DN กลูโคสในเลือดสูงยังกระตุ้น การสร้าง diacylglycerol ซึ่งจะไปทำให้เกิด protein kinase C activation ส่งผลให้มี vascular and neural dysfunction & degeneration ทฤษฎีการเกิด oxidative stress จากผลของภาวะ กลูโคสในเลือดสูงและทำให้มีการเสื่อมของระบบหลอดเลือดและ เส้นประสาทก็มีความเชื่อถือกันมาก บางคนก็เชื่อว่าไขมันในเลือดสูง และภาวะดื้ออินซูลินก็มีส่วนร่วมด้วย จากกลไกต่าง ๆ เหล่านี้ จึงมีการคิดค้นยาเพื่อรักษา DN เช่น ใช้ epalrestat ซึ่งเป็น aldose reductase inhibitors พบว่าไม่ค่อยได้ผลและมีพิษมาก ไม่มีการใช้ รักษา การให้ anti-oxidants เช่น alpha lipoic acid ผลยังกำกวม การให้ protein kinase C inhibitor เช่น ruboxistaurin พบว่าไม่ได้ผล ใน DN แต่ได้ผลบ้างใน retinopathy นอกจากนี้มีการให้ gamma linoleic acid, neurotrophic factors e.g NGF ผลไม่แน่นอน ทั้งหมดนี้ ยังไม่มีการรับรองใช้รักษา DN ในคน การรักษา DN มุ่งไปที่ 2 ทาง คือ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และการรักษาอาการทางระบบ ประสาท การศึกษาควบคุมระดับน้ำตาลและ HbA1c แบบเข้มงวด เปรียบเทียบกับควบคุมธรรมดาพบว่า DN ลดลงได้ 60% และ 50% ในกลุ่มควบคุมแบบเข้มงวดใน DCCT และ Kumamoto study ตามลำดับ และมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าผู้ป่วยมี DN แล้ว การควบคุม ระดับน้ำตาลเข้มงวดมักไม่ได้ผลหรือช่วยได้เพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ การควบคุมแบบนี้มักจะเสี่ยงต่อการเกิดฮัยโปไกลซีเมียและน้ำหนักตัว จะเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่มี painful neuropathy สามารถให้ยา anti-depressants,

anti-convulsants หรือให้ยาทาช่วยบรรเทาอาการได้ ยา anti-depressants ได้แก่ tricyclic anti-depressants (amitriptyline, nortriptyline, etc.) และกลุ่ม SSRI/SNRI (venlafaxine, duloxetine, citalopram, etc.) ยาในกลุ่ม anti-convulsants ได้แก่ gabapentin, pregabalin ส่วนยาทา ได้แก่ capsaicin cream, salicylate cream วิธีอื่นที่ไม่ใช่ยา เช่น การฝังเข็ม transcutaneous electrical nerve stimulation, spinal cord stimulation การให้ psychological treatment สิ่งสำคัญที่สุด เกี่ยวกับ DN คือ การป้องกันและรักษา foot ulcer แผลที่เท้าในผู้ป่วย เบาหวานเกิดจากปัจจัย 3 อย่าง คือ ปัญหาทางหลอดเลือดตีบ DN ตามมาด้วยการติดเชื้อ การป้องกัน foot ulcer มีหลักการดังนี้ 1. ให้ความรู้ในการดูแลเท้าแก่ผู้ป่วยและญาติผู้ดูแล ให้ผู้ป่วยล้างเท้า และเช็ดให้แห้ง ทาครีมบริเวณผิวหนังที่แห้งโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่สันเท้า 2. ตรวจดูเท้าทุกวันอย่างสม่ำเสมอ การดูแล corn & callus ควรให้ ทำโดยผู้ชำนาญ การตัดเล็บอย่าตัดให้สั้นเกินไป ควรตัดแบบตรง ๆ เพื่อป้องกันไม่ให้ตัดถูกเนื้อ 3. ไม่เดินเท้าเปล่า สวมรองเท้าที่พอดี ไม่คับหรือหลวมเกินไป 4. ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด 5. งดสูบบุหรี่ เพราะมีส่วนทำให้หลอดเลือดที่เท้าตีบ 6. ตรวจเท้าหาปัจจัยเสี่ยง ต่อการเกิดแผลเพื่อจะได้ป้องกันและรักษาได้ดีขึ้น เช่น การมีหลอดเลือด ตีบที่เท้าอาจต้องปรึกษาแพทย์เฉพาะทางเกี่ยวกับหลอดเลือด ลักษณะเท้าที่บ่งว่าจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดแผลที่เท้า ได้แก่ 1. มี peripheral neuropathy 2. มี peripheral vascular disease 3. เคยมีประวัติ foot ulcer มาก่อน 4. มี foot deformities ลักษณะ ของ neuropathic foot ulcer คือ ผิวหนังแห้งและหนา มักเป็นบริเวณ ที่เท้าลงน้ำหนัก เช่น บริเวณใต้ first metatarsal bone ขอบแผลหนา เนื่องจากมีอาการชาและไม่ค่อยมีความรู้สึกเจ็บปวดทั้ง ๆ ที่เกิด แผลแล้ว จึงต้องหมั่นดูเท้าเป็นประจำ การตรวจด้วย monofilament บริเวณ 4 หรือ 7 จุดตรงตำแหน่งต่าง ๆ ที่ฝ่าเท้าก่อนที่จะเกิดแผล จะช่วยบอกว่ามี neuropathy เกิดขึ้นแล้ว และมีความเสี่ยงต่อการเกิด foot ulcer

โดยสรุป DN เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยของ เบาหวานชนิดที่ทำให้มีอาการ painful neuropathy ทำให้คุณภาพชีวิต ลดลง การควบคุมเบาหวานแบบเข้มงวดตั้งแต่แรกอาจลดการเกิด DN ได้ เมื่อเกิด DN แล้วต้องควบคุมระดับน้ำตาลให้ดี ให้ยารักษา painful neuropathy และต้องป้องกันการเกิดแผลที่เท้า

เรียบเรียงโดย: **ศ.นพ.อภิชาติ วิชญาณรัตน์**
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล