

การส่งตรวจเลือดใน Paraneoplastic Neurological Syndrome (PNS), Neuromyelitis Optica

อ.พญ.กมลวิภากร คงบุญเกียรติ, สภ.อ.พ.สมศักดิ์ เทียมเก่า
 สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ในบทนี้จะกล่าวถึงการตรวจเลือดในกลุ่มโรคต่อไปนี้ paraneoplastic neurological syndrome (PNS), neuromyelitis optica (Devic's diseases) และ โรคกลุ่มเส้นประสาทส่วนปลายที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน

การเก็บเลือดให้ใช้หลอด clotted blood ภายในมี clot activator ชนิด silicone เคลือบอยู่ ฝาถูกปิดสีแดง โดยปกติไว้สำหรับเก็บเลือดเพื่อส่งตรวจทางเคมีคลินิก (chemistry), ภูมิคุ้มกันวิทยา (immunology) และไวรัส การเก็บเลือดทำได้โดยเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำ 5-10 มิลลิลิตร ตั้งทิ้งไว้ประมาณ 10-30 นาที แล้วนำไปปั่นแยกซีรัมด้วยเครื่อง centrifuge (หากยังไม่ปั่นแยกทันทีควรเก็บเลือดไว้ในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และเก็บได้ไม่เกิน 24 ชม.) โดยใช้เครื่องปั่นความเร็ว 2,000-3,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10-15 นาที แยกซีรัมออกมาใส่ microtube ขนาด 3 มล. ปิดผนึกให้สนิท จากนั้นนำส่งซีรัมไปตรวจที่ห้องปฏิบัติการที่รองรับการตรวจ ระหว่าง

รอรวบรวมเพื่อส่งห้องปฏิบัติการ ควรเก็บซีรัมไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส โดยสามารถเก็บได้นาน 30 วัน

1) Paraneoplastic neurological syndromes (PNS)

กลุ่มอาการพาราเนโอพลาสติก เป็นกลุ่มอาการทางคลินิกที่พบได้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งซึ่งเกิดจากการที่ก้อนมะเร็งสร้างสารบางอย่างที่มีผลกระทบต่อร่างกายแล้วเกิดลักษณะกลุ่มอาการต่างๆ ขึ้นมา เช่น กลุ่มอาการทางระบบประสาท กลุ่มอาการทางต่อมไร้ท่อ กลุ่มอาการทางผิวหนัง เป็นต้น โดยอาการเหล่านี้ไม่ได้เกิดจากก้อนมะเร็งปฐมภูมิหรือก้อนมะเร็งแพร่กระจายไปที่อวัยวะนั้นๆ รวมถึงไม่ได้เกิดจากการขาดเลือดหรือเป็นผลจากการรักษาโรคมะเร็งโดยตรง¹ ในที่นี้จะได้กล่าวถึงกลุ่มอาการพาราเนโอพลาสติกที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติทางระบบประสาท ความผิดปกติทางระบบประสาทของผู้ป่วยพาราเนโอพลาสติกเกิดจาก immune cross-reactivity ระหว่าง

เซลล์ของเนื้องอกและส่วนประกอบของระบบประสาท² โดยเมื่อเกิดมะเร็งขึ้นในร่างกายผู้ป่วยจะมีการสร้างแอนติบอดีต่อเนื้องอกโดยตรงเรียกว่า onconeural antibodies (onconeural Ab) และ associated onconeural antigen specific T lymphocytes³ ซึ่งจะไปทำลายส่วนประกอบของระบบประสาท ทำให้ผู้ป่วยมีอาการต่างๆ ตามระบบประสาทที่ถูกทำลาย เช่น cognitive ผิดปกติ บุคลิกภาพเปลี่ยนแปลง, เดินเซ, เส้นประสาทสมองผิดปกติ, อ่อนแรง, ชา เป็นต้น PNS เป็นภาวะที่พบได้น้อยโดยพบในผู้ป่วยมะเร็งประมาณร้อยละ 1 แต่ในมะเร็งบางชนิดพบอุบัติการณ์สูงขึ้น

เช่น ผู้ป่วย small cell lung cancer พบได้ร้อยละ 5⁴ และในผู้ป่วย lymphoma หรือ myeloma พบได้ร้อยละ 10⁴ การวินิจฉัยอาศัยจากประวัติและตรวจร่างกายในผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทที่สงสัย PNS การส่งตรวจ onconeural Ab และการตรวจพบมะเร็ง โดยอาจพบมะเร็งตั้งแต่แรกหรือตรวจพบภายหลังได้โดยผู้ป่วยร้อยละ 80⁵ จะมี PNS ก่อนที่จะตรวจพบมะเร็ง ตารางที่ 1 แสดงกลุ่มอาการ PNS ตารางที่ 2 และ 3 แสดงชนิดแอนติบอดีที่ตรวจพบในซีรัม กลุ่มอาการ PNS และมะเร็งที่เกี่ยวข้อง

ตารางที่ 1 แสดงกลุ่มอาการ Paraneoplastic neurological syndromes (PNS)⁶

Classic Syndromes โดยปกติจะพบกลุ่มอาการเหล่านี้ว่ามีความสัมพันธ์กับมะเร็ง	Nonclassic Syndromes อาจจะพบกลุ่มอาการเหล่านี้โดยที่ไม่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งหรือไม่ก็ได้
Encephalomyelitis	Brainstem encephalitis
Limbic encephalitis	Stiff-person syndrome
Cerebellar degeneration (adults)	Necrotizing myelopathy
Opsoclonus-myoelonus	Motor neuron disease
Subacute sensory neuronopathy	Guillain-Barre syndrome
Gastrointestinal paresis or pseudo-obstruction	Subacute and chronic mixed sensory-motor neuropathies
Dermatomyositis (adults)	Neuropathy associated with plasma cell dyscrasias and lymphoma
Lambert-Eaton myasthenic syndrome	Vasculitis of nerve
Cancer or melanoma associated retinopathy	Pure autonomic neuropathy
	Acute necrotizing myopathy
	Polymyositis
	Vasculitis of muscle
	Optic neuropathy
	Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation (BDUMP)

ตารางที่ 2 แสดงชนิดแอนติบอดี (กลุ่ม antibodies to intracellular antigens) ที่ตรวจพบในซีรัม
กลุ่มอาการ paraneoplastic neurological syndrome (PNS) และมะเร็งที่เกี่ยวข้อง⁶⁻⁸

แอนติบอดี	กลุ่มอาการทางระบบประสาทที่เกี่ยวข้อง	เนื้องอกที่พบร่วมด้วยได้
Anti-Hu (ANNA-1*)	Encephalomyelitis, subacute sensory neuropathy	SCLC
Anti-Yo (PCA-1*)	Cerebellar degeneration	Ovary, breast
Anti-Ri (ANNA-2*)	Cerebellar degeneration, opsoclonus	Breast, gynecologic, SCLC
ANNA-3*	Neuropathy, ataxia, encephalopathy, Various PND of the CNS	SCLC
PCA-2*	Various PND of the CNS	SCLC
Anti-Tr (PCA-Tr*)	Cerebellar degeneration	Hodgkin lymphoma
Anti-CV2 (CRMP5*)	Encephalomyelitis, chorea, optic neuritis, uveitis, peripheral neuropathy	SCLC, thymoma, other
Anti-Ma proteins	Limbic, hypothalamic, brainstem encephalitis	Testicular (Ma2), other (Ma)
Anti-amphiphysin*	Stiff-person syndrome, encephalomyelitis	Breast, SCLC
Recoverin, bipolar cell antibodies, others	Cancer-associated retinopathy (CAR) Melanoma-associated retinopathy (MAR)	SCLC (CAR), melanoma (MAR)
Anti-GAD*	Stiff-person (Ab positive: around 60%) (High level >1,000 U/ml) , cerebellar syndromes, rare case of epilepsy etc. (may have other autoimmune disorders) Low level <1,000 U/ml in Diabetes	Infrequent tumor association (thymoma)

*ส่งตรวจได้ในประเทศไทย (ที่สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพฯ)

ANNA, anti-neuronal nuclear antibodies; GAD, glutamic acid decarboxylase; PCA, Purkinje cell cytoplasmic autoantibod-

ies; CRMP, collapsing response-mediator protein; SCLC, small cell lung cancer

ตารางที่ 3 แสดงชนิดแอนติบอดี (กลุ่ม antibodies to cell surface or synaptic antigens) ที่ตรวจพบในซีรัม กลุ่มอาการ paraneoplastic neurological syndrome (PNS) และ มะเร็งที่เกี่ยวข้อง⁶⁻⁸

แอนติบอดี	กลุ่มอาการทางระบบประสาทที่เกี่ยวข้อง	เนื้องอกที่พบร่วมด้วยได้
Anti-AChR (muscle) (AChR*)	Myasthenia gravis(MG) (Ab positive: Generalized 85%, Ocular 50%)	Thymoma
Anti-AChR (neuronal)	Autonomic neuropathy	SCLC
Anti-MuSK**	Generalized AChR antibody negative MG (15% of all MG patients) (Ab positive: Up to 50% Of AChR negative MG)	
Anti-VGKC- related proteins (LGI1, Caspr2) (VGKC*)	Neuromyotonia (Ab positive: 40%), limbic encephalitis	Thymoma, SCLC
Anti-VGCC**	LEMS(Ab positive: >85%), cerebellar degeneration(Ab positive: around 30%)	SCLC
Anti-NMDAR (NMDA*)	Anti-NMDAR encephalitis	Teratoma
Anti-AMPA (AMPA*)	Limbic encephalitis with relapses	SCLC, thymoma, breast
Anti-GABA _B R (GABA-b*)	Limbic encephalitis, seizures	SCLC, neuroendocrine
Glycine receptor	Encephalomyelitis with rigidity, stiff-person syndrome	Lung cancer

*ส่งตรวจได้ในประเทศไทย (ที่สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพฯ)

**ส่งไปตรวจที่ประเทศอังกฤษ (ที่ University of Oxford, Oxford, England, United Kingdom โดยสามารถติดต่อผ่าน สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น)

Ab, antibody; AChR, acetylcholine receptor; AMPAR, alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor; Caspr2, contactin-associated protein 2; GABABR, gamma-amino-butyric acid B

receptor; LEMS, Lambert-Eaton myasthenic syndrome; LGI1, leucine-rich glioma inactivated gene 1; MuSK, muscle-specific tyrosine kinase, NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor; SCLC, small cell lung

cancer; VGCC, voltage-gated calcium channel; VGKC, voltage-gated potassium channel.

2) โรค neuromyelitis optica (NMO) หรือ Devic's disease

เป็นโรคที่เกิดจากการอักเสบของประสาทส่วนกลางคล้ายกับโรค multiple sclerosis (MS) ซึ่งโรค NMO จะพบบ่อยในผู้ป่วย non-Caucasian มากกว่า ซึ่งตรงข้ามกับโรค MS ที่พบบ่อยในชาวตะวันตก^{9,10} NMO เป็นโรคที่มีความผิดปกติของมัยอีลินและแกนประสาทร่วมกัน (myelin sheath and axon) เกิดเป็นรอยโรคที่มีลักษณะเป็นแผล (severe idiopathic immune-mediated demyelinating necrotizing disease) โดยมักมีอาการเส้นประสาทตาอักเสบข้างเดียวหรือสองข้างและไขสันหลังอักเสบ¹¹ อาจมีอาการร่วมอื่น ๆ ขึ้นกับรอยโรคเฉพาะที่นั้นๆ อาการของ

ผู้ป่วยจะกำเริบเป็นครั้งคราวทำให้อาการทางระบบประสาทสั่งการ ระบบรับรู้ความรู้สึก การมองเห็น ระบบประสาทอัตโนมัติเลวลงเรื่อยๆตามลำดับ¹²⁻¹⁴ และอาการจะค่อยดีขึ้นใช้ยาอย่างช้าๆใช้เวลาเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือนและหายไม่สนิท¹² โดยโรคจะพบบ่อยในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายประมาณ 10 เท่า อายุอยู่ในช่วง 30 ปีขึ้นไป การวินิจฉัยอาศัยประวัติ ตรวจร่างกาย ภาพรังสีวินิจฉัย และการส่งแอนติบอดี (NMO-IgG)

NMO-IgG (ส่งตรวจได้ในประเทศไทย ที่สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพฯ) มีความไวร้อยละ 91 และมีความจำเพาะร้อยละ 100¹⁵ (โดยใช้ clinical diagnosis เป็นตัวอ้างอิง) ซึ่งพบผลเป็นบวกได้ร้อยละ 75-90 ของผู้ป่วยทั้งหมด¹⁶

3) โรคกลุ่มเส้นประสาทส่วนปลายที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน แสดง Anti-Glycolipid Antibodies ที่พบในกลุ่มโรคนี้ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดง anti-glycolipid antibodies ที่พบในกลุ่มโรคเส้นประสาทส่วนปลายที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน¹⁷

กลุ่มโรค	แอนติบอดี	Usual Isotype
Acute Immune Neuropathies (Guillain-Barre Syndrome)		
Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP)	No clear patterns	IgG (polyclonal)
	GM1* most common	
Acute motor axonal neuropathy (AMAN)	GD1a*, GM1*, GM1b, GalNAc-GD1a (พบน้อยกว่าร้อยละ 50)	IgG (polyclonal)
Miller Fisher syndrome (MFS)	GQ1b* (พบมากกว่าร้อยละ 90)	IgG (polyclonal)
Acute pharyngeal cervicobrachial neuropathy (APCBN)	GT1a	IgG (polyclonal)

กลุ่มโรค	แอนติบอดี	Usual Isotype
Chronic Immune Neuropathies		
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) (75%)	Po in some	No clear pattern
CIDPa (MGUS associated) (25%)	Neural binding sites	IgG, IgA (monoclonal)
Chronic sensory > motor neuropathy	SPGP, SGLPG (on MAG) (พบร้อยละ 50) Uncertain (พบร้อยละ 50)	IgM (monoclonal) IgM (monoclonal)
Multifocal motor neuropathy (MMN)	GM1*, GalNAc-GD1a, others (พบร้อยละ 25-50)	IgM (polyclonal, monoclonal)
Chronic sensory ataxic neuropathy	GD1b*, GQ1b*, and other b-series gangliosides	IgM (monoclonal)

*ส่งตรวจได้ในประเทศไทย (ที่สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพฯ) สรุปลำดับ Ganglioside Ab ที่สามารถส่งไปตรวจได้ ได้แก่ GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, Gt1b และ GQ1b MAG, myelin-associated glycoprotein; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance.

เอกสารอ้างอิง

- Jameson JL, Longo DL. Paraneoplastic syndromes: Endocrinologic/Hematologic. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. editors. Harrison's Principle of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2011; chapter 100.
- de Beukelaar JW, Sillevius Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist* 2006;11:292-305.
- Albert ML, Austin LM, Darnell RB. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2000;47:9-17.
- Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327-340.
- Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:22.
- Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. editors. Har-

7. Rosenfeld MR, Dalmau J. Cancer and the Nervous System: Paraneoplastic Disorders of the Nervous System. In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, editor. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012: p.1694-708.
8. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327-40.
9. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003;2:117-27.
10. Das A, Puvanendran K. A retrospective review of patients with clinically definite multiple sclerosis. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:204-9.
11. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* Aug 2010;17:1019-32.
12. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-14.
13. Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, Lara-Rodriguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol* 2009 ; 256: 35-44.
14. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003;60:848-53.
15. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin 4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titer. *Brain* 2007;130:1235-43.
16. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805-15
17. Hauser SL, Amato AA. Guillain-Barré Syndrome and Other Immune-Mediated Neuropathies. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. editors. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2011; chapter 385.