

Peripheral neuropathy: A hint to suspect Fabry disease

อ.อ.ว.ประสิทธิ์ เฟ้าทองคำ

สาขาเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



อาการปวดมือและเท้า และเหงื่อออกผิดปกติ

ในผู้ป่วยโรคฟาบริ เชื่อว่าเกิดจาก autonomic dysfunction โดย 60-70% ของผู้ป่วยเพศชายที่มีอาการตั้งแต่วัยเด็กถึงวัยรุ่น (classic form) จะมีอาการปวดที่มือและเท้า¹ ซึ่งหากตรวจเพิ่มเติม จะพบการทำงานของเอนไซม์ alpha-galactosidase ต่ำกว่าร้อยละ 1 ส่วนกลุ่มที่มีอาการทางไตในเพศชาย (male renal variant) มักมีการทำงานของเอนไซม์มากกว่าร้อยละ 1 โดยพบในเพศชายที่มีอายุมากกว่า 25 ปี มักจะมีหรือไม่มีอาการปวดที่มือและเท้าก็ได้ สำหรับเพศหญิงมักมีอาการน้อยกว่าเพศชายและมีอาการปวดมือและเท้าได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบความสัมพันธ์ของตำแหน่งการกลายพันธุ์กับอาการปวด (no genotype-phenotype correlation)

ผู้ป่วยโรคฟาบริจำนวนมากมีอาการปวดมือและเท้าเป็นอาการแรกที่น่ามาพบแพทย์ บางรายปวดมากและเกิดขึ้นบ่อยมากจนไม่สามารถดำรงชีวิตได้ตามปกติ หากทำการตรวจร่างกายเบื้องต้นแล้วไม่พบความผิดปกติอื่นๆ เช่น อาการทางผิวหนัง ทำให้ผู้ป่วยบางรายไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคฟาบริ แม้ว่าอาการปวด

ในโรคฟาบริเป็นอาการที่พบได้บ่อย โดยเพศชายที่เป็นโรคพบถึงร้อยละ 62 และเพศหญิงพบถึงร้อยละ 42 แต่กลับเป็นอาการที่มาพบแพทย์ที่ทำให้วินิจฉัยโรคได้ยาก บ่อยครั้งที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาอาการปวดอย่างรุนแรงตามอาการโดยที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัยโรค

การตรวจทาง histopathology พบความผิดปกติของ

เส้นประสาทที่ทำหน้าที่ส่งความเจ็บปวด โดยพบความผิดปกติของ unmyelinated และ small myelinated C-fiber ทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาในการรับรู้ความรู้สึกสัมผัส (sensation) และการสั่น (vibration) ความผิดปกตินี้เป็นข้อสำคัญที่ช่วยแยก peripheral neuropathy ของโรคฟาบริจากโรคอื่น² ในบางครั้งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น fibromyalgia หรือ paroxysmal pain ได้ หากพบผู้ป่วยในกลุ่ม small fiber neuropathy ที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารหรือระบบ autonomic ร่วมด้วยยิ่งทำให้นึกถึงโรคฟาบริ แต่การตรวจ electrophysiologic diagnosis มักไม่พบความผิดปกติใดๆ

Intensity, location and frequency of Fabry-specific pain, in all participants and by sex

Pain domain	All (n = 367)		Male (n = 120)		Female (n = 245)	
	n	%	n	%	n	%
Intensity ^a						
None to mild	76	20.7	21	17.5	55	22.4
Moderate	159	43.3	53	44.2	105	42.9
Severe	132	36.0	46	38.3	85	34.7
Location						
Hands and feet with abdominal pain	223	60.8	76	63.3	145	59.2
Hands and feet without abdominal pain	86	23.4	31	25.8	55	22.4
No pain in hands and feet with or without abdominal pain	58	15.8	13	10.8	45	18.4
Frequency						
Frequent ^b	199	54.2	71	59.2	128	52.2
Once or twice per month	86	23.4	27	22.5	58	23.7
Once or twice per year	23	6.3	4	3.3	18	7.3
No pain	30	8.2	7	5.8	23	9.4
Other	29	7.9	11	9.2	18	7.3

Two participants who preferred not to indicate their sex were not included in the per-sex analysis

^aPain intensity ratings (scale 0–10): none to mild: 0–3; moderate: 4–7; severe: 8–10

^bFrequent pain was defined as (1) consistent pain every day, (2) daily pain that varied in severity throughout the day, (3) consistent pain throughout most of the week with 1–2 days relief, or (4) pain at its worst 1–2 days per week, but otherwise manageable

Morand O, et al. Adv Ther. 2019;36(10):2866–80.

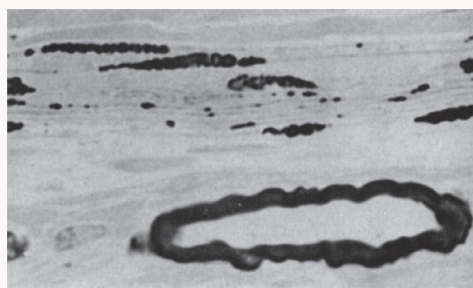


Fig 1.- Longitudinal semithin section from sural nerve, stained with toluidine blue, showing lipid granules in perineurial cells.



Fig 2.- Cross section from sural nerve, showing lamellated bodies in perineurial cells (arrows). EN indicates endoneurial space.

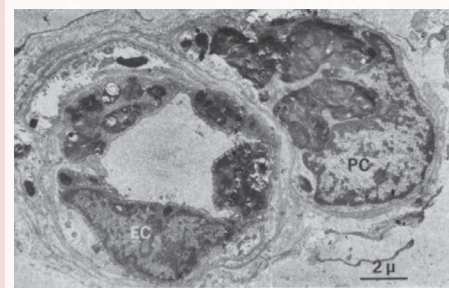


Fig 3.- Cross section of endoneurial vessel. Lamellated bodies in endothelial (EC) and perithelial (PC) cells.

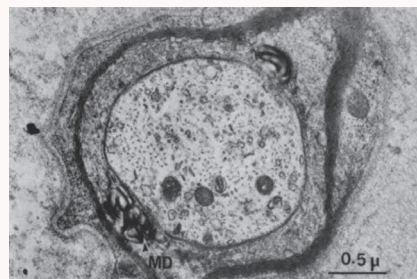
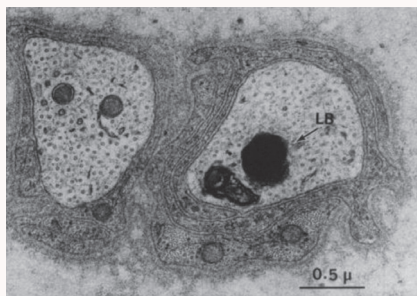


Fig 5.- Degenerating thin myelinated fiber, showing adaxonal Schwann cell cytoplasm containing myelin debris (MD)

ภาพแสดงจุลพยาธิวิทยา ของเส้นประสาทส่วนปลาย ในผู้ป่วยโรคฟาบรี

Sima AAF, Robertson DM. Arch Neurol. 1978;35(5):291-301.

แนวทางการวินิจฉัย ได้แก่ พิจารณาทำ

quantitative sensory testing และ skin biopsy เพื่อดูลักษณะของ intraepidermal nerve fiber โดยจะต้อง exclude สาเหตุที่พบบ่อยกว่าคือ โรคเบาหวาน ออกไปก่อน และวินิจฉัยโดยวิธีการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน หรือการตรวจการทำงานของเอนไซม์ ซึ่งการได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง จะมีความสำคัญต่อการรักษา

การติดตามผู้ป่วย ควรประเมินระดับความเจ็บปวด

ของผู้ป่วยเป็นระยะ โดยมีตัวอย่างแบบฟอร์มประเมินดังรูป³

แบบฟอร์มประเมินระดับความเจ็บปวดของผู้ป่วยโรคฟาบรี

STUDY ID #: _____ DO NOT WRITE ABOVE THIS LINE HOSPITAL #: _____

Brief Pain Inventory (Short Form)

Date: _____ Time: _____

Name: _____ Last First Middle Initial

1. Throughout our lives, most of us have had pain from time to time (such as minor headaches, sprains, and toothaches). Have you had pain other than these every-day kinds of pain today?

1. Yes 2. No

2. On the diagram, shade in the areas where you feel pain. Put an X on the area that hurts the most.

3. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pain as bad as you can imagine

4. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its least in the last 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pain as bad as you can imagine

5. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain on the average.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pain as bad as you can imagine

6. Please rate your pain by circling the one number that tells how much pain you have right now.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pain as bad as you can imagine

Page 1 of 2

STUDY ID #: _____ DO NOT WRITE ABOVE THIS LINE HOSPITAL #: _____

Brief Pain Inventory (Short Form)

Date: _____ Time: _____

Name: _____ Last First Middle Initial

7. What treatments or medications are you receiving for your pain?

8. In the last 24 hours, how much relief have pain treatments or medications provided? Please circle the one percentage that most shows how much relief you have received.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% Complete Relief

9. Circle the one number that describes how, during the past 24 hours, pain has interfered with your:

A. General Activity
0 Does not interfere 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Completely interferes

B. Mood
0 Does not interfere 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Completely interferes

C. Walking Ability
0 Does not interfere 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Completely interferes

D. Normal Work (includes both work outside the home and housework)
0 Does not interfere 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Completely interferes

E. Relations with other people
0 Does not interfere 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Completely interferes

F. Sleep
0 Does not interfere 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Completely interferes

G. Enjoyment of life
0 Does not interfere 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Completely interferes

Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD
Pain Research Group
All rights reserved

Politei JM, et al. CNS Neurosci Ther. 2016;22(7):568-76.

การรักษาอาการปวดในโรคฟาบรี พิจารณาให้ยา

กลุ่ม Tricyclic antidepressants, Serotonin และ Noradrenaline reuptake inhibitors, Gabapentin, Pregabalin และ Carbamazepine ในขนาดสูง สำหรับยากกลุ่ม opioid อาจพิจารณาเป็นทางเลือกสุดท้าย ในกรณีที่วิธีอื่นแล้วยังไม่ได้ผลเต็มที่ การใช้กัญชาในโรคความเจ็บปวดอาจจะมีที่ใช่แต่ไม่มีการศึกษาจำเพาะในโรคนี้

ส่วนการให้ Enzyme replacement therapy (ERT) อาจช่วยลดอาการปวดได้ แต่เป็นการศึกษาขนาดเล็ก

สำหรับ Chaperone therapy มีข้อมูลสนับสนุนในการลดอาการปวดน้อยกว่าข้อมูลที่สนับสนุนการใช้ Enzyme replacement therapy

เอกสารอ้างอิง

- Morand O, Johnson J, Walter J, et al. Symptoms and Quality of Life in Patients with Fabry Disease: Results from an International Patient Survey. Adv Ther. 2019;36(10):2866-80.
- Sima AAF, Robertson DM. Involvement of Peripheral Nerve and Muscle in Fabry's Disease: Histologic, Ultrastructural, and Morphometric Studies. Arch Neurol. 1978;35(5):291-301.
- Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. CNS Neurosci Ther. 2016;22(7):568-76.

เรียบเรียงโดย: ผศ.พญ.ทิพย์วิมล ทิมอรุณ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

VV-MEDMAT-66842: Apr2022