

นิพนธ์ต้นฉบับ

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในมะเร็งระบบโลหิตของผู้ใหญ่ ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ : ความชุกและลักษณะทางคลินิก

วีระเกียรติ ลีลารจเลช และ อานุกาพ เลชะกุล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ หาดใหญ่ สงขลา 90110

บทคัดย่อ : **วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาความชุกและลักษณะคลินิกของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท และหาความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับชนิดของมะเร็งระบบโลหิตแต่ละอย่าง **แบบการศึกษา :** การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง **สถานที่ศึกษา :** โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ **วัสดุและวิธีการ :** ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และ multiple myeloma รับไว้ในโรงพยาบาลระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2530 และ ธันวาคม พ.ศ. 2539 การวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทอาศัยลักษณะทางคลินิกร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยเกี่ยวกับอายุ เพศ ชนิดของมะเร็ง ระยะของโรค อาการและอาการแสดงของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม การรักษาและผลการรักษา **ผลการศึกษา :** จากผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต ทั้งหมด 1,693 คน คำนวณระยะเป็นได้ 1,545 คน (91.3%) พบผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท 173 คน (11.2%) จำแนกได้ดังนี้ ภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ 39.3% พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมอง 23.7% ภาวะไขสันหลังถูกกดทับ 16.8% ภาวะก้อนในสมอง 6.9% ภาวะเส้นประสาทส่วนปลายถูกกดทับ 4.6% เมื่อจำแนกตามชนิดของมะเร็ง ความชุกของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด lymphoblast (ALL) 13.0% มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด non-lymphoblast (ANLL) 11.6% มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid (CML) 16.1% มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin (NHL) 10.3% มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin (HD) 6.9% และ multiple myeloma (MM) 9.9% หากไม่นับรวมภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ ความชุกของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในมะเร็งระบบโลหิตชนิดต่างๆ เท่ากับร้อยละ 8.7, 1.9, 4.0, 9.7, 5.6 และ 9.2 ตามลำดับ ชนิดของมะเร็งระบบโลหิตมีความสัมพันธ์กับชนิดของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ พบใน ANLL 9.6% พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองพบใน ALL 7.5% และใน NHL 3.7% ภาวะไขสันหลังถูกกดทับพบใน MM 6.6% HD 2.8% และ NHL 2.3% **สรุป :** ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตเป็นภาวะที่มีความสำคัญ และสัมพันธ์กับชนิดของมะเร็ง การวินิจฉัยได้รวดเร็วตั้งแต่แรกเริ่ม จะทำให้สามารถให้การรักษาที่ถูกต้องและลดความพิการได้

Key Words : ● Neurologic complications ● Hematologic malignancies ● Prevalence

● Clinical patterns ● Meningeal involvement ● Retrospective study

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2541;8:109-21.

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 10 เมษายน 2541 และให้ตีพิมพ์เมื่อ 30 เมษายน 2541

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.วีระเกียรติ ลีลารจเลช ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

มะเร็งระบบโลหิตเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทได้หลายแบบและหลายตำแหน่งทั้งสมอง ไขสันหลัง เยื่อหุ้มสมอง เส้นประสาทสมอง และเส้นประสาทส่วนปลาย¹ โดยพยาธิสภาพอาจเกิดจาก infiltration ของเซลล์มะเร็ง การกดทับจากเนื้องอก กลุ่มอาการ paraneoplastic ผลจากการทำงานของไซกระดุกน้อยลง การติดเชื้อ หรือจากการรักษา

พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองนั้นเป็นภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่พบบ่อยในมะเร็งระบบโลหิต มะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นสาเหตุของ meningeal carcinomatosis ได้ร้อยละ 11-20.^{2,3} และร้อยละ 5-29^{4,5} ตามลำดับ พบในมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute leukemia) มากกว่าชนิดเรื้อรัง (chronic leukemia) พบในมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด lymphoblast มากกว่า nonlymphoblast และพบในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่⁶ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองมักพบพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองใน diffuse, high grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL) ส่วนมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin (HD) และ multiple myeloma พบพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองได้น้อย¹

ภาวะก้อนในสมอง พบได้ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่มีเซลล์เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด lymphoblast มากกว่า non-lymphoblast ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Burkitt's และ histiocytic lymphoma จะพบภาวะนี้ได้บ่อยกว่าชนิดอื่น¹

ภาวะไขสันหลังถูกกดทับ พบได้บ่อยใน multiple myeloma ส่วนในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง พบในชนิด Hodgkin มากกว่าชนิด non-Hodgkin ภาวะเส้นประสาทส่วนปลายถูกกดทับมักพบในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง พยาธิสภาพที่เส้นประสาทส่วนปลายอาจเป็นจากกลุ่มอาการ paraneoplastic

นอกจากนี้ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทอาจเกิดจากการที่ไซกระดุกทำงานลดลงซึ่งอาจเป็นจากตัวโรคหรือ

จากยาเคมีบำบัด ทำให้เกร็ดเลือดต่ำ เป็นผลให้เกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะได้ หรืออาจเกิดจากภาวะ hyperleukocytosis หรือ hyperviscosity ทำให้การไหลเวียนของเลือดไปยังสมองลดลง

เนื่องจากยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับความชุกและลักษณะทางคลินิกของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในมะเร็งระบบโลหิตในประเทศไทย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุก และลักษณะทางคลินิกของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทแต่ละชนิดในผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นกับชนิดของมะเร็ง

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปซึ่งได้รับการวินิจฉัยโรคเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และ multiple myeloma ที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท และรับไว้ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2530 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2539 การวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทอาศัยลักษณะทางคลินิก ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การตรวจน้ำไขสันหลัง และการตรวจทางรังสี ทั้งนี้ไม่รวมภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทซึ่งเกิดจากความผิดปกติทางเมตาบอลิก ข้อมูลที่เก็บได้แก่ อายุ เพศ ชนิดของมะเร็งระบบโลหิต ระยะของโรค อาการและอาการแสดงของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม การรักษาและผลการรักษา

การจำแนกชนิดของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันอาศัย French-American-British Classification⁷ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin จำแนกตาม Working Formulation⁸ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin แบ่งตาม Rye Classification⁹

การวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรชนิดต่อเนื่อง (continu-

ous variable) นำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และมัธยฐาน ส่วนตัวแปรชนิดนับ (discrete variable) นำเสนอเป็นร้อยละ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรชนิดนับโดยการทดสอบไคสแควร์ หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรชนิดต่อเนื่องโดยใช้สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์สเปียร์แมน (Spearman's correlation coefficient) เปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรชนิดต่อเนื่องระหว่าง 2 กลุ่มด้วยการทดสอบ Wilcoxon rank sum การทดสอบสมมติฐานใช้การทดสอบสองทาง (two-tailed test) ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า p น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา

จากผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต ทั้งหมด 1,693 คน ค้นพบภาวะแทรกซ้อนได้ 1,545 คน คิดเป็นร้อยละ 91.3 พบภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท จำนวน 173 คน คิดเป็นร้อยละ 11.2 โดยมีผู้ป่วย 6 ราย (มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin 5 ราย และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid 1 ราย) เกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่า 1 อย่าง ดังแสดงในตารางที่ 1 เมื่อจำแนกตามรอยโรคพบภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะคิดเป็นร้อยละ

39.3 พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมอง ร้อยละ 23.7 ภาวะไขสันหลังถูกกดทับ ร้อยละ 16.8 ภาวะก้อนในสมอง ร้อยละ 6.9 ภาวะเส้นประสาทส่วนปลายถูกกดทับ ร้อยละ 4.6

ความชุกของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตแต่ละชนิดจำแนกดังนี้ มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด lymphoblast พบ 21 ใน 161 คน (ร้อยละ 13.0) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด non-lymphoblast พบ 48 ใน 415 คน (ร้อยละ 11.6) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid พบ 20 ใน 124 คน (ร้อยละ 16.1) โดย 18 ใน 20 ราย ระยะของโรคอยู่ในระยะ accelerated หรือ blastic มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin พบ 64 ใน 621 คน (ร้อยละ 10.3) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin พบ 5 ใน 72 คน (ร้อยละ 6.9) และ multiple myeloma พบ 15 ใน 152 คน (ร้อยละ 9.9) เมื่อแยกภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะออกไป ความชุกของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทจำแนกได้ดังนี้ มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด lymphoblast พบร้อยละ 8.7 มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด non-lymphoblast พบร้อยละ 1.9 มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid พบร้อยละ 4.0 มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin พบ

ตารางที่ 1 แสดงจำนวนภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่เกิดในผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต จำนวน 173 ราย โดยแยกตามชนิด

	ALL	ANLL	CML	NHL	HD	MM	รวม
เลือดออกในกะโหลกศีรษะ	7	40	15	4	1	1	68
พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมอง	12	3	2	23	0	1	41
ภาวะไขสันหลังถูกกดทับ	0	2	1	14	2	10	29
ภาวะก้อนในสมอง	0	0	0	12	0	0	12
ภาวะเส้นประสาทส่วนปลายถูกกดทับ	0	0	0	7	1	0	8
ภาวะอื่นๆ	2	3	3	8	1	3	20
จำนวนผู้ป่วยรวม	21	48	20*	64*	5	15	

ALL - acute lymphoblastic leukemia, **ANLL** - acute non-lymphoblastic leukemia, **CML** - chronic myeloid leukemia, **NHL** - non-Hodgkin's lymphoma, **HD** - Hodgkin's disease, **MM** - multiple myeloma

* ผู้ป่วย CML 1 ราย และ NHL 4 ราย เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทมากกว่า 1 ชนิด

ร้อยละ 9.7 มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin พบร้อยละ 5.6 และ multiple myeloma พบร้อยละ 9.2 มีผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin จำนวน 5 รายเกิดพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองร่วมกับภาวะอื่นคือ ภาวะก้อนในสมอง 1 ราย ภาวะไขสันหลังถูกกดทับ 2 ราย ภาวะเส้นประสาทส่วนปลายถูกกดทับ 1 ราย ภาวะ vincristine induced neuropathy 1 ราย และผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid 1 รายพบพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองร่วมกับภาวะ hyperleukocytosis

ชนิดของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์กับชนิดของมะเร็งระบบโลหิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะพบในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด non-lymphoblast ร้อยละ 83.3 พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองพบในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด lymphoblast ร้อยละ 57.1 และในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin ร้อยละ 43.8 ภาวะไขสันหลังถูกกดทับ

พบใน multiple myeloma ร้อยละ 66.7 มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin ร้อยละ 40 และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin ร้อยละ 21.9 ของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นทั้งหมดในแต่ละโรค

ภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะพบในผู้ป่วยทั้งหมด 68 คน ดังแสดงในตารางที่ 2 พบมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด non-lymphoblast มากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 58.8 มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid ร้อยละ 22.1 ซึ่งส่วนใหญ่ (11 ใน 15 ราย) อยู่ในระยะ blastic phase อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยมีดังนี้ ชี้นิ้ว 22 ราย (ร้อยละ 32.4) ไม่รู้สึกตัว 14 ราย (ร้อยละ 20.6) อัมพาตครึ่งซีก (hemiparesis หรือ hemiplegia) 14 ราย (ร้อยละ 20.6) ชัก 9 ราย (ร้อยละ 13.2) ปวดศีรษะ 7 ราย (ร้อยละ 10.3) ลับสน 2 ราย (ร้อยละ 2.9) มีผู้ป่วยได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง 20 ราย พบเลือดออกในเนื้อสมอง 17 ราย เลือดออกใต้ชั้นดुरา 3 ราย สาเหตุส่วนใหญ่สัมพันธ์กับภาวะเกร็ดเลือดต่ำ อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 97

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะในมะเร็งระบบโลหิตชนิดต่างๆ

	ALL	ANLL	CML	NHL	HD	MM
จำนวน (ร้อยละ)	7 (10.3)	40 (58.8)	15 (22.1)	4 (5.9)	1 (1.5)	1 (1.5)
อายุเฉลี่ย (ปี) ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	36.6±17.2	41.5±17.2	39.0±12.9	25.0±11.5	32	53
เพศ ชาย:หญิง	3:4	25:15	4:11	3:1	1:0	0:1
ชนิดหรือระยะของโรค	L ₂ -5	M ₁ -6, M ₂ -1, M ₃ -7, M ₄ -6, M ₅ -6, M ₆ -1	blastic 11, accelerated 2, chronic 2	IV - 4	IV	III
ค่ามัธยฐานระดับฮีโมโกลบิน (กรัมต่อ ดล.)	7.4	6.6	7.4	9.1	7.1	4.5
ค่ามัธยฐานจำนวนเม็ดเลือดขาว (x10 ⁹ ต่อลิตร)	2.8	33.3	1.2	9.0	2.0	0.8
ค่ามัธยฐานจำนวนเกร็ดเลือด (x10 ⁹ ต่อลิตร)	4.0	14.0	16.0	7.5	2.9	39.0

พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมอง พบในผู้ป่วย 41 ราย การวินิจฉัยโรคอาศัยลักษณะทางคลินิกร่วมกับการตรวจพบจำนวนเซลล์ในน้ำไขสันหลังเพิ่มขึ้น โดยที่ไม่มีสาเหตุอื่นอาจตรวจพบหรือไม่พบเซลล์มะเร็งในน้ำไขสันหลัง พบผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin ร้อยละ 56.1 มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด lymphoblast ร้อยละ 29.3 มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด non-lymphoblast ร้อยละ 7.3 มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid ซึ่งเข้าสู่ระยะ blastic ร้อยละ 4.9 และ multiple myeloma ซึ่งเข้าสู่ระยะ plasma cell leukemia ร้อยละ 2.4 อาการและอาการแสดงได้แก่ อัมพาตของเส้นประสาทสมองพบบ่อยที่สุด จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 48.8) โดยพบอัมพาตของเส้นประสาทสมองที่ 7 จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 90) โดยเป็นข้างเดียว 13 ราย (ร้อยละ 72.2) เป็นทั้งสองข้าง 5 ราย (ร้อยละ 27.8) เส้นประสาทสมองที่ 3 จำนวน 2 ราย เส้นประสาทสมองที่ 9 และ 10 จำนวน 3 ราย เส้นประสาทสมองที่ 4, 6, 8, อย่างละ 1 ราย ในจำนวนทั้งหมดนี้ พบอัมพาตของเส้นประสาทสมองหลายเส้น จำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 25 อาการที่พบรองลงมาได้แก่อ่อนแรงครึ่งตัว (paraparesis หรือ paraplegia) 14 ราย (ร้อยละ 34.1) ปวดศีรษะ 12 ราย (ร้อยละ 29.3) ชัก 3 ราย (ร้อยละ 6.1) cauda equina syndrome 3 ราย (ร้อยละ 6.1) ซึม 2 ราย (ร้อยละ 4.1) และตรวจพบ papilledema 5 ราย (ร้อยละ 12.2)

ลักษณะของน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมอง พบผู้ป่วยที่มีความดันน้ำไขสันหลังสูงกว่า 18 มม.น้ำ จำนวน 16 ใน 28 คนคิดเป็นร้อยละ 57.1 ผู้ป่วยที่มีโปรตีนในน้ำไขสันหลังมากกว่า 40 มก.ต่อดล. จำนวน 36 ใน 40 ราย (ร้อยละ 90) และมีผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในน้ำไขสันหลังต่ำกว่า 40 มก.ต่อดล. จำนวน 19 ใน 39 ราย (ร้อยละ 48.7) นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างความดันน้ำไขสันหลังและจำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลัง ($r = 0.50$, $p = 0.010$) ใน

ขณะที่พบความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างจำนวนเม็ดเลือดขาวและระดับน้ำตาลในน้ำไขสันหลัง ($r = -0.41$, $p = 0.016$) เมื่อเปรียบเทียบลักษณะของน้ำไขสันหลังระหว่างผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว ALL และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin ดังตารางที่ 3 พบว่า ความดันน้ำไขสันหลัง และจำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว ALL สูงกว่า แต่ระดับน้ำตาลต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ภาวะไขสันหลังถูกกดทับ พบในผู้ป่วย 29 ราย เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 16 ราย (ชนิด non-Hodgkin 14 ราย ชนิด Hodgkin 2 ราย) คิดเป็น ร้อยละ 55.2 รองลงมาเป็น multiple myeloma 10 ราย (ร้อยละ 34.5) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด non-lymphoblast 2 ราย (ร้อยละ 6.9) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid ซึ่งเข้าสู่ระยะ blastic 1 ราย (ร้อยละ 3.4) ผู้ป่วยมาด้วยอาการอ่อนแรงหรืออัมพาตครึ่งตัว (paraparesis หรือ paraplegia) 27 ราย (ร้อยละ 93.1) ปวดหลัง และ cauda equina syndrome อย่างละ 1 ราย ตำแหน่งรอยโรคที่พบคือไขสันหลังระดับ thoracic ร้อยละ 61.6 ระดับ lumbar ร้อยละ 26.9 และระดับ cervical ร้อยละ 11.5 ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีข้อมุล 15 ราย พบเป็นก้อน extradural 13 ราย (ร้อยละ 86.7) และก้อน intradural 2 ราย (ร้อยละ 13.3) ส่วนผู้ป่วย multiple myeloma 9 ราย พบว่าเป็นจากก้อนจากกระดูกสันหลังหรือ plasmacytoma 8 ราย (ร้อยละ 88.9) และเป็นจากภาวะกระดูกสันหลังหักกดทับ 1 ราย (ร้อยละ 11.1) ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี 25 ราย การผ่าตัด 11 ราย ยาเคมีบำบัด 16 ราย ผลการรักษาพบว่าอาการดีขึ้น 14 ราย (ร้อยละ 48.3) คงที่ 13 ราย (ร้อยละ 44.8) และเลวลง 2 ราย (ร้อยละ 6.9)

ผู้ป่วยภาวะก้อนในสมองทั้งหมดเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin จำนวน 12 ราย อายุเฉลี่ย 53.1 ± 15.9 ปี เป็นเพศชาย 9 คน เพศหญิง 3 คน เป็น

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะทางคลินิก ผลการตรวจน้ำไขสันหลัง การรักษา และผลการรักษาของผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองในมะเร็งเม็ดเลือดขาว ALL และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง NHL

	ALL	NHL
จำนวน (ร้อยละ)	12 (29.3)	23 (56.1)
อายุ (ปี)		
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	26.8 $\pm$ 11.5	42.9 $\pm$ 17.6
เพศ ชาย:หญิง	6:6	16:7
ชนิดหรือระยะของโรค	L ₂ - 12	II - 3, III - 3, IV - 16
ระยะเวลาที่เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการวินิจฉัยมะเร็งระบบโลหิต (เดือน)		
มัธยฐาน	13.0	3 - 37
พิสัย	3.0	0 - 48
ผลการตรวจน้ำไขสันหลัง :		
ความดันน้ำไขสันหลัง (มม. น้ำ)		
มัธยฐาน*	30.5	15 - 55
พิสัย	16.0	6 - 50
จำนวนเม็ดเลือดขาว (เซลล์ต่อลบ. มม.)		
มัธยฐาน*	1,021	31 - 8,700
พิสัย	216	10 - 9,700
ระดับโปรตีนในน้ำไขสันหลัง (มก. ต่อดล.)		
มัธยฐาน	146.5	48 - 7,700
พิสัย	153.0	29 - 3,120
ระดับน้ำตาลในน้ำไขสันหลัง (มก. ต่อดล.)		
มัธยฐาน*	18.4	0 - 89
พิสัย	47	1 - 194
การรักษา (ราย)		
การฉีด methotrexate เข้าช่องไขสันหลัง	12	18
การฉายรังสี	9	18
ผลการรักษา (ราย)		
อาการดีขึ้น	11	15
อาการคงที่	0	3
อาการเลวลง	1	5

* p < 0.05

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของสมองชนิดปฐมภูมิ (primary CNS lymphoma) 3 ราย ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาทั้งหมดเป็น intermediate grade ได้แก่ diffuse large cell 11 ราย และ diffuse mixed small and large cell 1 ราย ระยะของโรคเป็นระยะ IE 3 ราย ระยะที่ II 4 ราย และระยะที่ IV 5 ราย โดยมีผู้ป่วยที่พบภาวะก่อนในสมองพร้อมกับการวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองครั้งแรก 6 ราย (ร้อยละ 50) อาการและอาการแสดง ได้แก่ อ่อนแรงครึ่งซีก (hemiparesis) 4 ราย (ร้อยละ 33.3) ชัก 3 ราย (ร้อยละ 25) ปวดศีรษะ 3 ราย (ร้อยละ 25) ซึม 2 ราย (ร้อยละ 16.7) เห็นภาพซ้อน 1 ราย (ร้อยละ 8.3) ตรวจพบ papilledema 2 ราย (ร้อยละ 16.7) นอกจากนี้ยังพบ cauda equina syndrome 1 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองร่วมด้วย ตำแหน่งก่อนในสมองพบที่ frontal lobe 3 ราย (โดยพบที่ frontal lobe ทั้งสองข้าง 1 ราย) parietal lobe 3 ราย (พบที่ parietal lobe ข้างขวาร่วมกับ caudate nucleus ข้างซ้าย 1 ราย) fronto-parietal lobe, temporal lobe, parieto-occipital lobe และ cerebellum อย่างละ 1 ราย ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเอกซันออก 5 ราย และ/หรือฉายรังสี 11 ราย ฉีด methotrexate เข้าช่องไขสันหลัง 2 ราย ร่วมกับการได้ยาเคมีบำบัด 9 ราย ผลการรักษาพบว่ามีผู้ป่วยอาการดีขึ้น 10 ราย (ร้อยละ 83.3) อาการคงที่ 1 ราย และเสียชีวิต 1 ราย

ภาวะเส้นประสาทส่วนปลายถูกกดทับทั้งหมดพบในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 8 ราย โดยเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin 7 ราย และชนิด Hodgkin 1 คน ระยะของโรคเป็นระยะที่ II 4 ราย และระยะที่ IV 4 คน ลักษณะจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin เป็น diffuse large cell 3 ราย diffuse mixed small and large cell 2 ราย และ diffuse small-cleaved cell 2 ราย ส่วนจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin เป็น nodular sclerosis อาการและอาการแสดงที่พบ ได้แก่ แขนอ่อน

แรงจากการกดทับ brachial plexus 5 ราย (ร้อยละ 62.5) ขาอ่อนแรงจากการกดทับ lumbar plexus 2 ราย (ร้อยละ 25) และ Horner's syndrome 1 ราย (ร้อยละ 12.5) ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด 3 ราย ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างเดียว 2 ราย และฉายรังสีอย่างเดียว 2 ราย ผลการรักษาพบว่า อาการดีขึ้น 4 ราย (ร้อยละ 50) และอาการคงที่ 4 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีมาแล้ว 3 ราย จึงได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

นอกจากนี้ ยังพบภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทอื่นๆ อีก 20 ราย โดยผู้ป่วยมีอาการอัมพาตของเส้นประสาทสมอง 4 ราย (มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin 3 ราย และมะเร็งเม็ดเลือดขาว ANLL 1 ราย) อ่อนแรงครึ่งตัว (paraparesis) 3 ราย (มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin 2 ราย และมะเร็งเม็ดเลือดขาว ALL 1 ราย) และตรวจพบจำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังอยู่ในเกณฑ์ปกติ พบกลุ่มอาการ paraneoplastic 2 ราย เป็นผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin มาด้วยอาการอ่อนแรงของ proximal muscle 1 ราย และ chorea 1 ราย พบ hyper-viscosity syndrome 3 ราย เป็นผู้ป่วย multiple myeloma โดยพบพร้อมการวินิจฉัยครั้งแรก 2 ราย ผู้ป่วยมีอาการซึม 1 คน ไม่รู้สึกตัว 1 คน และอ่อนแรงครึ่งซีก 1 คน พบภาวะ hyperleukocytosis 4 คนซึ่งเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid 3 ราย (ระยะ blastic 2 ราย และระยะ accelerated 1 ราย) และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด non-lymphoblast 1 ราย มาด้วยอาการไม่รู้สึกตัว 2 ราย อัมพาตครึ่งซีก 1 ราย และปวดศีรษะ 1 ราย มัชฐานของจำนวนเม็ดเลือดขาวเท่ากับ 492.0×10^9 เซลล์ต่อลิตร ผู้ป่วยกลุ่มนี้เสียชีวิตทั้งหมด นอกจากนี้ยังพบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษา 4 ราย เป็น vincristine induced neuropathy 3 ราย (มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin 2 ราย และมะเร็งเม็ดเลือดขาว ALL 1 ราย)

โดยมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงแบบ proximal muscle weakness 2 ราย อ่อนแรงครึ่งตัว 1 ราย และผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin 1 รายมีอาการอ่อนแรงครึ่งตัว ซึ่งเกิดจาก necrosis ของไขสันหลังจากการฉายรังสี

เมื่อจำแนกตามชนิดของผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด lymphoblast 21 ราย พบพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองมากที่สุด ร้อยละ 57.1 หรือคิดเป็นร้อยละ 7.5 ของผู้ป่วยทั้งหมด และพบภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะร้อยละ 33.3 ผู้ป่วยกลุ่มที่มีพยาธิสภาพของเยื่อหุ้มสมอง 12 รายเคยได้รับการฉายรังสีป้องกันที่สมองและไขสันหลัง 6 ราย เกิดอาการขณะที่โรคยังไม่เข้าสู่ระยะสงบ (complete remission) 4 ราย เกิดพร้อมกับการกลับเป็นซ้ำของโรค 3 ราย เกิดอาการก่อนโรคกลับเป็นซ้ำ 4 ราย เกิดอาการขณะที่โรคในไขกระดูกอยู่ในระยะสงบ 1 ราย หลังได้รับการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองซ้ำ 3 ราย

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด non-lymphoblast 48 คน เกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 83.3 และพบพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองร้อยละ 10.4 โดยผู้ป่วยทั้งหมดเกิดอาการพร้อมกับการกลับเป็นซ้ำของโรค หลังได้รับการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองซ้ำ 1 ใน 3 ราย

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin 64 คน พบพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 35.9 ภาวะไขสันหลังถูกกดทับร้อยละ 21.9 ภาวะก้อนในสมองร้อยละ 18.8 ภาวะเส้นประสาทส่วนปลายถูกกดทับร้อยละ 10.9 โดยในกลุ่มพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมอง พบลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาชนิด high grade 3 ราย (immunoblast, lymphoblast และ Burkitt's อย่างละ 1 ราย) ชนิด intermediate grade 18 ราย (diffuse large cells 8 ราย diffuse small cleaved cells 7 ราย และ diffuse mixed small and large

cells 3 ราย) ชนิด low grade 2 ราย (ทั้งหมดเป็น diffuse small lymphocytic) โรคอยู่ในระยะที่ IV ร้อยละ 69.6 พบ extranodal involvement ขณะการวินิจฉัยโรคครั้งแรก 17 ราย (ร้อยละ 73.9) โดยเป็น bone marrow involvement 7 ราย และพบพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองพร้อมการวินิจฉัยครั้งแรก 7 ราย ในกลุ่มภาวะไขสันหลังถูกกดทับ พบลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเป็นชนิด diffuse large cell 7 ราย diffuse mixed small and large cell 2 ราย diffuse small-cleaved cell 2 ราย T cell rich B cell NHL, diffuse small lymphocytic, และ lymphoblastic อย่างละ 1 ราย ผู้ป่วยร้อยละ 71.4 อยู่ในระยะที่ IV

สำหรับผู้ป่วย multiple myeloma ที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท 15 คน จะพบภาวะไขสันหลังถูกกดทับมากที่สุด ร้อยละ 66.7 หรือคิดเป็นร้อยละ 6.6 ของผู้ป่วย multiple myeloma ทั้งหมด นอกจากนี้ยังพบภาวะ hyperviscosity ร้อยละ 2.0 พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมอง ร้อยละ 0.7 และภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ ร้อยละ 0.7

วิจารณ์

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต เป็นภาวะที่พบได้บ่อยพอสมควร โดยพบร้อยละ 11.2 ของผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตในโรงพยาบาล สงขลาครินทร์ ความชุกของภาวะแทรกซ้อนที่พบในมะเร็งแต่ละชนิด ดังสรุปในตารางที่ 4 และหากไม่นับรวมภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ ความชุกของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในมะเร็งระบบโลหิตชนิดต่างๆ ในการศึกษานี้จะใกล้เคียงกับรายงานในต่างประเทศ แต่ความชุกที่ได้นี้อาจสูงกว่าความเป็นจริงเล็กน้อย เนื่องจากการศึกษาที่ศึกษาจากผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาลเป็นฐานเท่านั้น ไม่ได้นับรวมผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกไว้ด้วย

ภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะเป็นภาวะที่พบมาก

ที่สุด คือร้อยละ 39.3 ของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาททั้งหมด พบเป็นผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวถึงร้อยละ 91 โดยทั่วไปจะพบเลือดออกในเนื้อสมองมากกว่าเลือดออกใต้ชั้นดuraหรือใต้ชั้นอะแรคนอยด์มาก¹⁰ และภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะมักพบในผู้ป่วยที่มีจำนวนเกร็ดเลือดต่ำกว่า 25×10^9 ตัวต่อลิตร¹¹ จากผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของสมองจำนวน 20 ราย พบเลือดออกใต้ชั้นดura เพียง 3 ราย จากการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่มีเลือดออกในกะโหลกศีรษะมีค่ามัธยฐานของจำนวนเกร็ดเลือด เท่ากับ 12.0×10^9 ตัวต่อลิตร นอกจากภาวะเกร็ดเลือดต่ำแล้ว อาจเกี่ยวข้องกับภาวะ coagulopathy หรือ hyperleukocytosis¹² ภาวะนี้เป็นภาวะที่อันตราย และเป็นสาเหตุตายที่สำคัญในผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต^{10,13-15} จากรายงานนี้ พบผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 97

พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองเป็นภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่พบบ่อยรองลงมา หรือเป็นภาวะที่พบบ่อยที่สุด หากไม่นับรวมภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ โดยพบเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin ร้อยละ 57 และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด lymphoblast ร้อยละ 29.3 ในกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin พบชนิด intermediate และ high

grade ร้อยละ 91 และมี extranodal involvement ร้อยละ 75 โดยเป็นที่ไขกระดูกมากที่สุด จากการศึกษาของ Herman และคณะ³ ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin 1,039 ราย พบพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมอง ร้อยละ 5 ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ซึ่งพบร้อยละ 3.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองพบบ่อยในผู้ป่วย diffuse¹⁶, lymphoblast และ Burkitt's lymphoma^{17,18} โดยเฉพาะที่มี involvement ที่ไขกระดูก อัมตะ และในกระแสเลือด¹⁹ และมักเป็นขณะที่โรครุนแรงมากขึ้น²⁰ ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด lymphoblast เดิมมีอุบัติการณ์ของพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมอง ร้อยละ 20-47 โดยเป็นการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เยื่อหุ้มสมอง (meningeal relapse) สูงถึงร้อยละ 75 หลังจากมีการฉายรังสีป้องกันที่สมองและไขสันหลัง ก็พบลดลงเหลือประมาณร้อยละ 10^{13,21} จากการศึกษาที่พบพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองประมาณร้อยละ 8 ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด lymphoblast ทั้งหมด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดจนโรคเข้าสู่ระยะสงบแล้ว และเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เยื่อหุ้มสมอง ร้อยละ 67 และมักจะมี systemic relapse ร่วมด้วยหรือเกิดตามมา ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด non-lymphoblast มีพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองได้

ตารางที่ 4 แสดงความชุกของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตแต่ละชนิด

	ALL	ANLL	CML	NHL	HD	MM
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด	161	415	124	621	72	152
ความชุก (ร้อยละ)						
เลือดออกในกะโหลกศีรษะ	4.4	9.6	12.1	0.6	1.4	0.7
พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมอง	7.5	0.7	1.6	3.7	0	0.7
ภาวะไขสันหลังถูกกดทับ	0	0.5	0.8	2.3	2.8	6.6
ภาวะก้อนในสมอง	0	0	0	1.9	0	0
ภาวะเส้นประสาทส่วนปลายถูกกดทับ	0	0	0	1.1	1.4	0
ภาวะอื่นๆ	1.2	0.7	2.4	1.3	1.4	2.0
ความชุกรวม (ร้อยละ)	13.0	11.6	16.1	10.3	6.9	9.9

ไม่บ่อย²² และมักพบในชนิด myelomonocytic² การที่พบพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด lymphoblast มากกว่าชนิด non-lymphoblast นั้น อาจเนื่องจากความสามารถเฉพาะของ lymphoblast ในการเข้าสู่ระบบประสาทกลาง การ seeding ของเซลล์มะเร็งเข้าสู่เยื่อหุ้มสมองขณะเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค นอกจากนี้การแบ่งตัวของ lymphoblast ในน้ำไขสันหลังเป็นไปอย่างช้าๆ และยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาเข้าสู่ไขสันหลังได้ช้า เป็นผลให้ความเข้มข้นของยาไม่เพียงพอที่จะยับยั้งการแบ่งตัวของ lymphoblast ใน multiple myeloma พบพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองได้น้อยมาก มักมีการดำเนินโรครุนแรง และต้องต่อการรักษา²³ ในรายงานนี้พบเพียง 1 ราย โดยโรครุนแรงเข้าสู่ระยะ plasma cell leukemia ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองมักมีอาการจากการเพิ่มความดันในกะโหลกศีรษะ และอัมพาตเส้นประสาทสมอง^{17,24,25} การวินิจฉัยมักได้จากการตรวจพบเซลล์มะเร็งในน้ำไขสันหลัง²⁶ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับจำนวนเซลล์มะเร็งและเทคนิคที่ใช้ในการศึกษาในผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการอัมพาตเส้นประสาทสมองโดยเฉพาะที่ 7 การตรวจน้ำไขสันหลังพบความดันน้ำไขสันหลังสูง ร้อยละ 57 การเพิ่มของโปรตีน ร้อยละ 90 และพบระดับน้ำตาลต่ำ ร้อยละ 49 การที่ระดับน้ำตาลในน้ำไขสันหลังมีความสัมพันธ์เชิงลบกับจำนวนเม็ดเลือดขาว อาจเกิดจากพยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองขัดขวางการเคลื่อนตัวของน้ำตาลจากเลือดเข้าไปในน้ำไขสันหลัง หรืออาจจากเซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่มีเมตาบอลิซึมสูง ต้องใช้น้ำตาลเป็นแหล่งของพลังงานสูงกว่าเซลล์ปกติ

ภาวะไขสันหลังถูกกดทับเป็นภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและ multiple myeloma ในรายงานนี้ พบเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin ร้อยละ 48 (หรือคิดเป็นร้อยละ 2.3 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin ทั้งหมด) multiple myeloma ร้อยละ 34

(หรือคิดเป็นร้อยละ 6.6 ของผู้ป่วยทั้งหมด) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin ร้อยละ 7 (คิดเป็นร้อยละ 2.8 ของผู้ป่วยทั้งหมด) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด non-lymphoblast ร้อยละ 7 และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid ร้อยละ 3 ภาวะนี้อาจเกิดจากก้อนเนื้ออกที่ไขสันหลัง เยื่อหุ้มสมองดูรา กระดูกสันหลัง หรือ กระดูกสันหลังหักกดทับ¹ แต่ที่พบบ่อยในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin คือก้อนเนื้ออกผ่าน intervertebral foramen เข้ากดทับไขสันหลัง²⁷ และตำแหน่งที่พบบ่อยคือไขสันหลังบริเวณทรวงอก^{28,29} จากการศึกษาในผู้ป่วย multiple myeloma ประมาณร้อยละ 7 ที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทจากไขสันหลังถูกกดทับ ความชุกใกล้เคียงกับรายงานจากต่างประเทศซึ่งพบประมาณร้อยละ 10³⁰ สาเหตุมักเกิดจากเซลล์มะเร็งเจริญลุกลามจากกระดูกสันหลังเข้าไปในช่องไขสันหลัง และเกิดการกดทับไขสันหลังจากภายนอก หรืออาจเกิดจากกระดูกสันหลังหักกดทับ (compression fracture) ผู้ป่วยภาวะไขสันหลังถูกกดทับส่วนใหญ่มีอาการอัมพาตหรืออ่อนแรงครึ่งตัว คิดเป็นร้อยละ 93 ตำแหน่งไขสันหลังบริเวณทรวงอกถูกกดทับร้อยละ 62 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาโดยการฉายแสง ร่วมกับยาเคมีบำบัด อาการดีขึ้นร้อยละ 48 ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวพบภาวะไขสันหลังถูกกดทับได้ไม่บ่อย อาจพบได้ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด myelocytic โดยมักพบในลักษณะของก้อน granulocytic sarcoma³¹

ภาวะก้อนในสมอง พบในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin ทั้งหมด โดยเป็น primary CNS lymphoma 3 ราย และเป็น diffuse large cell ทั้งหมด primary CNS lymphoma เป็นภาวะที่พบน้อยปัจจุบันพบมากขึ้นในผู้ป่วย acquired immune deficiency syndrome (AIDS)³² ส่วนใน systemic lymphoma ที่มีพยาธิสภาพของระบบประสาทกลาง พบเป็นก้อนในสมองถึงหนึ่งในสี่²⁷ มักพบใน Burkitt's และ histiocytic lymphoma¹ จากการศึกษาในพบว่าผู้ป่วย

ส่วนใหญ่เป็น diffuse large cell type ตำแหน่งก้อนเป็น supratentorial mass ร้อยละ 92 ส่วนใหญ่ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสี และการผ่าตัด ผู้ป่วยดีขึ้นหลังได้รับการรักษาร้อยละ 83

ภาวะเส้นประสาทส่วนปลายถูกกดทับทั้งหมดพบในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยเป็น มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin ร้อยละ 87.5 และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin ร้อยละ 12.5 ตำแหน่งกดทับที่พบบ่อย คือ brachial plexus

ภาวะอื่นๆ ได้แก่ อัมพาตของเส้นประสาทสมองและอาการอ่อนแรงครึ่งตัว (paraparesis) โดยจำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังอยู่ในเกณฑ์ปกติ อาจเกิดจากการแทรกของเซลล์มะเร็งเข้าไปในเนื้อของเส้นประสาทหรือไขสันหลัง โดยที่อาจจะมีหรือไม่มีพยาธิสภาพของเยื่อหุ้มสมองร่วมด้วย ภาวะ hyperviscosity ที่พบในผู้ป่วย multiple myeloma มักพบในชนิด IgM และ IgA และพบภาวะ hyperleukocytosis ที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท 4 ราย ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid ที่ยังไม่ได้รับการรักษา ภาวะ hyperleukocytosis จะทำให้เม็ดเลือดขาวเกาะกลุ่มหรือจับตัวเป็นก้อนในระบบไหลเวียนโลหิต มักมีอาการทางระบบหายใจและระบบประสาท1 ภาวะดังกล่าวถือว่าเป็นภาวะเร่งด่วน ปัจจุบันการรักษาโดยการทำ leukapheresis จะสามารถลดจำนวนเม็ดเลือดขาวได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ยังพบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษา ได้แก่ vincristine induced neuropathy ภาวะนี้มักพบเป็น peripheral neuropathy โดยมีอาการชาปลายมือเท้า กล้ามเนื้ออ่อนแรง และตรวจพบรีเฟลกซ์ลดลงหรือหายไป²⁹ สำหรับภาวะเนื้อไขสันหลังตายจากการฉายรังสีพบได้ไม่บ่อย

สรุป

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต เป็นภาวะที่พบได้บ่อยพอสมควร ความชุกไม่

แตกต่างกันรายงานในต่างประเทศ ภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะมักพบในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน หรือชนิดเรื้อรังที่เข้าสู่ระยะสุดท้าย พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มสมองมักพบในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว ALL และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin ส่วนภาวะไขสันหลังถูกกดทับมักพบในผู้ป่วย multiple myeloma และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง การวินิจฉัยได้รวดเร็วตั้งแต่เริ่มแรก จะสามารถทำให้แพทย์ให้การดูแลรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสม ลดความพิการได้

เอกสารอ้างอิง

1. Anthens JW, Ward JH. Complications of hematopoietic neoplasm. In : Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 9th ed. Philadelphia : Lea and Febiger, 1993:1808-12.
2. Meyer RJ, Ferreira PP, Cuttner J, et al. Central nervous system involvement at presentation in granulocytic leukemia. A prospective cytocentrifuge study. Am J Med 1980;68:691-4.
3. Stewart DJ, Keating MJ, McCredit KB, et al. Natural history of central nervous system acute leukemia in adult. Cancer 1981;47:184-96.
4. Litam JP, Cabanillas F, Smith TL, Bodey GP, Freireich EJ. Central nervous system relapse in malignant lymphomas: Risk factor and implication for prophylaxis. Blood 1979;54:1249-57.
5. Herman TS, Hammond M, Jones SE, et al. Involvement of central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma: The Southwest Oncology Group experience. Cancer 1979;43:390-7.
6. Adam RD, Victor M. Intracranial neoplasms. In : Principle of Neurology. 5th ed. New York : McGraw-Hill, 1993:554-98.
7. Bennett JM, et al. Proposal for classification of acute leukemia. Br J Haematol 1976;33:451-8.
8. Rosenberg SA, Berard CW, Brown BW, et al. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphoma : Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. Cancer 1982;49:2112-35.

9. Report of the committee on the staging of Hodgkin's Disease. *Cancer Res* 1966;26:1310-7.
10. Graus F, Roger LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1985;64:16-35.
11. Barcos M, Lane W, Gomez G, et al. An autopsy study of 1,206 acute and chronic leukemias (1958 to 1982). *Cancer* 1987;60:827-37.
12. Hug V, Keating M, McCredie K, et al. Clinical course and respond to treatment of patients with acute myelogenous leukemia presenting with a high leukocyte count. *Cancer* 1983;52:773-9.
13. Walker RW. Neurologic complications of leukemia. *Neurol Clin* 1991;9:989-99.
14. Ginsberg LE, Leeds NE. Neuroradiology of leukemia. *AJR* 1995;165:525-34.
15. Nieri RL, Burgert EO, Groover RV. Central nervous system complications of leukemia: A review. *Mayo Clin Proc* 1968;43:70-9.
16. Hutter JJ, Favosa BE, Nelson M. Non-Hodgkin's lymphoma in children correlation of CNS disease with initial presentation. *Cancer* 1975;36:2132-7.
17. Recht L, Straus DJ, Cirincione C, Thaler HT, Posner JB. Central nervous system metastasis from non-Hodgkin's lymphoma : treatment and prophylaxis. *Am J Med* 1988;84:425-35.
18. Ziegler JL, Bluming AZ, Morrow RH, Fass L, Carbone PP. Central nervous system involvement in Burkitt's lymphoma. *Blood* 1970;36:718-28.
19. Law IP, Dick FR, Bloom J, et al. Involvement of the central nervous system in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1975;36:225.
20. Mead GM, Kennedy P, Smith JL, et al. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's in adults. A review of 36 cases. *QJM* 1986;231:699-714.
21. Blaney SM, Balis FM, Poplack DG. Current pharmacological treatment approaches to central nervous system leukemia. *Drug* 1991;41:702-16.
22. Wiernick PH. Diagnosis and treatment of adult acute myelocytic leukemia. In : Wiernick PH, Canellos GP, Dutcher JP, et al. eds. *Neoplastic disease of blood 3rd ed.* New York : Churchill Livingstone Inc, 1996:331-51.
23. Moran CC, Anderson CC, Caldemyer KS, et al. Meningeal Myelomatosis: CT and MR appearances. *AJNR* 1995;16:1501-3.
24. Bergevin PR. Central nerveous system leukemia. *NY State J Med* 1975;Feb:367-71.
25. Dawson DM, Rosenthal DS, Moloney WC. Neurological complications of acute leukemia in adults : Changing rate. *Ann Intern Med* 1973;79:541-544
26. Bigner SH. Cerebrospinal fluid cytology : Current status and diagnostic applications. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992;51:235-44.
27. Recht L. Neurologic complications of systemic lymphoma. *Neurol Clin* 1991;9:1001-15.
28. Laing RJ, Jakubowski J, Kunkler IH, Hancock BW. Primary spinal presentation of non-Hodgkin's lymphoma. *Spine* 1992;17:117-20.
29. Mullins GM, Flynn JP, El-Mahdi AM, McQueen D, Owens AH. Malignant lymphoma of the spinal epidural space. *Ann Intern Med* 1971;74:416-23.
30. Silverstein A, Doniger AE. Neurologic complications in myelomatosis. *Arch Neurol* 1963;9:534-40.
31. Pertursson SR, Boggs DR. Spinal cord involvement in leukemia. *Cancer* 1981;47:346-50.
32. Parekh HC, Sharma RR, Lynch PG, Keogh AS, Prabher SS. Primary cerebral lymphoma : report of 24 patients and review of literature. *Br J Neurosurg* 1992;6:563-73.

Neurologic Complications in Adult Hematologic Malignancies in Songklanagarind Hospital : Prevalence and Clinical Patterns

Veerakiat Leelarodjalek MD and Arnuparp Lekhakula MD, MS

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Haadyai, Songkhla 90110

Abstract : Objectives : To determine the prevalence and clinical features of neurologic complications in adult patients with hematologic malignancies; and to identify the association between types of malignancies and clinical patterns of neurologic complications.

Study design : Retrospective descriptive study

Setting : Single center, Songklanagarind University Hospital

Materials and methods : Adult patients (age > 15 years) with the diagnosis of leukemia, lymphoma and multiple myeloma admitted during January 1987 and December 1996. The diagnosis of neurologic complications was based on clinical manifestations and additional laboratory investigations. The data extracted for medical records included age, sex, type of malignancy, stage of disease, neurological symptoms and signs, additional investigations, treatment and result.

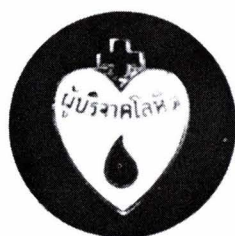
Results : Of total 1,693 patients with hematologic malignancies, 1,545 medical records (91.3%) can be found. Of those, 173 patients (11.2%) had neurologic complications. They were intracranial hemorrhage 39.3%, meningeal involvement 23.7%, spinal cord compression 16.8%, intracranial mass 6.9%, and peripheral nerve compression 4.6%. The prevalences of neurologic complications of acutelymphoblast leukemia (ALL), acute nonlymphocytic leukemia (ANLL), chronic myeloid leukemia (CML), non-Hodgkin's lymphoma (NHL), Hodgkin's disease (HD) and multiple myeloma (MM) were 13.0%, 11.6%, 16.1%, 10.3%, 6.9% and 9.9%, respectively. Excluding intracranial hemorrhage, the prevalences of neurologic complications of each type of hematologic malignancy were 8.7%, 1.9%, 4.0%, 9.7%, 5.6% and 9.2%, respectively. There were significant association between types of hematologic malignancies and patterns of neurologic complications ($p < 0.001$). Concerning specific complications, intracranial hemorrhage was found in 9.6% of patients with ANLL; meningeal involvement were found in 7.5% of ALL patients and in 3.7% of NHL patients; and spinal cord compression was common in patients with multiple myeloma (6.6%), HD (2.8%) and NHL (2.3%).

Conclusion : Neurological complications are not uncommon, but important in patients with hematologic malignancies. They are significantly associated with specific type of neoplasms. Early diagnosis will bring to proper management and reduce serious morbidity.

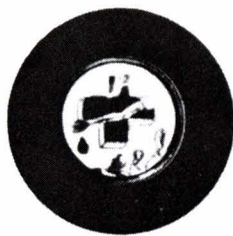
Key Words : ● Neurologic complications ● Hematologic malignancies ● Prevalence
● Clinical patterns ● Meningeal involvement ● Retrospective study

Thai J Hematol Transf Med 1998;8:109-21.

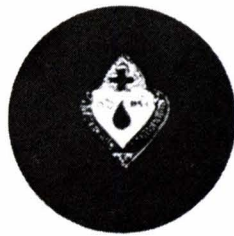
เข็มนาฬิกาผู้บริจาคโลหิต



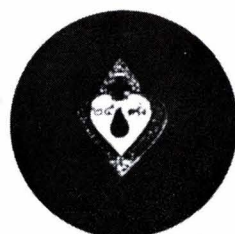
ครั้งแรก



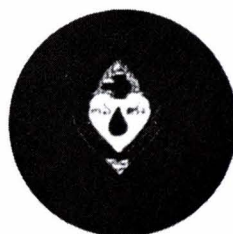
7 ครั้ง



16 ครั้ง



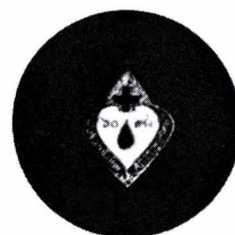
24 ครั้ง



36 ครั้ง



48 ครั้ง



60 ครั้ง



72 ครั้ง



84 ครั้ง