

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส

วินิตา เฝ้าสันเทียะ¹, สุทธิวรรณ ธรรมวัตร¹, จินิตตา จิตติวัฒน์^{1*}

¹ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม 44150

* ติดต่อผู้พิมพ์: จินิตตา จิตติวัฒน์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม 44150 jinatta@gmail.com

บทคัดย่อ

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส

วินิตา เฝ้าสันเทียะ¹, สุทธิวรรณ ธรรมวัตร¹, จินิตตา จิตติวัฒน์^{1*}

ว. เกษตรศาสตร์อีสาน 2561; 14(2) : 16-25

รับบทความ : 19 มิถุนายน 2560

ตอบรับ : 17 เมษายน 2561

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส (Myasthenia gravis) เป็นโรคที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง (Autoimmune disease) ซึ่งส่งผลกระทบต่อบริเวณรอยต่อกล้ามเนื้ออวัยวะประสาท (Neuromuscular junction) ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์การเกิดโรคเฉลี่ยประมาณ 2.17 ต่อประชากร 100,000 คน โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดนี้ เกิดจากการสร้างออโตแอนติบอดี (Autoantibody) ต่อตัวรับชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคติค (Nicotinic acetylcholine receptors) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ (Postsynaptic membrane) ซึ่งก่อให้เกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงขึ้น โดยคุณลักษณะของอาการและอาการแสดงทางคลินิก คือ หนึ่งตาตก มองเห็นภาพซ้อน การเคี้ยวอ่อนแรง กลืนลำบาก และมักมีอาการอ่อนแรงไม่เท่ากันในระหว่างวัน ซึ่งอาการอ่อนแรงหรือล้าของกล้ามเนื้อมักดีขึ้นในตอนเช้าและแย่ขึ้นเรื่อยๆ ในระหว่างวัน โดยเฉพาะหลังออกกำลังกายหรือหลังจากออกแรงต่อเนื่อง และอาการอ่อนแรงดีขึ้นเมื่อได้พัก ในการรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิสตามสรีรวิทยาการเกิดโรคมีเป้าหมายอยู่ 2 ประการ คือ 1) เพิ่มปริมาณอะซิทิลโคลีนที่จะไปจับกับตัวรับชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคติคโดยใช้สารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะซิทิลโคลีนเอสเทอเรส และ 2) ใช้การรักษาที่ลดภาวะภูมิคุ้มกันเพื่อลดการจับกันของแอนติบอดีต่อตัวรับชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคติค

คำสำคัญ: โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส, โรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง, รอยต่อกล้ามเนื้ออวัยวะประสาท, ออโตแอนติบอดี, ตัวรับชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคติค, อะซิทิลโคลีน

Myasthenia Gravis

Winita Fowsantear¹, Sutthiwan Thammawat¹, Jinatta Jittiwat^{1*}

¹ Faculty of Medicine, Mahasarakham University, Mahasarakham 44150

* Corresponding author : Jinatta Jittiwat, Faculty of Medicine, Mahasarakham University, Mahasarakham 44150 E-mail: jinatta@gmail.com

Abstract

Myasthenia Gravis

Winita Fowsantear¹, Sutthiwan Thammawat¹, Jinatta Jittiwat^{1*}

IJPS, 2018; 14(2) : 16-25

Received : 19 June 2017

Accepted : 17 April 2018

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease that affects the neuromuscular junction. In Thailand, MG affects approximately 2.17 patients per 100,000 population. MG is primary caused by autoantibodies directing towards the nicotinic acetylcholine receptors at the post synaptic membrane leading to muscle weakness. The clinical characteristic signs and symptoms of myasthenia gravis are ptosis, diplopia, weakness in chewing, difficult in swallowing and fluctuating levels of skeletal muscle weakness. The severity of weakness and fatigability fluctuates during the day, usually being least severe in the morning and worse as the day progress, especially during exercise or continuous repetitive motion with at least partially restored strength after period of rest. There are two approaches for management of MG based on the pathophysiology of this disease. The first treatment is by increasing the amount of acetylcholine that is available to bind with the nicotinic acetylcholine receptor at postsynaptic membrane using an acetylcholinesterase inhibitor agent. The second approach is by using immunosuppressive medications that can reduce the binding of nicotinic acetylcholine receptors by antibodies.

Keywords: Myasthenia gravis, autoimmune disease, neuromuscular junction, autoantibody, nicotinic acetylcholine receptor, acetylcholine

บทนำ

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส (Myasthenia gravis) เป็นโรคที่มีความผิดปกติบริเวณรอยต่อกล้ามเนื้อร่วมประสาท (Neuromuscular junction) เกิดจากภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติที่มีต่อตัวรับชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคติค (Nicotinic acetylcholine receptors) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ (Postsynaptic membrane) ทำให้สารสื่อประสาทอะซิทิลโคลีน (Acetylcholine) ที่หลั่งออกมาจากเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ (Presynaptic neuron) มีตัวรับให้จับได้น้อยลง ซึ่งมีสาเหตุมาจากโรคภูมิคุ้มกันตนเองหรือระบบภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง (Autoimmune disease) ผู้ป่วยมักมีอาการอ่อนแรงไม่เท่ากันในระหว่างวันโดยมักมีอาการอ่อนแรงหรือล้าของ

กล้ามเนื้อในตอนเย็นหรือหลังจากออกกำลังกายได้ระยะหนึ่ง และดีขึ้นเมื่อได้พัก ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงมีอาการเด่นๆ คือ หนังตาตก มองเห็นภาพซ้อน อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อหน้า การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อคอหอยส่วนปาก ทำให้พูดไม่ชัด กลืนลำบาก กล้ามเนื้อที่ใช้ในการเคี้ยว อ่อนแรงทำให้เคี้ยวลำบาก กล้ามเนื้อแขนขาในส่วนต้น รวมไปถึงกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักมีอาการของภาวะการหายใจล้มเหลวเนื่องจากกล้ามเนื้อกะบังลมและช่องอกอ่อนแรง ทำให้หายใจตื้นลงทำให้ผู้ป่วยหายใจเองไม่ไหวจนต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ

อุบัติการณ์

อุบัติการณ์การเกิดโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิสพบประมาณ 150-300 คนต่อประชากร 1,000,000 คน พบได้ทั้งเพศหญิงและชาย (Ahmed and Milind, 2016) และในประเทศไทยพบอุบัติการณ์การเกิดโรคเฉลี่ยประมาณ 2.17 ต่อประชากร 100,000 คน (Tiamkao *et al.*, 2014) ส่วนมากในเพศหญิงที่อายุน้อยกว่า 40 ปีจะมีอุบัติการณ์การเกิดโรคมากกว่าเพศชายถึง 3 เท่า แต่เมื่อมีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไปจะพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงเล็กน้อยและพบความผิดปกติของต่อมธัยมัส เช่น เนื้องอกของต่อมธัยมัส หรือต่อมธัยมัสโต ซึ่งคิดเป็น 60-70% ของสาเหตุหลักในการเกิดโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดนี้ (Levinson *et al.*, 2004) ค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลประมาณต่อคนสูงถึง 180,000-250,000 บาท (Tiamkao, 2007)

การแยกชนิดของโรค

การแยกชนิดของโรคประเมินจากอาการและการแสดงของผู้ป่วย โดยการใช้การแบ่งตามมาตรฐานสากล (Klemenic *et al.*, 2014) แบ่งได้ดังนี้

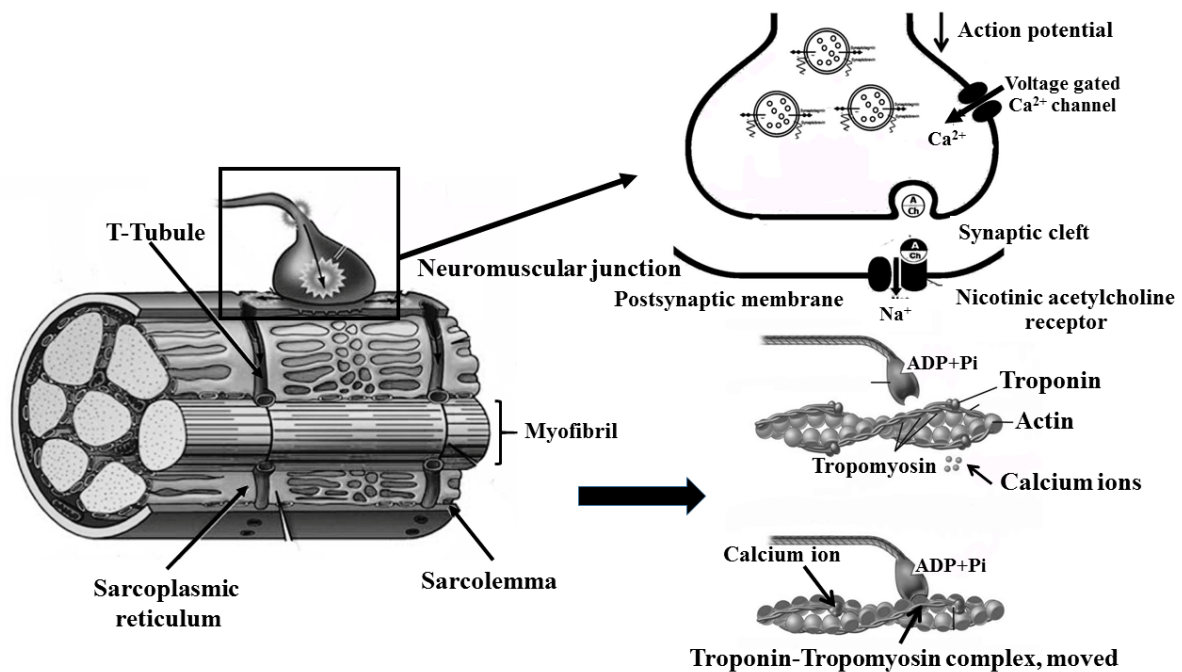
1. Generalized myasthenia gravis มักมีอาการอ่อนแรงที่กล้ามเนื้อตาแต่จะพบร่วมกับอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้ออื่นๆร่วมด้วย เช่น กล้ามเนื้อโหนกหัว กล้ามเนื้อที่ใช้ในการบดเคี้ยว กล้ามเนื้อแขนขาในส่วนต้น รวมไปถึงกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ

2. Ocular myasthenia gravis มีอาการอ่อนแรงเฉพาะกล้ามเนื้อบริเวณเปลือกตาและกล้ามเนื้อที่ใช้ในการกลอกตาเท่านั้น

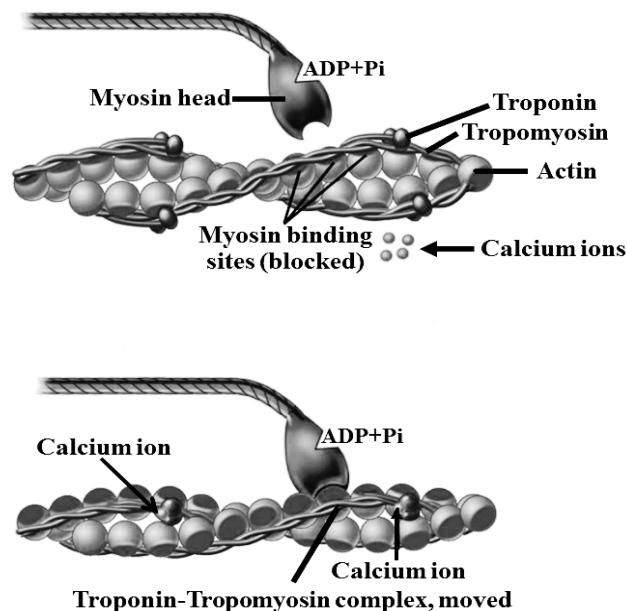
3. Myasthenic crisis ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิสมีภาวะการหายใจล้มเหลวอย่างเฉียบพลัน อาจเกิดจากการติดเชื้อร่วมด้วย จึงส่งผลให้กล้ามเนื้อที่ใช้ในการกลืน กล้ามเนื้อกระบังลมและกล้ามเนื้อที่ช่วยในการหายใจอ่อนแรง ทำให้ผู้ป่วยมักมีอาการหายใจลำบาก หายใจสั้นตัน หายใจเร็ว และนำมาสู่ภาวะหายใจล้มเหลวในที่สุด

พยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรค

การทำงานของกล้ามเนื้อจะเกิดขึ้นภายใต้อำนาจจิตใจ โดยมีลำดับการทำงานเพื่อให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเริ่มต้นจาก เมื่อศักย์ไฟฟ้าของเซลล์ประสาทเดินทางมาถึงปลายประสาทจะกระตุ้นให้ voltage gated calcium channel เปิด ทำให้แคลเซียมไอออนจากภายนอกเซลล์เข้ามาภายในเซลล์มากขึ้น โดยแคลเซียมไอออนที่เข้ามาจะมีบทบาทในกระบวนการหลั่งสารสื่อประสาทออกมาจากปลายประสาท ทำให้ถุงบรรจุสารสื่อประสาทชนิดอะซีทิลโคลีน มาหลอมรวมกับเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ (Presynaptic membrane) เกิดกระบวนการหลั่งสารสื่อประสาทออกมาจากเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ โดยอะซีทิลโคลีนที่หลั่งออกมาจะไปจับกับตัวรับของอะซีทิลโคลีนชนิดนิโคตินิก ที่อยู่บริเวณแผ่นปลายประสาทมอเตอร์ ส่งผลให้มีการเปิดของ voltage gated sodium channel ส่งผลให้มีการเคลื่อนที่ของโซเดียมไอออนจากภายนอกไหลเข้ามาภายในเซลล์มากขึ้น ภายในเซลล์เป็นบวกมากขึ้นเกิดดีโพลาไรเซชัน จนถึงระดับเทรชโฮลด์ จนเกิดศักย์ไฟฟ้าที่แผ่นปลายประสาทมอเตอร์ขึ้นในที่สุด และศักย์ไฟฟ้านี้จะกระจายไปทั่วเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อ รวมไปถึงส่วนของท่อตามขวาง (Transverse tubule) ด้วย ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการหลั่งแคลเซียมออกมาจากซาโคพลาสมิกเรติคูลัม โดยแคลเซียมที่หลั่งออกมานี้จะไปจับกับโทรโปนินชนิดซี (Troponin C) บนโทรโปนิน โทรโปไมโอซินคอมเพล็กซ์ (Troponin tropomyosin complex) ทำให้มีการเปิดตำแหน่งในการจับเพื่อให้หัวของไมโอซิน มาจับแอคติน แล้วเกิดคอร์สบริดจ์ขึ้น โดยที่ดึงแอคตินเข้ามาสู่ส่วนกลางของซาร์โคเมียร์ จากนั้นหัวของไมโอซิน หรือคอร์สบริดจ์ ก็จะหลุดออกจากตำแหน่งที่เกาะเดิม เพื่อไปจับตำแหน่งใหม่ต่อไปบนสายแอคติน ดังแสดงในรูปที่ 1 และเมื่อมีการขยของหัวไมโอซิน จะทำให้อะดีโนซีนไดฟอสเฟตหรือเอดีพีหลุดออกมา ซึ่งเอดีพีนี้จะไปรวมกับฟอสเฟต สร้างเป็น อะดีโนซีนไตรฟอสเฟตหรือเอทีพี เพื่อดึงหัวไมโอซินให้หลุดออกมาจากแอคติน ดังแสดงในรูปที่ 2 สุดท้ายแล้วเอทีพีจะถูกเปลี่ยนเป็นเอดีพี ซึ่งจะกลับไป recoked หัวของไมโอซินกับตำแหน่งในการจับของแอคตินจุดใหม่และเกิดเป็นเพาเวอร์สโตรกใหม่เป็นวงจรการหดตัวของกล้ามเนื้อเรื่อยๆ



รูปที่ 1 กลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อในภาวะปกติ เมื่อศักย์ไฟฟ้าเดินทางมาถึงปลายประสาทจะกระตุ้นให้มีการหลั่งอะเซทิลโคลีนออกมาจากปลายประสาทและไปจับกับตัวรับของอะเซทิลโคลีนชนิดนิโคตินิกที่อยู่บริเวณแผ่นปลายประสาทมอเตอร์มีผลเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ต่อไอออนต่างๆ เกิดศักย์ไฟฟ้าที่แผ่นปลายประสาทมอเตอร์ในที่สุด และศักย์ไฟฟ้านี้จะกระจายไปทั่วเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อ รวมไปถึงส่วนของท่อตามขวางด้วย ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการหลั่งแคลเซียมออกมาจากซาโคพลาสมิกเรติคูลัมไปจับกับโทรโปนินชนิดซี บนโทรโปนิน โทรโปไมโอซินคอมเพล็กซ์ทำให้มีการเปิดตำแหน่งในการจับ เพื่อให้หัวของไมโอซินมาจับกับแอคตินแล้วจึงเกิดคอนสตรัคชันระหว่างเส้นใยโปรตีนชนิดสายหนาและเส้นใยโปรตีนชนิดสายบางขึ้น (ดัดแปลงจาก Guyton and Hall, 2006)

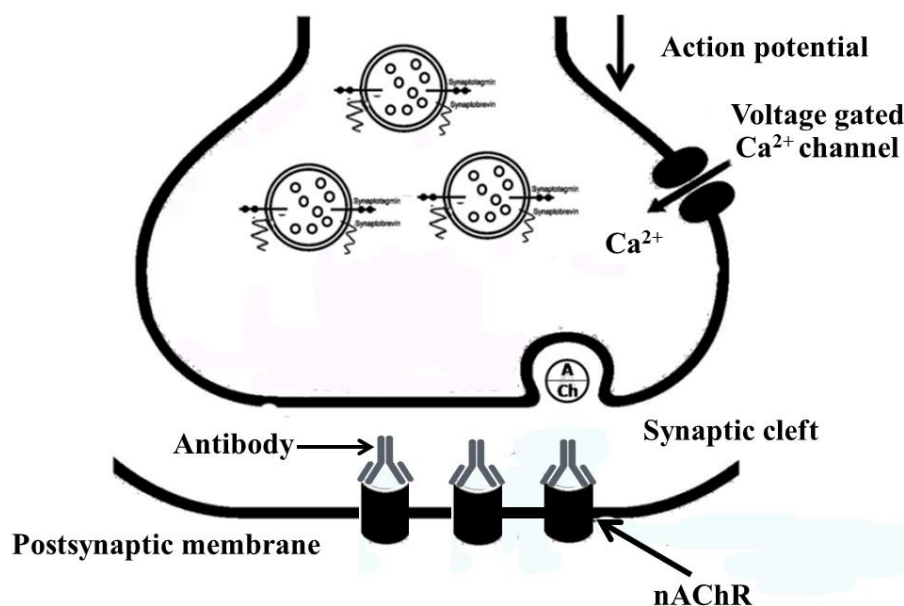


รูปที่ 2 แสดงการหดตัวของกล้ามเนื้อเกี่ยวกับการเกาะของหัวไมโอซินกับแอคตินโดยแคลเซียมที่หลั่งออกมาจากซาโคพลาสมิกเรติคูลัม จะไปจับกับโทรโปนินชนิดซี บนโทรโปนิน โทรโปไมโอซินคอมเพล็กซ์ ทำให้มีการเปิดตำแหน่งในการจับเพื่อให้หัวของไมโอซินมาจับแอคตินแล้วเกิดคอนสตรัคชันขึ้น ในรูปแบบเกี่ยวสลักกับปล่อยเป็นจังหวะ โดยอาศัยแคลเซียมและเอทีพี (ดัดแปลงจาก Boron and Boulpaep, 2003)

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิสเป็นโรค ออโตอิมมูนที่จำเพาะต่ออวัยวะ โดยเกิดความผิดปกติบริเวณ รอยต่อกล้ามเนื้อร่วมประสาท เนื่องจากภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติที่มี ต่อตัวรับชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคตินิก ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาท หลังไซแนปส์ ทำให้สารสื่อประสาทอะซิทิลโคลีนที่หลั่งออกมา จากเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ มีตัวรับให้จับได้น้อยลง มีกลไก การเกิดดังนี้ (Ha and Richman, 2014)

1. เกิดจากการสร้างออโตแอนติบอดี ไปแย่งจับกับ ตัวรับชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคตินิก ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาท

หลังไซแนปส์ ดังแสดงในรูปที่ 3 จึงทำให้อะซิทิลโคลีน ที่หลั่ง ออกมาจากปลายประสาทไม่สามารถจับกับตัวรับได้ ทำให้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ ต่อไอออนต่างๆ ไม่เกิดเกิดดีโพลาไรเซชัน และไม่เกิดศักย์ไฟฟ้า ที่แผ่นปลายประสาทมอเตอร์ จึงไม่มีสัญญาณที่กระตุ้นให้ กล้ามเนื้อหดตัว ผู้ป่วยจึงมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ ซึ่ง คุณสมบัติสำคัญในการแย่งจับลักษณะนี้จะทำให้เกิดอาการ กล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยปราศจากการทำลายที่รอยต่อระหว่าง กล้ามเนื้อร่วมประสาท (Kusner *et al.*, 2008)

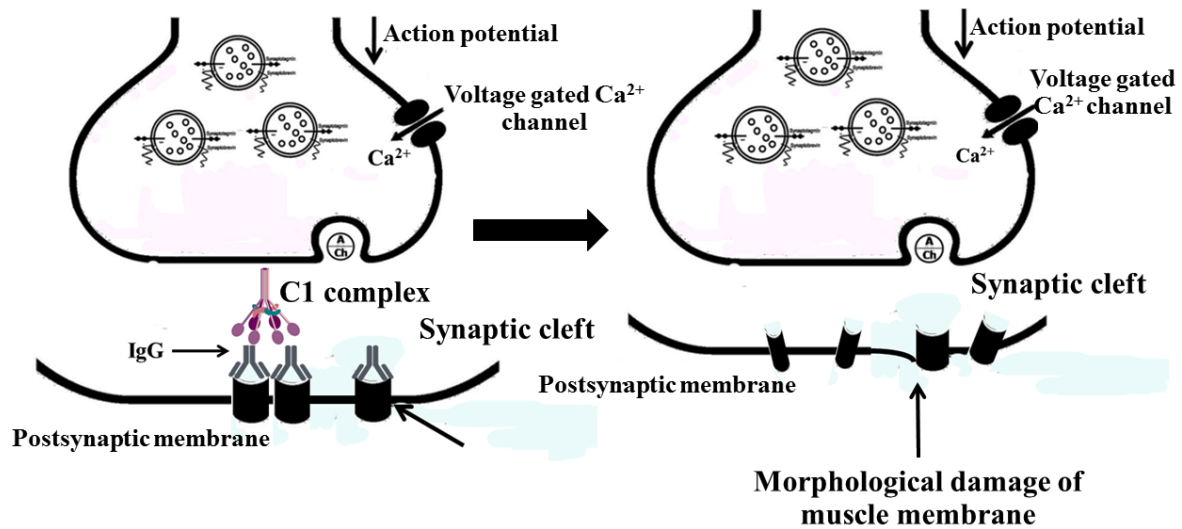


รูปที่ 3 แสดงการสร้างออโตแอนติบอดีไปแย่งจับกับตัวรับชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคตินิกที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ ส่งผลให้ไม่มีสัญญาณกระตุ้นให้กล้ามเนื้อหดตัว (ดัดแปลงจาก Conti-Fine *et al.*, 2006)

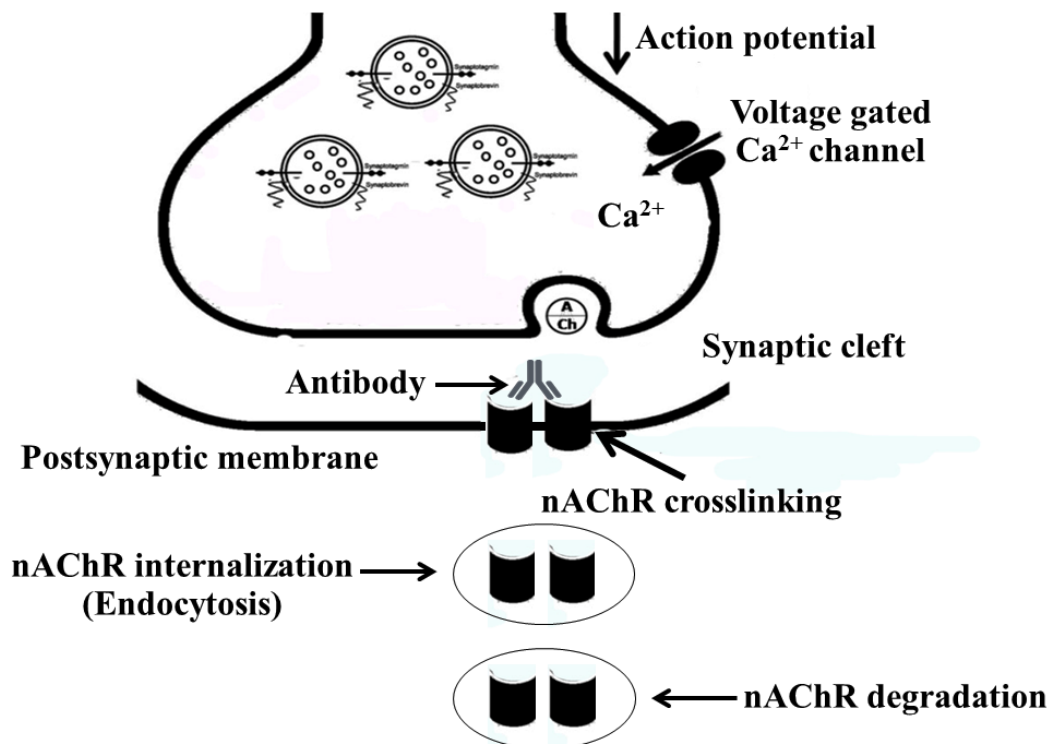
2. เกิดจากออโตแอนติบอดีชนิดไอจีจี (Immunoglobulin G) จับกับตัวรับชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคตินิก ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ แล้วทำให้เกิดการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ผ่านทางคลาสสิกอล โดยปฏิกิริยาเริ่มจากโปรตีน C1 ถูกกระตุ้นด้วยแอนติบอดีที่จับกับแอนติเจนเป็น สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแอนติเจนกับ แอนติบอดี แล้วจึงมีการกระตุ้นโปรตีนในระบบคอมพลีเมนต์อย่างต่อเนื่อง (Ballanti *et al.*, 2013) มีการทำลายแผ่นประสาทมอเตอร์ จากการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ ทำให้ postsynaptic fold ตื้นขึ้น (Flatted) และมี ตัวรับชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคตินิกลดลง ดังแสดงในรูปที่ 4 เรียกกระบวนการนี้ว่า Complement-mediated lysis of the muscle endplate จึงทำให้อะซิทิลโคลีน ไม่สามารถจับกับ ตัวรับ

ชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคตินิกได้ ส่งผลให้ไม่มีสัญญาณกระตุ้น ให้กล้ามเนื้อหดตัว

3. เกิดจากการสร้างออโตแอนติบอดี ไปจับกับ แอนติเจนซึ่งก็คือตัวรับชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคตินิก 2 โมเลกุล โดยการเกิดเชื่อมต่อนี้ระหว่างตัวรับ 2 โมเลกุลนั้น (Kusner *et al.*, 2008) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ ส่งผลให้เกิดการเร่งการสลายตัวรับชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคติ นิก ด้วยกระบวนการนำเข้าสู่เซลล์ ทำให้อัตราการทำลายตัวรับ ชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคตินิกเพิ่มมากขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 5 ดังนั้นโอกาสที่อะซิทิลโคลีนที่หลั่งออกมาจากปลายประสาทจับ กับตัวรับได้น้อยลง ส่งผลให้กล้ามเนื้อหดตัวได้น้อยลง เกิด อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อขึ้น



รูปที่ 4 แสดงการสร้างออโตแอนติบอดีไปกระตุ้น complements ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ ทำให้รอยต่อระหว่างกล้ามเนื้อส่วนประสาทผิดปกติ (ดัดแปลงจาก Conti-Fine *et al.*, 2006)



รูปที่ 5 แสดงการสร้างออโตแอนติบอดี ไปจับกับแอนติเจนซึ่งก็คือตัวรับชนิดอะซีทิลโคลีนแบบนิโคตินิก 2 โมเลกุลโดยการเกิด crosslink ส่งผลให้เกิดการเร่งการสลายตัวรับด้วยกระบวนการนำเข้าสู่เซลล์ (ดัดแปลงจาก Conti-Fine *et al.*, 2006)

อาการและอาการแสดงที่สำคัญ

ลักษณะอาการที่สำคัญที่มักพบในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวีสคืออาการอ่อนแรงของ

กล้ามเนื้อลายแบบไม่คงที่ ผู้ป่วยจึงมักมีอาการอ่อนแรงหรือล้าหลังจากออกแรงไปได้ระยะหนึ่ง และดีขึ้นเมื่อได้พัก โรคนี้มักเป็นๆ หายๆ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการของกล้ามเนื้อตาทำให้

หนังตาตก มองเห็นภาพซ้อน อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อหน้า
การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อคอหอยส่วนปากทำให้พูดไม่ชัด กลืน
ลำบาก กล้ามเนื้อที่ใช้ในการเคี้ยวอ่อนแรงทำให้เคี้ยวลำบาก
กล้ามเนื้อแขนขาในส่วนต้น รวมไปถึงกล้ามเนื้อที่ใช้ในการ
หายใจ ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักมีอาการของภาวะการหายใจ
ล้มเหลวเนื่องจากกล้ามเนื้อกะบังลมและช่องอกอ่อนแรง ทำให้
ผู้ป่วยหายใจตื้นลง หายใจเองไม่ไหวจนต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ
(Nacu *et al.*, 2014)

การตรวจวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคนี้อาศัยจากการซักประวัติและการตรวจ
ร่างกาย โดยจะมีอาการอ่อนแรงเป็นๆ หายๆ การตรวจร่างกาย
พบการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อหนังตาตก โดยที่รีเฟล็กซ์
ความรู้สึก และการตอบสนองของรูม่านตาต่อแสงปกติ ร่วมกับการ
การวินิจฉัยโรคโดยวิธีการต่างๆ ดังนี้

1. Ice test เป็นวิธีการตรวจโดยใช้วัสดุห่อน้ำแข็งนำไป
วางที่เปลือกตาของผู้ป่วยประมาณ 2 นาที แล้วประเมินว่า
อาการหนังตาตกของผู้ป่วยดีขึ้นหรือไม่ ถ้าผู้ป่วยที่เป็นโรค
กล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส จะให้ผลบวก จาก
งานวิจัยพบว่าอาการของผู้ป่วยดีขึ้นหลังประคบเย็นเนื่องจาก
การทำงานของเอนไซม์อะซีทิลโคลีนเอสเตอเรส ซึ่งเป็นเอนไซม์
ที่ทำหน้าที่ในการสลายอะซีทิลโคลีนจะลดลงเมื่ออุณหภูมิต่ำกว่า
28 องศาเซลเซียส ทำให้อะซีทิลโคลีนถูกทำลายหรือสลาย
น้อยลง เพิ่มโอกาสในการจับกับตัวรับชนิดอะซีทิลโคลีนแบบนิ
โคตินิค ส่งผลให้การหดตัวของกล้ามเนื้อตาของผู้ป่วยดีขึ้น
(Almeida, 2008)

2. Tensilon test เป็นการทดสอบโดยฉีดยา
edrophonium chloride 2-5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ซึ่ง
edrophonium chloride เป็นยากลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของ
เอนไซม์อะซีทิลโคลีนเอสเตอเรส ซึ่งปกติเอนไซม์นี้ทำหน้าที่
ทำลายหรือสลายสลายอะซีทิลโคลีนที่บริเวณรอยต่อระหว่าง
กล้ามเนื้อร่วมประสาท ส่งผลให้การทำงานของกล้ามเนื้อผู้ป่วยดี
ขึ้นอย่างชัดเจน จึงเหมาะสำหรับการใช้วินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อ
อ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส (Pazcuzzi, 2003; Meriggioli
and Sanders, 2005) ส่วนในประเทศไทยใช้ prostigmine test
ในการทดสอบแทน Tensilon test โดยฉีดยา prostigmine ขนาด
1-1.5 มิลลิกรัมทางกล้ามเนื้อแล้วประเมินอาการอ่อนแรงของ

ผู้ป่วยหลังจากฉีดไปแล้ว 15, 20, 25 และ 30 นาที (Tiamkao,
2011)

3. Immunological test เป็นการตรวจเพื่อหาแอนติบอดี
ต่อโปรตีนบริเวณรอยต่อระหว่างกล้ามเนื้อร่วมประสาท ที่มีชื่อ
ว่า muscle specific receptor tyrosine kinase (MuSK) antibody
พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส
จะมีแอนติบอดีต่อโปรตีนชนิดนี้ซึ่งจะพบร้อยละ 38 - 50 ใน
ผู้ป่วยที่เป็น generalized myasthenia gravis (Meriggioli and
Sanders, 2012; Evoli *et al.*, 2003; Chan *et al.*, 2007)

4. การตรวจการล้าของกล้ามเนื้อ โดยให้ผู้ป่วยทำ
กิจกรรมซ้ำๆ เช่น กระพริบตาซ้ำๆ เหลือบตาขึ้นมองเพดานเป็น
เวลา 1 นาที หรือให้ผู้ป่วยลูกนั่งสลับกัน ซึ่งจะพบว่าผู้ป่วยที่เป็น
โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดนี้จะมีอาการอ่อนแรงชัดขึ้น

5. Electromyogram เป็นการตรวจโดยกระตุ้น
เส้นประสาทที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อนั้นซ้ำๆ 5-10 ครั้ง ด้วยความถี่
2-3 เฮิร์ตซ์ ในผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดนี้จะพบว่า
มีการตอบสนองของกล้ามเนื้อลดลง (Meriggioli and Sanders,
2005)

6. การตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT
scan) หรือการตรวจด้วยเครื่องสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็ก
ไฟฟ้า เพื่อดูขนาดของต่อมธัยมัส เนื่องจากผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อ
อ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส มักพบว่ามีสาเหตุมาจากเนื้อ
งอกของต่อมธัยมัส หรือต่อมธัยมัสโต ซึ่งคิดเป็น 60-70% ของ
สาเหตุหลักในการเกิดโรคนี้ (Levinson *et al.*, 2004)

การวินิจฉัยแยกโรค

ผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสที
เนียกราวิส จะมีอาการคล้ายคลึงกับผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง
เลมส์ (Lambert-Eaton myasthenic syndrome) แต่แพทย์จะ
สามารถวินิจฉัยแยกระหว่าง 2 โรคนี้ได้โดยอาศัยข้อมูลจากทั้ง
สาเหตุการเกิดโรค พยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรค อาการและ
อาการแสดง การตรวจร่างกายและการตรวจวินิจฉัยทาง
ห้องปฏิบัติการ ซึ่งสรุปไว้ในตารางที่ 1 ดังนี้

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบสาเหตุการเกิดโรค พยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรค อาการและอาการแสดง การตรวจร่างกาย และการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิสและโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงเลมส์

การวินิจฉัยโรค	โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส (Myasthenia gravis)	โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงเลมส์ (Lambert-Eaton myasthenic syndrome)
สาเหตุ	พบว่าสาเหตุหลักในการเกิดโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส ร้อยละ 60-70 มาจากความผิดปกติของต่อมธัยมัส	พบว่าสาเหตุหลักในการเกิดโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงเลมส์ ประมาณร้อยละ 70 มาจากมะเร็งปอดชนิดเซลล์ตัวเล็ก (Small cell lung cancer)
พยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรค	เกิดจากภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติที่มีต่อตัวรับชนิดอะซีทิลโคลีนแบบนิโคตินิก ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ จึงทำให้ห่อหุ้มอะซีทิลโคลีนที่หลั่งออกมาจากปลายประสาทไม่สามารถจับกับตัวรับได้ ทำให้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ต่อไอออนต่างๆ ไม่เกิดเกิดดีโพลาไรเซชัน และไม่เกิดศักย์ไฟฟ้าที่แผ่ปลายประสาทมอเตอร์ จึงไม่มีสัญญาณที่กระตุ้นให้กล้ามเนื้อหดตัว	เกิดจากภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติที่มีต่อ voltage-gated Ca^{2+} channel ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ จึงทำให้แคลเซียมเข้าเซลล์ได้น้อยลง ส่งผลให้การหลั่งอะซีทิลโคลีนลดลงและเข้าไปจับกับตัวรับที่รอยต่อระหว่างกล้ามเนื้อร่วมประสาทได้น้อยลง ทำให้ความต่างศักย์ที่เกิดขึ้นเฉพาะที่ไม่มากพอที่จะส่งสัญญาณไปกระตุ้นให้กล้ามเนื้อหดตัว ผู้ป่วยจึงมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ
อาการและอาการแสดง	ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการ หนังตาตก มองเห็นภาพซ้อน มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อหน้า กล้ามเนื้อแขนขาในส่วนต้น รวมไปถึงกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ พูดไม่ชัด กลืนลำบาก เคี้ยวลำบาก ผู้ป่วยมักมีอาการอ่อนแรงหรือล้าหลังจากออกแรงไปได้ระยะหนึ่ง และดีขึ้นเมื่อได้พัก	ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแขน ขา ส่วนต้น พูดลำบาก มีปัญหาในการกลืน และมักพบร่วมกับอาการปากแห้ง คอแห้ง
การวินิจฉัย	- การตรวจหา muscle specific receptor tyrosine kinase antibody (MuSK) และ acetylcholine receptor antibody (ACh-Ab) ในเลือด - ตรวจโดยกระตุ้นเส้นประสาทที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อนั้นซ้ำๆ จะพบว่าการตอบสนองของกล้ามเนื้อลดลง (decremental response) - Tensilon test ให้ผลบวก คือเมื่อนิโคตินา edrophonium chloride 2-5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ และ prostigmine test โดยการฉีด prostigmine ขนาด 1-1.5 มิลลิกรัมทางกล้ามเนื้อ ส่งผลให้การทำงานของกล้ามเนื้อผู้ป่วยดีขึ้นอย่างชัดเจน	- การตรวจหา anti-VGCC antibodies ในเลือด - ตรวจโดยกระตุ้นเส้นประสาทที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อนั้นซ้ำๆ จะพบว่าการตอบสนองของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น - Tensilon test ให้ผลลบ คือเมื่อนิโคตินา edrophonium chloride 2-5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ และ prostigmine test โดยการฉีด prostigmine ขนาด 1-1.5 มิลลิกรัมทางกล้ามเนื้อ ไม่มีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อผู้ป่วย

การรักษา

เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส คือ เพิ่มการส่งสัญญาณประสาทบริเวณรอยต่อกล้ามเนื้อร่วมประสาท และลดภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยมีทางเลือกการรักษาดังนี้

1. รักษาด้วยยากลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะซีทิลโคลีนเอสเทอเรส ซึ่งปกติเอนไซม์นี้ทำหน้าที่ทำลายหรือสลายสลายอะซีทิลโคลีนที่บริเวณรอยต่อระหว่างกล้ามเนื้อร่วมประสาท เช่น pyridostigmine, neostigmine ทำให้ อะซีทิลโคลีนถูกทำลายหรือสลายน้อยลง เพิ่มโอกาสในการจับกับตัวรับชนิดอะซีทิลโคลีนแบบนิโคตินิกที่ยังเหลืออยู่ (Pohanka, 2014)

ส่งผลให้การหดตัวของกล้ามเนื้อของผู้ป่วยดีขึ้น ขนาดยา pyridostigmine ที่ใช้ในการรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส เริ่มต้นรับประทาน 15-30 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง เนื่องจากยานี้จะออกฤทธิ์ช้ากว่ายา edrophonium chloride แต่มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่าจึงไม่นิยมใช้ในการวินิจฉัยโรคแต่จะนำมาใช้ในการรักษา โดยจะเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 15-30 นาทีและมีฤทธิ์คงอยู่ได้นาน 3-4 ชั่วโมง (Jayam *et al.*, 2012)

2. รักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่ใช้บ่อย คือ azathioprine โดยยานี้จะออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์สารพันธุกรรมและลดการสร้างกรดนิวคลีอิกในกระบวนการแบ่งเพิ่มจำนวนเซลล์ จึงมีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ ทั้งเซลล์ที (T-cell) และเซลล์บี (B-cell) ซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องกับการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Hoffmann *et al.*, 2001)

3. รักษาด้วยยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่นิยมใช้คือ prednisone ยากลุ่มนี้เป็นสารสังเคราะห์ที่คล้ายกับฮอร์โมนที่มาจากต่อมหมวกไตในร่างกาย ออกฤทธิ์กดระบบภูมิคุ้มกันต้านทานโรค โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการตอบสนองในการสร้างแอนติบอดีและการตอบสนองผ่านเซลล์ โดยอาจจะลดปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Lymphocyte) หรือลดระดับความเข้มข้นของคอมพลีเมนต์ โดยทั่วไปการใช้ยาในการรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส ต้องใช้ยาต่อเนื่อง 1-2 สัปดาห์ถึงจะเห็นผลในการช่วยให้การหดตัวของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยดีขึ้น (Pascuzzi *et al.*, 1984)

4. Plasma exchange หรือ plasmapheresis เป็นการกรองพลาสมาของผู้ป่วยเพื่อกำจัดแอนติบอดีในกระแสเลือดออกไปและทดแทนด้วยพลาสมาแช่แข็งหรืออัลบูมิน แอนติบอดีต่อตัวรับชนิดอะซิทิลโคลีนแบบนิโคตินิกในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส จะถูกกำจัดออกไป (Batocchi *et al.*, 2000) โดยทำการกรองพลาสมาของผู้ป่วย 2-3 ลิตรต่อวันเป็นเวลา 5 วัน ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์ และหลังทำการกรองพลาสมาผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นนานถึง 12 สัปดาห์ (Jacob *et al.*, 2009)

5. การรักษาด้วยอิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือดดำซึ่งอิมมูโนโกลบูลินทำหน้าที่เป็นสารภูมิต้านทานหรือแอนติบอดีถูกสร้างมาจากเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ เซลล์บี (B-cell) ซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องกับการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Samuelsson *et al.*, 2001) ดังนั้นวิธีนี้จึงมักใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยให้ 0.4 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 5 วัน (Skeie *et al.*, 2006) และ

จากงานวิจัยทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธีนี้อาการอ่อนแรงของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิสดีขึ้น (Psaridi-Linardaki *et al.*, 2005)

6. การตัดต่อมธัยมัสออกเนื่องจากสาเหตุหลักในการเกิดโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิส ร้อยละ 60-70 มาจากเนื้องอกของต่อมธัยมัส หรือต่อมธัยมัสโต และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวิสมักจะแนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปีซึ่งจะได้ผลดี (Conti-Fine *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2011) หลังผ่าตัดผู้ป่วยควรได้รับยา prednisolone และ azathioprine เพื่อปรับภูมิคุ้มกัน

References

- Ahmed A and Milind Kothari DO. Myasthenia Gravis: An Updated Review. *Austin J Musculoskelet Disord.* 2016; 3(2): 1032.
- Almeida DF, Radaeli Rde F, Melo Jr AC. Ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008; 66 (1): 96-8.
- Ballanti E, Perricone C, Greco E, Ballanti M, Di Muzio G, Chimenti MS, *et al.* Complement and autoimmunity. *Immunol Res.* 2013; 56 (2-3): 477-91.
- Batocchi AP, Evoli A, Di Schino C, Tonali P. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis. *Ther Apher.* 2000; 4 (4): 275-9.
- Boron WF and Boulpaep EL. (2005). *Medical Physiology* (Updated Edition). Philadelphia: The Curtis Center.
- Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2007; 36(5): 651-8.
- Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2006; 116 (11): 2843-54.
- Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, *et al.* Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain.* 2003; 126 (Pt 10): 2304-11.

- Guyton AC and Hall JE. (2006). Textbook of Medical Physiology, 11th Edition. Philadelphia: Elsevier Inc.
- Ha JC, Richman DP. Myasthenia gravis and related disorders: Pathology and molecular pathogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1852(4): 651-7.
- Hoffmann M, Rychlewski J, Chrzanowska M, Hermann T. Mechanism of activation of an immunosuppressive drug: azathioprine. Quantum chemical study on the reaction of azathioprine with cysteine. *J Am Chem Soc*. 2001; 123 (26): 6404-9.
- Jacob S, Viegas S, Lashley D, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis and other neuromuscular junction disorders. *Pract Neurol*. 2009; 9 (6): 364-71.
- Jayam Trough A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Dis*. 2012: 874680.
- Kim JY, Park KD, Richman DP. Treatment of myasthenia gravis based on its immunopathogenesis. *J Clin Neurol*. 2011; 7 (4): 173-83.
- Klemencic SA, Condie J, Mei D. Ocular and generalized myasthenia gravis: a teaching case series. *Optometric education*. 2014; 39(3): 129-37.
- Kusner LL, Kaminski HJ, Soltys J. Effect of complement and its regulation on myasthenia gravis pathogenesis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008; 4 (1): 43-52.
- Levinson AI, Song D, Gaulton G, Zheng Y. The intrathymic pathogenesis of myasthenia gravis. *Clin Dev Immunol*. 2004; 11 (3-4): 215-20.
- Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol*. 2012; 8 (5): 427-38.
- Meriggioli MN, Sanders DB. Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005; 84 (8): 627-38.
- Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, Owe JF, Gilhus NE. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity*. 2014; 48 (6): 362-8.
- Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol*. 2003; 23 (1): 83-8.
- Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol*. 1984; 15 (3): 291-8.
- Pohanka M. Inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase meet immunity. *Int J Mol Sci*. 2014; 15 (6): 9809-25.
- Psaridi-Linardaki L, Trakas N, Mamalaki A, Tzartos SJ. Specific immunoabsorption of the autoantibodies from myasthenic patients using the extracellular domain of the human muscle acetylcholine receptor alpha-subunit. Development of an antigen-specific therapeutic strategy. *J Neuroimmunol*. 2005; 159 (1-2): 183-91.
- Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*. 2001; 291 (5503): 484-6.
- Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2006; 13 (7): 691-9.
- Tiamkao S. Myasthenia Gravis. *J North-Eastern Neurosci*. 2007; 2: 21-9.
- Tiamkao S. Common pitfalls in myasthenia gravis. *J North-Eastern Neurosci*. 2011; 6 (3): 159-68.
- Tiamkao S., Pranboon S., Thepsuthammarat K. and Sawanyawisuth K. Prevalence of factors associated with poor outcomes of hospitalized myasthenia gravis patients in Thailand. *J. Neurosci*. 2014; 19 (4): 286-90.