



การดูแลผู้ป่วยเด็กโรคกล้ามเนื้อร่วมประสาท

(Care for Neuromuscular Pediatric Patients)

*รศ.นันทน์ ภาไพราชญ์
สาริศา พูนมากสภิตย*

บทนำ

โรคกล้ามเนื้อร่วมประสาท (neuromuscular disease) หมายถึง กลุ่มโรคระบบประสาทส่วนปลายที่เริ่มแสดงอาการได้ตั้งแต่ในครรภ์จนถึงวัยเด็ก โดยตำแหน่งที่พบพยาธิสภาพ ได้แก่ anterior horn cell, เส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral nerve), รอยต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction, NMJ) และกล้ามเนื้อ (muscle) สามารถแบ่งออกได้เป็นภาวะที่พบตั้งแต่แรกเกิด (congenital) และเกิดขึ้นภายหลัง (acquired) ในปัจจุบัน ส่วนหนึ่งของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อร่วมประสาทมีการรักษาที่จำเพาะเจาะจง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบองค์รวมตั้งแต่ระยะแรกของโรคจะมีการพยากรณ์โรคดีขึ้น ดังนั้นการวินิจฉัยผู้ป่วยได้ถูกต้องในเวลาอันเหมาะสมจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง

ในบทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยสามารถให้การวินิจฉัย และให้การดูแลรักษาได้ในเวลาที่เหมาะสม, สามารถแนะนำแนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคนี้ได้อย่างถูกต้อง การซักประวัติและตรวจร่างกายในผู้ป่วยที่สงสัยโรคกล้ามเนื้อร่วมประสาทจึงมีความสำคัญอย่างมาก

แนวทางการซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อร่วมประสาท

แนวทางการซักประวัติผู้ป่วยกลุ่มนี้ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2

การตรวจร่างกายในผู้ป่วยที่สงสัยโรคกล้ามเนื้อร่วมประสาท ประกอบไปด้วยการตรวจร่างกายทางระบบประสาทอย่างละเอียด รวมถึงการตรวจมวลกล้ามเนื้อ (muscle bulk), ความตึงตัวของกล้ามเนื้อ (tone), แรงของ

กล้ามเนื้อ (strength), ประสาทรับความรู้สึก (sensory), ลักษณะการเดิน (gait assessment) และ deep tendon reflex (DTR) ซึ่งควรจะลดลงหรือไม่พบ DTR ในโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงประสาท

นอกจากนี้การตรวจเพิ่มเติมที่สำคัญ คือ Gower's sign โดยให้ผู้ป่วยลุกจากการนอนหรือนั่งจากพื้นเป็นท่ายืน ถ้ามีภาวะอ่อนแรงของกล้ามเนื้อขาหรือกล้ามเนื้อสะโพกส่วนต้น ผู้ป่วยจะใช้มือยันกับพื้นก่อนแล้วจึงลุกขึ้นมาได้ ในผู้ป่วยโรค Duchenne muscular dystrophy (DMD) มักตรวจพบ Gower's sign การตรวจร่างกายอื่น ๆ เช่น Beever's sign ตรวจโดยให้ผู้ป่วยลุกนั่งจากท่านอนหงายบนเตียงประสานมือจะพบว่า สะดือเคลื่อนที่ไปทางศีรษะ (rostral) แสดงถึงภาวะกล้ามเนื้อหน้าท้องอ่อนแรง พบในผู้ป่วยกลุ่มโรค facioscapulohumeral muscular dystrophy

ตารางที่ 1 แนวทางการซักประวัติกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงประสาท (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

หัวข้อ	รายละเอียดประวัติเพื่อใช้วินิจฉัยแยกโรค
อาการอ่อนแรง	ทั่วร่างกาย (generalized)/เฉพาะที่ (focal) กล้ามเนื้อส่วนปลาย (distal)/กล้ามเนื้อส่วนต้น (proximal) สมมาตร (symmetry)/ไม่สมมาตร (asymmetry)
การดำเนินโรคของอาการอ่อนแรง	เฉียบพลัน (acute)/เรื้อรัง (chronic) เป็นพัก ๆ (intermittent)/เป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ (progressive)
การรับความรู้สึกเปลี่ยนไป	ชา, ความรู้สึกผิดปกติ, ตะคริว, เมื่อย, ปวด
การเดินผิดปกติ	เดินเขย่งเท้า (toe walking) เดินส่ายสะโพก (waddling gait) ล้มบ่อย เดินช้าหรือวิ่งช้า
การรบกวนการใช้งาน	ลุกขึ้นจากพื้นลำบาก (Gower's sign) เดินขึ้นบันไดลำบาก หยิบของเหนือศีรษะลำบาก การหยิบจับสิ่งของลำบาก การเขียนหนังสือลำบาก ไม่สามารถเล่นกับเพื่อนได้ตามปกติ
ระบบทางเดินอาหาร	การรับประทานยาก, กลืนลำบาก, น้ำหนักตัวน้อย
ระบบทางเดินหายใจ	หายใจลำบาก เหนื่อยง่าย
ระบบหัวใจ	หายใจลำบาก, เวียนศีรษะ, เป็นลม (syncope), แน่นหน้าอกเมื่อออกกำลังกายหรือออกกำลังกาย

ตารางที่ 2 ประวัติที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงประสาท (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

ประวัติ	รายละเอียด
ช่วงก่อนคลอด	ทารกขยับตัวน้อยในครรภ์ ภาวะครรภ์แฝดน้ำ
แรกเกิด	ภาวะแทรกซ้อนระหว่างคลอด, เกิดก่อนกำหนด, ทารกตัวอ่อนปวกเปียก แขนขาผิดปกติ ภาวะหายใจล้มเหลว
การเจ็บป่วยในอดีต	ภาวะติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ ภาวะท้องผูก
พัฒนาการ	พัฒนาการทางกล้ามเนื้อมัดใหญ่ล่าช้าหรือถดถอย พัฒนาการด้านภาษาหรือการเรียนรู้ผิดปกติ
ประวัติครอบครัว	แต่งงานในเครือญาติ การเสียชีวิตก่อนวัยอันควร คนในครอบครัวที่มีอาการคล้าย ๆ กัน

อาการและอาการแสดง

ในบทความนี้จะแบ่งอาการและอาการแสดงของโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงประสาทตามกลุ่มอายุ และตามระบบประสาทส่วนปลายที่เกี่ยวข้อง

1. อาการและอาการแสดงแบ่งตามกลุ่มอายุ^{1,2}

1.1 แสดงอาการตั้งแต่ในครรภ์

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) อาจพบความผิดปกติ ได้แก่ ภาวะครรภ์แฝดน้ำ (polyhydramnios), ทารกในครรภ์มีเท้าปุก (club foot), มือปุก (club hand), ข้อสะโพกเคลื่อน (hip dislocation) หรือการเคลื่อนไหวทารกในครรภ์ลดลง

1.2 แสดงอาการตั้งแต่แรกเกิด

อาการในกลุ่มนี้ ได้แก่ ทารกตัวอ่อนปวกเปียก (floppy infant), กล้ามเนื้ออ่อนแรง, ทารกไม่ขยับแขนขาหรือเห็นน้อย (no spontaneous movement) และภาวะหายใจล้มเหลว ตรวจร่างกายพบความตึงตัวกล้ามเนื้อต่ำ (hypotonia), ข้อยึดติด (joint contracture) และข้อต่าง ๆ ยึดค้างแต่กำเนิด (arthrogryposis)

1.3 แสดงอาการตั้งแต่ทารกถึงอายุ 2 ปี

อาการในกลุ่มนี้ ได้แก่ ทารกตัวอ่อนปวกเปียก, ความตึงตัวกล้ามเนื้อต่ำ, กล้ามเนื้ออ่อนแรง และพัฒนาการของกล้ามเนื้อล่าช้า (delayed motor milestone) เช่น เดินช้า (delayed walking) ตรวจร่างกายพบกล้ามเนื้อฝ่อลีบ

(muscle atrophy), กล้ามเนื้อโตเทียม (pseudohypertrophy), กระดูกและข้อผิดรูป เช่น pes planus, foot stiffness, medial pes cavus, pes equinus และกระดูกสันหลังผิดรูป (kyphosis และ scoliosis) (รูปที่ 1)

1.4 แสดงอาการหลังอายุ 2 ปี

อาการในกลุ่มนี้ ได้แก่ กล้ามเนื้ออ่อนแรง, เดินล้มง่าย, เดินขึ้นบันไดลำบาก, พัฒนาการของกล้ามเนื้อถดถอยหรือล่าช้า ตรวจร่างกายพบ Gower's sign เป็นบวก, กล้ามเนื้อฝ่อลีบหรือกล้ามเนื้อโตเทียม, การเดินผิดปกติ เช่น เดินเขย่งเท้า (toe-walking) หรือเดินส่ายสะโพก (waddling gait) และภาวะเท้าผิดรูป เช่น ฝ่าเท้าโค้งสูง (high arched feet) (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 ภาวะกระดูกสันหลังคด
ในผู้ป่วยโรค congenital myopathy



รูปที่ 2 ภาวะ high arched feet
ในผู้ป่วยโรค Charcot-Marie-Tooth

2. อาการและอาการแสดงแบ่งตามระบบส่วนปลายที่เกี่ยวข้อง

โรคกล้ามเนื้อร่วมประสาทสามารถจำแนกได้ตามตำแหน่งรอยโรค ซึ่งอาจมีความผิดปกติเฉพาะซึ่งสามารถช่วยแยกตำแหน่งรอยโรคได้ (ตารางที่ 3) ดังนี้

- โรคของ anterior horn cell อาจตรวจพบการสั่นผิดปกติ (fasciculation) ของลิ้นหรือกล้ามเนื้อ เนื่องจากกล้ามเนื้อเกิดภาวะ denervation
- โรคของเส้นประสาท (nerve) มักมีการอ่อนแรงที่กล้ามเนื้อส่วนปลายเด่นกว่าส่วนต้น อาจตรวจพบระบบรับรู้ความรู้สึกผิดปกติร่วมด้วย (sensory neuropathy) และมี DTR ลดลง

ตารางที่ 3 อาการและอาการแสดงตามตำแหน่งรอยโรคในผู้ป่วยกลุ่มโรคกล้ามเนื้อร่วมประสาท (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3,4)

	Anterior horn cell diseases	Neuropathies	NMJ diseases	Muscle diseases
อาการ	<ul style="list-style-type: none"> กล้ามเนื้ออ่อนแรง ระบบประสาทรับความรู้สึกผิดปกติ 	<ul style="list-style-type: none"> อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนปลายมากกว่าส่วนต้น ระบบประสาทรับความรู้สึกผิดปกติ การทรงตัวผิดปกติ ระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ 	<ul style="list-style-type: none"> หนังตาตก เห็นภาพซ้อน การเคลื่อนไหวของลูกตามผิดปกติ หอบเหนื่อย พูดไม่ชัด อ่อนแรง อาการอ่อนแรงมีการเปลี่ยนแปลงระหว่างวัน (fluctuation) 	<p>อาการด้านลบ (negative)</p> <ul style="list-style-type: none"> ภาวะทนต่อการออกกำลังกายได้น้อย อ่อนเพลีย กล้ามเนื้อฝ่อลีบ กล้ามเนื้ออ่อนแรง <p>อาการด้านบวก (positive)</p> <ul style="list-style-type: none"> ตะคริว ข้อยึดติด กล้ามเนื้อโต ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) Myoglobinuria Stiffness
ตัวอย่างโรค				
Congenital	Spinal muscular atrophy	Charcot-Marie-Tooth disease (hereditary motor and sensory neuropathy)	Congenital myasthenic syndrome	Congenital myopathy: <ul style="list-style-type: none"> Pompe disease Congenital muscular dystrophy Congenital myotonic dystrophy
Acquired	Poliomyelitis	<ul style="list-style-type: none"> Guillain Barre syndrome (acute demyelinating polyradiculopathy) Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy 	Myasthenia gravis	Inflammatory myopathy: <ul style="list-style-type: none"> Juvenile dermatomyositis Infectious myositis Metabolic myopathy

NMJ, neuromuscular junction

- โรคของรอยต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ อาจตรวจพบหนังตาตก (ptosis), มองเห็นภาพซ้อน (diplopia), การเคลื่อนไหวลูกตาผิดปกติ (ophthalmoplegia) และพูดไม่ชัด (dysarthria)
- โรคของกล้ามเนื้อ (muscle diseases) แบ่งได้เป็นอาการด้านลบ เช่น ออกกำลังกายได้ไม่เต็มที่, อ่อนแรงง่าย และกล้ามเนื้อฝ่อลีบ อาการด้านบวก เช่น ปวดกล้ามเนื้อ, เป็นตะคริว (cramp) และภาวะตึงของกล้ามเนื้อ

การส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อช่วยการวินิจฉัยโรค

ในบทความนี้จะกล่าวถึงทั้งการส่งตรวจแบบดั้งเดิม และการส่งตรวจวินิจฉัยในยุคปัจจุบันที่เน้นการส่งตรวจด้วยเทคโนโลยีทางด้านอณูพันธุศาสตร์ (molecular genetics) ซึ่งเข้ามามีบทบาทอย่างมากในการวินิจฉัยกลุ่มโรคกล้ามเนื้อร่วมประสาท และสามารถส่งตรวจได้ง่ายมากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่รวดเร็ว และลดการตรวจเพิ่มเติมที่รุกรานได้ (invasive procedures) แม้ว่าการส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยแบบดั้งเดิมจะมีบทบาทลดลง แต่ก็ยังมีความสำคัญเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคเบื้องต้นก่อนการส่งตัวผู้ป่วยไปพบแพทย์เฉพาะทาง⁵

1. การส่งตรวจวินิจฉัยแบบดั้งเดิม (traditional diagnostic tests)

1.1 การตรวจระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ

เอนไซม์กล้ามเนื้อประกอบด้วย creatine kinase (CK) และเอนไซม์กล้ามเนื้ออื่น ๆ เช่น aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) และ lactate dehydrogenase (LDH) โดยค่าเอนไซม์นี้จะสูงขึ้นในกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงบางประเภทเท่านั้น ดังแสดงในตารางที่ 4 ถ้าตรวจพบค่า AST หรือ ALT สูงขึ้น แนะนำให้ส่งตรวจ gamma-glutamyltransferase (GGT) เพื่อแยกสาเหตุที่เกิดจากโรคตับ⁶

ตารางที่ 4 ค่า creatine kinase กับกลุ่มโรคกล้ามเนื้อร่วมประสาท (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)

ค่า creatine kinase	โรคที่พบ
ปกติ	FSHD, LGMD ชนิดไม่รุนแรง, metabolic myopathy ขณะพัก
สูงเล็กน้อย (น้อยกว่า 5-10 เท่าของค่าปกติที่สูงสุด)	ออกกำลังกาย, โรคทางเส้นประสาท, SMA, BMD, LGMD, DMD ระยะท้าย, inflammatory myopathy, congenital และ metabolic myopathy, congenital myasthenic syndrome
สูงมาก (20 เท่าของค่าปกติที่สูงสุด)	DMD, LGMD บางประเภท เช่น 2B, 2D, 2G, dermatomyositis, rhabdomyolysis และ myoglobinuria

BMD, Becker muscular dystrophy; DMD, Duchenne muscular dystrophy; FSHD, facioscapulohumoral muscular dystrophy; LGMD, Limb-girdle muscular dystrophy; SMA, spinal muscular atrophy

1.2 การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย (electrodiagnosis) ได้แก่ การตรวจการเหนี่ยวนำไฟฟ้าของเส้นประสาท (nerve conduction study), repetitive nerve stimulation และการบันทึกคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อ (electromyography, EMG) โดยพิจารณาส่งตรวจเหล่านี้ภายหลังจากการตรวจร่างกาย การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยมีข้อจำกัดในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก เนื่องจากต้องใช้ไฟฟ้าในการกระตุ้นจึงก่อให้เกิดความไม่สบาย และต้องอาศัยความร่วมมือในการเกร็งกล้ามเนื้อในระหว่างการตรวจ EMG อย่างไรก็ตามการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยยังมีความสำคัญเนื่องจากอยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยโรคหลายประเภท เช่น Guillain Barre syndrome และ chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy³

1.3 การตัดชิ้นกล้ามเนื้อ (muscle biopsy) ในปัจจุบันพิจารณาส่งตรวจพยาธิสภาพกล้ามเนื้อในกลุ่มโรคที่มีอาการตั้งแต่กำเนิด โดยเฉพาะในรายที่ตรวจทางอณูพันธุศาสตร์แล้วไม่พบความผิดปกติ การตรวจนี้สามารถช่วยแยกได้ว่า อาการของผู้ป่วยเกิดจากความผิดปกติของกล้ามเนื้อหรือเส้นประสาท ถึงแม้การตรวจพยาธิสภาพกล้ามเนื้อจะเริ่มถูกทดแทนด้วยการตรวจอณูพันธุศาสตร์ในโรคกล้ามเนื้อที่มีอาการตั้งแต่กำเนิด แต่การตรวจชนิดนี้ยังคงเป็นการตรวจที่สำคัญเพื่อช่วยการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออักเสบ (inflammatory myopathy)

กล้ามเนื้อที่ได้รับความนิยมในการตรวจมากที่สุด คือ vastus lateralis (quadriceps femoris) ไม่ควรใช้กล้ามเนื้อ deltoid เนื่องจากมีใยกล้ามเนื้อชนิดที่ 1 ประมาณร้อยละ 60-80 ทำให้อ่านผลยาก โดยชิ้นเนื้อจะถูกนำมาวิเคราะห์ด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น light microscopy, electron microscopy, enzyme histochemistry, immunohistochemistry, molecular studies protein expression ดังแสดงในตารางที่ 5^{3,4}

ตารางที่ 5 การย้อมเซลล์จากการตรวจชิ้นกล้ามเนื้อและการนำไปใช้ทางคลินิก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)

การย้อม histochemical reaction	การนำไปใช้ทางคลินิก
ATPase	แยกชนิดของใยกล้ามเนื้อ (fiber type)
Gomori trichrome	ประเมินโครงสร้างทั่วไปของเซลล์กล้ามเนื้อและความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย (mitochondria)
Hematoxylin and eosin (H&E)	ประเมินโครงสร้างทั่วไปของเซลล์กล้ามเนื้อ
Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH), succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase	ประเมินความผิดปกติของไมโทคอนเดรียและ myofibrillar
Oil red O	วินิจฉัย lipid storage disease
Periodic acid-Schiff (PAS)	วินิจฉัย glycogen และ lysosomal storage disease
Myophosphorylase	วินิจฉัย McArdle disease
Phosphofructokinase	วินิจฉัย phosphofructokinase deficiency
Myoadenylate deaminase	วินิจฉัย myoadenylate deaminase deficiency
Membrane attack complex immunostaining	วินิจฉัย dermatomyositis

2. การส่งตรวจเพิ่มเติมในปัจจุบัน

2.1 การตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ (molecular genetic testing)

ในปัจจุบันมีการค้นพบยีนก่อโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรมในกลุ่มโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาทเพิ่มขึ้นอย่างมากมายถึง 600 ยีน ดังแสดงตัวอย่างยีนในตารางที่ 6^{3,7,8} การตรวจอณูพันธุศาสตร์มีประโยชน์อย่างมาก นอกจากช่วยวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาทแล้ว ยังสามารถลดความเจ็บปวดจากการตรวจที่รุกราน เช่น การตัดชิ้นกล้ามเนื้อ และการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย นอกจากนี้ยังใช้สำหรับให้คำแนะนำทางพันธุศาสตร์ในครอบครัวเกี่ยวกับความเสี่ยงการเกิดโรคในบุตรคนถัดไป และสมาชิกครอบครัวคนอื่น ๆ, ใช้ในการประกอบเกณฑ์เข้าร่วมงานวิจัยยาที่ใช้ในการรักษาโรค และการคัดกรองในทารกแรกเกิด ทำให้สามารถให้การรักษาด้วยยาก่อนเกิดอาการได้

เทคนิคการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ที่ใช้ในกลุ่มโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาท ได้แก่

1. การตรวจแบบ single gene testing เช่น Sanger sequencing, multiple ligation probe analysis (MLPA) ซึ่งมีประโยชน์อย่างมากในการวินิจฉัยโรค DMD และ SMA
2. Next generation sequencing
3. Whole exome sequencing
4. Whole genome sequencing
5. Chromosome microarray
6. Mitochondrial sequencing

อย่างไรก็ตามการตรวจเหล่านี้ยังมีข้อจำกัดอยู่บ้าง เช่น การตรวจ next generation sequencing พบ “variant of unknown significance” หรือ “not genetically defined” ในกรณีนี้การตรวจพบยีนผิดปกติอาจเป็นหรือไม่เป็นยีนก่อโรคก็ได้ ทั้งนี้ลักษณะการกลายพันธุ์ของกลุ่มโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาทที่มีการแสดงออก 1 รูปแบบปรากฏ (phenotype) สามารถเกิดได้จากหลายยีน (genetic heterogeneous) การส่งตรวจอณูพันธุศาสตร์สามารถตรวจชนิดการกลายพันธุ์ ดังแสดงในตารางที่ 7

2.2 การตรวจทางรังสีวินิจฉัย ได้แก่ การตรวจกล้ามเนื้อและเส้นประสาทด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง และการตรวจกล้ามเนื้อด้วยเอ็มอาร์ไอ

ในปัจจุบันมีการส่งตรวจกลุ่มโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาทหลายประเภทด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงและเอ็มอาร์ไอ ถึงแม้ว่าการส่งตรวจด้วยรังสีวินิจฉัยเหล่านี้อาจจะไม่ได้การวินิจฉัยโรคที่แน่ชัด แต่เป็นวิธีที่ช่วยสนับสนุนในการวินิจฉัยหรือช่วยติดตามการดำเนินโรคได้

การตรวจกล้ามเนื้อและเส้นประสาทด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นเทคโนโลยีดั้งเดิม แต่มีการนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาทอย่างแพร่หลายในทศวรรษที่ผ่านมา เช่น พื้นที่ตัดขวาง (cross-sectional area) ของ

ตารางที่ 6 ตัวอย่างยีนก่อโรคของโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงร่วมประสาท (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3,7,8)

<p>โรคของ anterior horn cell:</p> <p>Spinal muscular atrophy (SMN 1)</p>
<p>โรครอยต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction disorders):</p> <p>Congenital myasthenic syndrome (<i>DOK7, COLQ, SCN4A, GEPT1, CHRNE, CHRNA1, CHAT</i>)</p>
<p>โรคกล้ามเนื้อ (muscle disorders):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Collagen VI disorders (<i>COL6A1, COL6A2, COLA63</i>) • Congenital muscular dystrophy (<i>FKRP, FKTN, LANA2, POMGT1, POMT1, POMT2</i>) • Duchene muscular dystrophy และ Becker muscular dystrophy (<i>DMD</i>) • Emery-Dreifuss muscular dystrophy (<i>EMD, FHL1</i>) • Facioscapulohumeral muscular dystrophy (<i>FSHD1, FSHD2</i>) • Periodic paralysis (<i>CACNA1S, KCNJ2, RYR1, SCN4A</i>) • Limb-girdle muscular dystrophy (<i>ANO5, CAPN3, CAV3, CRPPA, DAG1, DES, DND, DNAJB6, DYSF, FKRP, FKTN, GAA, GMPPB, LMNA, MYOU, ELEC, PNPLA2, POMGNT1, POMT2, SGCB, SGCG, TCAP, TNPO3, TOR1AIP1, TRAPPC11, TRIM32, TTN</i>) • Mitochondrial myopathy (<i>A8344G, G8361A, MELAS, POLG, T8356C</i>) • Myotonic dystrophy (<i>CNBP, DMPK</i>) • Myofibrillar myopathy (<i>BAG3, CRYAB, DES, DNAJB6, FHL1, FLNC, LDB3, MYOT</i>) • Myotubular myopathy (<i>MTM1</i>) • Nemaline myopathy (<i>ACTA1, CFL2, KBTBD13, KLHL40, KLHL41, LMOD3, MYPN, NEB, TNNT1, TPM2, TPM3</i>) • Oculopharyngeal muscular dystrophy (<i>PABPN1</i>)
<p>โรคของเส้นประสาท (inherited neuropathy)</p> <p>Charcot-Marie-Tooth disease (<i>PMP22, MPZ, EGR2, NEFL, MFN2, GJB1, LMNA, MED25, DNM2, SH3TC2, SURF1, PRX, GDAP1</i>)</p>

เส้นประสาทที่เพิ่มขึ้นบ่งชี้ถึงโรคของเส้นประสาท แต่ไม่ได้จำเพาะเจาะจงกับโรคใดชัดเจน, การบ่งชี้ภาวะ fasciculation, การลดลงของความหนากล้ามเนื้อ, การเพิ่มขึ้นของ muscle echo intensity⁹

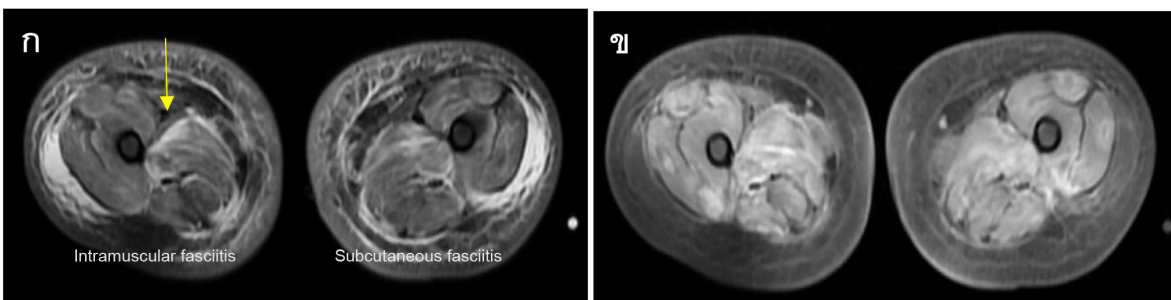
ในโรค DMD มีการนำการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) สำหรับงานวิจัย โดยการใช้ muscle echogenicity ที่เปลี่ยนไปซึ่งวัดจากปริมาณพังผืด (fibrosis) ไขมัน และบ่งบอกระยะเวลาการดำเนินโรค โดยใช้การตรวจที่กล้ามเนื้อ biceps เป็นหลัก

ตารางที่ 7 การส่งตรวจทางอณูพันธุศาสตร์และชนิดการกลายพันธุ์ที่ตรวจได้ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5)

การส่งตรวจ	ความละเอียด	ชนิดของการกลายพันธุ์ที่ตรวจได้
Karyotype	5 Mb	Large deletions, translocations, ring chromosome
Fluorescence in situ hybridization	100 kb	Deletions, duplications, translocations, ring chromosomes
Chromosome microarray analysis	100 kb	Deletions และ duplications และ uniparental disomy สำหรับ SNP arrays
Exon array	500-1,000 bp	Deletions และ duplications
Sequencing	1 bp	ตรวจการเปลี่ยนแปลง nucleotides ขนาดเล็กได้

Bp, base pair; kb, kilo base pair; Mb, mega base pair; SNP, single nucleotide polymorphism

ประโยชน์ของการตรวจกล้ามเนื้อด้วยเอ็มอาร์ไอ คือ ใช้เป็นการส่งตรวจเสริมจากการส่งตรวจอื่น ๆ เช่น การตัดชิ้นกล้ามเนื้อหรือการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย นอกจากนี้เอ็มอาร์ไอยังช่วยแนะแนวทางในการส่งตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ และสามารถช่วยเลือกกล้ามเนื้อที่เหมาะสมในการตัดชิ้นกล้ามเนื้อ โรคของกล้ามเนื้อที่เอ็มอาร์ไอมีส่วนช่วยในการวินิจฉัยได้สูง (high diagnostic yield) ได้แก่ โรคที่มีรูปแบบการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อเฉพาะส่วนและมีการดำเนินโรคอย่างช้า ๆ เช่น LGMD โรคที่เอ็มอาร์ไอมีส่วนช่วยในการวินิจฉัยได้ค่อนข้างน้อย ได้แก่ DMD, FSHD และ SMA10 การพบลักษณะจำเพาะบางอย่างจากเอ็มอาร์ไอจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย เช่น ลักษณะ central cloud ของกล้ามเนื้อ rectus femoris ในผู้ป่วย collagen VI-RYR1-related myopathies¹¹ นอกจากนี้โรค juvenile dermatomyositis (JDM) การทำเอ็มอาร์ไอกล้ามเนื้อจะสามารถบอกความรุนแรงของโรคและใช้ติดตามการรักษาได้ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 ภาพเอ็มอาร์ไอกล้ามเนื้อของผู้ป่วย JDM ชนิดรุนแรง (ก) T1 contrast และ (ข) T2 fat suppression แสดงให้เห็นพังผืดในกล้ามเนื้อ (ลูกศร) และกล้ามเนื้อที่มีลักษณะบวมเท่า ๆ กันทั้ง 2 ข้าง

การดูแลรักษา

การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาทเน้นการรักษาแบบองค์รวม (multidisciplinary care) โดยอาศัยแพทย์ และบุคลากรสหสาขาในการร่วมดูแลผู้ป่วย เช่น กุมารแพทย์โรคทางเดินหายใจ, โรคหัวใจและหลอดเลือด, โรคทางเดินอาหาร, โภชนาการ, เวชพันธุศาสตร์, แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู, แพทย์ออร์โธปิดิกส์, นักกายภาพบำบัด และนักสังคมสงเคราะห์ เป็นต้น ในที่นี้จะกล่าวถึงการรักษาแบบองค์รวม และการรักษาด้วยยาใหม่ที่เหมาะกับโรค โดยการรักษาทั้ง 2 อย่างจะสามารถเพิ่มอายุขัยและเปลี่ยนแปลงการพยากรณ์โรคให้ดีขึ้นกว่าในอดีตเป็นอย่างมาก

การดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาทประกอบด้วย การส่งตรวจเพื่อประเมินความรุนแรงของโรคและโรคร่วมต่าง ๆ ประกอบการรักษา 8 ด้าน ได้แก่

1. การดูแลรักษาระบบหายใจและการนอนหลับ
2. การดูแลรักษาระบบหัวใจและหลอดเลือด
3. การดูแลรักษากระดูกและข้อ
4. การดูแลรักษาทางเวชศาสตร์ฟื้นฟู
5. การดูแลรักษาทางโภชนาการและระบบทางเดินอาหาร
6. การประเมินพัฒนาการ
7. การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์
8. การรักษาด้วยยา

การรักษาแบบองค์รวม (multidisciplinary approach treatment)

1. การดูแลรักษา ระบบทางเดินหายใจและการนอนหลับ¹²⁻¹⁵

กลุ่มโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาทแต่ละชนิดมีการดำเนินโรคแตกต่างกัน รวมถึงในแต่ละโรคจะมีความรุนแรงของปัญหาของระบบทางเดินหายใจไม่เท่ากัน นอกจากนี้ปัญหา ระบบทางเดินหายใจเป็นปัญหาหลักที่ก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิต โดยปัญหาที่พบ ได้แก่ กล้ามเนื้อหายใจหรือกล้ามเนื้อกระบังลมอ่อนแรง, vital capacity ลดลง, มี residual volume เพิ่มขึ้น, ปัญหาการไอ เนื่องจากกล้ามเนื้อที่ช่วยไออ่อนแรง ทำให้เกิดภาวะปอดติดเชื้อ ปอดแฟบ นอกจากนี้ยังพบปัญหา ด้านการนอนหลับ ได้แก่ hypoventilation และ sleep disordered breathing

การประเมินเบื้องต้นของระบบทางเดินหายใจ คือ การซักประวัติและตรวจร่างกายระบบทางเดินหายใจ การตรวจภาพถ่ายรังสีของทรวงอก (chest x-ray), การประเมินสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) ในผู้ป่วยที่ร่วมมือ และประเมินการนอนหลับ (sleep study) ร่วมกับ capnography

การดูแลรักษาควรปรึกษาแพทย์เฉพาะทางโรคทางเดินหายใจ เพื่อประเมินข้อบ่งชี้ในการใช้ nocturnal non-invasive ventilation, การทำกายภาพบำบัดระบบทางเดินหายใจร่วมกับนักกายภาพบำบัด, การใช้เครื่องมือช่วยไอ และขับเสมหะ, การดูแลให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียนิวโมคอคคัสและเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่

2. การดูแลรักษาระบบหัวใจและหลอดเลือด¹⁵⁻¹⁷

กลุ่มโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาทบางประเภทส่งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติ (cardiomyopathy) ในโรค DMD และโรค congenital myopathy ได้แก่ Pompe disease, titin myopathy และ myosin heavy chain 7 (MYH7) associated myopathy

ในที่นี้จะนำเสนอตัวอย่างโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาทที่มีแนวทางการดูแลระบบหัวใจที่ชัดเจน เช่น โรค DMD ควรส่งปรึกษากุมารแพทย์โรคหัวใจตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัย ในอดีตแพทย์จะพิจารณาส่งปรึกษาก็ต่อเมื่อมีอาการผิดปกติ จึงทำให้มีการพยากรณ์โรคไม่ดี การประเมินทางระบบหัวใจในผู้ป่วย DMD ประกอบด้วย การตรวจร่างกาย, การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ, การพิจารณาทำ echocardiogram ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 6 ปี และพิจารณาตรวจหัวใจและหลอดเลือดด้วยเอ็มอาร์ไอในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 6 ปี หลังจากนั้นให้ประเมินต่อเนื่องอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง การพิจารณาให้การรักษาด้วยยาลดความดันเลือด เช่น ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers หรือ beta blockers โดยระยะเวลาที่เริ่มพิจารณาให้ยายังไม่มีข้อสรุปชัดเจน แต่ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่จะเริ่มให้ยาเมื่อพบว่า ค่า left ventricular ejection fraction น้อยกว่าร้อยละ 55

3. การดูแลรักษากระดูกและข้อ^{14,18}

ภาวะแทรกซ้อนทางกระดูกและข้อที่พบในผู้ป่วยกลุ่มโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาท ได้แก่ กระดูกสันหลังคด (scoliosis), ข้อติด (contracture), ข้อสะโพกเคลื่อน (hip dislocation) และกระดูกพรุนจากการไม่ได้ใช้งาน (disuse osteoporosis) การส่งตรวจเพื่อประเมินภาวะแทรกซ้อนทางกระดูกและข้อในผู้ป่วยกลุ่มโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาท ได้แก่ การถ่ายภาพรังสีกระดูกสันหลังเพื่อประเมินมุมกระดูกสันหลังคด (Cobb angle), ประเมินความหนาแน่นของมวลกระดูกด้วย dual energy x-ray absorptionmetry analysis (DEXA), ตรวจระดับวิตามินดีและแคลเซียมในเลือด

ภาวะกระดูกสันหลังคดเป็นปัญหาหลักของผู้ป่วยกลุ่มโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาทหลายโรค มักพบในผู้ป่วยที่ไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ ควรส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทางออร์โธปิดิกส์และเวชศาสตร์ฟื้นฟูเพื่อช่วยดูแลรักษา เช่น การใส่ spinal bracing และผ่าตัดเมื่อมีข้อบ่งชี้ ส่วนภาวะกระดูกพรุนสามารถให้ยา bisphosphonate ทางหลอดเลือดดำเมื่อมีข้อบ่งชี้ เช่น กระดูกหักที่เกิดจากอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อย

4. การดูแลรักษาทางเวชศาสตร์ฟื้นฟู^{14,19}

จุดประสงค์ของการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคกล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาทในด้านเวชศาสตร์ฟื้นฟู คือ การป้องกันข้อติดและระยางค์ผิดรูป (deformity) โดยแนะนำให้ปรึกษานักกายภาพบำบัด (physical therapists), นักกิจกรรมบำบัด (occupational therapists), นักฝึกพูดและการใช้ภาษา (speech-language pathologists) โดยตัวอย่างการรักษาด้านเวชศาสตร์ฟื้นฟู ได้แก่ การยืดกล้ามเนื้อและข้อต่าง ๆ, การใส่กายอุปกรณ์ เช่น ankle foot orthosis (AFOs), การออกแบบการออกกำลังกายให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน

5. การดูแลรักษาทางโภชนาการและระบบทางเดินอาหาร^{14,16,20}

ปัญหาทางโภชนาการที่พบได้ในผู้ป่วยเด็กกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงประสาท เช่น ปัญหาการดูดกลืนและสำลัก (swallowing difficulty and aspiration), การได้รับสารอาหารไม่เพียงพอหรือมากเกินไป, ปัญหาในระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องผูก, กรดไหลย้อน หรือภาวะกลืนลำบาก

สิ่งที่ควรประเมินในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ การวัด anthropometry เช่น น้ำหนัก ส่วนสูง การประเมินความเพียงพอของ macronutrient และ micronutrient เช่น ระดับวิตามินดี ระดับแคลเซียมในเลือด ปริมาณแคลอรีที่ต้องการโดยการคำนวณ resting energy expenditure ผู้ป่วยเด็กกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงประสาทที่มีสัดส่วนการเจริญเติบโตในเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5 ส่วนใหญ่แล้วถือว่า มีภาวะทางโภชนาการที่สมบูรณ์ เนื่องจากการใช้พลังงานจะไม่เท่าคนปกติ

แนวทางการดูแลรักษาทางโภชนาการและทางเดินอาหาร ได้แก่ การเสริมวิตามินดีและแคลเซียม การใส่ gastrostomy หรือ feeding tube เมื่อมีข้อบ่งชี้ เช่น น้ำหนักตัวน้อย, ขาดน้ำ หรือสำลักบ่อย เมื่อพบภาวะแทรกซ้อนทางโภชนาการหรือทางเดินอาหาร ควรส่งปรึกษานักโภชนาการหรือแพทย์เฉพาะทางด้านดังกล่าวข้างต้น

6. การประเมินพัฒนาการ

เนื่องจากโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงประสาทเป็นโรคของระบบประสาทส่วนปลาย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีปัญหาด้านสติปัญญา แต่มีผู้ป่วยกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงประสาทบางประเภทที่มีปัญหาทางการเรียนและสติปัญญาาร่วมด้วย เช่น congenital muscular dystrophy บางชนิด, โรค DMD และ mitochondrial myopathy ดังนั้นการคัดกรองปัญหาด้านนี้จึงมีความสำคัญ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม²¹

7. การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์

การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์มีความจำเป็น เพื่อป้องกันการเกิดโรคซ้ำในบุตรคนถัดไป โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงประสาทมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมหลากหลาย เช่น โรค SMA และส่วนใหญ่ของ congenital myopathy ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย โรค DMD เกิดจากการถ่ายทอดแบบ X-linked recessive เป็นต้น หรือบางรายเกิดจากการกลายพันธุ์ใหม่ (de novo mutation)

8. การรักษาด้วยยา^{16,22}

จากข้อมูลปี พ.ศ. 2565 ในประเทศไทยพบว่า ยาที่ใช้รักษาส่วนใหญ่ไม่สามารถเบิกจ่ายได้ อย่างไรก็ตาม การทำความเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ของยาเหล่านี้มีความจำเป็น เนื่องจากในอนาคตอันใกล้ผู้ป่วยอาจเข้าถึงยาเหล่านี้ได้มากขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 8 ซึ่งยาที่จำเพาะกับกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงประสาทแต่ละประเภทได้รับการยอมรับแล้ว โดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ยาที่ควรรู้จัก คือ ยาที่ใช้ในการรักษาโรค SMA และ DMD เนื่องจากเป็นโรคที่พบบ่อยในประเทศไทย

ตารางที่ 8 ยาใหม่สำหรับผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อและเส้นประสาทอ่อนแรง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงเลขที่ 22)

โรค	กลไกการรักษา	ชื่อยา
SMA	การรักษาด้วยการใช้ยีนทดแทน (gene replacement therapy) Splicing modification	<ul style="list-style-type: none"> Onasemnogene abeparvovec-xioi Nusinersen Risdiplam
CMS	เพิ่ม acetylcholine Modulating channel opening ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด	<ul style="list-style-type: none"> Pyridostigmine 3,4-Diaminopyridine Fluoxetine Quinidine Salbutamol
DMD	Splicing modification ลดการอักเสบ (inflammation) Cardiomyopathy	<ul style="list-style-type: none"> Ataluren (Stop-codon read through) Eteplirsen (Exon skipping) Golodirsen Prednisolone Deflazacort Vamorolone ACE inhibitor Angiotensin receptor antagonists Beta-blockers
Pompe	Enzyme replacement therapy	<ul style="list-style-type: none"> Lumizyme/ Myozyme

SMA, spinal muscular atrophy; CMS, congenital myasthenic syndromes; DM1, myotonic dystrophy 1; DMD, Duchenne muscular dystrophy

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่แพทย์ควรรู้จักและการรักษาด้วยยาในปัจจุบัน

Duchenne muscular dystrophy

DMD เป็นกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่มีการดำเนินโรคแบบต่อเนื่อง เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *DMD* ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการสร้างโปรตีน dystrophin ที่มีการแสดงออกในกล้ามเนื้อลาย, กล้ามเนื้อหัวใจ และเซลล์ประสาทในสมอง ยีน *DMD* เป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซม X และเป็นยีนที่มีขนาดใหญ่ที่สุดของมนุษย์ ประกอบไปด้วยจำนวน 79 exons โดยหน้าที่ของโปรตีน dystrophin คือ การทำให้โครงสร้างของ sarcolemmal membrane ที่มีหน้าที่ช่วยพยุงเยื่อหุ้มกล้ามเนื้อทำงานได้เป็นปกติ มักพบในผู้ป่วยเพศชาย โดยความชุกของโรค DMD คือ 1:1,500-3,500 ของทารกเกิดมีชีพเพศชาย และ Becker's muscular dystrophy (BMD) พบความชุก 0.5:10,000 ของทารกเกิดมีชีพ¹⁵

DMD มักแสดงอาการตั้งแต่ขวบปีแรก ผู้เลี้ยงดูจะสังเกตเห็นได้ว่า ผู้ป่วยมีพัฒนาการทางกล้ามเนื้อช้ากว่าเด็กทั่วไป ตามมาด้วยการเดินที่ผิดปกติ เช่น การเดินเขย่งเท้า, เดินสายสะโพก, ลุกขึ้นจากพื้นลำบาก, กล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยเฉพาะกล้ามเนื้อส่วนต้น เช่น กล้ามเนื้อสะโพก กล้ามเนื้อต้นขา พบมีน้องโต (calf pseudohypertrophy) เนื่องจากมีไขมันไปสะสมแทนที่กล้ามเนื้อ ทำให้เกิดภาวะผิดรูปของกระดูกสันหลัง เช่น lumbar lordosis นอกจากนี้โปรตีน dystrophin ยังมีการแสดงออกในเซลล์สมอง ทำให้ผู้ป่วยบางรายมีปัญหาด้านการเรียนรู้และสมาธิสั้นร่วมด้วย

การวินิจฉัยโรค DMD เบื้องต้นให้ส่งตรวจค่า CK ซึ่งจะมีค่าสูงขึ้นเฉลี่ยแล้วมากกว่า 100 เท่าของค่าปกติ (1,000-20,000 ยูนิต/ลิตร) และสามารถยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ เช่น การตรวจ polymerase chain reaction (PCR) หรือ multiplex ligation-based probe amplification (MLPA) ซึ่งมีความไวร้อยละ 70 เพราะสามารถตรวจได้เฉพาะการกลายพันธุ์แบบ deletion อีกร้อยละ 30 เป็นการกลายพันธุ์ชนิดอื่น เช่น nonsense mutation, missense mutation และ small insertion ถ้าส่งตรวจแบบ MLPA หรือ PCR ไม่พบ แต่ยังมีความสงสัยในโรค DMD อยู่จะแนะนำให้ส่งตรวจ next generation sequencing

ยาที่เปลี่ยนการดำเนินโรค DMD

1. ยาสเตียรอยด์ (corticosteroids) ควรเริ่มยาสเตียรอยด์ระหว่างอายุ 4-7 ปี ในเด็กชายที่เป็นโรค DMD โดยยานี้สามารถเปลี่ยนการดำเนินโรค ได้แก่ สามารถเพิ่มระยะเวลาการเดินได้ 1.5-2 ปี, ลดความเสี่ยงการเกิดกระดูกสันหลังคด, ช่วยเรื่องภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและทางเดินหายใจ โดยให้ยา prednisolone ขนาด 0.75 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ต่อวัน (สูงสุด 30 มก.) หรือ deflazacort ขนาด 0.9 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ต่อวัน (สูงสุด 36 มก.)

เนื่องจากอาการข้างเคียงของยาสเตียรอยด์ แนวทางการให้ยาในปัจจุบันจากการศึกษาของ FOR DMD (Finding the Optimal Dose for Duchenne Muscular Dystrophy) แบ่งรูปแบบเป็น 3 อย่างที่ได้รับการยอมรับ คือ 1. ให้ยาทุกวัน 2. ให้ยา 10 วัน หยุดยา 10 วัน และ 3. ให้เฉพาะวันหยุดสุดสัปดาห์^{15,23} เมื่อโรคดำเนินมาถึงระยะที่ผู้ป่วยเดินหรือเคลื่อนไหวเองไม่ได้ แนะนำให้ลดขนาดยาสเตียรอยด์เพื่อลดอาการข้างเคียง

2. การรักษาแบบใหม่สำหรับผู้ป่วย DMD

Eteplirsen (ชื่อการค้า Exondys 51) เป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการยอมรับโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในปี พ.ศ. 2559 สำหรับการรักษาผู้ป่วย DMD เป็นยากลุ่ม antisense oligonucleotide กลไกการออกฤทธิ์ คือ การอ่านข้าม exon 51 (exon 51 skipping) โดย antisense oligonucleotide นี้จะจับ RNA และอ่านข้าม exon ที่ผิดปกติจึงสามารถสร้างโปรตีน dystrophin ที่สามารถทำหน้าที่ได้ แม้จะมีขนาดสั้นลง ยา Eteplirsen สามารถใช้ได้ประมาณร้อยละ 13 ของผู้ป่วย DMD ในงานวิจัยของ Mendell และคณะพบว่า เมื่อได้รับยาชนิดนี้ไป 36 เดือนจะสามารถเพิ่มระยะ 6-minute walk test 151 เมตรเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา รวมถึงพบว่าการทำงานของปอดมีสมรรถภาพที่ดีขึ้น^{15,24,25}

Deflazacort เป็น oxazolone ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของยา prednisolone ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2560 ให้ใช้ในผู้ป่วย DMD โดยไม่จำเป็นต้องดูตำแหน่งของการกลายพันธุ์^{15,24,25}

Ataluren เป็นยาโมเลกุลขนาดเล็กที่ออกฤทธิ์โดยกลไก read-through premature stop-codon ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาในยุโรป สามารถใช้ได้กับผู้ป่วย DMD ร้อยละ 10-15^{15,24,25}

Spinal muscular atrophy (SMA)

เป็นโรคที่เกิดจาก anterior horn cell เสื่อมลง เนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีน *SMN1* ทำให้การสร้างโปรตีน SMN ผิดปกติ เกิดการเสื่อมลงของเซลล์ประสาทไขสันหลัง โดยความชุกอยู่ที่ 1:6,000-10,000 ของทารกเกิดมีชีพ

โรค SMA มีการแสดงออกที่หลากหลายขึ้นกับชนิด โดยได้แบ่งออกเป็น SMA ชนิด 0, 1, 2, 3 และ 4 โดยการแบ่งชนิดนั้นขึ้นกับอายุที่เริ่มมีอาการ และพัฒนาการทางกล้ามเนื้อที่มากที่สุดที่ผู้ป่วยทำได้ อาการหลัก ๆ คือ อ่อนแรงของกล้ามเนื้อและกล้ามเนื้อฝ่อลีบ โดย SMA ชนิดที่ 0 และ 1 มีความรุนแรงมากที่สุด ในอดีตถ้าไม่ได้รับการรักษาผู้ป่วยจะไม่สามารถนั่งได้และมีภาวะหายใจล้มเหลวตามมา ปัจจุบันด้วยการดูแลแบบองค์รวมและยาที่จำเพาะเจาะจงกับโรค ทำให้อายุขัยของผู้ป่วยและการพยากรณ์โรคเปลี่ยนแปลงไปมาก^{19,21}

การรักษาด้วยยาสำหรับโรค SMA

การรักษาโรค SMA ด้วยยา ในปัจจุบันแบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก ๆ คือ กลุ่มที่ 1 เข้าไปเปลี่ยนให้ยีน *SMN1* ทำงานได้ และกลุ่มที่ 2 เข้าไปเพิ่มการทำงานยีน *SMN2* เพื่อให้ผลิตโปรตีน SMN ได้มากขึ้น

Nusinersen (ชื่อการค้า Spinraza) เป็นยาตัวแรกที่ได้รับการยอมรับในการรักษา SMA ยานี้ได้รับการยอมรับโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 เป็นยาในกลุ่ม antisense oligonucleotide ที่สนับสนุนการรวมของ exon 7 ในระหว่างกลไกการประกบ (splicing) ของยีน *SMN2* RNA ทำให้ยีน *SMN2* สามารถผลิตโปรตีน SMN ได้มากขึ้น เป็นยาที่ใช้ฉีดทางไขสันหลัง (intrathecal) โดยให้ทุก ๆ 4 เดือน²¹

Onasemnogene abeparvove-xioi (ชื่อการค้า Zolgensma) ยานี้ได้รับการยอมรับโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2563 ให้ใช้รักษาผู้ป่วย SMA ที่อายุน้อยกว่า 2 ปีเป็นการรักษาแบบทดแทนทางพันธุกรรม (gene therapy) โดยใช้ adenovirus เป็นตัวพา (AAV9 vector) ยีน *SMN1* ให้ทางหลอดเลือดดำ

Risdiplam (ชื่อการค้า Evrysdi) ยานี้ได้รับการยอมรับโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2563 ได้เริ่มนำมาใช้ในประเทศไทย และได้ลงทะเบียนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2564 ยา risdiplam เป็นยาโมเลกุลขนาดเล็กที่ไปเปลี่ยนแปลงกลไก pre-mRNA splicing ของยีน *SMN2* ส่งผลให้ผลิตโปรตีน SMN ได้มากขึ้นจากเดิมที่สามารถผลิตโปรตีน SMN ได้เพียงร้อยละ 10 เท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Chikkannaiah M, Reyes I. New diagnostic and therapeutic modalities in neuromuscular disorders in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2021; 51: 101033.
2. Mary P, Servais L, Vialle R. Neuromuscular diseases: Diagnosis and management. *Orthop Traumatol Surg Res* 2018; 104: 89-95.
3. Pasnoor M, Dimachkie MM. Approach to muscle and neuromuscular junction disorders. *Continuum (Minneap Minn)* 2019; 25: 1536-63.
4. Dowling JJ, H DG, Cohn RD, Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. *Am J Med Genet* 2018; 176: 804-41.
5. Chung W. Genetics of Neuromuscular Disorders. In: Darras T, Jones HR, Ryan MM, De Vivo CD, editors. *Neuromuscular Disorders of Infancy Childhood, and Adolescence*. 2nd ed. San Diego: Elsevier; 2015. p. 17-30.6.
6. Venance SL. Approach to the patient with hyperCKemia. *Continuum (Minneap Minn)* 2016; 22: 1803-14.
7. Barp A, Mosca L, Sansone VA. Facilitations and hurdles of genetic testing in neuromuscular disorders. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 701.
8. Pipis M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: Opportunities and challenges. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 644-56.
9. London ZN. A Structured approach to the diagnosis of peripheral nervous system disorders. *Continuum (Minneap Minn)* 2020; 26: 1130-60.
10. Caetano AP, Alves P. Advanced MRI patterns of muscle disease in inherited and acquired myopathies: What the radiologist should know. *Semin Musculoskelet Radiol* 2019; 23: e82-106.
11. Butterfield RJ. Congenital muscular dystrophy and congenital myopathy. *Continuum (Minneap Minn)* 2019; 25: 1640-61.
12. Aguerre V; Pulmonary Committee; Kinesiology Working Group; Disability Working Group; Gastroenterology Committee; Nutritional Committee. Consensus statement on respiratory care in pediatric neuromuscular diseases: Executive summary. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112: 476-7.
13. Benditt JO. Respiratory care of patients with neuromuscular disease. *Respir Care* 2019; 64: 679-88.
14. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, Part 1: Diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018; 17: 251-67.
15. Thangarajh M. The Dystrophinopathies. *Continuum (Minneap Minn)* 2019; 25: 1619-39.
16. Iftikhar M, Frey J, Shohan MJ, Malek S, Mousa SA. Current and emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pharmacol Ther* 2021; 220: 107719.
17. Wittekind SG, Villa CR. Cardiac medication management in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56: 747-52.
18. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 103-15.

19. Kimizu T, Ida S, Okamoto K, et al. Spinal muscular atrophy: Diagnosis, incidence, and newborn screening in Japan. *Int J Neonatal Screen* 2021; 7: 45.
20. Chou E, Lindeback R, Sampaio H, Farrar MA. Nutritional practices in pediatric patients with neuromuscular disorders. *Nutr Rev* 2020; 78: 857-65.
21. Nance JR. Spinal muscular atrophy. *Continuum (Minneap Minn)* 2020; 26: 1348-68.
22. Flotats-Bastardas M, Hahn A. New therapeutics options for pediatric neuromuscular disorders. *Front Pediatr* 2020; 8: 583877.
23. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, et al. Developing standardized corticosteroid treatment for Duchenne muscular dystrophy. *Contemp Clin Trials* 2017; 58: 34-9.
24. Guiraud S, Davies KE. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Pharmacol* 2017; 34: 36-48.
25. Charleston JS, Schnell FJ, Dworzak J, et al. Eteplirsen treatment for Duchenne muscular dystrophy: Exon skipping and dystrophin production. *Neurology* 2018; 90: e2146-54.