

รายงานผู้ป่วย

A Case Report

การรักษา Myasthenic Crisis โดยการทำให้ Plasmapheresis ด้วยเครื่องไตเทียม

Plasmapheresis by Hemodialysis Machine : Treatment in Myasthenic Crisis

มนัญญา วรรณไพสิฐกุล พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลบ้านโป่ง จังหวัดราชบุรี

Mananya Wanpaisitkul. M.D

Department of Internal medicine.

Banpong Hospital, Ratchaburi Province

บทคัดย่อ

ภาวะ myasthenic crisis เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงของโรค myasthenia gravis รายงานผู้ป่วยหญิง อายุ 33 ปี มาโรงพยาบาลด้วยอาการกลืนลำบาก ต่อมามีอาการหายใจลำบาก (respiratory failure) ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ซึ่งเข้าได้กับภาวะ myasthenic crisis ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา pyridostigmine และ prednisolone ไม่สามารถถอดเครื่องช่วยหายใจได้ ต่อมาเริ่มมี subcutaneous emphysema และมีผลข้างเคียงจากยา pyridostigmine หลังจากให้การรักษาด้วยวิธี plasmapheresis สามารถถอดเครื่องช่วยหายใจได้ และจำหน่ายจากโรงพยาบาลได้ใน 19 วัน

ABSTRACT

Myasthenic crisis is a potentially life-threatening complication of myasthenia gravis. We reported a 33 year-old woman who presented with dysphagia and respiratory failure that was compatible with myasthenic crisis. She failed to respond to initial treatment with pyridostigmine and prednisolone. She could not wean the respirator and subsequently she had subcutaneous emphysema and had side effect of pyridostigmine. After initiation with plasmapheresis she could wean the respirator and was discharged after 19 days.

บทนำ

การรักษาผู้ป่วย myasthenic crisis ที่ได้ผลวิธีหนึ่งคือการทำ plasmapheresis ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการทำด้วยเครื่องมือของงานธนาคารเลือด โดยใช้วิธี cytophe-

resis และโรงพยาบาลต่างจังหวัดมักไม่มีเครื่องมือดังกล่าว อีกวิธีของการทำ plasmapheresis คือการใช้วิธี membrane plasma separation โดยใช้เครื่องไตเทียมที่มีอยู่ในโรงพยาบาล

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 33 ปี อาชีพ รับจ้าง ภูมิลำเนา จังหวัดอยุธยา มาทำงานที่อำเภอบ้านโป่ง ประมาณ 2 ปี

ประวัติ

2 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการเคี้ยวอาหารไม่ค่อยได้ กลืนอาหารลำบาก บางครั้งสำลักน้ำ ช่อนเพลีย ไม่มีแรง บางครั้งยกแขน ขา ไม่ค่อยได้ อาการเป็นมากขึ้นในช่วงป่วย เมื่อนอนพักจะดีขึ้น รักษาตามคลินิกหลายแห่ง แต่ไม่ดีขึ้น ต่อมาอาการมากขึ้นเรื่อย ๆ จึงมาตรวจที่โรงพยาบาลบ้านโป่ง แพทย์แนะนำให้นอนโรงพยาบาล เพื่อหาสาเหตุ คืบแรกที่นอนโรงพยาบาลมีอาการเหนื่อย หายใจลำบาก

ตรวจร่างกาย

T 37°C BP 120/80 mmHg RR 32 /min PR 78/ min
Ptosis both eyes
Pupil 3 mm. react to light both eyes
Heart : normal heart sounds
Lungs : clear
Extremities : Proximal muscles weakness grade 4 both upper and lower

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC : Hct 39% Hb 13 g/dl WBC 5600/cu. mm. N 73% L 26% M 1%
BS 68 mg/dl BUN 12 mg/dl Cr 0.7 mg/dl
Thyroid function test : normal
CXR : อยู่ในเกณฑ์ปกติ

การดำเนินโรค

ผู้ป่วยได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ วัด tidal volume ได้ 150 cc (หลังใส่ท่อช่วยหายใจ) หลังจากนั้นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ จากประวัติและการตรวจร่างกายน่าจะเข้าได้กับโรค myasthenic crisis

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา pyridostigmine เพิ่ม

ขนาดยาจนถึง 120 mg ทุก 4 ชั่วโมงร่วมกับ prednisolone 60 mg ต่อวัน หลังการรักษา 3 วัน พบว่าผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากยา pyridostigmine คือเสมหะออกมาก ต้องดูดเสมหะตลอดเวลา ปวดท้อง ท้องร่วง ไม่สามารถถอดเครื่องช่วยหายใจได้ ต่อมาเริ่มมี subcutaneous emphysema บริเวณหน้าอกมากขึ้นเรื่อย ๆ

วันที่ 5 ของการรักษา จึงเริ่มวิธี plasmapheresis หลังการทำ plasmapheresis วัด tidal volume ได้เพิ่มขึ้นจาก 50 มิลลิลิตร เป็น 350 มิลลิลิตร

วันที่ 7 ให้การรักษาด้วย plasmapheresis เป็นครั้งที่ 2 ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น เริ่มหายใจเองได้มากขึ้น ลดขนาดยา pyridostigmine จาก 120 มิลลิกรัม วันละ 6 ครั้ง เป็น 120 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง เพื่อลดผลข้างเคียงจากยา

วันที่ 8 สามารถถอดเครื่องช่วยหายใจได้

วันที่ 9 ผู้ป่วยได้รับการทำ plasmapheresis อีก 1 ครั้ง

วันที่ 10 ได้รับการผ่าตัด thymectomy

วันที่ 19 จำหน่ายผู้ป่วยจากโรงพยาบาล ได้รับยา pyridostigmine 120 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง และ prednisolone 5 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ผลชิ้นเนื้อต่อม thymus เป็น lymphoid hyperplasia

วิจารณ์

สาเหตุของ myasthenia gravis เกิดจากมีการสร้าง antibody ต่อ acetylcholine receptor (Ach R)¹ แต่พบว่า ผู้ป่วยประมาณ 10-20% ตรวจไม่พบ Ach R-antibody แต่มี antibody ต่อ muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK)² ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความผิดปกติของต่อม thymus โดย 60-70% มี hyperplasia ของต่อม thymus อีก 10-20% เป็น thymoma¹ มีหลักฐานพบว่า myoid cell ในต่อม thymus อาจถูกเปลี่ยนแปลงโดย virus บางชนิด ทำให้ร่างกายสร้าง antibody ต่อ Ach R เพราะว่าที่ผิวของ myoid cell มี Ach R อยู่ นอกจากนี้ยังพบว่า herpes virus และ bacteria บางชนิดมี cross-

reactivity ต่อ Ach R-antibody³ อาการที่พบบ่อยในระยะแรก ได้แก่ หนังตาตก กลืนลำบาก อ่อนแรงของกล้ามเนื้อ อาการเป็นมากขึ้นเมื่อใช้งาน เมื่อพักอาการจะดีขึ้น บางรายอาจมีอาการเฉพะกล้ามเนื้อบางมัด เช่น facial muscle จึงมีอาการเกี่ยวกับการแสดงสีหน้า การกลืน พูด มีเสียงขึ้นจมูก หรือบางรายอาจมาด้วยอาการหายใจลำบาก (respiratory failure) เพียงอย่างเดียว ซึ่งจะวินิจฉัยได้ยาก

การทำ Tensilon test คือการฉีด edrophonium chloride ใช้ช่วยวินิจฉัยโรค แต่การแปลผล Tensilon test ต้องระมัดระวัง เพราะอาจมีทั้งผลลบปลอม และผลบวกปลอม ในรายที่มีอาการแสดงทางตาอย่างเดียว หลังฉีดยา อาจเห็นการเปลี่ยนแปลงไม่มาก ทำให้วินิจฉัยผิดว่าไม่ใช่ myasthenia gravis (ผลลบปลอม) นอกจากนี้การทำ Tensilon test อาจพบผลบวกปลอมได้ในภาวะอื่นเช่น amyotrophic lateral sclerosis และ cavernous sinus lesion ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ทำ Tensilon test เนื่องจากไม่มี ยา edrophonium ในโรงพยาบาล

การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วย myasthenia gravis ได้แก่

1. การใช้ยา anticholinesterase ปรับขนาดยาตามอาการ ผลเสียคือเมื่อให้ยาขนาดมากขึ้นมักมีอาการ muscarinic side effect ได้แก่ ปวดท้อง ท้องร่วง และมี fasciculation เช่นในผู้ป่วยรายนี้

2. immunosuppressive drugs เช่น steroid, azathioprine มักจะเห็นผลในเวลา 2-4 สัปดาห์

3. thymectomy ทำในกรณีที่เป็น thymoma ถ้าไม่มี thymoma ยัง controversy จะไม่เห็นผลในช่วงแรก แต่มีประโยชน์ในระยะยาว⁴

4. intravenous immunoglobulin ใช้ในกรณี myasthenic crisis มีการศึกษาเปรียบเทียบพบว่าวิธี plasmapheresis มีประสิทธิภาพดีกว่า intravenous immunoglobulin ใน myasthenic crisis แต่ intravenous immunoglobulin เป็นทางเลือกที่ดีในผู้ที่มิโอกาสจะเกิด

ภาวะแทรกซ้อนจากการทำ plasmapheresis เช่น hypotension หรือ shock⁷

5. Plasmapheresis ใช้ในกรณี myasthenic crisis เป็นการขจัด Ach R- antibody ออกจากร่างกาย ประสิทธิภาพการรักษาสัมพันธ์กับระดับการลดลงของ Ach R-antibody⁵ มีรายงานว่าผู้ป่วย myasthenic crisis ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ intravenous immunoglobulin เมื่อเปลี่ยนมาใช้วิธี plasmapheresis พบว่ามีอาการดีขึ้น⁶

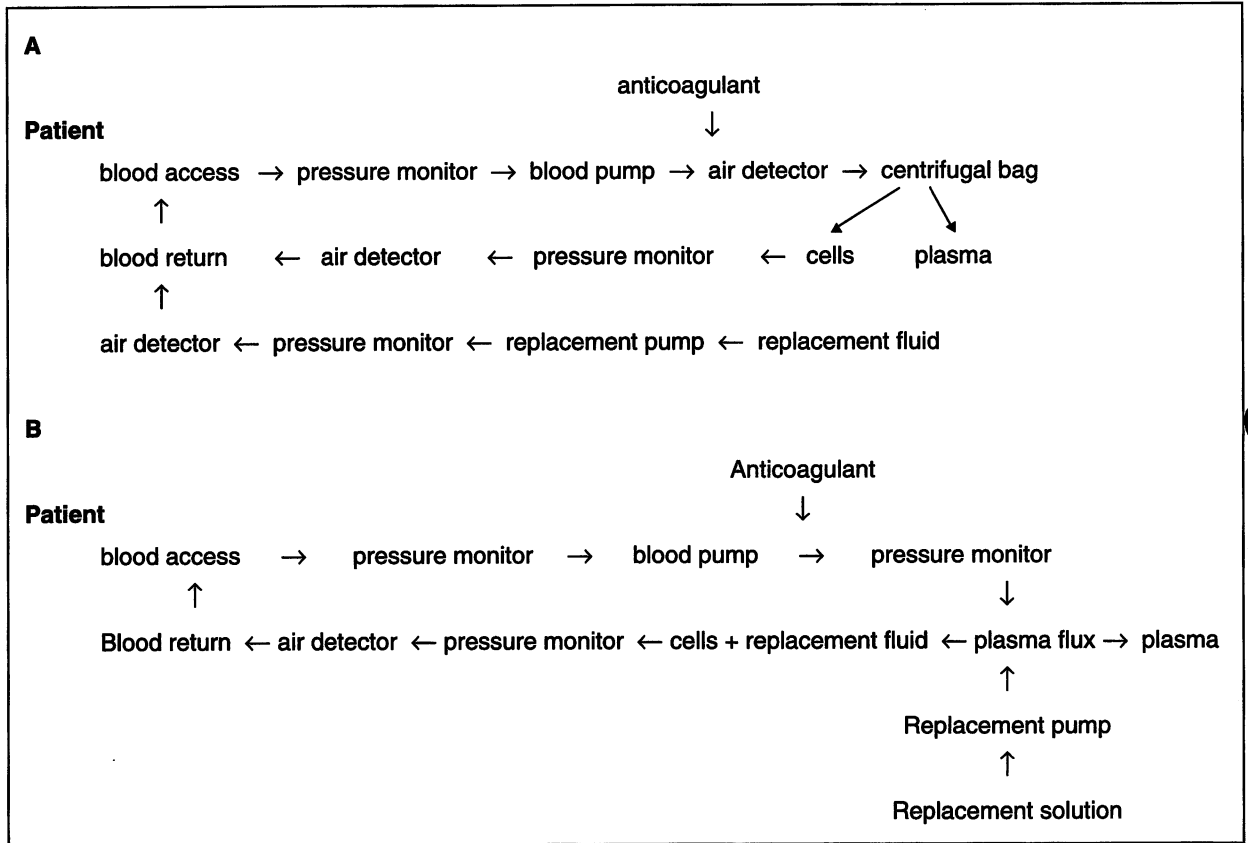
ในที่นี้จะกล่าวถึงการทำ plasmapheresis ในโรค myasthenia gravis โดยใช้เครื่องไตเทียม

หลักการของ plasmapheresis

Plasmapheresis มาจากคำว่า plasma+ apheresis หมายถึง การแยกเอา plasma ออกจากเซลล์เม็ดเลือด นำเอา plasma ทิ้งไป นำเซลล์เม็ดเลือดกลับเข้าสู่ร่างกาย เพื่อแยกเอาสารที่ทำให้เกิดโรคออกจากร่างกาย เมื่อนำเอา plasma ทิ้งไปก็ต้องให้สารน้ำทดแทนที่เรียกว่า replacement fluid การทำ plasmapheresis มีบทบาทในการรักษาโรคที่เกิดจาก circulating pathogen เช่น autoantibody จาก immunoglobulin (IgG, IgM) ที่มีน้ำหนักโมเลกุลขนาดใหญ่มากกว่า 15,000 ดาลตัน และต้องมีค่าครึ่งชีวิตของสารก่อโรค (half life) ยาวนานเพียงพอที่จะทำให้ผู้ป่วยได้ประโยชน์จากการที่ระดับ autoantibody ใน plasma ลดลงอย่างรวดเร็ว และต้องมีการเคลื่อนย้ายของสารจากนอกหลอดเลือดเข้าสู่หลอดเลือด (extravascular to intravascular equilibration) เป็นไปอย่างช้าๆ⁸

การทำ plasmapheresis ใน myasthenia gravis สามารถทำได้ในกรณี

1. ผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม anticholinesterase หรือ immunosuppressive drugs
2. มีอาการเลวลงอย่างรวดเร็ว (myasthenic crisis)
3. ช่วงก่อนหรือหลังทำ thymectomy จะช่วยย่น



รูปที่ 1 แสดงส่วนประกอบต่าง ๆ ของการทำ plasmapheresis ทั้ง 2 วิธี

ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจหลังการผ่าตัด

การทำ plasmapheresis ส่วนใหญ่เป็นการทำด้วยเครื่องมือของงานธนาคารเลือด โดยใช้วิธี cytopheresis และโรงพยาบาลต่างจังหวัดมักไม่มีเครื่องมือดังกล่าว อีกวิธีของการทำ plasmapheresis คือการใช้วิธี membrane plasma separation โดยใช้เครื่องไตเทียมที่มีอยู่ในโรงพยาบาล ซึ่งทำได้ง่ายและสะดวกกว่า หลักการคือนำเลือดของผู้ป่วยให้ไหลผ่านตัวกรองเพื่อแยกเอา plasma ที่มี antibody ทิ้งไปและนำเม็ดเลือดกลับคืนให้ผู้ป่วย

รูป A วิธี cytopheresis เลือดออกจากผู้ป่วยไหลเข้าสู่อุปกรณ์ที่สามารถปั่นแยกเม็ดเลือดและ plasma

(centrifugal bag) เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือด ถูกนำกลับคืนผู้ป่วยพร้อมสารน้ำทดแทน ส่วน plasma จะถูกแยกทิ้งไป

รูป B วิธี membrane plasma separation เลือดออกจากผู้ป่วยไหลเข้าสู่ตัวกรอง plasma ซึมผ่านตัวกรองและทิ้งไปส่วนเม็ดเลือด เกร็ดเลือดไม่สามารถผ่านออกได้ ถูกนำกลับคืนผู้ป่วยพร้อมสารน้ำทดแทน

ข้อแตกต่างระหว่างวิธี cytopheresis และ membrane plasma separation

วิธี cytopheresis

ข้อดี มีประสิทธิภาพมากกว่า (ดีกว่า)

ข้อเสีย เครื่องมือหายาก ราคาแพง มีการสูญเสีย

สารต่าง ๆ ในเซลล์ ต้องใช้ citrate

วิธี membrane plasma separation

ข้อดี เครื่องมือหาง่าย ราคาถูก ไม่มีการสูญเสีย

สารต่าง ๆ ในเซลล์ ไม่ต้องใช้ citrate

ข้อเสีย ประสิทธิภาพในการแยก plasma ขึ้นกับ
ตัวกรองที่ใช้

การทำ plasmapheresis ด้วยวิธี membrane plasma separation (MPS) โดยใช้เครื่องไตเทียมที่มีอยู่ในโรงพยาบาล มีวิธีดังนี้

1. การเตรียมหลอดเลือด วิธี MPS ต้องการอัตราการไหลของเลือดผ่านตัวกรองประมาณ 50-150 มิลลิลิตร ต่อนาที ดังนั้นจึงต้องแทงสายนำเลือดขนาดใหญ่ (large-bore, dual-lumen catheter) แบบที่ใช้กับการทำ hemodialysis เข้าในเส้นเลือดดำใหญ่เช่น subclavian, internal jugular, femoral vein การใช้ femoral vein จะช่วยป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติจาก hypocalcemia ระหว่างกระบวนการทำได้

2. ยาต้านเลือดแข็ง heparin ขนาดเริ่มที่ 50 ยูนิต ต่อกลีโกรัมน้ำหนักตัว ตามด้วย 1000 ยูนิต ต่อชั่วโมง ควบคุมให้ค่า activated clotting time ประมาณ 1.5-2 เท่า ของค่าปกติ

3. ตัวกรองควรมีรูขนาด 0.2-0.6 μm ตัวกรองที่มีในประเทศไทย เช่น plasma flow ของ Asahi หรือ plasma flux ของ Fresenius สามารถใช้กับเครื่อง hemodialysis ส่วนใหญ่ได้

4. ชนิดและปริมาณสารน้ำทดแทน มี 2 ชนิด

4.1 FFP ข้อดีคือ มี coagulation factor ที่จะสูญเสียไประหว่างการทำ plasmapheresis ราคาถูก ข้อเสียคือ อาจแพ้ plasma เสียต่อการติดเชื้อ เช่น hepatitis B, hepatitis C, HIV, มีภาวะ ABO incompatible ได้

4.2 5% albumin ข้อดีคือ ลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เช่น hepatitis B, hepatitis C, HIV, ภาวะ ABO incompatible ได้ ข้อเสียคือ ราคาแพง ไม่มี coa-

gulation factors ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ albumin ยกเว้น บางโรคที่แนะนำให้ใช้ FFP เช่น thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome (TTP, HUS)

วิธีผสมเพื่อให้ได้ 5% albumin ให้ผสม 25% albumin 200 cc ด้วย normal saline solution หรือ Ringer's lactate 800 cc ปริมาณ 5% albumin ที่ให้ เท่ากับปริมาณ plasma ที่ขจัดออก ใน myasthenia gravis แต่ละครั้งของการทำจะขจัด plasma ออก 1 plasma volume และต้องทำประมาณ 4-8 plasma exchange ในเวลา 1-2 สัปดาห์

วิธีคำนวณ plasma volume โดยวิธี Kaplan
$$\text{estimated plasma volume (liters)} = 0.065 \times \text{weight (kg)} \times (1 - \text{Hct})$$

ในการทำต้องมี infusion pump เพื่อควบคุมอัตราการไหลออกของ plasma หรือสารน้ำทดแทน ความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อยของปริมาณสารน้ำทดแทนและ plasma อาจทำให้เกิดภาวะ shock ได้ เพราะเป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดภายในหลอดเลือด (intravascular compartment)¹⁰ อัตราการไหลออกของ plasma ควรเป็น 30% ของอัตราการไหลของเลือด (blood pump)

5. อัตราเร็วของการไหลของเลือด (blood pump) อยู่ที่ 50-150 มิลลิลิตรต่อนาที ถ้าอัตราเร็วของการไหลของเลือดยิ่งมาก plasma จะถูกขจัดออกเร็วมาก การให้สารน้ำทดแทนอาจไม่เพียงพอ ทำให้เกิด hypotension หรือ shock ได้ ถ้าอัตราการไหลของเลือดเข้ามา จะเกิดลิ่มเลือดอุดตันในวงจรได้ และต้องเปิดเครื่องไปที่ dialysis by pass mode

6. ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการใส่สายสวนหลอดเลือด เช่น hemothorax, pneumothorax หรือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดระหว่างกระบวนการทำ plasmapheresis เช่น

- Hypotension จากการให้สารน้ำทดแทนไม่ทัน หรือ ใช้ colloidal solution ไม่เพียงพอ
- Bleeding จาก heparin มากเกินไป หรือเกร็ด

เลือดต่ำลง หรือ มีการสูญเสีย coagulation factors เมื่อทำ
ไปหลาย ๆ ครั้ง

- Hypocalcemia จะเกิดมากขึ้นถ้าใช้ citrate
เป็น anticoagulant นอกจากนี้ citrate ยังมีในสารน้ำ
ทดแทน เพื่อป้องกันอันตรายจาก hypocalcemia ควรใช้
femoral vein เพื่อลดการเกิด arrhythmia เพราะเลือด
ไม่เข้าสู่หัวใจโดยตรง

- Hypokalemia เกิดจากสารน้ำทดแทนที่ไม่มี
potassium เป็นส่วนประกอบ

- Hypothermia เกิดจากการให้สารน้ำทดแทนที่
อยู่ในอุณหภูมิห้องอย่างรวดเร็ว

- Hypersensitivity reaction เกิดจาก FFP มาก
กว่า albumin

สรุป

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น myasthenic
gravis crisis ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา anticho-
linergic ร่วมกับ corticosteroid หลังให้การรักษาด้วยวิธี
plasmapheresis โดยใช้เครื่องไตเทียมที่มีอยู่ในโรง-
พยาบาล ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น สามารถถอดเครื่องช่วย
หายใจออกได้ และได้รับการผ่าตัด thymectomy ผลขึ้น
เนื้อต่อม thymus เป็น lymphoid hyperplasia หลังออก
จากโรงพยาบาลผู้ป่วยสามารถทำงานได้ แต่ยังคงต้องใช้ยา
pyridostigmine

เอกสารอ้างอิง

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. N Eng J Med 1994 ; 330 : 1797-810.
2. Sanders DB, Andros PL, Howard JR. Seronegative myasthenia gravis. Neurology 1997 ; 48(Suppl 5) : S40.

3. Stefansson K, Dieperink ME, Richman DP, et al. Sharing of antigenic determinants between the nicotinic acetylcholine receptor and proteins in Escherichia coli, Proteus vulgaris and Klebsiella pneumonia, possible role in the pathogenesis of myasthenia gravis. N Eng J Med 1985 ; 312 : 221.
4. Nieto IP, Robledo JP, Pajuelo MC, et al. Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy : Review of 61 cases. Ann Thorac Surg 1999 ; 67 : 1568-71.
5. Clark WF, Rock GA, Buskard N, et al. Therapeutic plasma exchange : An update from the Canadian Apheresis Group. Ann Intern Med 1999 ; 131 : 453-62.
6. Raphael BS, Beata JK, Joseph AH. Myasthenic crisis : Response to Plasmapheresis Following Failure of Intravenous γ -Globulin. Arch Neuro 1993 ; 50 : 837-40.
7. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenia crisis. Neurology 1999 ; 52 : 629-32.
8. John TD, Peter GB, Todd SI. Plasmapheresis. Hand book of dialysis. Third edition. Lippincott Williams and Wilkins 2001 ; 231-62.
9. Francois M. Plasmapheresis technical aspects and indications. Crit Care Clin 2002 ; 18 : 375-92.
10. Mokizycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange : Complications and management. Am J Kidney Dis 1994 ; 23 : 817-8.