



สารบัญ

บรรณานุกรม

viii

Polyarteritis Nodosa

31

Hypertrophic Osteoarthropathy (HOA)

50

หนังสือดี น่าสนใจ

1. แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคข้อ โดย นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
2. โรคกระดูกพรุนในโรคข้อ โดย นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
3. โรคข้อเสื่อม โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
4. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
5. โรคข้อและข้อกระดูกสันหลังอักเสบ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
6. 422 MCQ'S AND INTENSIVE TUTORIAL IN CLINICAL RHEUMATOLOGY
โดย นายแพทย์อานนท์ พงศ์ชรกุลพานิช
7. การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม ฉบับปรับปรุง โดย นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค และคณะ
8. โรคข้อจากผลึกเกลือ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
9. การอ่านภาพรังสีเพื่อการวินิจฉัยโรครูมาติก โดย แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี และคณะ
10. โรคข้อ กระดูก และกล้ามเนื้ออักเสบติดเชื้อ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู

ติดต่อสั่งซื้อได้ที่ สำนักงานสมาคมฯ



บรรณาธิการแถลง

ในช่วงเดือนเมษายน ถือว่าเป็นเดือนที่ร้อนที่สุดในเมืองไทย หลายๆ ท่านคงจะได้มีโอกาสเดินทางไปเที่ยวพักผ่อนและพักผ่อนผ่อนคลายความเหนื่อยล้ากันบ้าง อย่าลืมเข้าร่วมงานประชุมวิชาการประจำปี ของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ที่จัดระหว่างวันที่ 22-26 เมษายน ณ โรงแรมแอมบาสเดอร์ จอมเทียน ซิตี พัทยา จังหวัดชลบุรี ซึ่งสมาคมฯ ได้เข้าร่วมกิจกรรมหลายหัวข้อ เช่น Meet the expert เรื่อง NSAIDs โดย อ. เล็ก ปรีวิสุทธิ และ อ. สูงชัย อังธารารักษ์ และที่ขาดเสียมิได้ Workshop : Spot Diagnosis in Rheumatology โดยคณาจารย์ในสาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม

บทความในวารสารฉบับนี้จะเริ่มต้นด้วยเรื่อง “Polyarteritis Nodosa” โดย น.พ. ธนพงษ์ อัสนุเมธ ต่อด้วยเรื่องที่น่าสนใจคือ Hypertrophic Osteoarthropathy (HOA) โดย อ. ชิงชิง พุเจริญ จากขอนแก่น และโปรดติดตามวารสารโรคข้อในฉบับต่อไป โดยทางคณะผู้จัดทำจะพยายามปรับปรุงให้มีคุณภาพที่เป็นมาตรฐานซึ่งประกอบด้วยเนื้อหาที่น่าสนใจและทันสมัยยิ่งๆ ขึ้นไป

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี

ตำราโรคข้อ

ฉบับปรับปรุงใหม่

พิมพ์ครั้งที่ 2

หนา 1,438 หน้า

75 บทความ

ภาพสี 22 หน้า

ปกแข็ง เย็บกี่

สั่งซื้อได้ที่สำนักงานสมาคมฯ

ราคา 900.00 บาท

บรรณาธิการ น.พ. สุรศักดิ์ นิลกานูวงศ์ น.พ. สุรวุฒิ ปรีชานนท์

Polyarteritis Nodosa

ธนพงษ์ อัสหุเมธ*

พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิห**

ไพจิตร อัครานบตี***

บทนำ

โรคหลอดเลือดอักเสบชนิด polyarteritis nodosa (PAN) เป็นโรคที่พบบ่อย การวินิจฉัยค่อนข้างยาก ไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สามารถนำมาใช้วินิจฉัยโรคนี้ได้อย่างจำเพาะเจาะจง ในปัจจุบันการดูแลรักษาโรคนี้อาจไม่มีแนวทางปฏิบัติที่แน่นอน งานทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้ได้จัดทำขึ้นเพื่อรวบรวมรายงานถึงอุบัติการณ์ของโรค ลักษณะทางคลินิกต่างๆ ตลอดจนการรักษาใหม่ๆ ที่ได้มีการศึกษาวิจัย เพื่อเป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

โรคนี้อุบัติครั้งแรกโดย Kussmaul และ Maier¹ ในปี ค.ศ. 1866 โดยที่ผู้ป่วยรายแรกเป็นผู้ชายอายุ 27 ปี ไข้สูง 1 เดือน รู้สึกไม่สบายตัว ใจสั่น ขณะนอนโรงพยาบาลมีเริ่มมีอาการชาและมีกล้ามเนื้ออ่อนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ มีผื่นผิวหนังขึ้นบริเวณลำตัว หลังจากนั้นอ่อนแรงมากขึ้น แสบปวดไม้ได้ ปวดท้องและกล้ามเนื้ออย่างรุนแรง และเสียชีวิตในระยะเวลา 1 เดือนของการนอนที่โรงพยาบาล ผลการผ่าตัดตรวจพบ พบตุ่มเล็กที่รอบหลอดเลือดขนาดกลางซึ่งเป็นที่มาของชื่อโรค periarteritis nodosa

คำจำกัดความ

PAN คือโรคที่มีการอักเสบของหลอดเลือดแดงขนาดกลางหรือขนาดเล็ก ซึ่งทำให้เกิดการเน่าตายของเนื้อเยื่อ โดยไม่มีการอักเสบของโกลเมอรูลัส (glomerulonephritis) หรือการอักเสบของหลอดเลือดแดงอาร์เทอริโอล (arteriole) หลอดเลือดแดงฝอย (capillary) หรือหลอดเลือดดำวีนูล (venule)

ระบาดวิทยา

PAN เป็นโรคที่พบบ่อย จากรายงานทางระบาดวิทยาพบว่าโรคนี้อุบัติการแตกต่างกัน

*พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยรุมัติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

**พ.บ. ร้อยตรี หน่วยรุมัติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

***พ.บ. พันเอก หน่วยรุมัติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

กันในที่ต่างๆ เช่น ที่เมือง Olmsted county ประเทศสหรัฐอเมริกา² มีอุบัติการณ์ของโรคเท่ากับ 9 รายต่อประชากร 1,000,000 ราย ส่วนประชากรที่ขึ้นทะเบียนไว้กับ Norwich Health Authority (NHA) ของประเทศอังกฤษ³ มีอุบัติการณ์ของโรคเท่ากับ 19.8 รายต่อประชากร 1,000,000 ราย ในขณะที่ชนพื้นเมือง Eskimo ของประเทศ Alaska ซึ่งเป็นประชากรที่มีความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบบีสูงมาก⁴ ก็จะมีอุบัติการณ์ของโรคสูงถึง 77 รายต่อประชากร 1,000,000 รายต่อปี แต่อย่างไรก็ตามบางรายงานได้มีการศึกษาและรายงานไว้ก่อนที่จะมีเกณฑ์การวินิจฉัยแยกโรคที่ชัดเจนระหว่าง PAN กับ microscopic polyangiitis (MPA) และก่อนที่จะมีการใช้ antineutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA) กันอย่างแพร่หลายในทางคลินิก ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าอุบัติการณ์ของ classic PAN อาจจะต่ำกว่านี้มาก เนื่องจากผู้ป่วยบางส่วนที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PAN นั้นแท้จริงแล้วบางรายอาจเป็นโรค MPA นั่นเอง

โรค PAN นี้พบได้ทั้งในเด็กและผู้สูงอายุ มักพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง อายุเฉลี่ยประมาณ 50 ปี และมีความสัมพันธ์กับภาวะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B viral infection) การศึกษาของ Guillevin และคณะ⁵ พบว่าความถี่ของการตรวจพบโรค PAN ร่วมกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีลดลงจากร้อยละ 36 ในช่วงปี 1970 เป็นร้อยละ 7-10 ในปัจจุบัน⁶

ตารางที่ 1. อุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดอักเสบ PAN ต่อปี (ดัดแปลงมาจาก Epidemiology of Vasculitis; Watts RA, Scott)⁷

การวินิจฉัย	ช่วงเวลา (ปี ค.ศ.)	สถานที่	อุบัติการณ์ (ต่อ 1 ล้านคน)	เอกสารอ้างอิง
PAN*	1951-67	Olmsted County, USA	7.0	Kurland et al. 1969 ²
PAN*	1957-71	Michigan, USA	2.0	Sack et al. 1975 ⁸
PAN*	1972-80	Bristol, Bath, UK	4.6	Scott et al. 1982 ⁹
PAN ³	1974-85	Alaska	77.0	McMahon et al. 1989 ⁴
PAN*	1976-79	Olmsted County, USA	9.0	Kurland et al. 1984 ¹⁰
PAN ¹	1988-97	Lugo, Spain	6.6	Gonzalez-gay 1999 ¹¹
PAN ²	1988-97	Lugo, Spain	1.1	Gonzalez-gay 1999 ¹¹
PAN ¹	1988-97	Norwich, UK	8.0	Watts et al. 2000 ³
PAN ¹	1992-96	Kristiansand, Norway	6.6	Huageberg et al. 1998 ¹²
PAN ²	1993-96	Kuwait	16.0	El-Reshaid et al. 1997 ¹³

¹ ACR (1990) criteria; ² Chapel Hill Consensus definition; ³ Hepatitis B related PAN

* ไม่ทราบเกณฑ์การวินิจฉัย

ปัจจัยทางภูมิศาสตร์

อุบัติการณ์ของ PAN ในยุโรปและอเมริกาเหนือไม่แตกต่างกันทั้งนี้ตัวเลขอาจคลาดเคลื่อนเนื่องจากมีข้อมูลจำกัด แต่มีการศึกษา 2 ฉบับที่พบอุบัติการณ์ของโรคสูงกว่าการศึกษาอื่น คือ การศึกษาของ McMahan และคณะ⁴ ที่ศึกษาในกลุ่มชนพื้นเมือง Eskimo ของประเทศ Alaska ซึ่งเป็นกลุ่มประชากรขนาดเล็กเพียง 14000 รายและทุกรายมี serum HBsAg และ HBeAg เป็นบวกตั้งแต่แรกวินิจฉัยโรค ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นที่ไม่มีข้อมูลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เช่นนี้ ดังนั้นถึงแม้ว่าการศึกษานี้จะแสดงให้เห็นว่าภูมิศาสตร์ เชื้อชาติ และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อาจมีผลทำให้อุบัติการณ์ของ PAN สูงขึ้นกว่าการศึกษาอื่น แต่เนื่องจากการศึกษาอื่นมักไม่มีข้อมูลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย จึงไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่นอนว่าปัจจัยดังกล่าวมีผลต่ออุบัติการณ์ของ PAN จริงหรือไม่ การศึกษาระดับที่ 2 ซึ่งศึกษาในชาวคูเวตโดย El-Reshaid และคณะ¹³ พบอุบัติการณ์ของ PAN สูงเช่นกันซึ่งไม่ทราบถึงสาเหตุที่ชัดเจน แต่ข้อมูลจากประเทศอื่นในทวีปเอเชีย เช่น ประเทศญี่ปุ่น มีรายงานที่ไม่ได้ตีพิมพ์คาดการณ์ว่าอุบัติการณ์ของ PAN ประมาณ 1 รายต่อประชากร 1 ล้านรายต่อปี ซึ่งอาจแสดงว่ามีปัจจัยทางภูมิศาสตร์หรือเชื้อชาติที่มีผลต่ออุบัติการณ์ของโรค นอกจากนี้เกณฑ์การวินิจฉัยโรคที่ต่างกันก็อาจมีผลต่ออุบัติการณ์ของโรคด้วย เช่น รายงานจากสเปนที่ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโรคของ American College of Rheumatology (ACR) พบอุบัติการณ์ของโรค 6.6 รายต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปี แต่เมื่อใช้คำจำกัดความของ Chapel Hill Consensus กลับพบอุบัติการณ์ของโรคเพียง 1.1 รายต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปี นั้นแสดงให้เห็นว่าการนับอุบัติการณ์ก่อนที่มีคำจำกัดความของ Chapel Hill Consensus อาจรวมเอาผู้ป่วยที่เป็น MPA เข้าไปด้วย ซึ่งจะทำให้อุบัติการณ์ของ PAN สูงเกินความเป็นจริง

สาเหตุ

ส่วนใหญ่ยังไม่ทราบสาเหตุ แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ดังกล่าวในหัวข้อของปัจจัยทางภูมิศาสตร์

การจำแนก

ACR ได้มีการจัดตั้งเกณฑ์การวินิจฉัย PAN ไว้ในปี ค.ศ. 1990 แต่การใช้เกณฑ์ดังกล่าว นั้นยังคงมีข้อบกพร่องหลายประการ ซึ่งประการสำคัญคือ ขณะที่จัดทำเกณฑ์นี้ความเข้าใจและการแยกแยะโรค MPA ออกจาก PAN ยังไม่ชัดเจน และการให้น้ำหนักในแต่ละเกณฑ์การวินิจฉัยโรค PAN ในแต่ละข้อนั้นเท่ากันซึ่งไม่ตรงกับความเป็นจริงในการวิเคราะห์โรคในทางคลินิก ต่อมาจึงมีการจัดประชุม Chapel Hill Consensus Conference on Nomenclature of Vasculitis เพื่อให้คำนิยามโรคหลอดเลือดอักเสบชนิดต่างๆ ขึ้นมาใหม่ จึงทำให้การแยกโรค PAN กับ MPA เป็นไปได้ดียิ่งขึ้น

การจำแนกชนิดของ PAN แบ่งเป็น 2 ชนิดคือ

1. Primary PAN เกิดขึ้นเองโดยไม่มีโรคร่วม (underlying disease)

2. Secondary PAN เกิดขึ้นโดยเป็นอาการแสดง ภาวะแทรกซ้อนหรือมีความเกี่ยวข้องกับโรคร่วมหรือภาวะต่างๆ เช่น โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) โรคมะเร็ง โรคติดเชื้อ หรือการใช้ยาบางชนิด นอกจากนั้นในตำราบางเล่มยังกล่าวถึง limited form ของ PAN (limited PAN) ซึ่งมีพยาธิสภาพของการอักเสบของหลอดเลือดเช่นเดียวกับ PAN แต่เกิดขึ้นจำกัดเพียงอวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง เช่น ไล้ติ่ง ถุงน้ำดี เส้นประสาทส่วนปลาย กล้ามเนื้อ (muscular PAN) หรือ ผิวหนัง (cutaneous PAN) เป็นต้น

พยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิดของ classic PAN ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงแม้ว่ายากดภูมิคุ้มกันจะทำให้อาการของโรคดีขึ้น ซึ่งสนับสนุนว่ามีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันเป็นต้นกำเนิดของโรค ซึ่งแตกต่างกับ HBV-associated PAN ซึ่งสารภูมิคุ้มกันเชิงซ้อน (immune complex) มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดโรค

พยาธิกำเนิดของ classic PAN

ความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันที่คาดว่าจะเป็ต้นเหตุของการเกิดโรค classic PAN ประกอบด้วย T lymphocyte, cytokines, adhesion molecules, และ endothelial cell

T-lymphocyte

จากการศึกษาทาง immunohistochemical ของเส้นเลือดรอบเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ จากผู้ป่วย PAN¹⁴ พบว่ามีเซลล์อักเสบเช่น macrophage และ T-lymphocyte โดยเฉพาะ CD4 type ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะปล่อยสารต่างๆออกมาเพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันเช่น interleukin-2 receptor (IL-2R) และ transferrin R ดังนั้นการพบหลักฐานเหล่านี้จึงแสดงว่า T-lymphocyte อาจมีบทบาทในการเกิดและส่งเสริมการเกิด PAN

Cytokines

การศึกษาพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของระดับ IL-1, IL-2, IL-6 และ tumor necrosis factor (TNF) ในผู้ป่วย PAN ที่มีอาการรุนแรง ทั้งนี้ TNF และ IL-1 มีบทบาทที่สำคัญมากต่อการเกิดหลอดเลือดอักเสบเพราะส่งผลดังต่อไปนี้

1. ผลทำลายโดยตรงต่อ endothelial cell
2. ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ adhesion molecules บน endothelial cell
3. เกิดการกระตุ้นการสร้าง neutrophil-attracting chemokines ใน endothelial cell

Adhesion molecules

อย่างที่ทราบกันดีว่า adhesion molecules บน endothelial cell มีหน้าที่ดึงดูดเซลล์อักเสบจากหลอดเลือดเข้ามาในเนื้อเยื่อส่งผลให้เกิดการอักเสบ จากการตรวจ microvessels ภายในและรอบๆบริเวณอักเสบในผู้ป่วย PAN พบว่ามี adhesion molecules อยู่กันอย่างหนาแน่น จึงเชื่อว่า adhesion molecules นี้มีความสำคัญต่อการอักเสบของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรค PAN¹⁵⁴ นอกจากนี้

ยังมีการศึกษาพบมีการเพิ่มขึ้นของ circulating intercellular adhesion molecule I (ICAM-I) , vascular cell adhesion molecule I (VCAM-I) และ selectin ด้วย¹⁶⁵ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงในระดับ adhesion molecules ดังกล่าวไม่เกี่ยวข้องกับความรุนแรงของโรค นอกจากนี้ยังพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงในรูปแบบของ adhesion molecules ที่หลอดเลือดของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อไปตามระยะต่างๆ ของโรค¹⁴

Endothelial cell

ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยหลอดเลือดอักเสบรวมทั้ง PAN จะตรวจพบ anti-endothelial cell antibodies (AECA)¹⁷ จึงสันนิษฐานว่า AECA อาจมีความเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรค¹⁸ แต่อย่างไรก็ตามก็ยังสามารถพบ AECA ได้ในโรคอื่นๆ ด้วย¹⁹ ดังนั้นจึงไม่สามารถนำ AECA มาช่วยวินิจฉัยโรค PAN ในทางคลินิกได้ นอกจากนี้ยังมีข้อโต้แย้งว่า AECA จะมีความสำคัญต่อการเกิดโรคหรือไม่

พยาธิกำเนิดของ HBV-associated PAN

ในส่วนของ HBV-associated PAN พยาธิกำเนิดแบ่งเป็น 2 ส่วนคือ

1. จากไวรัสตับอักเสบทำลายผนังหลอดเลือดโดยตรง²⁰
2. จากกระบวนการสารภูมิคุ้มกันเชิงซ้อน (immune complex) กระตุ้นระบบ complement ซึ่งจะไปกระตุ้น neutrophils ให้ทำลายหลอดเลือด สารภูมิคุ้มกันเชิงซ้อนดังกล่าวประกอบไปด้วย แอนติเจนของไวรัส (HBe antigen) และ specific antibody ซึ่งจากการศึกษาพบว่า HBV-associated PAN จะพบใน wild-type HBV ซึ่งจะมีลักษณะเฉพาะคือ มี HBe antigenemia และมี high HBV replication นอกจากนี้ในระหว่างที่โรค HBV-associated PAN กำเริบจะพบระดับ complement ต่ำลงซึ่งสนับสนุนว่ามีการใช้ complement โดยสารภูมิคุ้มกันเชิงซ้อนนี้

พยาธิวิทยา

พยาธิสภาพของ PAN²¹ จะพบลักษณะการอักเสบร่วมกับการเน่าตายเป็นหย่อมๆ (focal and necrotizing) ของผนังหลอดเลือดแดงขนาดกลางและเล็ก การเน่าตายจะเป็นชนิด fibrinoid necrosis พบเซลล์อักเสบหลายชนิดโดยมี macrophage และ lymphocyte เต็ม นอกจากนี้ยังพบเซลล์ neutrophil และ eosinophil ร่วมด้วย ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ arterial aneurysm และ thrombosis ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบได้ใน PAN คือจะพบหลอดเลือดที่มีการอักเสบ หลอดเลือดที่มีการซ่อมแซม และหลอดเลือดปกปิดอยู่ในบริเวณใกล้เคียงกัน²¹

ลักษณะทางคลินิก

ระบบผิวหนัง

จ้ำเลือดนูน (palpable purpura), เนื้อที่ผิวหนังตาย (skin infarction), livedo reticularis, ก้อนหรือปุ่มใต้ผิวหนัง (subcutaneous nodule), และนิ้วตาย (digital gangrene) ซึ่งทั้งหมดพบได้ถึง

ร้อยละ 25-60 ของผู้ป่วย²²

ระบบกล้ามเนื้อและข้อ

ผู้ป่วยอาจมีอาการปวดข้อ (arthralgia) หรือข้ออักเสบ (arthritis) ซึ่งมีลักษณะเด่นคือ มักเป็นข้อใหญ่ของร่างกายส่วนล่าง ชนิดอสมมาตร เป็นๆ หายๆ และไม่เกิดการฝืดรูปของข้อ²³ นอกจากนี้อาจพบ polymyalgia rheumatica

ระบบประสาท

ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายได้หลากหลาย เช่น polyneuropathy, mononeuritis multiplex หรือ multiple mononeuropathy เป็นต้น

พยาธิสภาพของเส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathy) พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 70 และอาจเป็นอาการนำของโรคได้ร้อยละ 10²⁴ มักจะพบเป็นที่ส่วนล่างมากกว่าส่วนบนของร่างกาย อาการอาจเริ่มอย่างเฉียบพลัน มีอาการปวดและชาพร้อมกันตามตำแหน่งของเส้นประสาทนั้นๆ ตามด้วยการอ่อนแรง หลังจากนั้นจะกระจายไปสู่เส้นประสาทเส้นอื่นต่อไปทำให้เกิด mononeuritis multiplex หรือ multiple mononeuropathy ตามมา

ส่วนความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางนั้นพบได้น้อยกว่ามาก ได้แก่ ปวดศีรษะ ชัก cranial nerve involvement เลือดออกในสมอง (cerebral hemorrhage) และโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)^{25,26} โดยทั่วไปความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางพบได้ประมาณร้อยละ 10-20 ในผู้ป่วยทั้ง PAN และ MPA อาจพบอาการทาง extrapyramidal ได้ด้วย²⁷ ความผิดปกติของเส้นประสาทสมองคู่ที่ III, VI, VII และ VIII พบได้น้อยมากคือเพียงร้อยละ 1⁵ ซึ่งอาการจะดีขึ้นบ้างหลังให้การรักษายกเว้นความผิดปกติของเส้นประสาทสมองคู่ที่ VIII ซึ่งจะไม่หายไป²⁸ ถ้าหากมีการอักเสบของหลอดเลือดไขสันหลังอาจพบอาการผิดปกติทางระบบประสาทไขสันหลังได้²⁹

ระบบไต

เนื่องจากโรค classic PAN เป็นโรคที่มีพยาธิสภาพที่หลอดเลือดแดงตั้งแต่ขนาดกลางจนถึงขนาดเล็ก ดังนั้นจึงไม่พบภาวะ glomerulonephritis (GN) ในโรคนี้ แต่จะพบความผิดปกติที่หลอดเลือดแดงของไต ซึ่งอาจเกิดการตีบตัน, การโป่งพอง (aneurysm), เนื้อไตตายหลายแห่ง (multiple renal infarction), และตามมาด้วยภาวะไตวาย (renal failure) การตรวจภาพรังสีเส้นเลือดไต (renal angiogram) จะสามารถบอกความผิดปกติของหลอดเลือดของไตได้ประมาณร้อยละ 35³⁰ เมื่อมีการตีบแคบลงของเส้นเลือดแดงที่ไต (renal artery) ผู้ป่วยจะเกิดภาวะความดันโลหิตสูงตามมา ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 21-33 และมักพบในผู้ป่วย HBV-associated PAN³⁰ นอกจากนี้ยังสามารถพบภาวะท่อปัสสาวะตีบ (urethral stenosis) และก้อนเลือดที่รอบไต (perinephric hematoma) จากการแตกของเส้นเลือดโป่งพองขนาดเล็ก (microaneurysm rupture) ได้

ระบบทางเดินอาหาร

พบความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารได้ประมาณร้อยละ 50 ขณะวินิจฉัย และพบประมาณร้อยละ 20-60 ในระยะติดตามอาการ อาการปวดท้องพบได้บ่อยที่สุดร้อยละ 23-70³¹ ผู้ป่วยอาจมีอาการท้องเสีย เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนหรือล่างได้จากภาวะหลอดเลือดอักเสบ ซึ่ง

ถ้าทำการตรวจภาพรังสีเส้นเลือด (angiography) ก็อาจพบความผิดปกติที่มีลักษณะตีบแคบลง (stenosis) และ/หรือเส้นเลือดโป่งพอง (aneurysm) นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะตับอ่อนอักเสบและภาวะทุโภชนาการ (malabsorption) ได้^{32,33}

ส่วนตับนั้นไม่ค่อยพบความผิดปกติมากนัก นอกจากผู้ป่วยจะมีภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยจะพบเพียงมีการเพิ่มขึ้นของ serum alkaline phosphatase โดยไม่มีความผิดปกติของ serum bilirubin และ serum transaminase มีรายงานผู้ป่วยพบหลอดเลือดอักเสบที่ไส้ติ่งและถุงน้ำดี³⁴⁻⁴¹ ซึ่งสามารถพบเป็นอาการนำในผู้ป่วย PAN ได้ซึ่งไม่จัดว่าเป็น poor prognosis factor แต่ถ้าหากพบเป็นระหว่างการดำเนินโรคมักพบว่าเป็นอาการนำของภาวะแทรกซ้อนทางระบบทางเดินอาหารที่รุนแรงจึงจัดเป็น poor prognosis factor

ระบบหัวใจ

ความผิดปกติของระบบหัวใจพบได้ประมาณร้อยละ 5 ขณะแรกเริ่มและพบประมาณร้อยละ 78 เมื่อติดตามอาการต่อไป ความผิดปกติมักเกิดจากการอักเสบของหลอดเลือดแดง coronary หรือมีภาวะความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรงซึ่งพบได้ไม่บ่อย อาการส่วนใหญ่เกิดจากภาวะหัวใจวาย ผู้ป่วย 1 ใน 4 มีหัวใจโต และอาจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือจังหวะการเต้นของหัวใจผิดปกติแบบ AV block ส่วนการอักเสบของเยื่อหุ้มหัวใจนั้นพบได้น้อย⁴²

อาการทางตา

พบการลอกหลุดของชั้นในของจอประสาทตา (retinal detachment) ซึ่งอาจเป็นทั้งสองข้างหรือข้างเดียวก็ได้⁴³ นอกจากนี้ยังพบการอักเสบของเส้นเลือดที่จอประสาทตา (retinal vasculitis และ cotton-wool spot)⁴⁴⁻⁴⁶ เยื่อบุกระบอกตาดำใน (uveitis)⁴⁷ และการอักเสบของชั้นกระบอกตาขาว (scleritis) ซึ่งเกิดจากการอักเสบของเส้นเลือดแดง ciliary

ระบบอื่น ๆ

ภาวะลูกอัณฑะอักเสบ (orchitis) พบได้บ่อยพอสมควรโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารและมีภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย⁴⁸ โดยพบใน HBV-PAN ร้อยละ 36⁴⁹ แต่จะพบได้น้อยในผู้ป่วย PAN ที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี^{48,50,51} ความผิดปกติของปอดโรคพบน้อยใน classic PAN ซึ่งแตกต่างจาก MPA ความผิดปกติของหลอดเลือดที่ไตถามและมดลูกก็มีรายงานน้อยมาก⁵² ส่วนการอักเสบของ temporal artery ก็พบได้เช่นกันแต่การตรวจทางพยาธิวิทยาจะไม่พบ giant cell

มีรายงานผู้ป่วยที่เป็นโรค PAN ซึ่งมาด้วยอาการไข้ไม่ทราบสาเหตุ⁵³ และต่อมาวินิจฉัยโรคได้จากการภาพรังสีเส้นเลือดที่ไต (renal angiogram) ซึ่งพบความผิดปกติที่เข้าได้กับโรค PAN และตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ขนาดสูงและยากดภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยโรค PAN ที่มีการอักเสบของหลอดเลือดเฉพาะในกล้ามเนื้อโดยเฉพาะบริเวณน่อง⁵⁴⁻⁶⁶

การวินิจฉัย

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคนิยมใช้เกณฑ์ของ ACR ดังตารางที่ 2 ซึ่งต้องอาศัยทั้งประวัติ การ

ตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไปจะพบว่าไม่มีลักษณะจำเพาะ การตกของเม็ดเลือดแดง (erythro-cyte sedimentation rate, ESR) และ C-reactive protein (CRP) อาจมีค่าสูง การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) พบว่ามีภาวะ normochromic normocytic anemia ร่วมกับ thrombocytosis นอกจากนี้ยังพบว่าซีรั่มอัลบูมินมีค่าต่ำลงร่วมด้วย

ผู้ป่วยโรค PAN ตรวจพบ hepatitis B surface antigen (HBs Ag) ได้ร้อยละ 7-54⁶⁷ จึงแนะนำว่าในรายที่สงสัยว่าผู้ป่วยเป็นโรค PAN ให้ตรวจ hepatitis B profile ทุกราย โดยส่วนใหญ่ PAN ชนิดที่มีความสัมพันธ์กับภาวะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นมักมีอาการภายหลังการติดเชื้อภายใน 6 เดือน ส่วนการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นก็มีความสัมพันธ์กับโรค PAN ด้วยเช่นกัน โดยมักเกิดร่วมกับภาวะ cryoglobulinemia และ hypocomplementemia⁶⁸

Antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) ให้ผลบวกได้น้อยมากในโรค classic หรือ HBV-associated PAN ซึ่งต่างจาก MPA ซึ่งตรวจพบ ANCA ชนิด p-ANCA ได้บ่อย

การตรวจภาพรังสีของเส้นเลือด (angiography) มีประโยชน์มากในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรค PAN โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่สงสัยว่ามีการตีบตันของอวัยวะภายใน หรือในรายที่การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆไม่สามารถบอกความผิดปกติที่จะนำไปสู่ ตัดชิ้นเนื้อที่หนึ่งทีใดเพื่อการวินิจฉัยได้ ลักษณะเฉพาะของภาพรังสีที่พบในผู้ป่วยโรค PAN คือ การตีบแคบลงของหลอดเลือดแดงเป็นช่วงยาว (long segments of smooth arterial stenosis) สลับกับหลอดเลือดแดงปกติหรือขยายตัวเป็นช่วงๆ (normal or dilated artery) หลอดเลือดแดงซึ่งค่อยๆตีบเรียวแคบลง (smooth-tapered occlusion) และลิ่มเลือด (thrombosis) โดยไม่มีลักษณะของภาวะหลอดเลือดตีบแข็ง (atherosclerosis) การพบเส้นเลือดโป่งพอง (aneurysm) ที่มีลักษณะถุง (saccular) หรือกระเปาะ (fusiform) เป็นข้อสันนิษฐานอย่างมากต่อการวินิจฉัย classic PAN²³ ภาวะหรือโรคอื่นๆที่อาจมีความผิดปกติของภาพรังสีที่เลียนแบบภาวะหลอดเลือดอักเสบ ได้แก่ atrial myxoma การใช้ยาเสพติด (drug abuse) ตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) มะเร็ง (malignancy) โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) และลิ้นหัวใจติดเชื้อแบคทีเรีย (bacterial endocarditis) เป็นต้น

การตัดชิ้นเนื้อตรวจพยาธิสภาพจะพบรอยโรค ซึ่งเป็นหย่อมของการอักเสบและเนื้อตาย (focal and necrotizing inflammatory lesion) มี fibrinoid necrosis และเซลล์อักเสบซึ่งส่วนใหญ่เป็นเซลล์แมโครฟาจแทรกอยู่ที่ผนังของหลอดเลือดแดงขนาดเล็กและขนาดกลาง ส่วนลักษณะ granulomatous vasculitis พบได้น้อย บริเวณของเส้นประสาทส่วนปลายนั้นพบว่า มีความผิดปกติร้อยละ 50-70 โดยที่พบความผิดปกติของหลอดเลือดที่อยู่ในบริเวณ epineurium นอกจากนี้เองยังสามารถพบความผิดปกติที่ตัวเส้นประสาทเองคือเกิด axonal degeneration ได้อีกด้วย ส่วนการตัดกล้ามเนื้อส่งตรวจทางพยาธิสภาพนั้นให้ผลบวกประมาณครึ่งหนึ่งโดยเฉพาะในรายที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อหรือมีอาการปวดกล้ามเนื้อเมื่อใช้งาน (claudication) ร่วมด้วย^{69,70}

ตารางที่ 2. เกณฑ์การวินิจฉัยโรค polyarteritis nodosa⁴⁹

Criteria	Definition
1. Weight loss >4 kg	น้ำหนักลดโดยไม่มีสาเหตุมากกว่า 4 กิโลกรัม ตั้งแต่เริ่มมีอาการ
2. Livedo reticularis	ผิวหนังมีลักษณะ mottled reticular pattern ที่บริเวณแขนขาหรือลำตัว
3. Testicular pain or tenderness	มีอาการเจ็บอัมตะ โดยที่ไม่ใช่จากสาเหตุที่อธิบายได้เช่น ภาวะการติดเชื้อหรืออุบัติเหตุ เป็นต้น
4. Myalgia, weakness or leg tenderness	ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อ่อนแรง ไม่รวมที่บริเวณหัวไหล่และสะโพก
5. Mononeuropathy or polyneuropathy	มีอาการเข้าได้กับ mononeuropathy, multiple mononeuropathy หรือ polyneuropathy
6. Diastolic BP >90 mmHg	ภาวะความดันโลหิตสูงโดยที่ diastolic BP > 90mmHg
7. Elevated BUN or creatinine	มี BUN > 40 mg/dl หรือ creatinine > 1.5 mg/dl โดยไม่ใช่จากภาวะขาดน้ำหรือมีการอุดตันในทางเดินปัสสาวะ
8. Hepatitis B virus	มีผลบวกของ HBsAg หรือ HBsAb ในซีรัม
9. Arteriographic abnormality	มีลักษณะของเส้นเลือดโป่งพองหรืออุดตันที่เส้นเลือดซึ่งเลี้ยงอวัยวะภายในโดยที่ไม่ใช่เกิดจากสาเหตุอื่น (non-inflammatory causes)
10. Biopsy of small or medium-sized artery containing PMN	มีความผิดปกติทางเนื้อเยื่อโดยพบ granulocytes หรือ granulocyte และ mononuclear leukocytes ในผนังหลอดเลือดแดง

การวินิจฉัยแยกโรค

เนื่องจากอาการแสดงของโรค PAN นั้นมีได้หลากหลาย การวินิจฉัยโดยส่วนใหญ่มักจะล่าช้า แต่ความเร่งด่วนในการรักษาโรคนั้นสำคัญมาก เนื่องจากโรคที่ยังไม่ได้รับการรักษาจะมีความรุนแรงและลุกลามไปยังอวัยวะสำคัญต่างๆเพิ่มมากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีการพยากรณ์ของโรคที่เลวร้ายยิ่งขึ้น โรค PAN จะสงสัยในผู้ป่วยที่มีอาการ ไข้ หนาวสั่น น้ำหนักลด อ่อนเพลีย และมีอาการในหลายระบบ กลุ่มอาการ polymyalgia rheumatica หรือข้ออักเสบแบบสองสามข้อโดยมักเป็นที่ข้อใหญ่อาจเป็นอาการเริ่มแรกของโรค PAN ได้ การตรวจร่างกายอย่างละเอียดอาจทำให้พบอาการแสดงทางผิวหนังได้ในระยะแรกของโรคได้ การตรวจพบอาการผิดปกติทางระบบประสาทส่วนปลายและความผิดปกติทางไตอาจเป็นตัวชี้้นำให้วินิจฉัยโรคได้

การพบอาการหรืออาการแสดงในระบบที่สำคัญ อาจช่วยแยกโรค PAN จากหลอดเลือดอักเสบอื่นๆ ได้ เช่นการตรวจพบไตอักเสบแบบ glomerulonephritis ซึ่งพบบ่อยในหลอดเลือด

อักเสบ Wegener's granulomatosis หรือ microscopic polyangiitis แต่ไม่พบใน PAN หากมีอาการทางระบบหายใจจะชี้หน้าถึงโรค Churg-Struss syndrome และ Wegener's granulomatosis แต่ถ้ามีอาการทางระบบประสาทส่วนปลายก็จะนึกถึง PAN และ Churg-Struss syndrome เป็นต้น

การวินิจฉัยโรค PAN ใช้อย่างน้อย 3 ใน 10 ข้อ และมีค่าความไวและค่าความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 82.2 และร้อยละ 86.6 ตามลำดับ การติดเชื้อ โรคมะเร็ง โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันต่างๆ และยา เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดอักเสบแบบพุดติยภูมิได้⁷¹ ซึ่งจำเป็นต้องนำมาวินิจฉัยแยกโรคด้วย เช่น การติดเชื้อต่างๆสามารถทำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบได้ทุกขนาด ตั้งแต่ขนาดใหญ่ (large-vessel vasculitis) จนถึงหลอดเลือดขนาดเล็ก (small-vessel vasculitis)⁷² โดยที่ไวรัสทำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบขนาดเล็กได้เช่น human immunodeficiency virus, hepatitis B และ C, cytomegalovirus และ parvovirus B 19 ส่วนโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ทำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบได้ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ กลุ่มอาการ Sjogren's เป็นต้น นอกจากนี้ภาวะหลอดเลือดตีบแข็งซึ่งทำให้เกิด peripheral cholesterol embolisation และ left atrial myxoma ก็อาจแสดงอาการเลียนแบบเส้นเลือดอักเสบได้ (vasculitis mimic)

โรคหลอดเลือดอักเสบปฐมภูมิโรคหนึ่งที่ต้องแยกออกจากโรค PAN เนื่องจากอาจมีอาการแสดงบางระบบคล้ายกันซึ่งในอดีตอาจมีความสับสนและนับรวมไปกับโรค PAN ในการรวบรวมอุบัติการณ์ของโรคคือ MPA

ตารางที่ 3. เปรียบเทียบ PAN และ MPA (ดัดแปลงมาจาก Distinguishing polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis and implications for treatment; Guillevin L, Lhote F)⁷³

	Criteria	Polyarteritis nodosa	Microscopic polyarteritis
Histology	Type of vasculitis	Necrotizing with mixed cells, rarely granulomatous	Necrotizing with mixed cells, not granulomatous
	Type of vessels involved	Medium- and small-sized muscle arteries, sometimes arterioles	Small vessels (capillaries, venules or arterioles) Small and medium-sized arteries may also be affected
Distribution and localization	Kidney		
	- Renal vasculitis with renovascular hypertension, renal infarcts and microaneurysms	Yes	No
	- Rapid progressive glomerulonephritis	No	Very common
	Lung		
	- Lung hemorrhage	No	Yes
	Peripheral neuropathy	50-80% ⁷⁴	10-30%
Laboratory data	ANCA	Rare < 20% ⁷⁵	50-80% ⁷⁵
	HBV infection	Yes ⁴⁸	No
Abnormal angiography	Microaneurysms, smooth tapered vessels, stenosis, poststenotic dilatation	Yes (variable)	No

การรักษา

การรักษา PAN ที่ไม่มีการติดเชื้อร่วมด้วย

1. คอร์ติโคสเตียรอยด์

ในผู้ป่วย PAN ที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นการรักษาเบื้องต้นซึ่งเป็นมาตรฐานของการรักษาโรค คือการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง^{76,77} ซึ่งเริ่มใช้มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1951⁷⁸ ในกรณี PAN ที่มีอาการในหลายๆ ระบบอย่างรุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเกิดโรคในอวัยวะที่มีความสำคัญและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย หรือมี extension phase ของภาวะ mononeuritis multiplex ด้วยแล้ว จะนิยมให้ pulse methylprednisolone ขนาด 15 มก/ กก หยดเข้าหลอดเลือดดำใน 60 นาที ทุก 24 ชั่วโมง เป็นเวลา 1-3 วัน⁷⁹

ในกรณีทั่วไป มักจะนิยมเริ่มให้เพรดนิโซโลน 1 มก/กก/วัน โดยแบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง และติดตามอาการและค่า ESR เมื่ออาการผู้ป่วยดีขึ้นค่า ESR ลดลง ก็เริ่มลดขนาดเพรดนิโซโลนลงเรื่อยๆ โดยเริ่มลดลงในขนาด 5-10 มก ทุก 1-2 สัปดาห์เมื่อขนาดของเพรดนิโซโลนเหลือประมาณ 15 มก/วัน จึงค่อยลดลงช้าๆ 1 มก ในหลายสัปดาห์ โดยทั่วไปสามารถหยุดได้ประมาณ 9-12 เดือน (ในกรณีที่ให้ซัยโคลฟอสฟาไมด์ร่วมกับเพรดนิโซโลน อาจจะทำให้สามารถลดขนาดเพรดนิโซโลนได้เร็วขึ้น)

2. ยา cytotoxic (Cytotoxic treatment) ขอบ่งชี้ที่จะให้ยา cytotoxic ร่วมกับเพรดนิโซโลนคือ²³

1. เมื่อมีอาการอักเสบของเส้นเลือดอย่างรุนแรง มีความผิดปกติของอวัยวะภายในร่วมด้วย เช่น ไตวาย ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร ยกเว้นถุงน้ำดีหรือไส้ติ่ง ความผิดปกติของระบบประสาท หรือความผิดปกติของระบบหัวใจ เป็นต้น

2. เมื่อการรักษาด้วยเพรดนิโซโลนขนาดสูงแล้วไม่สามารถควบคุมอาการได้

3. เมื่อลดขนาดของเพรดนิโซโลนลงแล้วไม่สามารถควบคุมอาการได้

ซัยโคลฟอสฟาไมด์เป็นยา cytotoxic ที่มีประสิทธิภาพและนิยมใช้^{76,80} เนื่องจากสามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญ ในระยะแรกของการรักษานิยมให้ยาทางหลอดเลือดดำในปริมาณสูงเป็นช่วงๆ มากกว่ารับประทานยาทุกวัน เนื่องจากสามารถออกฤทธิ์และมีการตอบสนองได้เร็วกว่า มีการศึกษาหนึ่งพบว่า การให้ทางหลอดเลือดดำและรับประทานยาทุกวัน ให้ผลในการควบคุมโรคได้พอๆ กันในผู้ป่วย PAN และ MPA⁸¹ ในกรณีที่ให้ยาทางหลอดเลือดดำแล้วไม่ได้ผลในการควบคุมโรค หรือมีการกลับเป็นซ้ำในช่วง 6 เดือนแรกของการรักษา แนะนำให้เปลี่ยนมาเป็นชนิดรับประทานก็อาจจะได้ผล⁸² แต่ในทางตรงข้าม ถ้ารับประทานยาทุกวันไม่ได้ผล การเปลี่ยนมาเป็นให้ยาทางหลอดเลือดดำนั้นมักจะไม่ได้ผลด้วย⁸³ การรักษาด้วยซัยโคลฟอสฟาไมด์ไม่ควรให้นานมากกว่า 1 ปี⁷⁹

มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ซัยโคลฟอสฟาไมด์แบบ pulse ทางหลอดเลือดดำร่วมกับเมทิลเพรดนิโซโลนรับประทานทุก 2 สัปดาห์เป็นเวลา 6 เดือน เทียบกับซัยโคลฟอสฟาไมด์ร่วมกับเมทิลเพรดนิโซโลนรับประทานทุกวันเป็นเวลา 3-6 เดือนแรกแล้วตามด้วย azathioprine พบว่าไม่มี

ความแตกต่างของอัตราการตายในช่วง 12 เดือนแรก (85% survival)⁸⁴ แต่พบอัตราการติดเชื้อลดลงในกลุ่มที่ให้ซัลฟาไคโพรสเฟอไมด์ pulse ทางหลอดเลือดดำ แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายจะต้องปรับขนาดยาซัลฟาไคโพรสเฟอไมด์ pulse ทางหลอดเลือดดำให้เหมาะสม

The European Vasculitis Study (EUVAS) Group trials ได้ทดลองใช้ azathioprine ในการรักษาต่อเนื่อง โดยเปรียบเทียบกับซัลฟาไคโพรสเฟอไมด์ พบว่ายาทั้งสองตัวนี้มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกัน⁸⁵

French Cooperative Study Group for PAN Protocol นั้นแนะนำว่าให้ใช้ซัลฟาไคโพรสเฟอไมด์ขนาด 0.6 กรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตรทางหลอดเลือดดำทุกเดือน เป็นระยะเวลา 1 ปี^{81,86} อย่างไรก็ตาม ขนาดของยา จำนวนครั้งที่ให้ และความถี่ของการให้นั้นต้องขึ้นกับสภาวะโดยรวมของผู้ป่วย ซึ่งจะรวมถึงหน้าที่การทำงานของไต ผลการตรวจโลหิต และการตอบสนองต่อการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน การให้ซัลฟาไคโพรสเฟอไมด์ขนาดสูงในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายควรระวังอย่างมากเนื่องจากอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้สูง จึงต้องมีการปรับขนาดของซัลฟาไคโพรสเฟอไมด์ตามการทำงานของไตก่อนเสมอ รวมทั้งมีการให้น้ำให้เพียงพอในช่วงการให้ยาด้วย

ถึงแม้การรับประทานยาซัลฟาไคโพรสเฟอไมด์จะมีประสิทธิภาพในการรักษาแต่มี therapeutic / toxic index ที่ต่ำ รวมถึงมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก (ซึ่งถ้าเป็นการให้ทางหลอดเลือดดำจะมี cumulative dose ที่ต่ำกว่าและระยะเวลาที่ผู้ป่วย expose ต่อยาสั้นกว่า) ผลข้างเคียงที่สำคัญของซัลฟาไคโพรสเฟอไมด์ คือ กระเพาะปัสสาวะอักเสบ (hemorrhagic cystitis) พังผืดในกระเพาะปัสสาวะ (bladder fibrosis) กดไขกระดูก (bone marrow suppression) รังไข่ทำงานล้มเหลว (ovarian failure) การติดเชื้อ และก่อเกิดมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งกระเพาะปัสสาวะและมะเร็งเม็ดเลือด (bladder cancer และ hematologic malignancy) โดยที่อัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งนั้นมีความสัมพันธ์กับขนาดยาสะสม (cumulative dose) ของซัลฟาไคโพรสเฟอไมด์ที่ได้รับ

3. การรักษาอื่นๆ

1. Plasma exchange ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่าเป็นการรักษาที่ได้ประโยชน์ในผู้ป่วย PAN ที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี⁸⁷ อย่างไรก็ตามยังอาจมีประโยชน์โดยเป็น second line treatment ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ conventional treatment

2. Anti-tumor necrosis factor มีรายงานผู้ป่วยใช้ anti-TNF ในการรักษา PAN แต่ผลการรักษายังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน^{88,89} ถึงแม้ว่าจะพบว่า เส้นเลือดอักเสบเป็นผลข้างเคียงจากการใช้ anti-TNF ได้ แต่ก็ยังอาจใช้ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์หรือมีการกลับเป็นซ้ำเมื่อได้ยากดภูมิแล้ว⁹⁰

3. Mycophenolate mofetil ขณะนี้มีการศึกษาการใช้ยา mycophenolate mofetil ในการรักษาอย่างต่อเนื่องเพื่อใช้เป็นตัวเลือกของยากดภูมิคุ้มกันอื่น²³

4. Antithymocyte globulin ในการรักษาหลอดเลือดอักเสบที่ต่อต่อการรักษามาตรฐาน²³

5. Intravenous immunoglobulin (IVIG) ขนาดสูง พบว่าสามารถทำให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบได้อย่างถาวรได้ โดยเฉพาะใน PAN ที่เกี่ยวข้องกับติดเชื้อ⁹¹

การรักษาไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสอื่นที่สัมพันธ์กับโรค PAN

ในกรณีที่เป็น PAN ที่สัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสอื่น การรักษาจะแตกต่างกับกรณีที่เป็น idiopathic PAN เนื่องจากการรักษาในกรณี idiopathic PAN มุ่งเน้นการลดการอักเสบโดยการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งยาทั้งคู่อาจจะมีผลทำให้การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือไวรัสอื่นเกิดกำเริบได้ ดังนั้นการรักษาโรคในกลุ่มไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสอื่นที่สัมพันธ์กับโรค PAN จึงมุ่งเน้นที่การกำจัดไวรัสต่างๆเป็นหลัก มีผู้แนะนำหลักการในการรักษาดังนี้⁷⁹

1. ในกรณีที่มีภาวะคุกคามชีวิตผู้ป่วยอย่างรุนแรง การให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ในระยะแรกเพื่อควบคุมภาวะคุกคามชีวิตให้ได้ จากนั้นจึงค่อยๆ ลดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และร่วมกับการทำ plasma exchange เพื่อควบคุมอาการของโรค

2. การให้ยาด้านไวรัส คือ vidarabine หรือ interferon alfa 2 b (IFN α 2b) การศึกษาของ Guillevin และคณะโดยให้ยาด้านไวรัส (ผู้ป่วย 35 คน ได้ vidarabine และ 6 คนได้ IFN α 2b) พบว่า อัตราการรอดชีวิต 10 ปีสูงถึงร้อยละ 83 มี HBeAg /HBeAb seroconversion 21/41 คน และมี total virus clearance 10/41 คน จากผลการศึกษานี้ สนับสนุนว่าการให้ยาด้านไวรัสให้ได้ผลดีมาก โดยดีกว่าการให้แต่คอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับซัยโคลฟอสฟาไมด์ หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับ plasma exchange มาก⁴⁸

การรักษาที่สำคัญอื่น

- การรักษาความดันโลหิตสูง เช่น การใช้ angiotensin-converting enzyme inhibitors หรือ angiotensin II-receptor blockers
- การรักษาทางกายภาพบำบัดในผู้ป่วยที่มี neurological involvement
- การให้ calcium vitamin D และ bisphosphonate เพื่อป้องกันภาวะกระดูกพรุนจากสเตียรอยด์⁸⁰

การพยากรณ์โรค

การวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย PAN, MPA, และ CSS จำนวน 342 รายพบผู้ป่วยที่มีอาการดังต่อไปนี้จะมีอัตราการตาย (five-factor prognosis score [FFS])

1. มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า > 1 กรัม/วัน
2. การทำงานของไตลดลง (creatinine level > 1.58 mg/dl)
3. มีอาการในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ เลือดออก ลำไส้ทะลุ ลำไส้ตาย หรือตับอ่อนอักเสบ

4. โรคกล้ามเนื้อหัวใจ (Cardiomyopathy)
5. โรคในระบบประสาทส่วนกลาง

ถ้าผู้ป่วยมีอาการดังกล่าว 1 ข้อจะพบว่าอัตราการตายที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 26 ถ้ามี 2 ข้อจะพบว่าอัตราการตายที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 46 แต่ถ้าไม่พบเลยจะเป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคดีโดยมีอัตราการตายที่ 5 ปีไม่เกินร้อยละ 12⁹²

ตารางที่ 4. Predictive mortality value of the five-factor score (FFS) in polyarteritis nodosa (PAN) and Churg-Strauss syndrome (CSS)⁹³

FFS	Death (%)	Survival (%)	Relative risk	Patients (n)
0	12	88	0.63	217
1	26.25	73.75	1.38	80
>= 2	45.95	54.05	2.4	37
Patients (n)	64	270		334

Cutaneous polyarteritis nodosa (CPAN)

เป็นโรคที่มีการอักเสบของหลอดเลือดบริเวณผิวหนัง ซึ่งมีพยาธิวิทยาเหมือนกับ PAN ถูกบันทึกเป็นครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1931⁹⁴ การที่จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรค CPAN ต้องมั่นใจว่าไม่มีโรคเกิดที่อวัยวะภายในร่วมด้วย ซึ่งบางรายอาจต้องใช้เวลาถึง 19 ปี จึงจะปรากฏอาการ⁹⁵ ทั้งนี้ CPAN สามารถพบร่วมกับการติดเชื้อ streptococcus,⁹⁶ hepatitis C,⁹⁷ หรือจากยา minocycline⁹⁸ พบโรคนี้ในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายในอัตราส่วน 1.7:1⁹⁹ แต่ในบางรายงานก็พบว่าเป็นในเพศชายเท่ากับเพศหญิง¹⁰⁰ ช่วงอายุที่พบได้ในตั้งแต่วัยทารกจนถึง 72 ปี ไม่พบว่าช่วงอายุที่เป็นโรคจะมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค^{99,101} มีการแบ่ง CPAN ออกเป็น 3 ประเภทตามความรุนแรงของโรคตามตารางที่ 4^{99,102}

ตารางที่ 5. ชนิดของ Cutaneous polyarteritis nodosa

Class	Cutaneous manifestation	Extracutaneous manifestation
I - Mild cutaneous	Nodular skin lesions Livedo reticularis	Mild polyneuropathy may be present
II- Severe cutaneous	Livedo more prominent Ulceration Pain	Mild polyneuropathy frequently present, Fever, malaise, arthralgia
III- Progressive systemic	Necrotizing livedo Acral gangrene	Progressive musculoskeletal involvement Foot drop Visceral organ involvement (eventually) Autoimmune test positive

ลักษณะทางคลินิก

ลักษณะทางผิวหนังจะเป็นตุ่มนูน เจ็บ อาจอยู่รวมเป็นกลุ่มหรือเดี่ยวๆ ก็ได้ มักจะอยู่ 2-3 วัน อาจเป็นซ้ำๆ ได้ อาจเป็นเรื้อรัง หรือเป็นแผลได้ มักจะพบที่ส่วนล่างของขา ข้อเท้า เท้า แต่อาจจะพบได้ที่แขน ลำตัว ศีรษะ ใบหน้า หรือแม้แต่บริเวณเยื่อ^{99,103} บ่อยครั้งที่พบผื่นผิวหนังแบบ livedo

reticularis

ถึงแม้ว่าการพบรอยโรคที่อวัยวะภายในจะเป็นข้อแย้งของ CPAN แต่ก็อาจพบอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดข้อ ข้ออักเสบ และโรคของเส้นประสาทส่วนปลายได้ ข้ออักเสบจะไม่ทำลายข้อ (non-erosive arthritis) ซึ่งอาจมีอาการอยู่นานเป็นปี และจากการตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อจะพบการอักเสบแบบ necrotizing ที่หลอดเลือดของผิวหนังใน deep dermis ได้แต่จะไม่พบที่เยื่อข้อ¹⁰⁴ อาการของโรคที่เส้นประสาทส่วนปลายมักพบที่รยางค์ส่วนล่างมากกว่าที่มือและแขน โดยพบได้ร้อยละ 22 ในผู้ป่วยวัย 79 ราย⁹⁹ และมักเป็นเรื้อรังเช่นกัน

การรักษา

การรักษาขึ้นกับความรุนแรงของโรค การตอบสนองต่อการรักษามักจะคาดเดาลำบาก บางรายอาจหายเองได้ แต่บางรายต้องรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDS) หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ และส่วนน้อยต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกันเช่น methotrexate¹⁰⁵ หรือ intravenous immunoglobulin¹⁰⁶ มีรายงานการใช้ dapsone,¹⁰⁷ tamoxifen,¹⁰⁸ และ thalidomide¹⁰⁹ บ้างเช่นกัน ในบางรายที่โรคเป็นรุนแรงเช่นมี mononeuritis multiplex หรือ กล้ามเนื้ออักเสบ จะแนะนำให้ใช้ยา methotrexate ขนาดต่ำ¹⁰⁵ azathioprine,^{110, 111} cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ¹¹² หรือ intravenous immunoglobulin^{113,114}

เอกสารอ้างอิง

1. Kussmaul A MR. Ueber eine bisher nicht beschriebenen Eigenthumliche arterienerkrankung (periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender all gemeiner muskellahmung Einhergeht. Dtsch Arch Klin Med 1866;1:484-518
2. Kurland LT, Hauser WA, Ferguson RH, Holley KE. Epidemiologic features of diffuse connective tissue disorders in Rochester, Minn., 1951 through 1967, with special reference to systemic lupus erythematosus. Mayo Clin Proc 1969;44(9):649-63
3. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum 2000;43(2):414-9
4. McMahon BJ, Heyward WL, Templin DW, Clement D, Lanier AP. Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up. Hepatology 1989;9(1):97-101
5. Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P, Jais P, Wechsler B. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients. Br J Rheumatol 1988;27(4):258-64
6. Colmegna I, Maldonado-Cocco JA. Polyarteritis nodosa revisited. Curr Rheumatol Rep 2005;7(4):288-96
7. Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of Vasculitis. In: Ball GV, Bridges, S. L, Jr, ed. Vasculitis 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2002:211-26
8. Sack M, Cassidy JT, Bole GG. Prognostic factors in polyarteritis. J Rheumatol 1975;2(4):411-20.
9. Scott DG, Bacon PA, Elliott PJ, Tribe CR, Wallington TB. Systemic vasculitis in a district general hospital 1972-1980: clinical and laboratory features, classification and prognosis of 80 cases. Q J Med 1982;51(203):292-311
10. Kurland LT, Chuang TY, Hunder GG. The epidemiology of systemic arteritis. In: Lawrence RC, Shulman LE, eds. The epidemiology of the rheumatic disease. New York: Gower Publishing; 1984:196-205
11. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. Medicine (Baltimore) 1999;78(5):292-308
12. Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. Clin Rheumatol 1998;17(5):364-8

13. el-Reshaid K, Kapoor MM, el-Reshaid W, Madda JP, Varro J. The spectrum of renal disease associated with microscopic polyangiitis and classic polyarteritis nodosa in Kuwait. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(9):1874-82
14. Cid MC, Grau JM, Casademont J, et al. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells and immunologic activation markers in muscle and nerve biopsy specimens from patients with systemic polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1994;37(7):1055-61
15. Coll-Vinent B, Cebrian M, Cid MC, et al. Dynamic pattern of endothelial cell adhesion molecule expression in muscle and perineural vessels from patients with classic polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1998;41(3):435-44
16. Coll-Vinent B, Grau JM, Lopez-Soto A, et al. Circulating soluble adhesion molecules in patients with classical polyarteritis nodosa. *Br J Rheumatol* 1997;36(11):1178-83
17. Del Papa N, Guidali L, Sironi M, et al. Anti-endothelial cell IgG antibodies from patients with Wegener's granulomatosis bind to human endothelial cells in vitro and induce adhesion molecule expression and cytokine secretion. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):758-66
18. Cid MC. New developments in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8(1):1-11
19. Kallenberg CG. Autoantibodies in vasculitis: current perspectives. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(4):355-60
20. Trepo C, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun* 2001;16(3):269-74
21. Lie JT. Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21(4):883-909
22. Soto O, Conn DL. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Silmon JS, eds. *Rheumatology* 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2003:1611-21
23. Hochberg MC SA, Silmon JS et al. *Rheumatology*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2003
24. Cupps TR, Fauci AS. The vasculitides. *Major Probl Intern Med* 1981;21:1-211
25. Iaconetta G, Benvenuti D, Lamaida E, Gallicchio B, Signorelli F, Maiuri F. Cerebral hemorrhagic complication in polyarteritis nodosa. Case report and review of the literature. *Acta Neurol (Napoli)* 1994;16(1-2):64-9
26. Ford RG, Siekert RG. Central Nervous System Manifestations of Periarthritis Nodosa. *Neurology* 1965;15:114-22
27. Mayo J, Arias M, Leno C, Berciano J. Vascular parkinsonism and periarthritis nodosa. *Neurology* 1986;36(6):874-5
28. Vathenen AS, Skinner DW, Shale DJ. Treatment response with bilateral mixed deafness and facial palsy in polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1988;84(6):1081-2
29. Castaigne P, Cambier J, Escourolle R, Brunet P. [Manifestations of the central nervous system in periarthritis nodosa. Apropos of an anatomic-clinical observation]. *Ann Med Interne (Paris)* 1970;121(3):375-82
30. Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21(4):911-47
31. Guillevin L, Lhote F, Gallais V, et al. Gastrointestinal tract involvement in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 1995;146(4):260-7
32. Le Thi Huong D, Wechsler B, Guillevin L, et al. [Digestive manifestations of periarthritis nodosa in a series of 120 cases]. *Gastroenterol Clin Biol* 1985;9(10):697-703
33. Genereau T, Lortholary O, Royer I, Lhote F, Darras-Joly C, Guillevin L. [Digestive manifestations of periarthritis nodosa]. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21(6-7):503-10
34. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(2):115-28
35. Chen KT. Gallbladder vasculitis. *J Clin Gastroenterol* 1989;11(5):537-40
36. Dillard BM, Black WC. Polyarteritis nodosa of the gallbladder and bile ducts. *Am Surg* 1970;36(7):423-7
37. Ito M, Sano K, Inaba H, Hotchi M. Localized necrotizing arteritis. A report of two cases involving the gallbladder and pancreas. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115(8):780-3
38. LiVolsi VA, Perzin KH, Porter M. Polyarteritis nodosa of the gallbladder, presenting as acute cholecystitis. *Gastroenterology* 1973;65(1):115-23

39. Nohr M, Laustsen J, Falk E. Isolated necrotizing panarthritis of the gallbladder. Case report. *Acta Chir Scand* 1989;155(9):485-7
40. Parangi S, Oz MC, Blume RS, et al. Hepatobiliary complications of polyarteritis nodosa. *Arch Surg* 1991;126(7):909-12
41. Remigio P, Zaino E. Polyarteritis nodosa of the gallbladder. *Surgery* 1970;67(3):427-31
42. Bletry O, Godeau P, Charpentier G, Guillevin L, Herreman G. [Cardiac manifestations of periarteritis nodosa. Incidence of non-hypertensive cardiomyopathy]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1980;73(9):1027-36
43. Marcus DM, Frederick AR, Jr., Raizman MB, Shore JW. Choroidal and retinal detachment in antineutrophil cytoplasmic antibody-positive scleritis. *Am J Ophthalmol* 1995;119(4):517-9
44. Akova YA, Jabbur NS, Foster CS. Ocular presentation of polyarteritis nodosa. Clinical course and management with steroid and cytotoxic therapy. *Ophthalmology* 1993;100(12):1775-81
45. Googe JM, Jr., Brady SE, Argyle JC, Apple DJ, Gooch WM, 3rd. Choroiditis in infantile periarteritis nodosa. *Arch Ophthalmol* 1985;103(1):81-3
46. Malan P, Ciurana AJ, Boudet C. [Bilateral retinal arteritis with multiple aneurysmal dilatations]. *J Fr Ophtalmol* 1986;9(1):23-8
47. Kinyoun JL, Kalina RE, Klein ML. Choroidal involvement in systemic necrotizing vasculitis. *Arch Ophthalmol* 1987;105(7):939-42
48. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995;74(5):238-53
49. Lightfoot RW, Jr., Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1088-93
50. Guillevin L, et al. Systemic vasculitis of the polyarteritis nodosa group and infections with hepatitis B virus: a study in 98 patients. *Eur J Intern Med* 1990;1:97-105
51. Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A retrospective study of 66 patients. *Ann Med Interne (Paris)* 1992;143 Suppl 1:63-74
52. Piette JC, Bourgault I, Legrain S, et al. Systemic polyarteritis nodosa diagnosed at hysterectomy. *Am J Med* 1987;82(4):836-8
53. Henderson J, Cohen J, Jackson J, Wiselka M. Polyarteritis nodosa presenting as a pyrexia of unknown origin. *Postgrad Med J* 2002;78(925):685-6
54. Golding DN. Polyarteritis presenting with leg pains. *Br Med J* 1970;1(691):277-8
55. Leib ES, Restivo C, Paulus HE. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1979;67(6):941-7
56. Ferreiro JE, Saldana MJ, Azevedo SJ. Polyarteritis manifesting as calf myositis and fever. *Am J Med* 1986;80(2):312-5
57. Nash P, Fryer J, Webb J. Vasculitis presenting as chronic unilateral painful leg swelling. *J Rheumatol* 1988;15(6):1022-5
58. Eckel CG, Sibbitt RR, Sibbitt WL, Jr., et al. A possible role for MRI in polyarteritis nodosa: the "creeping fat" sign. *Magn Reson Imaging* 1988;6(6):713-5
59. Garcia F, Pedrol E, Casademont J, et al. Polyarteritis nodosa confined to calf muscles. *J Rheumatol* 1992;19(2):303-5
60. Hofman DM, Lems WF, Witkamp TD, Putte VD, Bijlsma JW. Demonstration of calf abnormalities by magnetic resonance imaging in polyarteritis nodosa. *Clin Rheumatol* 1992;11(3):402-4
61. Gardner GC, Lawrence MK. Polyarteritis nodosa confined to calf muscles. *J Rheumatol* 1993;20(5):908-9
62. Esteve-Lorenzo FJ, Ferreiro JL, Tardaguila F, de la Fuente A, Falasca G, Reginato AJ. Case report 866. Pseudotumor of the muscle associated with necrotizing vasculitis of medium- and small-sized arteries and chronic myositis. *Skeletal Radiol* 1994;23(7):572-6
63. Soubrier M, Bangil M, Franc S, et al. Vasculitis confined to the calves. Report of a case. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64(6):414-6
64. Hall C, Mongey AB. Unusual presentation of polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 2001;28(4):871-3
65. Gallien S, Mahr A, Rety F, et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscle involvement in limb restricted vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(12):1107-9
66. Kamimura T, Hatakeyama M, Torigoe K, et al. Muscular polyarteritis nodosa as a cause of fever of undetermined origin: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2005;25(5):394-7
67. Trepo CG, Zucherman AJ, Bird RC, Prince AM. The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa. *J Clin Pathol* 1974;27(11):863-8

68. Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, Wright TL, Brecher ME. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993;20(2):304-9
69. Fort JG, Griffin R, Tahmouh A, Abruzzo JL. Muscle involvement in polyarteritis nodosa: report of a patient presenting clinically as polymyositis and review of the literature. *J Rheumatol* 1994;21(5):945-8
70. Sumer M, Oksuzoglu B, Sungur C, Gungen Y. Muscle involvement in polyarteritis nodosa: report of a case presenting clinically as myopathy. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(3):434
71. Lie JT. Vasculitis simulators and vasculitis look-alikes. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4(1):47-55
72. Somer T, Finegold SM. Vasculitides associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis* 1995;20(4):1010-36
73. Guillevin L, Lhote F. Distinguishing polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis and implications for treatment. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7(1):20-4
74. Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, Fain O. Treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A meta-analysis of 3 prospective controlled trials including 182 patients over 12 years. *Ann Med Interne (Paris)* 1992;143(6):405-16
75. Guillevin L, Visser H, Noel LH, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome--62 patients. *J Rheumatol* 1993;20(8):1345-9
76. Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolff SM. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 1979;301(5):235-8
77. Guillevin L, Jarrousse B, Lok C, et al. Longterm followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. The Cooperative Study Group for Polyarteritis Nodosa. *J Rheumatol* 1991;18(4):567-74
78. Bagginstoss AH, Shick RM, Polley HF. The effect of cortisone on the lesions of periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27(4):537-59
79. Guillevin L, Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2100-5
80. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001;44(3):666-75
81. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol* 1997;36(12):1290-7
82. Genereau T, Lortholary O, Leclercq P, et al. Treatment of systemic vasculitis with cyclophosphamide and steroids: daily oral low-dose cyclophosphamide administration after failure of a pulse intravenous high-dose regimen in four patients. *Br J Rheumatol* 1994;33(10):959-62
83. Reinhold-Keller E, Kekow J, Schnabel A, et al. Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1994;37(6):919-24
84. Gordon M, Luqmani RA, Adu D, et al. Relapses in patients with a systemic vasculitis. *Q J Med* 1993;86(12):779-89
85. Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(1):48-55
86. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995;38(11):1638-45
87. Guillevin L, Fain O, Lhote F, et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum* 1992;35(2):208-15
88. Keystone EC. The utility of tumour necrosis factor blockade in orphan diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63 Suppl 2:ii79-ii83
89. Al-Bishri J, le Riche N, Pope JE. Refractory polyarteritis nodosa successfully treated with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32(7):1371-3
90. Guillevin L, Mouthon L. Tumor necrosis factor-alpha blockade and the risk of vasculitis. *J Rheumatol* 2004;31(10):1885-7

91. Asano Y, Ihn H, Maekawa T, Kadono T, Tamaki K. High-dose intravenous immunoglobulin infusion in polyarteritis nodosa Report on one case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005;1:3
92. Guillevin L. Treatment of classic polyarteritis nodosa in 1999. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(9):2077-9
93. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75(1):17-28
94. Lindberg K. Ein Beitrag zur Kenntnis der periarteritis nodosa. *Acta Med Scand* 1931;76:183-225
95. Gushi A, Hashiguchi T, Fukumaru K, Usuki K, Kanekura T, Kanzaki T. Three cases of polyarteritis nodosa cutanea and a review of the literature. *J Dermatol* 2000;27(12):778-81
96. Alborno MA, Benedetto AV, Korman M, McFall S, Tourtellotte CD, Myers AR. Relapsing cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infections. *Int J Dermatol* 1998;37(9):664-6
97. Soufir N, Descamps V, Crickx B, et al. Hepatitis C virus infection in cutaneous polyarteritis nodosa: a retrospective study of 16 cases. *Arch Dermatol* 1999;135(8):1001-2
98. Schaffer JV, Davidson DM, McNiff JM, Bologna JL. Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody-positive cutaneous polyarteritis nodosa associated with minocycline therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(2):198-206
99. Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases. *Br J Dermatol* 1997;136(5):706-13
100. Diaz-Perez JL, Schroeter AL, Winkelmann RK. Cutaneous periarteritis nodosa: immunofluorescence studies. *Arch Dermatol* 1980;116(1):56-8
101. Avedisian R, Adelizzi RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: report of case and literature review. *J Am Osteopath Assoc* 1985;85(2):93-6
102. Chen KR. Cutaneous polyarteritis nodosa: a clinical and histopathological study of 20 cases. *J Dermatol* 1989;16(6):429-42
103. Borrie P. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* 1972;87(2):87-95
104. Smukler NM, Schumacher HR, Jr. Chronic nondestructive arthritis associated with cutaneous polyarteritis. *Arthritis Rheum* 1977;20(5):1114-20
105. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(6 Pt 1):973-8
106. Uziel Y, Silverman ED. Intravenous immunoglobulin therapy in a child with cutaneous polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16(2):187-9
107. Gibson LE. Cutaneous vasculitis: approach to diagnosis and systemic associations. *Mayo Clin Proc* 1990;65(2):221-9
108. Cvanara JL, Meffert JJ, Elston DM. Estrogen-sensitive cutaneous polyarteritis nodosa: response to tamoxifen. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(4 Pt 1):643-6
109. Cejudo-Rodriguez C, HV, Rodriguez R, et al. Thalidomide in mild and severe recurrent cutaneous polyarteritis nodosa. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;(82):128
110. Thomas RH, Black MM. The wide clinical spectrum of polyarteritis nodosa with cutaneous involvement. *Clin Exp Dermatol* 1983;8(1):47-59
111. Fitzgerald DA, Verbor JL. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Arch Dis Child* 1996;74(4):367
112. Fort JG, Abruzzo JL. Reversal of progressive necrotizing vasculitis with intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 1988;31(9):1194-8
113. Gedalia A, Correa H, Kaiser M, Sorensen R. Case report: steroid sparing effect of intravenous gamma globulin in a child with necrotizing vasculitis. *Am J Med Sci* 1995;309(4):226-8
114. Gedalia A, Sorensen R. Intravenous immunoglobulin in childhood cutaneous polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16(6):767

Hypertrophic Osteoarthropathy (HOA)

ชิงชิง พูเจริญ*

รัตหวดี ณ นคร**

ประวัติความเป็นมา

เริ่มมีการตรวจพบภาวะนิ้วป้อมหรือ clubbing fingers ตั้งแต่สมัยของฮิปโปเครติส¹ ต่อมาในปี ค.ศ.1890 ได้มีการเรียกเป็นกลุ่มอาการของ hypertrophic osteoarthropathy ขึ้นโดย Marie และเป็นผู้แยกความแตกต่างระหว่าง acromegaly ออกจาก hypertrophic osteoarthropathy (HOA) หลังจากนั้นเริ่มมีการศึกษาถึงความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อและกระดูกโดยกลุ่ม pre-Hispanic Mesoamerica ในระยะเวลาต่อมา

การแบ่งชนิดของ hypertrophic osteoarthropathy

ปัจจุบันเชื่อว่าภาวะนิ้วป้อมและภาวะ HOA เป็นโรคเดียวกันแต่เป็นคนละช่วงของตัวโรค³ โดยส่วนใหญ่จะมีความผิดปกติบริเวณนิ้วให้เห็นก่อน เมื่อตัวโรคดำเนินต่อไปก็จะเริ่มมีอาการอย่างอื่นแสดงให้เห็นเช่น periostosis และความรุนแรงที่เกิดขึ้นแตกต่างกันไปตามโรคพื้นฐานที่มีอยู่

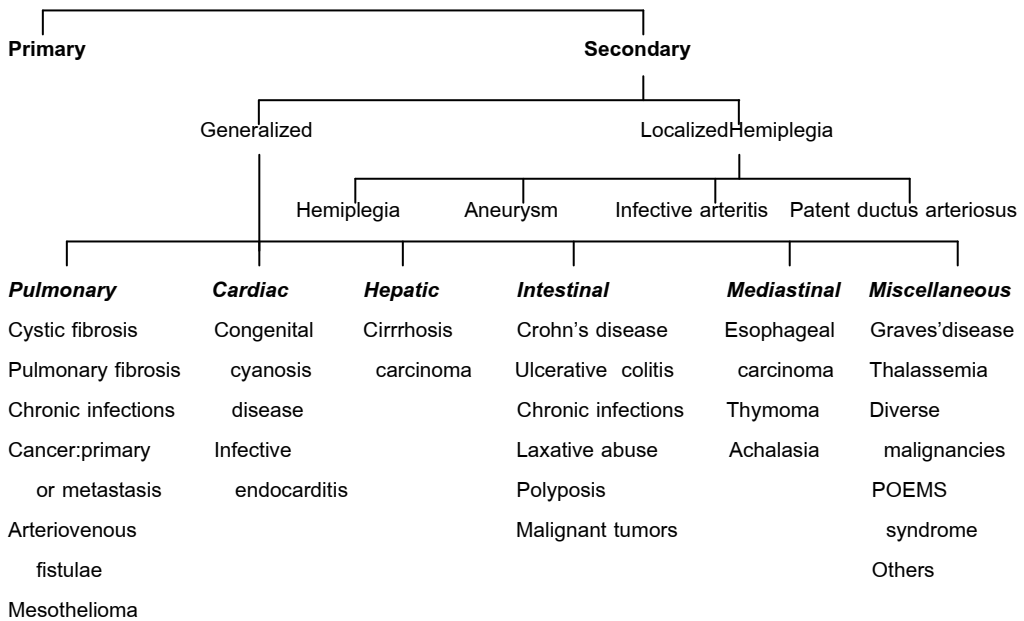
HOA ประกอบไปด้วยการมีนิ้วป้อมร่วมกับ periosteal proliferation ของ tubular bone ซึ่งมักเป็นทั้ง 2 ข้างแบบสมมาตร มีผู้แนะนำให้ใช้คำว่า periostosis แทนคำว่า periostitis เนื่องจากการอักเสบไม่ใช่ลักษณะที่สำคัญของภาวะนี้⁴ ส่วนการพบว่ามีน้ำในช่องข้อนั้นไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งที่ช่วยในการวินิจฉัยเนื่องจากการมีน้ำในข้อไม่ได้เกิดจากการมีพยาธิสภาพของเยื่อข้อโดยตรงแต่เป็นผลจากการมี sympathetic reaction ต่อ periostosis ที่อยู่ข้างเคียงมากกว่า²

HOA แบ่งใหญ่ๆออกได้เป็น 2 กลุ่มคือ primary HOA เป็น HOA ที่เกิดขึ้นโดยไม่มีสาเหตุหรือโรคร่วมส่วนใหญ่มักมีประวัติของคนในครอบครัวและอีกกลุ่มคือ secondary HOA เป็น HOA ที่เกิดขึ้นโดยมีโรคหรือภาวะที่อาจเป็นสาเหตุให้เกิด HOA ร่วมด้วย ซึ่งได้มีการแบ่งแยกย่อยออกอีกเป็นแผนภูมิ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1⁴

*พ.บ. อาจารย์ หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

*พ.บ. ศาสตราจารย์ หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Hypertrophic osteoarthropathy



แผนภูมิที่ 1. แสดงชนิดของ HOA (ดัดแปลงจาก Martinez-Lavin M.Curr Opin Rheumatol 1997;9(1):83-6)

Primary HOA มีชื่อเรียกหลายชื่อเช่น pachydermoperiostosis (pachy=แข็ง, derma=ผิวหนัง), idiopathic hypertrophic osteoarthropathy, generalized hyperostosis with pachyderma, pachydermohyperostosis, idiopathic familial generalized osteophytosis และ Touraine-Solente-Gole syndrome ส่วนคำว่า acropachy นั้นจะหมายถึงการมีเพียงแค่นิ้วบวม (acro=มือ เท้า, pachy=แข็ง)

ส่วนโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุหรือพบร่วมกับ secondary HOA ที่มีรายงานไว้มีได้หลายภาวะ แสดงดังตารางที่ 1

ระบาดวิทยา

ยังไม่มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของภาวะนิ้วบวมในประชากรทั่วไป primary HOA พบประมาณร้อยละ 3 ของ HOA ทั้งหมด และพบได้ 2 ช่วงอายุ คือช่วงขวบปีแรกและอีกช่วงคือที่อายุมากกว่า 15 ปี² ส่วนใหญ่พบมากในวัยรุ่นแต่ก็มีรายงานการพบในช่วงวัยผู้ใหญ่ได้²⁵ และพบราวร้อยละ 33 ของผู้ที่มีประวัติครอบครัว มีรายงานการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant และมี variable expression โดยมีสัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิง 9 ต่อ 1 ในเพศชายมีอาการรุนแรงกว่าเพศหญิง ส่วนใน secondary HOA นั้นยังไม่มีรายงานว่าพบเป็นจำนวนเท่าไรแต่พบน้อยมากในเด็กยกเว้นในเด็กที่มีโรคหัวใจเขียวแต่กำเนิด

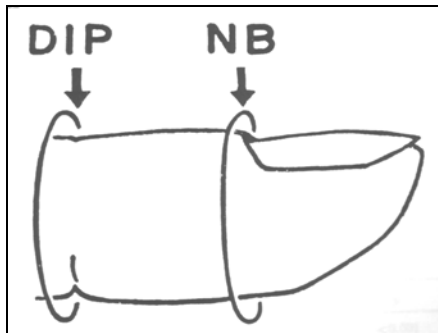
ตารางที่ 1. แสดงโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของการเกิด secondary HOA

Pulmonary	Bronchogenic carcinoma Abscess Bronchiectasis Emphysema Hodgkin's disease ⁶ Metastasis Cystic fibrosis
Pleural, diaphragmatic	Mesothelioma
Cardiac	Cyanotic congenital heart disease Eisenmenger syndrome in adult ⁷
Abdominal	Portal or biliary cirrhosis Ulcerative colitis Crohn's disease Dysentery Gastrointestinal polyposis Neoplasms Biliary atresia Bile duct stricture ⁸ Bile duct carcinoma ⁸ Alcoholic cirrhosis ⁸ Chronic active hepatitis ⁸ Hepatic failure ⁹ Achalasia ¹⁰ Pseudomembranous colitis ¹¹
Miscellaneous	Nasopharyngeal carcinoma Esophageal carcinoma Infected aortic or axillary artery grafts

ลักษณะทางคลินิก

HOA เป็นกลุ่มของอาการที่ประกอบไปด้วย นิ้วมือและนิ้วเท้ามีลักษณะบวม แขนขาใหญ่ขึ้น เนื่องมาจากการมี proliferation ของ osseous และส่วนของ periarticular ส่วนใหญ่ไม่มีอาการทำให้ขาดความสนใจต่อการมีนิ้วบวม การเปลี่ยนแปลงเริ่มแรกคือ มีการหนาตัวของเนื้อเยื่อ fibroelastic ที่ฐานของเล็บตามด้วยการเพิ่มความโค้งมนของเล็บ ทำให้เล็บมีลักษณะเหมือนเลนส์นูน (watch-crystal nail) ผิวหนังบริเวณนั้นจะบาง มั่น และรอยย่นของผิวหนังหายไป เนื้อเยื่อรอบ ๆ ฐานของเล็บ บวมขึ้นและมีปริมาณเพิ่มขึ้นทำให้คล้ำแล้วรู้สึกแข็งขึ้นที่เรียกว่า rocking nail bed อย่างไรก็ตามในระยะแรกการเปลี่ยนแปลงยังเห็นไม่ชัดทำให้ยากต่อการวินิจฉัย จึงได้มีการวัดการเปลี่ยนแปลงของนิ้วเพื่อช่วยในการวินิจฉัยที่เรียกว่า digital index เป็นการวัดเส้นรอบวงของข้อต่อส่วนปลายของนิ้ว (distal interphalangeal joint) เทียบกับเส้นรอบวงของส่วนฐานของเล็บ (nail bed) (ภาพที่ 1) จะบอกได้ว่ามีภาวะนิ้วบวมเมื่อผลรวมของอัตราส่วนเส้นรอบวงที่ข้อต่อส่วนปลายของนิ้วกับเส้นรอบวงของ

ส่วนฐานของเล็บทั้ง 10 นิ้วมีค่ามากกว่า 10 ซึ่งค่า digital index นี้สามารถนำมาใช้ในการประเมินความรุนแรงและการตอบสนองของการรักษาได้ด้วย¹² และพบว่าผู้ป่วยโรคหัวใจชนิดเขียวแต่กำเนิด และ primary HOA ส่วนใหญ่มักมีค่า digital index มากกว่า 11 นอกจากนี้ยังมีการตรวจวิธีอื่นๆ ที่ช่วยค้นหาภาวะนิ้วป้อมเช่น การดูมุมที่ฐานของเล็บ (nail bed angle) หากมีค่ามากกว่า 180 องศา แสดงว่ามีนิ้วป้อม¹³ ลักษณะของนิ้วป้อมมักเกิดพร้อมกันทุกนิ้ว แต่อาจพบว่าเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงที่นิ้วหัวแม่มือและนิ้วชี้ก่อน^{13,14}



ภาพที่ 1. แสดงการวัด digital index DIP คือ digital interphalangeal joint circumference, NB คือ nail bed circumference (คัดลอกจาก J Rheumatol 1989;16:518-20)

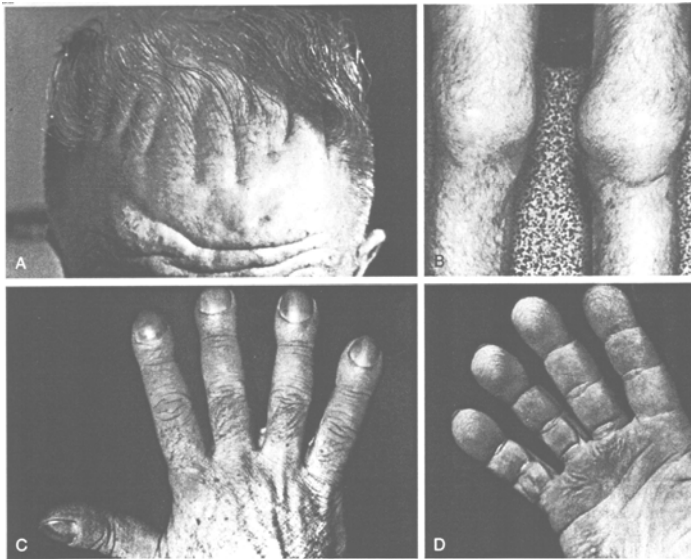
ทั้งใน primary และ secondary HOA อาจตรวจพบน้ำในข้อได้โดยเฉพาะข้อใหญ่ๆเช่น ข้อเท้าหรือข้อมือ แต่ไม่พบการหนาตัวของเยื่อข้อ ส่วนการเคลื่อนไหวของข้ออาจลดลงเล็กน้อย ถ้าตรวจน้ำไขข้อจะพบว่าน้ำไขข้อมีลักษณะหนืด สามารถจับตัวเป็นก้อนได้เอง และเป็นชนิด non-inflammatory¹⁵ ปริมาณเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อมักน้อยกว่า 500 ตัว/ซีซี¹⁶ ในส่วนของ periostosis ตรวจร่างกายจะกดเจ็บบริเวณที่มี periostosis อาการปวดจะดีขึ้นเมื่อยกส่วนนั้นๆ สูงขึ้น¹⁷ แต่บางรายอาจไม่มีอาการเลยก็ได้ ลักษณะทางคลินิกของทั้ง primary และ secondary HOA เป็นดังนี้คือ

ลักษณะทางคลินิกของ primary HOA

ส่วนใหญ่อาการจะค่อยเป็นค่อยไปเริ่มจากการมีแขนและขาใหญ่ขึ้น มีนิ้วป้อม หลังจากนั้นจะเริ่มมีผิวหนังหนาขึ้น (pachyderma) โดยเฉพาะที่ใบหน้าและหนังศีรษะ ผิวหนังที่หนาหนามากบริเวณใบหน้ามักเกิดในระยะท้ายๆจะเรียกว่า cutis verticis gyrata หรือ bulldog scalp¹⁹ (ภาพที่ 2) นอกจากนี้จะพบว่ามีการทำงานของต่อมเหงื่อและต่อมไขมันผิดปกติร่วมด้วยทำให้เกิดเป็น hyperhidrosis seborrhea และทำให้เกิดสิว ต่อมาผิวหนังจะหนาขึ้นทั่วทั้งตัว ที่ส่วนขาจะทำให้มีลักษณะเหมือนเท้าช้าง(elephant leg) ส่วนความผิดปกติอื่นๆที่อาจพบได้อีกคือ มีความผิดปกติในการปิดของรอยต่อกระดูกะโหลกศีรษะ อ่อนเพลียง่าย ปวดตามข้อและกระดูก และอาจเกิด hypertrophic gastropathy ได้²⁰ ในระยะท้ายๆ อาจมีการจำกัดการเคลื่อนไหวของกระดูกแกนกลาง

ลำตัวและส่วนของระยางค์ บางรายอาจเกิดการกดทับของเส้นประสาทไขสันหลังหรือเส้นประสาทสมองจากการหนาตัวของกระดูก หรืออาจมีการทำงานของไขกระดูกล้มเหลวและพบมี extramedullary hematopoiesis อันเนื่องมาจากไขกระดูกถูกกดเบียดจากการหนาตัวของ cortex ส่วนใหญ่จะคงที่ที่ประมาณ 10 ปีหลังจากที่เริ่มมีอาการ และผู้ป่วยจะมีชีวิตยืนยาวเท่าคนปกติ

อาการและอาการแสดงของโรคอาจไม่เหมือนกันทุกคน บางรายมีแต่ pachyderma โดยไม่มี periostosis บางรายอาจมีลักษณะคล้ายกับ acromegaly คือมีการขยายหนาของผิวหนัง แต่จะไม่พบลิ้นโต การใหญ่ขึ้นของกระดูกส่วนคางและกระดูก sella และจะไม่พบความผิดปกติของลานสายตาเหมือนที่พบใน acromegaly²¹



ภาพที่ 2.

- A. ลักษณะของผิวหนังบริเวณหน้าผากที่มีลักษณะขยายหนา
- B. ลักษณะของข้อเข่าที่อักเสบวม
- C. และ D. ลักษณะของนิ้วป้อม

(คัดลอกจาก Resnick Diagnosis of bone and joint disorder, 4th edition)

ลักษณะทางคลินิกใน secondary HOA

ในระยะแรกมักมีเพียงนิ้วป้อมอย่างเดียว ระยะต่อมาจึงจะเริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงที่ผิวหนัง คือผิวหนังหนาและขยายขึ้นโดยเฉพาะบริเวณใบหน้า หรืออาจพบการบวมชนิดกดไม่บวมที่ข้อเท้า และบางรายพบมีการหนาตัวของกระดูกในส่วนที่ไม่มีกล้ามเนื้อปกคลุมเช่น ที่ข้อเท้า หรือข้อมือ ในบางกลุ่มเช่น ผู้ป่วยที่มีมะเร็งปอดร่วมอยู่ด้วยนั้น อาจรู้สึกแสบร้อนบริเวณปลายนิ้วหรือปวดตามกระดูก อาการปวดมักปวดลึกๆ เป็นที่ขาเด่นกว่าที่แขน และเป็นมากในข้างที่ถนัด ลักษณะอาการทางคลินิกที่ยังไม่เป็น HOA แบบเต็มขั้นอาจแบ่งออกเป็น 3 แบบ²² คือ

1. มีแต่นิ้วป้อมอย่างเดียว

2. มี periostosis ร่วมกับโรคที่เป็นร่วมด้วย
3. มี pachyderma ร่วมกับอาการเล็กน้อยอื่นๆ

อาการทางข้อพบได้ร้อยละ 30-40 ส่วนใหญ่มีอาการเพียงไม่กี่ข้อแต่ก็อาจพบหลายๆ ข้อได้²³ อาการปวดจะเป็นมากขึ้นเมื่อมีการใช้งานของข้อและมักเป็นมากช่วงกลางคืน เนื้อเยื่อข้างเคียงจะบวมและร้อนขึ้น ตำแหน่งของข้อที่พบความผิดปกติได้บ่อยคือ ข้อเข่า ข้อเท้า ข้อมือ ข้อศอก และข้อ metacarpo-phalangeal^{17,23} และเป็นลักษณะสมมาตร กรณีที่มีอาการในข้อนิ้วมือเล็กๆ อาจจะคล้ายกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ อาการสามารถเกิดขึ้นก่อนตรวจพบโรคพื้นฐานที่สัมพันธ์กับการเกิด HOA ได้นานถึง 18 เดือน และอาจพบตามหลังเกิดโรคไปแล้วเป็นเดือนหรือปี²⁴

อาการส่วนใหญ่ไม่ได้เป็นลักษณะแน่นอนตายตัวขึ้นกับโรคที่เป็นสาเหตุอยู่เดิม HOA ที่เกิดร่วมกับภาวะเรื้อรังจะพบภาวะนิ้วป้อมแบบเฉียบพลัน ปวดร้อนและอ่อนบริเวณปลายนิ้วมือและมีผิวหนังหนาขึ้นร่วมกับผิวหนังขึ้น อาการทางข้อพบได้ประมาณร้อยละ 30-35 ส่วน HOA ที่ร่วมกับโรคหรือสภาวะอื่นๆมักค่อยๆมีนิ้วป้อมอย่างช้าๆ ไม่ค่อยมีข้ออักเสบ ผิวหนังหนา และผิวหนังขึ้น หรือหากพบก็มักไม่รุนแรง²⁵ ในส่วนของภาวะ right to left shunt ซึ่งถือได้ว่าเป็น prototype ของ HOA นั้น ส่วนใหญ่มีนิ้วป้อมไปตลอดชีวิตและมากกว่าร้อยละ 33 มีอาการและอาการแสดงของ HOA อย่างเด่นชัดมากขึ้นในเวลาต่อมา²⁶ และไม่จำเป็นต้องพบความผิดปกติทั้ง 2 ข้างแบบสมมาตรเสมอไป บางครั้งอาจพบลักษณะของ HOA เพียงแค่แขนหรือขาข้างใดข้างหนึ่ง เช่นผู้ป่วยที่เป็น patent ductus arteriosus ร่วมกับมี secondary pulmonary hypertension และผู้ที่มีการติดเชื้อของ vascular graft จะมีนิ้วป้อมและอาการบวมปวดในแขนและขาข้างที่เขียวหรือข้างที่มีการติดเชื้อ²⁷ ซึ่งเชื่อกันว่าจะเป็นผลจากการที่มี endothelial injury ที่แขนหรือขาข้างที่เป็น

การตรวจสืบค้นเพิ่มเติม

ไม่มีการตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยาใดๆที่ช่วยในการวินิจฉัย HOA อาจพบการเพิ่มขึ้นของ erythrocyte sedimentation rate²⁴ ส่วนค่าคอมพลีเมนต์จะปกติและตรวจไม่พบ antinuclear antibody หรือ rheumatoid factor ในรายที่มี periostosis อาจตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ alkaline phosphatase ได้¹⁷ การสืบค้นที่ช่วยในการประเมินตัวโรคคือ การตรวจทางรังสีวิทยาในส่วนของรยางค์ ซึ่งอาจพบความผิดปกติได้ทั้งๆ ที่ไม่มีอาการ โดยมี periostosis เป็นลักษณะเด่นหรือ hallmark ของโรคนี้ดังจะกล่าวต่อไป

ลักษณะทางรังสีใน primary HOA

พบการเปลี่ยนแปลงต่างๆไปและมักเป็นทั้ง 2 ข้างแบบสมมาตร พบมีการหนาตัวของโพรงกระดูกในส่วนของ tubular bone โดยเฉพาะที่กระดูก tibia, fibula, radius, และ ulna และอาจพบได้ที่กระดูก carpal, tarsal, metacarpal, metatarsal, phalanx และ pelvis แต่ไม่ค่อยพบการเปลี่ยนแปลงที่กระดูกสันหลัง ในเด็กจะพบการปิดช้าของรอยต่อกะโหลกศีรษะได้ ส่วนของข้อจะไม่พบการแคลงของช่องข้อ periarticular osteoporosis หรือ erosion เลย หากพบว่ามี erosion ต้องมองหาโรคข้ออื่นๆที่อาจพบร่วมด้วยเสมอ¹⁹

ในส่วนของ periostosis และ periosteal proliferation จะไม่แตกต่างจาก secondary HOA และแม้โรคที่พบร่วมด้วยจะแตกต่างกันก็ตาม²⁸ แต่ในระยะท้ายอาจมีความแตกต่างกันบ้าง ดังแสดงตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2. แสดงความแตกต่างของภาพทางรังสีส่วนของ periostosis ใน primary และ secondary HOA

ลักษณะทางภาพรังสี	Primary HOA	Secondary HOA
ตำแหน่งของ periostosis	Diaphysis, metaphysis, epiphysis ของกระดูกระยะยาวค์ส่วนปลาย	Diaphysis, metaphysis ของกระดูกระยะยาวค์ส่วนปลาย
รูปแบบการเปลี่ยนแปลง	สมมาตร	สมมาตร
ขอบเขตของกระดูกที่งอกยื่นได้ต่อ periosteum	ไม่ชัดเจน	ชัดเจนเห็นเป็น linear
ระยะเวลาการเปลี่ยนแปลง	ช้าและนาน	เร็ว

ในระยะแรกที่อาการไม่รุนแรงอาจมีเพียงกระดูกบางส่วนที่ผิดปกติเช่น tibia และ fibula periostosis จะจำกัดอยู่แค่ที่ diaphysis เป็นแบบ monolayer เมื่อเป็นมากขึ้นจะมีการเปลี่ยนแปลงในกระดูกได้ทุกๆที่และเป็นในส่วนของ diaphysis metaphysis และ epiphysis และเป็นแบบ irregular ดังแสดงการเปลี่ยนแปลงตามภาพ¹⁹

ในระยะท้ายๆจะพบมีการ expansion ของ diaphysis ของ tubular bone และพบมี sclerosis ของส่วน spongiosa ทั้งในกระดูกแกนกลางและกระดูกส่วนปลาย ส่วนกระดูกกะโหลกจะเห็น sinus เด่นขึ้นโดยเฉพาะ frontal และ sphenoid ในส่วนของกระดูกอาจพบว่าส่วนของ alveolar มีขนาดใหญ่ขึ้น และพบมีหมอนรองกระดูกแคบลงได้ ที่กระดูกปลายนิ้วจะพบลักษณะใหญ่ขึ้นทำให้เห็นลักษณะเหมือนดอกเห็ด (ภาพที่ 3) บางรายอาจพบมีการกร่อนของกระดูกปลายนิ้ว (tuftal osteolysis หรือ acro-osteolysis) (ภาพที่ 4) นอกจากนี้้อาจพบหินปูนเกาะที่จุดเกาะของกล้ามเนื้อที่ calcaneus, olecranon, patella, และ interosseuos ที่อยู่ระหว่างกระดูก radius ulna และระหว่างกระดูก tibia fibula²⁵ นอกจากนี้ในบางรายอาจพบมี bony ankylosis ได้



ภาพที่ 3. ลักษณะของกระดูกปลายนิ้วมือที่มีขนาดใหญ่ขึ้นดูคล้ายดอกเห็ด (คัดลอกจาก J Rheumatol 1990;17(5):626-32)



ภาพที่ 4. ลักษณะของกระดูกปลายนิ้วที่มีการกร่อน (acroosteolysis) (คัดลอกจาก J Rheumatol 1990; 17(5):626-32)

ลักษณะทางรังสีใน secondary HOA

น้อยรายที่มีอาการโดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสี periostosis ก็ยังเป็นลักษณะเด่นของภาวะนี้ ในช่วงแรกจะพบ periosteal bone deposition ที่ตำแหน่งของ proximal และ distal diaphysis ของกระดูก tibia, fibula, radius, ulna หลังจากนั้นจะเริ่มเกิดที่ metaphysis และที่จุดเกาะของกล้ามเนื้อและเส้นเอ็น (ภาพที่ 5 และ ภาพที่ 6) โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ epiphysis, scapula, clavicle, rib, skull และกระดูกสันหลัง แต่มีรายงานการเปลี่ยนแปลงที่ epiphysis ได้ในกรณีที่มีโรคหัวใจแต่กำเนิดชนิดเขียวและใน cystic fibrosis ลักษณะของ periostosis ที่พบมีหลายแบบได้แก่²⁵

1. Simple elevation คือมี radiolucent line ระหว่าง periosteum bone และ cortex
2. Laminated หรือ onion skin คือมีลักษณะการเพิ่มจำนวนของ periosteum เป็นชั้นๆ
3. Irregular periosteal elevation คือ ลักษณะขอบเขตของ periosteum bone และ cortex ไม่ชัดเจน
4. Cortical thickening คือ periosteal bone จะหลอมรวมกับ cortex เป็นเนื้อเดียวกัน มองดูเหมือน cortex หนาตัวขึ้น



ภาพที่ 5. A. การยกตัวของ periosteum (ลูกศร) แบบ linear ที่ diaphysis และ metaphysis ของกระดูก tibia และ fibula

- B. ที่กระดูก femur
- C. ที่กระดูก radius และ ulnar
- D. ที่กระดูก metacarpals

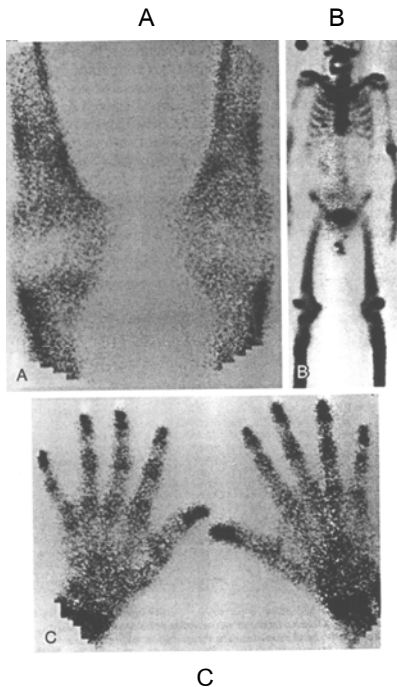
(คัดลอกจาก Resnick Diagnosis of bone and joint disorder, 4th edition)



ภาพที่ 6. แสดงลักษณะของ periosteal reaction ที่บริเวณกระดูก radius และ ulna ทั้ง 2 ข้าง

การตรวจโดยวิธีอื่นๆ เช่น การตรวจโดยวิธีสแกนกระดูกเป็นการตรวจที่มีความไวสูงมากในการมองหาความผิดปกติทั้งใน primary และ secondary HOA²⁵ จะพบมีการ uptake เพิ่มขึ้นทั่วๆไปและสมมาตรกันในส่วนของ diaphysis metaphysis ของ tubular bone ตามแนวของ cortex โดยเห็นเป็น double stripe หรือ parallel track sign (ภาพที่ 7) ซึ่งจะเป็นตัวบ่งบอกว่าบริเวณนั้นเกิด periostosis ส่วนบริเวณที่มีนิวแม่มจะพบการ uptake เพิ่มขึ้นที่ digital tip เป็นลักษณะที่เรียกว่า string of light^{17,24} ในบริเวณที่มี synovitis จะพบมี uptake เพิ่มขึ้นเหมือนกัน การเปลี่ยนแปลงของการ

ตรวจสแกนกระดูกจะพบก่อนการเปลี่ยนแปลงทางรังสี ซึ่งจะสัมพันธ์ไปกับอาการแสดงของโรคและจะดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษาแล้ว เนื่องจากการ uptake อาจเพิ่มขึ้นได้ในตำแหน่งที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่กระดูกแต่ก็สามารถแยกได้จาก HOA ได้คือลักษณะการ uptake ในกรณีที่เกิดจากมะเร็งแพร่กระจายไปในบริเวณนั้นจะมีลักษณะเป็นหย่อมๆไม่สมมาตรเหมือนที่พบใน HOA มักเห็นที่กระดูกแกนกลางของร่างกายและเกิดใน medullary space²⁵ ซึ่งต่างจากใน HOA ที่มักพบบริเวณกระดูกขงยาค์ส่วนปลายเป็นส่วนใหญ่ ส่วนการตรวจด้วย MRI นั้นใช้เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของ musculoskeletal ไม่ได้ใช้เพื่อช่วยในการวินิจฉัย



ภาพที่ 7. A. ลักษณะของ double stripe หรือ parallel track sign ที่พบใน secondary HOA
 B. ลักษณะ uptake ที่เพิ่มขึ้นทั่วๆไปทั้งในส่วนของกระดูกขงยาค์และกระดูกแกนกลางลำตัว
 C. บริเวณมือที่มีการ uptake เพิ่มขึ้น
 (คัดลอกจาก Resnick Diagnosis of bone and joint disorder, 4th edition)

การวินิจฉัยแยกโรค

เนื่องจาก periostosis สามารถพบได้ในหลายภาวะ ทำให้ต้องวินิจฉัยแยกโรคออกจากกัน ภาวะที่ต้องแยกออกจาก HOA คือ

1. Acromegaly มี periostosis ทั่วๆ ไปและพบมีการหนาหายาบของผิวหนัง ร่วมกับมี hyperhidrosis ได้เช่นเดียวกับ HOA แต่ใน HOA จะไม่พบลักษณะคางยื่น การขยายของกระดูกกะโหลกในส่วน sella turcica และลานสายตาคิดปกติ เหมือนใน acromegaly

2. Thyroid acropachy เป็นอาการแสดงอย่างหนึ่งของ Graves' disease โดยมีนิ้วบวม และการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังที่เรียกว่า myxedema ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับผิวหนังของผู้ป่วย HOA แต่มักตรวจพบมีอาการและอาการแสดงอื่นๆที่เข้าได้กับ Graves' disease ด้วยเช่น ตาโปนต่อมธัยรอยด์โต นอกจากนี้ periostosis มักพบเด่นที่กระดูกของมือและเท้ามากกว่า²⁹

3. POEMS syndrome ประกอบด้วย peripheral neuropathy, organomegaly, endocrineopathy, monoclonal proteins และ skin changes ซึ่งอาจมีนิ้วบวม ผิวหยาบหนาและ hyperhidrosis ได้³⁰ แต่จะมีลักษณะที่เข้าได้กับ POEMS อื่นๆด้วยตามชื่อของโรค

4. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ HOA บางรายอาจมีอาการทางข้อเด่นและมีการอักเสบของข้อ แต่มักตรวจไม่พบสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์และน้ำไขข้อจะเป็นชนิด noninflammation ซึ่งต่างจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เป็นชนิด inflammation

นอกจากนี้สาเหตุของการเกิด diffuse periostosis มีได้อีกหลายสาเหตุดังแสดงในตารางที่ 3 ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก HOA

ลักษณะของ periosteal เองอาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้ คือ

1. Single layer new bone สามารถพบได้ทั้งใน benign tumor, malignant tumor, infection, และ secondary HOA

2. Multiple layers หรือ new bone onion-skinning พบใน infection, malignant tumor เช่น Ewing's sarcoma, HOA และจากสาเหตุอื่นๆ

3. Thick linear osseous ซึ่งลักษณะที่เกิดจะแยกออกจากกระดูกส่วนที่อยู่ติดกันด้านล่าง พบใน HOA และ venous stasis

4. Irregular osseous ซึ่งจะกลมกลืนไปกับ cortex ที่อยู่ติดกันด้านล่าง เป็นลักษณะที่พบใน thyroid acropachy และ primary HOA

5. Thin linear osseous จะมีลักษณะตั้งฉากกับส่วนของ cortex ที่อยู่ติดกันด้านล่าง เป็นลักษณะที่เด่นของ Ewing's sarcoma

6. Sunburst มีลักษณะคล้ายพัด พบใน osteosarcoma

7. Codman's triangle มีการยกตัวของ periosteum บริเวณมุมรอยต่อของ periosteum เป็นลักษณะที่พบในมะเร็ง

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของทั้ง primary และ secondary HOA จะมีลักษณะคล้ายคลึงกัน คือพยาธิสภาพของส่วนที่เป็นนิ้วบวมพบว่ามีเนื้อเยื่อเกี่ยวพันเพิ่มขึ้น เนื้อเยื่อววมขึ้น หลอดเลือดหนาตัวและมีจำนวนมากขึ้นร่วมกับมีการแทรกตัวของเซลล์ลิมโฟไซต์หรือบวมๆ หลอดเลือด ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบมีการทำลายของหลอดเลือด พบ Weibel-Palade bodies และ เห็น golgi complex เด่นชัดขึ้น³¹ แต่พยาธิสภาพของทั้ง primary และ secondary HOA อาจแตกต่างกันบ้างในส่วนของกระดูกบริเวณ periosteum และเยื่อข้อตั่งจะได้อีกต่อไป

ตารางที่ 3. แสดงสาเหตุของการเกิด diffuse periostosis และการวินิจฉัยแยกโรค (ดัดแปลงจาก Resnick Diagnosis of bone and joint disorder, 4th edition)

Diseases	Location	Characteristics
Primary HOA	Tibia, fibula, radius, ulna (ส่วนน้อยที่ carpus, tarsus, metacarpals, metatarsals, phalanges, pelvis, ribs, clavicle)	Diaphyseal, metaphyseal, epiphyseal involvement Shaggy, irregular excrescences Diaphyseal expansion Clubbing Ligamentous ossification Cranial and facial changes
Secondary HOA	Tibia, fibula, radius, ulna (ส่วนน้อยที่ femur, humerus, metacarpals, metatarsals, phalanges)	Diaphyseal, metaphyseal involvement Single or laminated, regular or irregular proliferation Clubbing Periarticular osteoporosis, soft tissue swelling Underlying primary lesion
Thyroid acropachy	metacarpals, metatarsals, phalanges (ส่วนน้อยที่ tubular bone อื่นๆ)	Diaphyseal involvement Radial side predilection in the hands Dense, solid, and spiculated proliferation Clubbing Soft tissue swelling Thyroid gland abnormality
Venous stasis	Tibia, fibula, femur, metatarsals, phalanges	Diaphyseal, metaphyseal involvement Undulating osseous contour Cortical thickening Soft tissue swelling, ulceration, ossification Phleboliths
Hypervitaminosis A	Ulna, metatarsals, clavicle, tibia, fibula	Diaphyseal involvement Undulating contour Epiphyseal deformities Soft tissue nodules Intracranial hypertension
Infantile cortical hyperostosis (Caffey's disease)	Mandible, clavicle, scapula, ribs, tubular bones	Periostosis and cortical hyperostosis อาจเป็นรุนแรงมาก ๆ Cranial destruction Soft tissue nodules Deformities

ส่วนของกระดูกใน primary HOA นั้นรอยต่อระหว่างกระดูกที่งอกใหม่ในบริเวณ periosteum แยกจาก cortex ได้ยากกว่าใน secondary HOA ใน secondary HOA เองก่อนที่จะมีการงอกของกระดูกใหม่ที่ตำแหน่งของ periosteum จะพบว่าส่วนนอกของ periosteum จะมี round cell เกาะอยู่ หลังจากนั้นจึงจะพบมีการงอกใหม่ของกระดูกตามมา โดยในระยะแรกยังสามารถแยกออกจากส่วนของ cortex ได้ชัดเจนแต่ในระยะท้ายจะแยกออกจากกันได้ยากขึ้น กระดูกส่วนที่งอกใหม่จะประกอบไปด้วย meshy trabecular และ coarse fiber

ในส่วนของเยื่อข้อของ primary HOA จะพบการอักเสบน้อยกว่าใน secondary HOA และมีรายงานการพบ crystal ของ calcium pyrophosphate ในน้ำไขข้อด้วย เซลล์เยื่อข้อเพิ่มจำนวนมากขึ้นเล็กน้อย มีการหนาตัวของหลอดเลือดแดงส่วน subsynovial²⁵ ร่วมกับมี dense material เกาะอยู่ในหลอดเลือด⁷ ส่วนเยื่อข้อของ secondary HOA นั้นพบว่าเป็นลักษณะของ

chronic synovitis ร่วมกับ fibrinoid degeneration, subsynovial congestion โดยเซลล์ที่แทรกตัวในเยื่อข้อซึ่งส่วนใหญ่เป็น lymphocyte, plasma cell และ histiocyte²⁵ และพบมีการเพิ่มจำนวนของเซลล์เยื่อข้อ มีรายงานการตรวจพบลักษณะของ pannus ได้ด้วย หากตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะพบว่า มี electron dense deposit ในหลอดเลือด และมี fibrin like material ที่ผิวของเยื่อข้อและใน interstitium เชื่อว่าอาจเป็นผลจากการที่ dense material เหล่านี้มาตามกระแสเลือดและทำให้เยื่อข้อได้รับบาดเจ็บ²⁵ เนื่องจากพยาธิสภาพบางส่วนมีลักษณะคล้ายกับโรคข้อรูมาตอยด์และใน primary HOA แต่ลักษณะที่สำคัญคือจะไม่พบการแคบของช่องข้อ การกร่อนของกระดูกเหมือนในโรคข้อรูมาตอยด์ และไม่พบ ankylosis เหมือนใน primary HOA

สาเหตุและพยาธิกำเนิด

สาเหตุและพยาธิกำเนิดจริงๆ ยังไม่ทราบชัดเจน ใน primary HOA พบว่ามีการลดลงของ peripheral blood flow ในผู้ที่เป็นานานๆ³² ซึ่งการลดลงของ peripheral blood flow นี้ อาจเป็นตัวบ่งชี้ว่าน่าจะมีการหนาตัวของหลอดเลือดโดยเฉพาะหลอดเลือดขนาดเล็กและขนาดปานกลาง หรือมีการเจริญที่มากผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันบริเวณนั้น เป็นไปได้ว่าในระยะแรกๆ อาจจะมี peripheral blood flow เพิ่มขึ้นโดยผ่านทาง arteriovenous shunt ทำให้ข้ามผ่านส่วนของ capillary ไปส่งผลให้มีการคั่งของเลือดส่วนที่อยู่ภายใน capillary จึงเกิดการขาดออกซิเจนขึ้นในเนื้อเยื่อส่วนนั้นและเป็นเหตุให้มีการเพิ่มจำนวนของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน²⁵ เช่นเดียวกับที่กระดูกในระยะแรกที่มีการสร้างกระดูกใหม่จะพบว่ามี การไหลเวียนของเลือดเพิ่มขึ้นแต่ในระยะต่อมาจะกลายเป็น avascular bone จึงสนับสนุนแนวคิดที่ว่าน่าจะมีการเพิ่มขึ้นของ peripheral blood flow ในช่วงแรกและลดลงในระยะท้ายของโรค²⁵

ในส่วนของ secondary HOA พยาธิกำเนิดก็ยังไม่ทราบชัดเจน มีหลายสมมติฐานที่พยายามจะอธิบายพยาธิกำเนิดของโรคโดยมีหลักฐานข้อมูลจากการทดลองสนับสนุน คือในสภาวะปกติเกร็ดเลือดขนาดใหญ่จะถูกทำให้แตกในปอด แต่ในภาวะที่มี right to left shunt เกร็ดเลือดเหล่านี้จะรอดพ้นจากถูกทำให้แตกและกลับเข้าสู่ systemic circulation เมื่อเกร็ดเลือดเข้าสู่ส่วนปลายของร่างกายเช่น glomeruli จะมีการหลั่งสาร growth factor ทำให้เกิด acropachy ในที่สุด ซึ่งสนับสนุนโดยการพบเกร็ดเลือกรูปร่างผิดปกติขนาดใหญ่และพบนิวเคลียสของ megakaryocyte ที่ glomeruli ในผู้ป่วยโรคหัวใจแต่กำเนิดชนิดเขียว นอกจากนี้ยังพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ von Willebrand factor antigen³³ ในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคหัวใจแต่กำเนิดชนิดเขียวซึ่งเป็นตัวสะท้อนให้เห็นว่าน่าจะมีการกระตุ้นของเกร็ดเลือดและ endothelial cell มีข้อมูลสนับสนุนว่าการกระตุ้นเกร็ดเลือดและ endothelial cell ทำให้มีการกระตุ้นการหลั่งของ growth factor ซึ่งเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิด HOA ขึ้น Vascular endothelial growth factor(VEGF) อาจเป็นตัวหนึ่งที่ทำให้เกิด HOA พบว่าสารนี้ถูกสร้างจากเซลล์มะเร็ง VEGF เป็นหนึ่งในไซโตไคน์ที่ถูกหลั่งออกมา ระหว่างที่มีการกระตุ้นของเกร็ดเลือดและเป็นตัวสำคัญทำให้มี endothelial hyperplasia ยิ่งไปกว่านั้นภาวะขาดออกซิเจนก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่กระตุ้นให้มีการหลั่ง VEGF ได้ จึงน่าจะอธิบายการเกิด

HOA ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งและขาดออกซิเจน และน่าจะอธิบายลักษณะทางพยาธิวิทยาของ vascular hyperplasia และการบวมของ endothelial cell ใน HOA ด้วย

นอกจากนี้ยังมีผู้พยายามจะอธิบายพยาธิกำเนิดของโรคไว้หลายทฤษฎีคือ

1. ทางระบบประสาท ระบบประสาทอาจทำงานผิดปกติเนื่องจากพบว่าอาการดีขึ้นเร็วหลังจากทำ vagotomy หรือการให้ atropine ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการรักษาในผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยวิธีอื่น¹

2. ทางพันธุกรรม มีคนพยายามค้นหาวามีความสัมพันธ์กับ HLA หรือไม่แต่ก็ยังไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ HLA ใดๆเลย¹³

3. ทางภูมิคุ้มกัน เนื่องจากการตรวจพบ HOA ได้ในผู้ที่มี vasculitis เป็นไปได้ว่าอาจมีต้นเหตุจากความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน แต่ไม่พบว่ามีความผิดปกติของ immune complex, immunoglobulin, autoantibody และระบบ complement เลย¹³

4. ทางต่อมไร้ท่อ เนื่องจากการพบ estrogen และ growth hormones เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย HOA ที่มีมะเร็งร่วมด้วย หลังจากได้รักษามะเร็งแล้วฮอร์โมนเหล่านี้จะกลับมาเป็นปกติ¹³

5. ทางชีวเคมี จากการรายงานที่พบสาร platelet derived growth factor (PDGF) ซึ่งเป็นสารที่หลั่งจาก megakaryocyte ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของนิวบีม รวมทั้งมีรายงานพบว่ามีเพิ่มขึ้นของ ferritin และ prostaglandin ในผู้ป่วยที่มีนิวบีมและ HOA¹³ ดังนั้น PDGF, ferritin, และ prostaglandin อาจเป็นตัวสำคัญในการเกิด HOA ก็เป็นไปได้

6. ภาวะการขาดออกซิเจน นิวบีมเป็นภาวะที่พบบ่อยในภาวะที่มีการขาดออกซิเจนเรื้อรัง เช่น โรคหัวใจชนิดเขียวแต่กำเนิด แต่ไม่สามารถอธิบายการเกิดนิวบีมในผู้ที่ไม่มีภาวะการขาดออกซิเจน โดยเฉพาะผู้ที่ เป็นมะเร็งปอด¹³

โดยสรุปคงไม่มีทฤษฎีใดๆที่สามารถอธิบายการเกิดโรคได้ทั้งหมด อาจมีหลายๆ ทฤษฎีที่อธิบายร่วมกัน

การรักษา

ภาวะนิวบีมส่วนใหญ่ไม่มีอาการและไม่จำเป็นต้องรักษา ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการปวดอาจใช้ยากลุ่ม NSAIDs ช่วยบรรเทาอาการได้ ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอาจใช้ยาสเตียรอยด์แทนได้ การรักษาที่เหมาะสมคือการรักษาโรคที่เกิดร่วมด้วยเช่น การตัดก้อนมะเร็งออก ซึ่งส่วนใหญ่อาการจะดีขึ้นอย่างมากภายในเวลาเป็นชั่วโมงถึงเป็นวัน แต่การเปลี่ยนแปลงทางรังสีจะช้ากว่าและต้องใช้เวลาเป็นเดือนหรือเป็นปีและอาจมีการเปลี่ยนแปลงอาการทางคลินิกและภาพทางรังสีขึ้นใหม่ได้หากมีการกลับโตขึ้นใหม่ของก้อนมะเร็ง²⁵ หากไม่สามารถรักษาแบบ definite ได้ก็ให้รักษาแบบ palliative แทนเช่นการให้ aspirin หรือยาสเตียรอยด์ มีรายงานการนำ palmidronate มาใช้เพื่อลดอาการปวดในผู้ป่วย HOA พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจ³² กรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาใดๆเลยและยังมีอาการอยู่มากอาจทำ thoracic vagotomy ก็มีรายงานว่าอาจช่วยทำให้ดีขึ้นได้²⁴

เอกสารอ้างอิง

1. Martinez-Lavin M, Mansilla J, Pineda C, Pijoan C. Evidence of hypertrophic osteoarthropathy in human skeletal remains from prehispanic Mesoamerica, *Ann Intern Med* 1994; 12: 238-41
2. Martinez-Lavin M, Pineda C, Valdez T, Cajigas JC, Weisman M, Gerber N, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17(3): 156-62
3. Martinez-Lavin M. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: a unifying hypothesis. *J Rheumatol* 1987; 14: 6-8
4. Martinez-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9(1): 83-6
5. Martinez-Lavin M, Pineda C. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. Spain: Elsevier Limited. Third edition. 2003:1763-7
6. Atkinson MK, McElwain TJ, Peckham MJ, Thomas PP. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in Hodgkin's disease: reversal with chemotherapy. *Cancer* 1976; 38(4): 1729-34
7. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998; 128(9): 745-55
8. Epstein O, Ajdukiewicz AB, Dick R, Sherlock S. Hypertrophic hepatic osteoarthropathy. Clinical, roentgenologic, biochemical, hormonal and cardiorespiratory studies, and review of the literature. *Am J Med* 1979; 67(1): 88-97
9. Matteucci BM. Metabolic and endocrine disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7(4): 356-8
10. Collier DH, Zulman JI. Hypertrophic osteoarthropathy associated with achalasia. *Am J Med* 1986; 81(2): 355-60
11. Ueno Y, Cassell S, Barnett EV. Hypertrophic osteoarthropathy and pseudomembranous enterocolitis. *J Rheumatol* 1981; 8: 825
12. Vazquez-abad D, Pineda C, Martinez-Lavin M. Digital clubbing: a numerical assessment of the deformity, *J Rheumatol* 1989; 16: 518-20
13. Sharma OP. Symptoms and signs in pulmonary medicine: old observations and new interpretations. *Dis Mon* 1995; 41(9): 577-638
14. Myers KA, Farquhar DR. The rational clinical examination. Does this patient have clubbing? *JAMA* 2001; 286(3): 341-7
15. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29(1): 43-55
16. Schumacher R. Articular manifestations of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in bronchogenic carcinoma. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 629-35
17. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Billieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14(3): 515-33
18. Altman RD, Tenenbaum J. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB. *Kelly's Textbook of Rheumatology*. Sixth edition. United State of America: W.B. Saunders Company. 2001: 1589-94
19. Pineda C, Fonseca C, Martinez-Lavin M. The spectrum of soft tissue and skeletal abnormalities of hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol* 1990; 17(5): 626-32
20. Martinez-Lavin M, Pineda C, Valdez T, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17: 156-62
21. Metz EN, Dowell A. Bone marrow failure in hypertrophic osteoarthropathy. *Arch Intern Med* 1965; 116:759
22. Seda H, Alarcon Gs. Musculoskeletal syndromes associated with malignancies. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7(1): 48-53
23. Nashitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Elias N, Yeshurun D. Cancer-associated rheumatic disorders: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24(4): 231-41
24. Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am* 1986;70(2):385-417
25. Resnick D. Enostosis, hyperostosis, and periostosis. In: Resnick D. *Diagnosis of bone and joint disorder*. Forth edition. United state of America: W.B. Sauders Company, 2002:4870-85
26. Martinez-Lavin M, Bobadilla M, Casanova J, et al. Hypertrophic osteoarthropathy in cyanotic congenital heart disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1186-93
27. Hernandez MV, Antonio del Olmo J, Orellana C, Mestres CA, Munoz-Gomez J. Monomelic hypertrophic osteoarthropathy secondary to aortic prosthetic infection. *J Rheumatol* 1995; 22(1):183-5
28. Pineda C, Fonseca C, Martinez-Lavin M. The spectrum of soft tissue and skeletal abnormalities of hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol* 1990; 17: 626-32
29. Kinsella R, Back D. Thyroid acropachy. *Med Clin North Am*. 1968; 52: 393-8
30. Martinez-Lavin M, Vargas AS, Cabre J, et al. Features of hypertrophic osteoarthropathy in patients with POEMS syndrome. A metaanalysis. *J Rheumatol* 1997; 24: 2268-9
31. Padula S, Broketa G, Sampieri A, et al. Increased collagen synthesis in skin fibroblasts from patients with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1386-94
32. Kerber RE, Vogl A. Pachydermoperiostosis: peripheral circulatory studies. *Arch Intern Med* 1973;132: 245
33. Dickinson CL, Martin JF. Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. *Lancet* 1987; ii: 1434-35
34. Matucci-Cerinic, Martinez-Lavin M, Rojo F, et al. Von Willebrand factor antigen in hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol* 1992; 19: 765-67
35. Reid IR. Bisphosphonates: new indications and methods of administration. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15(4): 458-63

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2549-2551

นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนาวดี	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	นายกรับเลือก
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนนบดี	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	เลขานุการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
 ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
 รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ
 นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์
 นายแพทย์อุดม วิชาญสุนทร
 พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาย
 รองศาสตราจารย์นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราควิน
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
 ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชีลา จันทร์วิทยานุชิต
 ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวีทย์ เล่าห์เรณู

คณะอนุกรรมการสาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นายแพทย์วรวีทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ
นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	อนุกรรมการ
นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาย	อนุกรรมการ
นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราควิน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนาวดี	อนุกรรมการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจิ่ง คิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนนบดี
 นายแพทย์วรวีทย์ เล่าห์เรณู
 แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร
 นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
 แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์
 แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ
 นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์
 นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
 นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
 แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
 แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล
 แพทย์หญิงนันทนา กสิदानนท์
 นายแพทย์พรชัย เตชานวงษ์
 แพทย์หญิงปวีณา เขียวชาญวิศวกิจ
 แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย
 แพทย์หญิงบุญจิ่ง คิริไพฑูรย์
 นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

คณะอนุกรรมการคลังข้อสอบ

นายแพทย์วรวีทย์ เล่าห์เรณู
 นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนาวดี
 แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนนบดี
 แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร
 นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
 แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ
 แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล
 แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
 แพทย์หญิงบุญจิ่ง คิริไพฑูรย์
 นายแพทย์พรทิว เลิศศรีสถิต