

วัตถุประสงค์

- เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
- เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
- เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็นระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

น.พ. กิตติ โตเต็มโชคชัยการ พ.ญ. ไพจิตร อัครนบดี พ.ญ. ทศนีย์ กิตอำนวยพงษ์
พ.ญ. อัจฉรา กุลวิสุทธิ์ น.พ. สูงชัย อังธารารักษ์

สำนักงาน

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525
e-mail aluvs@diamond.mahidol.ac.th

พิมพ์ที่ บริษัท ซีดีพรีนท์ จำกัด
15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240



บรรณารักรการแถลล	viii
Rheumatologic Manifestations of Thyroid Disease	115
Relapsing Polychondritis (RP)	133

**14th Congress of the Asia Pacific League of
Associations for Rheumatology**

July 11-15, 2010

Hong Kong Convention and Exhibition Centre, Hong Kong

APLAR 2010 Congress Secretariat
c/o International Congress Consultants Ltd.
Unit 301, The Centre Mark
287-299 Queen's Road Central, Hong Kong
TEL: (852) 2559 9973
FAX: (852) 2547 9528
<http://www.aplar2010.com>

Preparations for APLAR 2010 are well underway so keep the dates free. Here are some important deadlines:

- Opening date of abstract submission: 1 November 2009
- Closing date of abstract submission: 28 February 2010
- Deadline for early bird registration: 30 April 2010



บรรณาธิการแถลง

วารสารโรคข้อฉบับนี้ มีบทความที่น่าสนใจได้แก่ Rheumatologic Manifestations of Thyroid Disease โดย พ.ญ. อังครัตน์ ศุภชัยศิริกุล และ Relapsing Polychondritis โดย น.พ. สุรัชย์ นิธิเกตุกุล

สำหรับวารสารฉบับถัดไป ทางคณะบรรณาธิการจะพยายามจัดให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และจะเป็นประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทยมานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจเป็นระยะๆ ต่อไป

สุดท้ายนี้ทางคณะบรรณาธิการวารสารโรคข้อขอกราบอาราธนาสิ่งศักดิ์สิทธิ์ในสากลโลกจงโปรดดลบันดาลให้ประชาชนชาวไทยมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรงอยู่เย็นเป็นสุขตลอดไปด้วยเทอญ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ

ตำราโรคข้อ

ฉบับปรับปรุงใหม่

พิมพ์ครั้งที่ 2

หนา 1,438 หน้า

75 บทความ

ภาพสี 22 หน้า

ปกแข็ง เย็บก๊

สั่งซื้อได้ที่สำนักงานสมาคมฯ

ราคา 900.00 บาท

บรรณาธิการ น.พ. สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์ น.พ. สุรวุฒิ ปรีชานนท์

Rheumatologic Manifestations of Thyroid Disease

อังครัตน์ ศุภชัยศิริกุล*

อรรชนี มหรรฆานุเคราะห์**

รัตหวดี ณ นคร***

ความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์ บางครั้งอาจก่อให้เกิดอาการทางกล้ามเนื้อและข้อ ที่มีอาการเลียนแบบกลุ่มโรคทางรูมาติสซั่ม นอกจากนี้โรคทางไทรอยด์อาจพบได้เพิ่มขึ้นในกลุ่มโรคทางออโตอิมมูน เช่น โรค systemic lupus erythromatosus โรค rheumatoid arthritis โรค systemic sclerosis โรค mix connective tissue disease โรค polymyosits และ โรค Sjogren เป็นต้น ในส่วนยาที่รักษาทางโรคไทรอยด์อาจก่ออาการทางโรคกล้ามเนื้อและข้อได้ และยาที่รักษาโรคทางรูมาติสซั่มอาจมีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ได้เช่นกัน ดังนั้นอาการทางกล้ามเนื้อและข้อบางอย่างอาจต้องตระหนักว่ามีภาวะผิดปกติของต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. อาการแสดงทางกล้ามเนื้อและข้อในภาวะ hyperthyroidism และ hypothyroidism (ดัดแปลงจาก Jacobs-kosmin and De horatius)¹

Manifestation	Hyperthyroidism	Hypothyroidism
Neuromuscular	Myopathy Myasthenia gravis Thyrotoxic Periodic Paralysis	Myopathy Nerve entrapment syndromes
Joint	Arthralgia Periarthritis	Myxedematous arthropathy Chondrocalcinosis(possible) Gout
Bone	Osteoporosis Fractures Acropachy	Epiphyseal dysgenesis Fractures

*พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

**พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

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

Hyperthyroidism²

1. อาการทางกล้ามเนื้อที่พบใน hyperthyroidism ได้แก่

1.1 Myopathy

1.2 Myasthenia gravis

1.3 Thyrotoxic Periodic Paralysis

Myopathy

ภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงถูกบันทึกเป็นอาการนำครั้งแรกในผู้ป่วย hyperthyroidism โดย Graves ในปี ค.ศ.1835³ และ von Basedow ปี ค.ศ.1840⁴ ส่วนใหญ่มักพบในกลุ่ม Graves' disease แต่ก็เกิดใน Hyperthyroidism สาเหตุอื่นได้

นอกจากนี้ยังมีรายงานของ Ramsey ในปี ค.ศ. 1966⁵ ในผู้ป่วย hyperthyroidism 54 คน พบว่ามีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงร้อยละ 54 และตรวจร่างกายพบว่ามีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือกล้ามเนื้อลีบร้อยละ 63 ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานอื่นๆ⁶⁻⁹

ส่วนใหญ่อาการอ่อนแรงเป็นที่กล้ามเนื้อต้นแขนต้นขา ผู้ป่วยจะมีอาการนั่งแล้วลุกยากหรือยกแขนเหนือศีรษะลำบาก ร่วมกับมีอาการปวดล้าตามกล้ามเนื้อ แต่อาจพบกล้ามเนื้อส่วนปลายอ่อนแรงได้ในระยะท้ายของโรค⁵ อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงมักปรากฏหลังจากมีอาการอื่นๆ ของ Hyperthyroidism นำมาก่อนเช่นภาวะใจสั่น เหงื่อออกง่าย น้ำหนักลด^{5,10} ซึ่งความรุนแรงของอาการอ่อนแรงนั้นขึ้นกับระยะเวลาการเกิด hyperthyroidism มากกว่าระดับค่าความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์ที่สูงในเลือด^{6,10} และอาการอ่อนแรงจะเห็นเด่นชัดในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง^{10,11}

ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการเสียงแหบ (dysphonia) พูดไม่ชัด (dysarthria) และกลืนลำบาก (dysphagia) ซึ่งแสดงถึงการมีกล้ามเนื้ออ่อนแรงของกล้ามเนื้อบริเวณ bulbar และ esophago-pharygeal ซึ่งพบได้ไม่บ่อย¹²⁻¹⁴

ผู้ป่วยอาจมีอาการหอบเหนื่อย มีการรายงาน¹⁴⁻¹⁶ พบว่าเกิดขึ้นเนื่องจากกล้ามเนื้อกะบังลมอ่อนแรง ซึ่งสามารถกลับสู่ปกติได้ โดยมีการศึกษาของ Goswami และคณะ¹⁷ ในผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษในกลุ่ม Graves' disease จำนวน 20 คน พบว่ากล้ามเนื้อกะบังลมมีการเคลื่อนไหวดีขึ้น และการอ่อนแรงลดลง หลังจากได้รับการรักษาจนผู้ป่วยหายจากไทรอยด์เป็นพิษด้วยยา Carbimazole

ในการตรวจร่างกายพบภาวะกล้ามเนื้อฝ่อ ไม่ได้สัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ แต่กล้ามเนื้อฝ่อมักพบในผู้ป่วยที่มีอาการเป็นเวลานาน และมักพบที่กล้ามเนื้อของหัวไหล่ และเชิงกรานในส่วนของกล้ามเนื้อส่วนปลายมักอ่อนแรงที่ข้อมือและที่กล้ามเนื้อมือ ในผู้ป่วยบางคนพบการพลิ้วไหวของกล้ามเนื้อ (muscle fasciculations) แต่โดยทั่วไปจะถูกบดบังโดยอาการของการสั่นแบบ tremor ของมือและเท้า ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของโรค Hyperthyroidism ในการตรวจ deep tendon reflex อาจพบปกติ หรือตอบสนองไว โดยพบว่ามีลักษณะแบบ shortening of the relaxation phase^{18,19} ในกรณีที่มาด้วยประวัติเสียงแหบ กลืนลำบาก และการสำคัญ จะตรวจพบการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อในส่วน bulbar กล่าวคือ กล้ามเนื้อลำคอ ลิ้น หน้า

Acute thyrotoxic myopathy อาการเกิดเร็ว ภายในไม่กี่วันผู้ป่วยจะมาด้วยอาการเด่นทาง bulbar และอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อทั่วไป โดยผู้ป่วยจะมีภาวะ hyperthyroidism นำมาก่อน⁶ และมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงคล้ายกับอาการของโรค Myasthenia gravis เนื่องจากมีอาการเด่น ของ bulbar และตอบสนองกับยา Neostigmine ในผู้ป่วยบางรายมีอาการปวดกล้ามเนื้อค่อนข้างมาก จนเกิดภาวะ rhabdomyolysis และไตวายได้²⁰

พยาธิกำเนิดที่ทำให้เกิดอาการของกล้ามเนื้อในผู้ป่วย hyperthyroidism เกิดจากปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน²¹ กล่าวคือ การที่ร่างกายมีภาวะ hyperthyroidism มีผลทำให้การเผาผลาญพลังงานในกล้ามเนื้อผิดปกติไป ขาดความสมดุลของไนโตรเจนในร่างกายไปทางลบ เพราะแม้ว่าในผู้ป่วย hyperthyroidism จะมีการสร้างโปรตีนที่เพิ่มขึ้น แต่จะน้อยกว่าการสลายกล้ามเนื้อ ทำให้ผลมวลรวมของกล้ามเนื้อลดลง จากการศึกษาของ Lovejoy และคณะ²² พบว่าถ้าผู้ที่รับประทานไทรอยด์ฮอร์โมนมากเกินไป สามารถทำให้เกิดการไม่สมดุลของไนโตรเจนในร่างกายไปทางลบ เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อเช่นกัน นอกจากนี้ภาวะ hyperthyroidism มีผลต่อการ transcription ของยีน ที่ควบคุมระดับแคลเซียมในการสังเคราะห์โปรตีน และ myosin heavy chain ในกล้ามเนื้อ^{23,24}

ในการศึกษาพบว่า การให้ยา β -adrenergic antagonist สามารถทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงดีขึ้น^{23,25} ทั้งนี้เพราะส่วน β -adrenergic ทำหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ cyclic adenosine monophosphate ในกล้ามเนื้อ ทำให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรง ดังนั้นเมื่อมีการยับยั้งการทำงานของ β -adrenergic ทำให้กล้ามเนื้อไม่อ่อนแรง

กระบวนการเผาผลาญพลังงานในกล้ามเนื้อที่ผิดปกติของผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษ อาศัยหลายกลไกร่วมกัน^{6,10,26} ได้แก่ กลไก glycogenolysis เป็นการเปลี่ยนแปลงไกลโคเจนเป็นน้ำตาลเพื่อให้พลังงานต่อกล้ามเนื้อ ดังนั้นผลตัดชิ้นเนื้อพบมีไกลโคเจนลดลงในชั้นกล้ามเนื้อ การ oxidation ของ mitochondria เพิ่มขึ้น ทำให้มีการผลิตความร้อนในกล้ามเนื้อมากขึ้น นอกจากนี้พบกระบวนการ Lipid oxidation, protein catabolism และ purine catabolism มีการทำงานเพิ่มขึ้นในภาวะ hyperthyroidism และพบว่ามีพลังงาน ATP (intracellular adenosine triphosphate) ใน hyperthyroidism มีค่าลดลง โดยสรุปผลของกลไกที่กล่าวมามีผลทำให้มีการหดตัวของกล้ามเนื้อลดลง แต่ก็ไม่มีความผิดปกติของเมตาบอลิซึมใดที่เป็นสาเหตุแน่ชัดที่ทำให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรง

ผลทางห้องปฏิบัติการพบว่าค่า creatine kinase และ myoglobin ส่วนใหญ่ปกติ^{20,27} แต่อาจพบค่าสูงผิดปกติได้ใน rhabdomyolysis หรือ inflammatory myopathy

การตรวจชิ้นกล้ามเนื้อโดย Light microscopic พบทั้งปกติ หรือผิดปกติ แต่ไม่มีความจำเพาะ ความผิดปกติที่พบจะเห็นลักษณะของไฟเบอร์ ทั้งชนิดที่ 1 และ 2 มีจำนวนลดลง มีเซลล์ไขมันแทรกตัว เนื้อเยื่อบางส่วนมีการตาย จำนวนไกลโคเจนลดลง และมีเซลล์ลิมโฟไซต์มาแทรกตัว^{5,6,9,11,26}

ในส่วน Electron microscopic พบว่า จำนวน mitochondria ลดลง และยึดออก ส่วน transverse tubule จะบวม มีการสะสมของ glycogen ที่ subsarcolemmal และมี papillary projections จาก sarcolemma²⁸⁻³⁰

ซึ่งการตรวจทั้งสองชนิดกล่าวคือ Light microscopic และ Electron microscopic นั้น ไม่จำเพาะต่อภาวะ hyperthyroidism

ผลจากการศึกษาการตรวจ Electromyographic และ nerve conduction ในผู้ป่วย hyperthyroidism พบว่าในส่วน nerve conduction ทั้ง motor และ sensory พบว่าปกติ แต่ Electromyography จะพบว่า มี short duration ใน motor unit และมีการเพิ่มความถี่ของ polyphasic potentials อาจพบ spontaneous electrical activity รวมถึง fasciculation และ fibrillations แต่ไม่พบบ่อย โดยที่สิ่งที่ตรวจพบไม่จำเพาะเจาะจงต่อ thyroid myopathy โดยการพบความผิดปกติมักพบในส่วนต้นของกล้ามเนื้อ^{5,6,9,11,31,32}

การรักษา thyroid myopathy ไม่มีการรักษาที่จำเพาะเจาะจงนอกจากการรักษา เพื่อลดการทำงานของไทรอยด์ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยบางคนจะรู้สึกว่าย่อนแรงดีขึ้นเมื่อได้ ยา β -adrenergic antagonist พบว่าอาการอ่อนแรง และผลทาง electromyographic ที่ผิดปกติจะดีขึ้นเมื่อรักษาภาวะ hyperthyroidism ให้กลับมามีปกติภายใน 3-6 เดือน^{5,8,33}

Myasthenia gravis

Graves' disease และ Myasthenia gravis ทั้งสองเป็น autoimmune disease ทำให้มีการสร้าง TSH receptor antibody และ Acetylcholine receptor antibody ตามลำดับ ซึ่งพบว่าทั้งสองภาวะอาจพบว่ามีต่อมไทรอยด์ที่ใหญ่ขึ้น และมีความเกี่ยวข้องกับ HLA-B8, HLA-DR²

ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรค Graves' thyrotoxicosis และ Myasthenia gravis³⁴⁻³⁷ พบว่าเกิดร่วมกันร้อยละ 3 ถึงร้อยละ 10 แต่ถ้าเป็น Autoimmune thyroid disease ร่วมกับ Myasthenia gravis พบได้สูงขึ้นไปประมาณร้อยละ 25 ถึงร้อยละ 30³⁸⁻³⁹

การเกิด Myasthenia gravis ใน hyperthyroidism เกิดได้ทุกระยะ แต่มักจะเกิดพร้อมหรือเกิดหลังอาการ hyperthyroidism โดยทั้ง hyperthyroidism และ hypothyroidism สามารถกระตุ้นการเกิด Myasthenia gravis⁶

Marino M และคณะ³⁸ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 129 คน ที่มีอาการ Myasthenia gravis และ autoimmune thyroid disease พบว่าอาการ Myasthenia gravis ที่ไม่รุนแรงเช่นอาการทางตา มี autoimmune thyroid disease ร้อยละ 62 ซึ่งพบมากกว่ากลุ่มที่เป็น generalized Myasthenia gravis พบเพียงร้อยละ 29

ดังนั้นในผู้ป่วย hyperthyroidism ที่มาด้วยอาการกลืนลำบาก เสียงแหบ และอาการทางตา โดยเฉพาะการเห็นภาพซ้อน (diplopia) และหนังตาตก (ptosis) อาการกล้ามเนื้อหายใจอ่อนแรง และกล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรง จะต้องแยกออกจากโรค Myasthenia gravis โดยในโรค Myasthenia gravis จะมีลักษณะดังนี้

1. ไม่พบ eye infiltrate เช่น การบวมของ periorbit หรือ conjunctiva ตาโปน (proptosis) กล้ามเนื้อในการกลอกตาขนาดโตผิดปกติ
2. มีการตอบสนองทดสอบด้วยยา edroponium (tensilon)
3. ทำการทดสอบ Repetitive nerve stimulation พบว่าเป็น decremental response
4. อาการดีขึ้นเมื่อรักษาด้วยยา anticholinesterase

Thyrototoxic Periodic Paralysis

เป็นกลุ่มที่มีการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่เป็นช่วงๆ ส่วนใหญ่พบทางเอเชีย โดยมี การรายงานพบในคนเอเชียประมาณร้อยละ 2 ถึงร้อยละ 24 และ non Asian North Americans ร้อยละ 0.1 ถึงร้อยละ 0.2⁴⁰ ส่วนใหญ่พบในผู้ชายอายุน้อยประมาณ 20-40 ปี ไม่ค่อยเกิดในผู้หญิง⁴¹ โดยอัตราส่วนชายต่อหญิงประมาณ 20:1⁴² โดยอาการจะคล้ายกับ familial periodic paralysis ซึ่งเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant มักมาด้วยอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อและค่าโพแทสเซียมต่ำ โดยมักมีอายุในช่วงวัยหนุ่มสาวเช่นเดียวกัน

ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อเป็นๆ หายๆ ประมาณสองสามนาทีก่อนหรือเป็นวัน โดยอาการอ่อนแรงมักเป็นแบบสมมาตร แต่อาจจะเป็นแบบเฉพาะที่ หรือทั่วไป ส่วนระบบหายใจ ระบบการกลืนปัสสาวะ อุจจาระ และกล้ามเนื้อ cranial มักปกติ

อาการอ่อนแรงมักเริ่มที่ขา และอาจรุนแรงกลายเป็น generalized flaccid paralysis โดยกล้ามเนื้อส่วนต้นจะอ่อนแรงมากกว่ากล้ามเนื้อส่วนปลาย อาการอ่อนแรงที่ขามากกว่าแขน^{40,43} ไม่มีการสูญเสียการรับรู้ความรู้สึก

ตรวจร่างกายพบว่ามึกล้ามเนื้ออ่อนแรง มีการลดลงของ deep tendon reflex อาจมีอาการหรือไม่มีอาการของไทรอยด์เป็นพิษร่วมด้วย ดังนั้นผู้ป่วยที่มาด้วยอาการของ Periodic Paralysis ควรจะมีการตรวจ TSH เสมอ

บางครั้งผู้ป่วยมีอาการปวดกล้ามเนื้อ เป็นตะคริว โดยถูกกระตุ้นจากการกินคาร์โบไฮเดรต การฉีดอินซูลิน ความเย็นและเกิดหลังจากออกกำลังกายหนัก อาจเกิดอาการขณะนอนหลับ และเมื่อผู้ป่วยตื่นพบว่ามีอาการอ่อนแรง เดินไม่ได้ อาการต่างๆ จะหายเมื่อรักษาไทรอยด์เป็นพิษ

ผลทางห้องปฏิบัติการ⁴⁰ ขณะเกิดอาการจะส่วนใหญ่จะพบว่าผลเกลือแร่โพแทสเซียมต่ำ แต่อาจจะพบว่าปกติได้ในบางคน นอกจากนี้ยังพบว่ามึค่า creatine kinase และค่า myoglobin มีค่าสูงได้

ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอาจพบลักษณะของการบอกว่าโพแทสเซียมต่ำ แต่ไม่พบว่ามีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

การรักษาถ้ามีโพแทสเซียมต่ำให้โพแทสเซียมทดแทน การให้น้ำตาลต้องระวังเพราะอาจยิ่งทำให้โพแทสเซียมต่ำเนื่องจากจะดึงเกลือแร่เข้าเซลล์ แต่การแก้ต้องระวังอาจมี rebound hyperkalemia ได้ อาการอ่อนแรงดีขึ้นใน 2-4 ชั่วโมงหลังจากเริ่มต้นแก้ และจะดีภายใน 24-36 ชม.

ขณะรักษา hyperthyroidism อาจเกิดอาการอ่อนแรงกำเริบได้ถ้ามีสิ่งกระตุ้นดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น การให้ non selective β -adrenergic antagonist⁴⁴ สามารถป้องกันการเกิดกำเริบได้ขณะทำการรักษา hyperthyroidism แต่ยังไม่ชัดเจนว่ามีประโยชน์หรือไม่ ในช่วงที่มาด้วยอาการอ่อนแรงแล้ว มีรายงานสองฉบับ^{45,46} ที่มีการใช้ยา propranolol ทางเส้นเลือดรักษา thyroid periodic paralysis พบว่าอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อดีขึ้นเร็ว

พยาธิกำเนิดของโรค ยังไม่ทราบแน่นอน แต่คิดว่าเกี่ยวข้องกับในกล้ามเนื้อมีการทำงานที่ผิดปกติของ Ion-channel (Channelopathy) กล่าวคือมีการที่มีโพแทสเซียมเข้าสู่เซลล์ผิดปกติ ขณะมีอาการกำเริบ มีผลทำให้การ depolarization ในส่วนของ sarcolemma ในช่วงพัก

นานขึ้น ทำให้ไม่เกิดการกระตุ้นได้อีก มีผลทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรง จากการศึกษาผู้ป่วย thyrotoxic periodic paralysis พบหนึ่งรายมีความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับ channel โดยพบมี mutation ของยีน KCNE 3 potassium channel⁴⁷ ซึ่งในกลุ่ม familial periodic paralysis นอกจากพบมีส่วนเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับ channel ของโพแทสเซียม ยังพบความผิดปกติของ ยีนของ channel ของแคลเซียมและโซเดียม⁴⁸

2. อาการทางกระดูกที่พบใน hyperthyroidism ได้แก่

2.1 Osteoporosis

2.2 Thyroid acropachy

Osteoporosis

ในปี ค.ศ. 1972 Meunier PJ และคณะ⁴⁹ ทำการศึกษาในผู้ป่วย hyperthyroidism 187 คน พบมีอาการทางกระดูกคิดเป็นร้อยละ 8 ส่วนใหญ่อายุมากกว่า 50 ปี คิดเป็นร้อยละ 80 ซึ่งสองในสามมีกระดูกหัก หรือปวดกระดูกรุนแรง จากผลเอ็กซเรย์มีภาวะกระดูกพรุน ร่วมกับมีกระดูกสันหลังยุบ ในปัจจุบันอาการกระดูกพรุน และกระดูกหักที่เป็นสาเหตุจาก hyperthyroidism พบน้อยลง ทั้งนี้ เนื่องจากการตรวจ hyperthyroidism เป็นพิษ และรักษาได้เร็วขึ้น

ผลฮอร์โมนไทรอยด์ต่อเซลล์กระดูก^{50,51}

กระดูกเป็นเนื้อเยื่อที่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา มีการสร้างโดยเซลล์ osteoblast และการทำลาย โดยเซลล์ osteoclast ซึ่งถูกควบคุมโดย autocrine paracrine และ endocrine โดยในส่วนของควบคุมเมตาบอลิซึมของกระดูกที่สำคัญคือฮอร์โมน glucocorticoids estrogens androgens และ vitamin D

ในส่วนของฮอร์โมนไทรอยด์ กลไกไม่ชัดเจนเท่าฮอร์โมนอื่น แต่ชัดเจนในแง่ความสำคัญในการพัฒนากระดูก และรักษาความหนาแน่นของมวลกระดูกให้คงที่

ร่างกายมีการสลายกระดูกเดิม และการสร้างกระดูกใหม่ทดแทนตลอดเวลา ทำให้มีการปรับเปลี่ยนรูปกระดูก (bone remodeling) ในส่วนของโรคไทรอยด์เป็นพิษ จะพบว่ามีกระบวนการของการสลายกระดูก การสะสมของ matrix และเกลือแร่เพิ่มมากขึ้น โดยที่เซลล์ osteoblast และ เซลล์ osteoclast ทำงานเพิ่มขึ้น แต่ไม่เกิดความสมดุล (albeit disproportionately) ทำให้กระดูกมีการย่อยสลายมากกว่าการสร้างกระดูก ทำให้สูญเสียเนื้อกระดูก ดังนั้นจากตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าซีรั่มและปัสสาวะที่เป็นตัวบ่งชี้ถึงการหมุนเวียนของกระดูกสูงขึ้นกล่าวคือ ตัวบ่งชี้การสร้างกระดูก (serum alkaline phosphatase และ osteocalcin) ตัวบ่งชี้การสลายกระดูก (urinary excretion of pyridinoline deoxypyridinoline cross-links และ hydroxyproline) ค่าต่างๆ บ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรคได้

Hyperthyroidism มีผลต่อสมดุลของแคลเซียมเป็น negative โดยมีการขับของแคลเซียมในปัสสาวะมากขึ้น มีการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ลดลง และมีแคลเซียมออกทางอุจจาระเพิ่มขึ้น มีผลให้มีการกระตุ้นการสลายกระดูก ทำให้แคลเซียมเพิ่มขึ้น บางครั้งเกิดแคลเซียมสูงในเลือด ซึ่งการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมมีผลไปยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เมื่อฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลง ทำให้มีการขับแคลเซียมทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นและมีผลให้ vitamin D ที่ได้มีการเปลี่ยน 25-

hydroxyvitamin D (calcidiol) เป็น 1, 25-dihydroxyvitamin D (Calcitriol) ลดลง แต่เมื่อทำการรักษา hyperthyroidism สามารถทำให้ภาวะแคลเซียมในร่างกายกลับสู่สมดุล และการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์เป็นปกติ

ที่เซลล์กระดูกจะพบว่ามี thyroid hormone receptor (TR) มีรูปแบบหลายฟอร์ม กล่าวคือ α_1 , α_2 และ β_1 ซึ่งปรากฏอยู่บนเซลล์ osteoblast และ เซลล์ chondrocytes ซึ่งผลฮอร์โมนไทรอยด์ต่อเซลล์ osteoblast ค่อนข้างแตกต่างกันตามแต่ species นอกจากนี้พบว่าฮอร์โมนไทรอยด์มีผลต่อกระดูกเมื่อมีการกระตุ้นที่ TR α มากกว่า TR β_1 ทั้งนี้จากการศึกษาในหนู พบว่าเมื่อทำการให้ยา β selective thyroid agonist GC-1 ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ที่มีผลต่อ TR β_1 มากกว่า TR α_1 พบว่าความหนาแน่นของกระดูกไม่มีการเปลี่ยนแปลง⁵²

ฮอร์โมนไทรอยด์จะกระตุ้นให้เซลล์ osteoblast มีการเปลี่ยนแปลง และทำงานเพิ่มขึ้น เพิ่มการสร้าง Type 1 collagen, alkaline phosphatase และ osteocalcin นอกจากนี้เซลล์ osteoblast สร้าง RANK ligand ซึ่งจะไปกระตุ้น receptor activator of nuclear factor κ B ซึ่งอยู่บน osteoclast ทำให้เกิดการกระตุ้นการย่อยสลายของกระดูก นอกจากนี้ฮอร์โมนไทรอยด์ ยังมีผลให้เซลล์ osteoblast เพิ่ม ตัวรับต่อฮอร์โมนพาราไทรอยด์บนผิวเซลล์ ทำให้เซลล์ osteoblast ตอบสนองต่อฮอร์โมน parathyroid มากขึ้น

โดยปกติต่อมไทรอยด์จะมีการสร้าง Thyroxine (T4) และ Triiodothyronine (T3) ส่วนใหญ่เป็น T4 (มากกว่าถึงประมาณ 20 เท่า) โดย T4 ถูกเปลี่ยนเป็น T3 ใน peripheral circulation โดยขบวนการ deiodination ประมาณร้อยละ 80 เนื่องจาก T3 เป็นฮอร์โมนที่ active กว่า จากการศึกษาคพบ Type 2 iodothyronine deiodinase (D2) เป็นตัวหลักในขบวนการ deiodination ในบริเวณกระดูก⁵³ ในการทดลองในหนูเมื่อทำการยับยั้ง D2 พบว่าหนูจะมีการเจริญเติบโตของกระดูกช้าลง และเกิดเฉพาะเพศผู้⁵⁴ นอกจากนี้ในการศึกษาในหนูเมื่อทำการยับยั้ง D3⁵⁵ พบว่าหนูมีการเจริญเติบโตของกระดูกที่ช้าลงเช่นเดียวกัน

โรคไทรอยด์เป็นพิษกับความหนาแน่นของกระดูก และความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก

Vestergaard P และคณะ⁵⁶ ได้ทำการศึกษา Metaanalysis ในปี ค.ศ. 2003 โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่วินิจฉัย hyperthyroidism เพื่อศึกษาความหนาแน่นของมวลกระดูก และความเสี่ยงกระดูกหักทั้งก่อนและหลังการรักษาโรค โดยมี 20 references ศึกษาความหนาแน่นมวลกระดูก (902 คน) และ 5 references ศึกษาความเสี่ยงกระดูกหัก (62,830 คน) จากการศึกษาคพบว่าความหนาแน่นมวลกระดูกที่กระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกในผู้ป่วย hyperthyroidism มีค่าต่ำกว่าคนปกติก่อนหน้าที่จะรักษา hyperthyroidism หลังรักษาพบว่าความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และกลับเป็นปกติหลังจากรักษามากกว่า 1 ปี ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักในผู้ป่วยที่เคยมี hyperthyroidism มาก่อนเพิ่มมากกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา หรือ ¹³¹I ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ความหนาแน่นของกระดูกหลังการรักษา จากการศึกษาคพบว่าผู้ป่วยที่ไม่รักษา hyperthyroidism มีการลดลงของความหนาแน่นกระดูก และกระดูกหักมากขึ้น

Wejda B และคณะ⁵⁷ ศึกษาในประเทศเยอรมันเป็น case control study ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนร่วมกับกระดูกสะโพกหัก 116 คน และผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน 402 คน พบความเสี่ยงกระดูกหักที่สัมพันธ์กับภาวะ hyperthyroidism คิด odd ratio เท่ากับ 2.5 แต่การศึกษานี้ถ้าเป็นการรับยาฮอร์โมนไทรอยด์เสริมพบว่ามีความเสี่ยงกระดูกหักคิดเป็น odd ratio เท่ากับ 0.67

Vestergaard P และคณะ⁵⁸ ปี ค.ศ. 2002 ศึกษาผู้ป่วย hyperthyroidism 11,776 คน พบความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น (RR, 1.26-2.29) แต่จะลดความเสี่ยงลงหลังรักษา hyperthyroidism และในผู้ป่วย hypothyroidism 4473 คนเพิ่มความเสี่ยงกระดูกหัก (RR, 2.17-2.35)

Vestergaard P และคณะ⁵⁹ ศึกษาผู้ป่วยไทรอยด์ชนิด toxic nodular goiter และ diffuse toxic goiter (Graves' disease) 617 คน ช่วงปี ค.ศ. 1991 ถึง ค.ศ. 1997 พบว่าก่อนหน้าวินิจฉัย 5 ปี ไม่มีการเพิ่มขึ้นของกระดูกหักเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่เมื่อมีการวินิจฉัยโรคไทรอยด์เป็นพิษ มีการเพิ่มความเสี่ยงของกระดูกหักอย่างมีนัยสำคัญ (relative risk 1.7) และถ้าอายุมากกว่า 50 ปี พบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น (relative risk 2.2) โดยตำแหน่งที่หักมักเป็นกระดูกสันหลัง กระดูกแขน ส่วนกระดูกต้นขาพบน้อย โดยความเสี่ยงที่ทำให้กระดูกหักจะเกี่ยวข้องกับระยะเวลาที่เป็น hyperthyroidism มากกว่าความรุนแรงของโรคไทรอยด์ หรือระดับของฮอร์โมนไทรอยด์ที่ผิดปกติ นอกจากนี้พบว่าการหักของกระดูกเกิดเพิ่มขึ้นชัดเจนในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย ¹³¹I ทั้งนี้เพราะการรักษา ¹³¹I ใช้ในคนสูงอายุ หรือในคนได้รับการรักษา hyperthyroidism ชั่ว แต่มีบางการศึกษาพบว่าไม่แตกต่างกันในการเพิ่มความเสี่ยงของกระดูกหัก

ในส่วน subclinical hyperthyroidism หมายถึง ค่า free T4 และ T3 ปกติ มีค่า TSH ต่ำกว่าปกติ โดยผู้ป่วยไม่มีอาการ หรือมีอาการ hyperthyroidism ไม่รุนแรง ยังไม่มีการศึกษาถึงความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก

ความเสี่ยงของกระดูกหักใน hyperthyroidism อาจเกิดจากสาเหตุจากมวลกระดูกน้อยลง นอกจากนี้ความเสี่ยงกระดูกหัก อาจมีผลจากกล้ามเนื้ออ่อนแรง (Myopathy) และ hyperactivity ในผู้ป่วยบางคน

ผลของไทรอยด์ฮอร์โมนจากภายนอกกับความหนาแน่นของกระดูก และ ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก

Faber J และคณะ⁶⁰ ทำการศึกษา แบบ meta-analysis ในผู้ป่วยเพศหญิงที่ทำการรักษาด้วย T4 และพบค่า TSH ในซีรัมต่ำ นำมาทำการศึกษาความหนาแน่นของกระดูกที่แขน กระดูกต้นขา และกระดูกสันหลังช่วงเอว เทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าไม่มีความแตกต่างในส่วนของความหนาแน่นของกระดูกในกลุ่มผู้หญิงก่อนหมดวัยประจำเดือน แต่มีความหนาแน่นมวลกระดูกลดลงในกลุ่มที่หมดประจำเดือนที่ได้รับยา T4 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

Uzzan B และคณะ⁶¹ ศึกษาแบบ meta-analysis ระหว่างปี ค.ศ.1982 ถึงปี ค.ศ. 1984 ศึกษาผู้หญิงที่ได้รับฮอร์โมนไทรอยด์จำนวน 1,250 คน โดยผู้หญิงที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนโรคไทรอยด์เป็นพิษ ถูกคัดออก โดยทำการศึกษาคความหนาแน่นมวลกระดูก พบว่าการให้ยา T4 suppressive therapy มีการสูญเสียมวลกระดูกทุกตำแหน่ง รวมทั้งกระดูก lumbar spine และ

femoral neck ในกลุ่มผู้ป่วยหญิงหมดประจำเดือน แต่พบว่าให้ยา T4 replacement จะพบมีการสูญเสียมวลกระดูกตำแหน่ง spine และ hip ในผู้ป่วยหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน

Leese GP และคณะ⁶² ใน United Kingdom ศึกษาในผู้ป่วย 1,180 คน ได้รับ T4 replacement ดูอัตราการเกิดกระดูกสะโพกหักในผู้ป่วยที่พบค่า ซีรั่ม TSH ต่ำเทียบกับผู้ป่วยที่พบค่าซีรั่ม TSH ปกติ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยอายุ 65 ปีที่มีค่าซีรั่ม TSH ต่ำคิดเป็นร้อยละ 2.5 เทียบกับค่าซีรั่ม TSH ปกติ คิดเป็นร้อยละ 0.9 พบว่าอัตราการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลคิดเป็นสองเท่าในผู้ป่วยที่มีค่าซีรั่ม TSH ต่ำและอายุมากกว่า 65 ปีเมื่อเทียบกับคนที่พบค่าซีรั่ม TSH ปกติ

Bauer DC และ คณะ⁶³ ใน United States ปี ค.ศ. 1997 พบข้อมูลที่สำคัญเกี่ยวกับการสูญเสียมวลกระดูก และกระดูกหักในผู้ป่วยหญิงสูงอายุ กับมีภาวะซีรั่ม TSH ต่ำจากการที่ได้รับ T4 replacement โดยแบ่งค่าซีรั่ม TSH ออกเป็นค่าต่ำ (<0.1 mU/L) ปกติ (0.1-5mU/L) ค่าสูง (>5mU/L) พบว่าไม่มีความแตกต่างของความหนาแน่นกระดูกในส่วนของ calcaneus spine และ femoral neck แต่ ความหนาแน่นกระดูกต่ำในส่วนสะโพกคิดเป็นร้อยละ 6 (p=0.01) ในผู้ป่วยหญิงที่มีค่าซีรั่ม TSH ต่ำ

ในปี ค.ศ. 2001 Bauer DC และคณะ⁶⁴ ศึกษาผู้ป่วยหญิงอายุมากกว่า 65 ปี จำนวน 695 คน ติดตามการเกิดกระดูกหัก ประมาณ 3.7 ปี พบว่าผู้หญิงเกิดกระดูกสะโพกหัก 148 คน กระดูกสันหลังหัก 149 คน กระดูกไม่หัก 398 คน พบว่าผู้หญิงที่มีค่าซีรั่ม TSH ต่ำ (<0.1 mU/L) ส่วนใหญ่เป็นผู้หญิงที่ได้รับ T4 มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเป็นสามเท่าที่กระดูกสะโพกและสี่เท่าที่กระดูกสันหลังเมื่อเทียบกับผู้หญิงที่ค่าซีรั่ม TSH ปกติ

การได้ T4 ขนาดสูงกว่าปกติ อาจลดความหนาแน่นของกระดูก และเพิ่มความเสี่ยงต่อกระดูกหัก แต่พบค่อนข้างน้อย โดยส่วนใหญ่มักเกิดในคนที่หมดประจำเดือน และการได้รับ T4 จนทำให้ค่าซีรั่ม TSH ต่ำกว่าปกติ ในผู้ป่วยที่ต้องได้รับ T4 ขนาดสูง เช่น โรคมะเร็งไทรอยด์ อาจต้องพิจารณา bisphosphonate หรือ estrogen เพื่อยับยั้งผล ของฮอร์โมนไทรอยด์ต่อกระดูก⁶⁵⁻⁶⁸

กล่าวโดยสรุป ผลของฮอร์โมนไทรอยด์มากผิดปกติต่อกระดูกดังตารางที่ 2⁵⁹

ตารางที่ 2. Effect of thyroid hormone excess on the skeleton

Endogenous thyroidotoxicosis
มีการลดลงของความหนาแน่นของมวลกระดูกทำให้เกิดภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุน
เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักบริเวณสะโพกและกระดูกสันหลัง
เพิ่มอัตราการเสียชีวิตเนื่องจากภาวะกระดูกหักบริเวณสะโพก
Exogenous thyroid hormone therapy
ไม่เพิ่มความเสี่ยงกระดูกหัก
ลดความหนาแน่นมวลกระดูกในกลุ่มผู้ป่วยหมดประจำเดือนที่ได้รับฮอร์โมนไทรอยด์จนกดการทำงานของ TSH
เพิ่มความเสี่ยงกระดูกหักบริเวณสะโพกและกระดูกสันหลัง เมื่อได้รับฮอร์โมนไทรอยด์จนกดการทำงานของ TSH

Thyroid acropachy^{69,70}

พบได้ไม่บ่อย ซึ่งเกิดได้ทุกช่วงอายุ ทั้งผู้หญิงและผู้ชายซึ่งจะพบในกลุ่มผู้ป่วย Graves' disease ร้อยละ 1 โดยมีอาการ exophthalmos และ pretibial myxedema ร่วมด้วย ในกลุ่ม autoimmune thyroiditis พบได้เช่นกัน ดังนั้นจึงเชื่อว่า thyroid acropachy เกี่ยวข้องกับกระบวนการทางภูมิคุ้มกัน thyroid acropachy จะเกิดหลังรักษา hyperthyroidism

Thyroid acropachy เป็นลักษณะที่มีอาการบวมอักเสบของเนื้อเยื่อรอบที่นิ้วมือ นิ้วเท้า และบริเวณส่วนปลายแขนขา มีนิ้วป้อม (clubbing) ที่ปลายนิ้วมือ นิ้วเท้า และพบมี periostitis กล่าวคือการมี periosteal new bone formation ในภาพรังสีกระดูกบริเวณที่มีการอักเสบ อาการดังกล่าวมักเป็นหลังจากได้รับการรักษาโรคไทรอยด์เป็นพิษมาประมาณ 1 ปี การตรวจ Long acting thyroid stimulator (LATS) ช่วยสนับสนุนภาวะนี้ โดย Thyroid acropachy มักไม่มีอาการปวดบริเวณข้อ ภาพรังสีจะพบมีเนื้อเยื่อบวมมี subperiosteal new bone formation ลักษณะเป็น fluffy, speculated หรือ homogenous แบบใดแบบหนึ่ง ตำแหน่งที่พบบ่อยคือทางด้าน radial ของกระดูก metacarpophalanges ที่สอง และสาม และทางด้าน ulnar ของกระดูก metacarpophalange ของนิ้วก้อย แต่ภาพรังสี ของ Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HOA) มักเป็น linear และ regular

ในการรักษา thyroid acropachy ด้วยฮอร์โมน thyroxine หรือร่วมกับ prednisolone บางรายอาจให้อาการทุเลาบ้างแต่ไม่หายเป็นปกติ

Pretibial Myxedema (Thyroid dermatopathy)

Pretibial Myxedema เป็นภาวะที่ผิวหนังมีอาการหนาขึ้น มักเกิดที่หน้าแข้ง จะมีลักษณะบวมขึ้นและแดงทั้งสองข้าง ผิวเข้มขึ้น และมี hyperkeratosis มี hair follicle ชัดขึ้น โดยเมื่อตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่ามีการหนาตัว และการแทนที่ชั้น deep dermis ด้วย mucinous material โดยแบ่งเป็น 3 ระดับ กล่าวคือ 1) non-pitting edema with hyperkeratosis and skin discoloration 2) separate or confluent plaques 3) nodular form

Pretibial myxedema อาจเกิดตำแหน่งที่มีรอยแผลเก่า ที่หน้า คอ มือ ท้อง โดยถ้าขนาดรอยเล็ก ก็อาจใช้ steroid ทา ถ้าเป็นมากอาจทำ plasmapheresis และอาจให้ยา cytotoxic therapy

Hypothyroidism⁷¹

1. อาการทางกล้ามเนื้อที่พบใน Hypothyroidism

Myopathy

อาการกล้ามเนื้อที่พบมักจะมาด้วยอาการอ่อนแรง มักเป็นกล้ามเนื้อส่วนต้น มีภาวะตึงและเป็นตะคริว ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และอ่อนล้า โดยมีอาการ hypothyroidism ร่วมด้วย เช่นอาการ เชื่องช้า ท้องผูก น้ำหนักขึ้น และซีหนว แต่การอ่อนแรงอาจเป็นอาการนำ ดังนั้นถ้ามีอาการอ่อนแรงไม่ทราบสาเหตุอาจต้องนึกถึงภาวะบกพร่องของต่อมไทรอยด์ ตรวจร่างกายพบว่ามี Proximal

muscle weakness, hypokinesia และ delayed relaxation of deep tendon reflexes การตอบสนองของ Deep tendon reflex ลดลง ซึ่งเป็นลักษณะที่ไม่จำเพาะ อาจเกิดในภาวะอื่นได้แก่ คนท้อง คนชรา โรคเบาหวาน และคนที่กิน Beta-adrenergic antagonist กล้ามเนื้อของผู้ป่วยไม่พบว่าฝ่อ แต่จะมีขนาดโตขึ้น

Hoffman's Syndrome ใช้เรียกในผู้ใหญ่ ไทรอยด์บกพร่องและพบมีกล้ามเนื้อโต แข็งตึง อ่อนแรง และบ่อยครั้งมีอาการปวดกล้ามเนื้ออย่างรุนแรง โดยที่กล้ามเนื้อมีขนาดโต (pseudo-hypertrophy) มักเป็นที่กล้ามเนื้อ gastrocnemius, deltoid และ trapezius เมื่อตรวจร่างกายพบว่า กล้ามเนื้อโต แต่อ่อนแรง และหดตัวช้า

Kocher-Debre-Semelaigne หรือ Hercules syndrome อธิบายในเด็ก มี cretinism พบมีกล้ามเนื้อโต แต่จะไม่ค่อยมีอาการปวดกล้ามเนื้อ

อาการของกล้ามเนื้อขนาดโตจะเล็กลงหลังจากทำการรักษา hypothyroidism แต่ต้องใช้เวลานาน หลายเดือน

กล้ามเนื้อโตยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจน อาจเกิดจากการเพิ่มขึ้นของขนาดกล้ามเนื้อ หรือจำนวนไฟเบอร์ของกล้ามเนื้อ หรือการเพิ่มการสะสมของ mucinous ในกล้ามเนื้อ

บริเวณกล้ามเนื้ออาจตรวจพบว่าเมื่อทำการเคาะเบาๆบนกล้ามเนื้อส่วนต้นแขน ต้นขา โดยตรงทำให้กล้ามเนื้อข้างใต้มีการหดตัวเรียกว่าเกิด mounding phenomenon ซึ่งจะเห็นก่อนหนูนุ่ ปลายนิ้วหนึ่งขึ้นนานประมาณหลายวินาทีก่อนแบนราบหายไป เรียกว่าการเกิด Myoedema แต่การพบ Myoedema อาจพบในคนปกติ และผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อฝ่อมากจากการขาดสารอาหารหรือมะเร็ง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ⁷²⁻⁷⁵ ในผู้ป่วย hypothyroidism ที่มีปัญหาของกล้ามเนื้อ พบว่าค่าเอนไซม์ของกล้ามเนื้อ (serum creatine kinase) ในเลือดสูง แต่พบว่าผู้ป่วย hypothyroidism มีเอนไซม์ของกล้ามเนื้อมีค่าสูง แต่ไม่มีกล้ามเนื้อผิดปกติ ได้พบร้อยละ 70 ถึงร้อยละ 90 กลไกของค่าเอนไซม์ที่สูงอธิบายจากการที่มี muscle degeneration, muscle energy metabolism และ การลดลงของการ clearance ของเอนไซม์กล้ามเนื้อ อาจตรวจพบว่ามี myoglobin สูง แต่ไม่ค่อยชัดเจนเท่า creatine kinase

เมื่อดูพยาธิของเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อ^{76,77} ไม่มีความจำเพาะที่บ่งบอกว่ามี ภาวะ hypothyroidism โดยพบว่ากล้ามเนื้อ type 2 fiber มีการฝ่อ และจำนวนที่ลดลง มีผลทำให้กล้ามเนื้อ type 1 fiber มีภาวะเด่นชัดขึ้นและพบว่ามีความหนาของ central nuclei เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่ากล้ามเนื้อ บางส่วนมี fiber necrosis และ regeneration การสะสมของ glycogen และ mitochondria disruption

Mastaglia FL และคณะ⁷⁸ พบว่าในผู้ป่วย hypothyroidism มี myopathy จำนวน 13 ราย พบมี myositis 5 ราย เป็นไปได้ว่าในผู้ป่วย hypothyroid ที่มี myopathy บางรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยไทรอยด์ทดแทน อาจเป็นจากที่กล้ามเนื้อมี myositis ร่วมด้วย

การตรวจ ultrastructure ของกล้ามเนื้อ⁷⁶⁻⁷⁸ พบ myofibrillar disorganization และ fragmentation การเพิ่มจำนวน mitochondria ใน sarcolemma มีการสะสมของ glycogen มี Vacuolization การสะสมของ lipid และมีการเพิ่มขึ้นของ sarcoplasmic reticulum และ T-tubes

การตรวจ EMG ของกล้ามเนื้อ⁷⁹ ส่วนใหญ่พบว่ามีความผิดปกติดังนี้ กล่าวคือ low amplitude มี short duration มี polyphasic motor unit action potential ซึ่งไม่มีความจำเพาะต่อ hypothyroidism

การศึกษาพบการเกิดภาวะ Rhabdomyolysis ในผู้ป่วย hypothyroidism ได้⁸²⁻⁸⁶ ซึ่งพบว่ามีสิ่งกระตุ้นเช่นภายหลังการออกกำลังกาย การกินยาลดไขมัน และมีไตเสื่อม ซึ่งการเกิดภาวะ rhabdomyolysis บางรายทำให้เกิดภาวะไตวายตามมา

กลไกของการมีความผิดปกติของกล้ามเนื้อ⁸⁵⁻⁸⁶ ไม่ทราบชัดเจน อธิบายจากความบกพร่องของขบวนการ glycogenolysis ความผิดปกติของ myosin gene การลดลงของ mitochondria และการสร้าง adenosine triphosphate ลดลง ในการศึกษาผู้ป่วย subclinical hypothyroidism พบว่ามีการเพิ่ม lactate production ระหว่างการออกกำลังกาย เปรียบเทียบกับคนปกติ อธิบายจากการขบวนการ mitochondrial oxidative ที่ลดลง⁸⁷

2. อาการทางระบบประสาทที่พบใน Hypothyroidism⁷¹

Carpal tunnel syndrome

ผู้ป่วย hypothyroidism สามารถมาด้วยอาการทั้งแบบ mononeuropathy, polyneuropathy และอาการ cranial neuropathy ซึ่งการศึกษาในอดีต พบอาการทางระบบประสาทในผู้ป่วยที่โรคไทรอยด์บกพร่องพบร้อยละ 40 ถึงร้อยละ 60^{88,89} แต่การศึกษาในปัจจุบันพบว่าภาวะไทรอยด์บกพร่องที่รุนแรง 19 ราย มีเพียงร้อยละ 29 ที่มีอาการ sensory nerve dysfunction⁹⁰ ในที่นี้จะกล่าวเพียง carpal tunnel syndrome ซึ่งพบบ่อย

Carpal tunnel syndrome พบประมาณร้อยละ 25 ผู้ป่วยมาด้วยอาการชา ปวด ซึ่งเป็นตามข้อที่เลี้ยงด้วย median nerve ซึ่งกระจายเลี้ยงด้วยนิ้วโป้ง นิ้วชี้ นิ้วกลางทางด้านฝ่ามือ บางครั้งอาจร่วมกับปวดที่ข้อมือ อาการปวดมากตอนกลางคืน ตรวจร่างกายอาจพบชาที่ตำแหน่ง median nerve มาเลี้ยง มีอาการอ่อนแรง การฝ่อของกล้ามเนื้อ thenar และพบว่ามีอาการปวดมากขึ้นหลังการตรวจ Tinel's และ Phalen's test

โดยอาการ Carpal tunnel syndrome จะดีขึ้นเมื่อทำการรักษา hypothyroidism⁹¹

พยาธิสภาพคิดว่าอาจเกิดจากการกดทับของเส้นประสาท median การแทรกตัวของ mucinous material ในส่วนของ perineural, endoneural และ synovial tissue ที่อยู่ใน Carpal tunnel^{92,93}

การตรวจ Electrophysiologic study พบว่ามี delayed distal median sensory nerve conduction ไม่ค่อยพบ delayed distal motor nerve conduction

ในส่วน mononeuropathy อื่นๆ มีรายงานบ้างเช่น tarsal tunnel syndrome, meralgia paresthetica เป็นผลจากการกดทับเส้นประสาท posterior tibial nerve และ lateral femoral cutaneous nerves ตามลำดับ

3. อาการทางกระดูกและข้อที่พบใน Hypothyroidism⁹⁴

Epiphyseal dysgenesis⁹⁵⁻⁹⁶

การเกิดภาวะ hypothyroidism ทำให้เซลล์ osteoblast ทำงานลดลง ซึ่งพบว่ามี biochemical marker ของเมตาบอลิซึมของกระดูกมีการลดลง เช่น alkaline phosphatase, serum osteocalcin concentrations นอกจากนี้พบว่า urinary excretion of hydroxyproline ลดลงทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ที่มีภาวะไทรอยด์บกพร่อง ทำให้การสร้างกระดูกลดลง มีผลทำให้มีการซ่อมแซมกระดูกลดลง มีผลทำให้ความหนาแน่นกระดูกลดลงตามมา

Hypothyroidism ทำให้มีการลดลงของการย่อยสลายกระดูก ทำให้แคลเซียมในร่างกายลดลง มีผลทำให้กระดูกฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังเพิ่มขึ้น ทำให้มีการขับออกของแคลเซียมทางปัสสาวะและอุจจาระลดลง ทำให้แคลเซียมในร่างกายอยู่ในภาวะสมดุล

ในการสร้างกระดูกจากกระดูกอ่อนในส่วน secondary centers of ossification ต้องอาศัยฮอร์โมนไทรอยด์ ดังนั้นเมื่อมีภาวะ hypothyroidism ทำให้กระดูกมีการเจริญเติบโตช้ากว่าปกติ ลักษณะ ossification ที่เกิดขึ้นจะ irregular mottled หรือ multiple foci เห็นเป็นรูพรุนหรือคล้ายแตกหัก เรียกที่เกิดขึ้นนี้ว่า epiphyseal dysgenesis ซึ่งจะเห็นได้จากภาพเอ็กซเรย์ โดยมักพบบริเวณ large cartilaginous center เช่นหัวกระดูก femur และกระดูก tarsal navicular bone ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงที่ส่วนต้นของกระดูกสันหลังส่วน lumbar จะพบเป็น wedge-shaped anterior margins ซึ่งพบในช่วงอายุ 6 เดือน จนถึง 2 ปี และอาจนำไปสู่ spondylolisthesis

กระดูกที่พบความผิดปกติที่พบบ่อย คือหัวกระดูก femur ซึ่งอาจทำให้เกิด slipped femoral epiphysis ตามมาซึ่งเด็กจะมีอาการปวดข้อสะโพก เดินกระเผลก

การเกิดภาวะ Congenital hypothyroidism เมื่อรักษาด้วยการให้ฮอร์โมน thyroxine จะทำให้กระดูกมีการเจริญเติบโตอย่างต่อเนื่องตามปกติ และมี epiphyseal union ในที่สุด

Myxedematous arthropathy^{69,97}

อาการทางข้อ มักมีอาการผิดตึงของข้อหลายๆ ข้อ บริเวณข้อ เยื่อข้อมีการหนาตัวขึ้น ข้อที่อักเสบเมื่อตรวจน้ำไขข้อ จะพบลักษณะ non inflammatory มีความหนืดค่อนข้างสูง อาการปวดตึงขัดมักเป็นมาตอนเช้า อาการทางข้อที่พบบ่อย คือข้อเข่า ข้อเล็กๆ ของนิ้วมือ และข้อเท้า ดังนั้นอาการค่อนข้างคล้ายคลึงกับอาการของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ การตรวจ erythrocyte sedimentation rate สูงกว่าปกติได้ อาการทางข้อน้อยรายที่พบว่ามีอาการเพียงข้อเดียว หรืออาจพบว่ามีการทำลายของข้อนิ้วที่ตำแหน่ง proximal interphalangeal ซึ่งคล้ายคลึงกับ erosive osteoarthritis^{99,100}

การรักษา Myxedematous arthropathy ด้วยฮอร์โมน thyroxine อาการดีขึ้นใน 2 สัปดาห์

Chondrocalcinosis และ Gout

● Chondrocalcinosis

ความเกี่ยวข้องระหว่าง hypothyroidism และ CPPD พบว่าเคยมีรายงานบางฉบับ^{101,102} ศึกษาแบบ Case contraol study ว่ามีความเกี่ยวข้องกัน แต่ในปัจจุบัน Jones et al และคณะ¹⁰³ ทำการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่ามีความเกี่ยวข้องกันค่อนข้างน้อย

- **Gout**

Hyperuricaemia เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ hypothyroidism จากการศึกษ ของ Erickson AR และคณะ¹⁰⁴ ทำการศึกษาแบบ prospective ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยโรคเก๊าท์ และตรวจพบว่า เป็น hypothyroidism และแบบ retrospective ในผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาลดกรดยูริก และตรวจพบเป็น hypothyroidism พบว่าทั้งสองการศึกษามีความชุกของการเกิด hypothyroidism เพิ่มขึ้น โดยพบว่าทั้งสองการศึกษามีอุบัติการณ์ที่เกิดในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยในกลุ่มที่เป็นโรคเก๊าท์ พบว่าความชุกของไทรอยด์บกพร่องในเพศหญิงร้อยละ 25 และเพศชายร้อยละ 12 การศึกษาในกลุ่มที่ได้รับยาลดกรดยูริก พบว่าความชุกของไทรอยด์บกพร่องในเพศหญิงร้อยละ 40 และเพศชายร้อยละ 15

การที่มีกรดยูริกสูงอาจเนื่องจากการมีการขับกรดยูริกที่ลดลง ดังนั้นเมื่อให้ฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนจะทำให้การขับกรดยูริกดีขึ้น

ยาที่รักษาทางโรคไทรอยด์ก่ออาการทางโรคกล้ามเนื้อและข้อ

1. Propylthiouracil (PTU)

เป็นยารักษาไทรอยด์เป็นพิษที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ซึ่งผลข้างเคียงของยาเช่น agranulocytosis, aplastic anemia ตับอักเสบ ปอดอักเสบ (interstitial pneumonitis) นอกจากนี้มีผลให้เกิดอาการทาง Rheumatic manifestation เกิดขึ้นได้ที่เคยรายงานได้แก่ Serum sickness, PTU induced lupus และ Vasculitis^{105,106}

PTU induced Lupus อาการทางภูมิคุ้มกันไม่ค่อยรุนแรง ส่วนใหญ่จะมีอาการทางกล้ามเนื้อและกระดูก ปวดเมื่อย อาการทางเดินอาหาร อาการ serositis แต่ถ้าเป็น PTU induced vasculitis อาการค่อนข้างรุนแรง มีอาการตั้งแต่ผิวหนังอักเสบ ไตอักเสบ และภาวะเลือดออกในปอดได้ โดยจะตรวจพบว่ามี antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) เป็นผลบวก โดยส่วนใหญ่ ANCA มักเป็นชนิด Myeloperoxidase-ANCA¹⁰⁵

ในการรักษา PTU induced lupus¹⁰⁶ เมื่อหยุดยา PTU อาการจะดีขึ้นเอง แต่มีบางรายที่อาจจำเป็นต้องได้สเตียรอยด์ บางรายอาจต้องได้ถึงยากดภูมิคุ้มกัน เช่น azathioprine ซึ่งการตอบสนองของยาก่อนข้างดี

ในการรักษา PTU induced vasculitis¹⁰⁶ แม้หยุดยาแล้วอาจต้องการสเตียรอยด์ในการรักษาร่วมด้วย บางรายอาจต้องได้รับการรักษาถึงยากดภูมิคุ้มกัน เช่น Cyclophosphamide หรือ บางรายมีการใช้ plasmapheresis ร่วมด้วย

2. **Methimazole (MMI)**⁶⁹ ไม่พบลักษณะของอาการภูมิคุ้มกันเหมือนยา PTU แต่จะพบการเกิด antiinsulin antibodies ทำให้เกิด ภาวะเบาหวานได้

ยาที่รักษาโรคภูมิคุ้มกันที่มีผลต่อฮอร์โมนไทรอยด์

1. **Glucocorticoid**¹⁰⁷ การใช้เป็นระยะเวลานาน พบว่ามีผลทำให้มี TSH มีระดับที่ลดลง และอาจทำให้วินิจฉัยเป็นโรคไทรอยด์เป็นพิษได้

2. **Salicylates**¹⁰⁸ อาจมีผลลดการจับของโปรตีนกับไอโอดีน และ ค่า¹³¹ I uptake มีค่าต่ำกว่าปกติ ทำให้การวินิจฉัยผิดพลาดเป็นโรคไทรอยด์เป็นพิษได้

สรุป ภาวะการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่ผิดปกติ บางครั้งอาจนำมาด้วยอาการทางกล้ามเนื้อ และข้อ โดยที่ผู้ป่วยไม่ทราบว่าเป็นโรคไทรอยด์มาก่อน หากมีข้อสงสัยจากลักษณะอาการทางคลินิกที่บ่งชี้ อาจต้องนึกถึงสาเหตุจาก hyperthyroidism และ hypothyroidism ด้วยเสมอ แม้จะพบไม่บ่อยแต่สามารถให้การรักษาได้ และสามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย นอกจากนี้ ยาที่ทำการรักษาโรคไทรอยด์ก็อาจมีผลข้างเคียงของยาที่ทำให้เกิดอาการของโรคทางรูมาติสซั่มได้เช่นกัน ซึ่งแพทย์อาจต้องตระหนักถึงผลข้างเคียงของยาดังกล่าว เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Jacobs-Kosmin and De Horatius. Musculoskeletal manifestation of endocrine disorders. *J Curr Opin Rheumatol* 2005;17:64-5
2. Gardner DF. The Neuromuscular system and brain in hyperthyroidism. In Werner & Ingbar's .The thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins;2005:637-43
3. Graves RJ. Clinical lectures. *Lond Med surg J* 1835;7:516
4. Von Basedow CA. Exophthalmos durch hypertrophie des Zell-gewebes in der Augshole. *Wissenche Ann Ges Heilk Berl* 1840; 6:197
5. Ramsay ID. Muscle dysfunction in hyperthyroidism. *Lancet* 1966; 2:931
6. Kaminski HJ, Ruff RL. Endocrine myopathies (hyper- and hypofunction of adrenal, thyroid, pituitary, and parathyroid glands and iatrogenic corticosteroid myopathy) In: Engel AG, Franxini-Armstrong C, Eds *Myology: basic and clinical*. 2nd Ed, vol2. New York"McGraw-Hill,1994:1726
7. Puvanendran K,Cheah JS, Naganathan N,et al. Thyrotoxic Myopathy" a clinical and quantitative analytic electromyographic study. *J Nerol Sci* 1979;42:441
8. Havard CWH, Campbell EDR, Ross HB,et al. Electromyographic an histological findings in the muscles of patients with thyrotoxicosis .*QJM* 1963;32:145
9. Sayothoshi W, Murakami K, Kowa H,et al. Myopathy in thyrotoxicosis: with special emphasis on an effect of potassium ingestion on serum and urinary creatine. *Neurology* 1963;13:645
10. Amato AA. Endocrine myopathies and toxic myopathies. In: Borwm WF,Bolton CF, Aminoff MJ, eds. *Neuromuscular function and disease :basic, clinical, and electro diagnostic aspects*.Vol.2: Philadelphia: Saunders WB,2002:1399
11. Engel AG.Neuromuscular manifestations of Graves'disease. *Mayo Clin Porc* 1972;47:919
12. Kammer FM, Hamilton CR. Acute bulbar muscle dysfunction and hyperthyroidism: a study of four cases and review of the literature. *Am J Med* 1974;56:464
13. Marks P, Anderson J,Vincent R.Thyrotoxic Myopathy presenting as dysphagia, *Postgrad Med J* 1980;56:669
14. Sweatman MC, Chambers L. Disordered oesophageal motility in thyrotoxic myopathy. *Postgrad Med J* 1985;61:619
15. Mier A,Brophy C, WassJA, et al.Reversible respiratory muscle weakness in hyper thyroidism. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:529
16. McElvaney FN, Wilcox PF,Fairbarn MS, et al. Respiratory muscle weakness and dyspnea in thyrotoxic patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1221
17. Goswami R,Guleria R,Gupta AK,et al. Prevalence of diaphragmatic muscle weakness and dyspnoea in Graves' disease and their reversibility with carbimaxole therapy. *Er J Endocrinol* 2002;147:299

18. Reinfrank RF, Kaufman RP, Wetstone JH, et al. Observations of the Achilles reflex test. *JAMA* 1967;199:1
19. Lambert EH, Underdahl LO, Beckett S, et al. A study of the ankle jerk in myxedema. *J Clin Endocrinol* 1951;11:1186
20. Bennett WR, Huston DP. Rhabdomyolysis in thyroid storm. *Am J Med* 1984;77:773
21. Martin WH, Spina RJ, Kortte E, et al. Mechanisms of impaired exercise capacity in short duration experimental hyperthyroidism. *J Clin Invest* 1991;88:2047
22. Lovejoy JC, Smith SR, Bray GA, et al. A paradigm of experimentally induced mild hyperthyroidism: effects on nitrogen balance, body composition, and energy expenditure in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:765
23. Klein I, Ojamaa K. Thyroid (neuron) myopathy. *Lancet* 2000;356:614
24. Caioxxo VJ, Baker MJ, Baldwin KM. Novel transformation in MHC isoforms: separate and combined effects of thyroid hormones and mechanical unloading. *J Appl Physiol* 1998;85:2237
25. Olson BR, Kleil, Benner R, et al. Hyperthyroid myopathy and the response to treatment. *Thyroid* 1991;1:137
26. Celsing F, Blomstrand E, Meclichan J, et al. Effect of hyperthyroidism of fibre-type composition, fibre area, glycogen content, and enzyme activity in human skeletal muscle. *Clin Physiol* 1986;6:171
27. Hardiman O, Molloy F, Brett F, et al. Inflammatory myopathy in thyrotoxicosis. *Neurology* 1997;48:339
28. Engel AG. Electron microscopic observations in thyrotoxic and corticosteroid induced myopathies. *Mayo Clin Proc* 1966;41:785
29. Gruener R, Stern LZ, Paynce C, et al. Hyperthyroid myopathy: pathophysiological observations of human material and experimentally induced thyrotoxicosis in rats. *Acta Neuopathol* 1981;53:237
30. Korenyi-Both A, Korenyi-Both I, Kayes BC. Thyrotoxic myopathy: pathophysiological observations of human material and experimentally induced thyrotoxicosis in rats. *Acta Neuopathol* 1981;53:237
31. Ramsay ID. Electromyography in thyrotoxicosis. *QJM* 1965;34:255
32. Buchtal F. Electrophysiological abnormalities in metabolic myopathies and neuropathies. *Acta Neurol Scand* 1970;46(suppl 43):129
33. Griggs RC, Mendell JR, Miller RG. Evaluation and treatment of myopathies. Philadelphia: Davis FA, 1995:355
34. Kiessling WR, Finke R, Kotulla P, et al. Circulation TSH-binding inhibiting immunoglobulins in myasthenia gravis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982;101:41
35. Sahay BM, Blendis LM, Geene R. Relation between myasthenia gravis and thyroid disease. *BMJ* 1965;1:762
36. Christense PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1995;91:192
37. Marino M, Barbesina G, Manetti L, et al. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid disease—author's response [Letter]. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3905
38. Marino M, Ricciardi R, Pinchera A, et al. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:438
39. Kiessling WR, Pflughaupt KW, Ricker K, et al. Thyroid function and circulating antithyroid antibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 1981;31:771
40. Kelly DE, Gharib H, Kennedy FP, et al. Thyrotoxic periodic paralysis: report of 10 cases and review of electromyographic findings. *Arch Intern Med* 1989;149:2597
41. Dixon AN, Jones R. Thyrotoxic periodic paralysis in a white woman. *Postgrad Med J* 2002;78:687
42. Ahlawat SK, Scachdev A. Hypokalaemic paralysis. *Postgrad Med J* 1999;75:193
43. Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 1999;159:601
44. Conway MJ, Seibel JA, Eaton RP. Thyrotoxicosis and periodic paralysis: improvement with beta blockade. *Ann Intern Med* 1974;81:332
45. Shayne P, Hart A. Thyrotoxic periodic paralysis terminated with intravenous propranolol. *Ann Emerg Med* 1994;24:736
46. Kirkhahn RH, Gaeta TJ, Melniker L. Thyrotoxic periodic paralysis and intravenous propranolol in the emergency setting. *Emerg Med* 2000;18:199
47. Dias Da Silva Mr, Cerutti JM, Arnaldi LAT, et al. A mutation in the KCME3 potassium channel associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4881

49. Ptacek LJ.Channel surfing. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4679
50. Meunier PJ, Bianchi GGs,Eduoard CM, et al. Bony manifestations of thyrotoxicosis.*Prthop Clin Norht Am* 1972;3:745
51. Michael C. Sheppard, Neil JL. Gittoes.The skeletal system in Thyrotoxicosis. In Werner & Ingbar's. *The thyroid: A Fundamental and Clinical text.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005:629-36
52. Wexler J.A, Shretts J.Thyroid and bone. *J Clin Endocrinol* 2007;36:673-705
53. Freitas FR,Moriscot AS,Jorgetti V,et al. Spared bone mass in rats treated with thyroid hormone receptor TR beta-selective compound GC-1 . *AM J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E1135
54. Miura M, Tanaka K,Komatsu Y,et al. A novel interaction between thyroid hormones and 1,25(OH)(2)D(3)in osteoclast formation.*Biochem Biophys Res commun* 2002;291:987
55. Scheinder MJ,Fiering SN,Pallud SE,et al.Targeted disruption of the type 2 selenodeiodinase gene (DIO2)results in a phenotype of pituitary resistance to T4.*Mo Endocrinol* 2001;15:2137
56. Hernadex A, Fiering S, Martinex E, et al. The gene locus encoding iodothyronine deiodinase type 3(Dio 3) is imprinted in the fetus and express antisense transcripts.*Endocrinology* 2002;143:4483
57. Vestergaard P, Mosekilde L.Hyperthyroidism,bone mineral, and fracture risk-a meta analysis.*Thyroid* 2003;13:585
58. Wejda B, Hintze G,Katschinski B,et al. Hip fractures and the thyroid:a case-control study.*J Intern Med* 1995;237:241
59. Vestergaard P, Mosekilde L.Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism:a nationwide follow up study in 16,249 patients.*Thyroid* 2002;12:411
60. Vestergaard P, Rejnmark L,Mosekilde L.Influence of hyper-and hypothyroidism,and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk.*Calcif Tissue Int* 2005;77:139
61. Faber J,Galloe AM.Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment:a meta analysis.*Eur J Endocrinol* 1994;130:350
62. Uzzan B,Campos J,Cucherat M, et al.Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a met analysis.*J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4278
63. Leese FP,Jung RT,Guthric C,et al. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH .*Clin Endocrinol(Oxf)*1992;37:500.
64. Bauer DC,Nevitt MC,Etinger B,et al. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study.*J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2931
65. Bauer DC,Etinger B,Nevitt MC, et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid stimulating hormone.*Ann Intern Med* 2001;134:561
66. Ongphiphadhanakul B, Jenis LG,Braverman LE, et al. Etidronate inhibits the thyroid hormone iduced bone loss in rats assessed by bone mineral density and messenger ribonucleic acid markers of osteoblast and osteoclast function.*Endocrinology* 1993;133:2502
67. Rosen HN,Sullivan EK, Middlebrooks VL,et al.parenteral pamidronate prevents thyroid hormone induced bone loss in rats.*J Bone Miner Res* 1993;8:1255
68. Yamamoto M,Markatos A,Seedor JG,et al. The effects of the aminobisphosphonate alendronate on thyroid hormone induced osteopenia in rats.*Calcif Tissue Int* 1993;53:278
69. Rosen HN,Middlebrooks VL,Sullivan EK,et al,Subregion analysis of the rat femur: a sensitive indicator of changes in bone density following treatment with thyroid hormone or bisphosphonates.*Calcif Tissue Int* 1994;55:173
70. Jonathan Waltuck.Musculoskeletal manifestations of thyroid disease.*Bulletin of the rheumatic diseases*2000;49:11
71. Igwe R, Kleerekoper M.Bone and joint abnormalities in thyroid diseases.In *Rheumatology* 3rd . Klippel JH , Dieppe PA. eds.Mosby;2003:1973-5
72. Gardner DF. The Neuromuscular system and brain in hypothyroidism. In Werner & Ingbar's .*The thyroid :A Fundamental and clinical text.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins;2005:836-41
73. Burnett JR,Crooke MJ,Delahunt JW,et al.Serum enzymes in hypothyroidism .*NC Med* 1994;107:355
74. Graig FA,Smith JC.Serum creatine phosphokinase activity in altered thyroid states.*J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:723
75. Fleisher GA,Mc Conahey WM,Pankow M.Seumcreatin kinase,lactic dehydrogenase,and glutamic-oxaloacetic transaminase in thyroid diseases and pregnancy.*Mayo Clin Proc* 1965;40:300
76. Giampietto O,Clerico A,Buzzigoli G,et al.Detection of hypothyroid Myopathy by measurements of various serum muscle markers-myoglobin,creatine kinase,lactic dehydrogenase and their isoenzymes.*Horm Res* 1984;52:27

77. Khaleeli AA, Gohil K, Mcphail G, et al. Muscle morphology and metabolism in hypothyroid Myopathy. *J clin Pathol* 1983;36:519
78. Ono S, Inouye K, Mannen T. Myopathology of hypothyroid Myopathy. *J Neurol Sci* 1987;77:237
79. Mastaglia FL, Ojeda VJ, Sarnat HB, et al. Myopathies associated with hypothyroidism: a review based upon 13 cases. *Aust N Z J Med* 1988;18:799
80. Laycock MA, Pascuzzi RM. The neuromuscular effects of hypothyroidism. *Semin Neurol* 1991;11:288
81. Riggs JE. Acute exertional rhabdomyolysis in hypothyroidism the result of a reversible defect I glycogenolysis. *Mili Med* 1990;155:171
82. Clouate Y, Lebland M, Quimet D, et al. Fenofibrate induced rhabdomyolysis in two dialysis patients with hypothyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1047
83. Barahona MJ, Mauri a, Sucunza N, et al. Hypothyroidism as a cause of rhabdomyolysis. *Endocr J* 2002;49:621
84. Kisakol G, Tunc R, Kaya A. Rhabdomyolysis in as patient with hypothyroidism. *Endocr J* 2003;50:221
85. Nelse SR, Phillips AO, Hendry BM. Hypothyroidism and rhabdomyolysis in a marathon runner. *Nephrol dial Transplant* 1993;8:375
86. Mc Daniel HG, Pittman CS, Oh SJ, et al. Carbohydrate metabolism in hypothyroid Myopathy. *Metabolism* 1977;26:867
87. Taylor DJ, Rajagopalan B, Radda GK. Cellular energetics in hypothyroid muscle. *Eur J Clin Invest* 1992;22:358
88. Argov Z, Renshaw PF, Boden B, et al. Effects of thyroid hormones on skeletal muscle bioenergetics; in vivo phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy study of humans and rats. *Clin Invest* 1988;81:1695
89. Crevasse LE, Logud RV. Peripheral neuropathy in myxedema. *Ann Intern Med* 1959;50:1433
90. Rao SN, Katiyar BC, Nair KRP, et al. Neuromuscular studies in hypothyroidism. *Acta Neurol Scand* 1980;61:167
91. Modi F. Cores in hypothyroid Myopathy: a clinical, histological, and immunofluorescence study. *J Neurol Sci* 2000;175:28
92. Lauren R. Neurologic manifestations of thyroid disease. *Endocrinologist* 1996;6:467
93. Nickel SN, Frame B, Bebin J, et al. Myxedema neuropathy and Myopathy : a clinical and pathologic study. *Neurology* 1961;11:125
94. Purnell DC, Daly D, Lipscomb PR. Carpal tunnel syndrome associated with myxedema. *Arch Intern Med* 1961;108:751
95. Neil J.L. gitoes, Michael C. Sheppard. The skeletal system in hypothyroidism. A fundamental and clinical text. Lewis E. Braverman, Robert. D. Ninth Editor
96. Edeiken J, Hodes PJ. Skeletal maturation. In: Robbins LL, ed. Roentgen diagnosis of diseases of bone. Baltimore: Williams & Wilkins, 1973:8
97. Wilkins LW. Hormonal influences on skeletal growth. *Ann New York Acad Sci* 1955;60:763
98. Robert M. McLean, David N. Podell. Bone and Joint manifestations of hypothyroidism. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Vol 24, No 4 (February), 1995:282-90
99. Gerster JC, Valceschini P. Destructive arthropathy of fingers in primary hypothyroidism. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;24:282-90
100. Shiroky JB. Destructive arthropathy of primary hypothyroidism. *J Rheumatol* 1993;20:1629-30
101. Komatireddy GM, Ellman MH & Brown NL. Lack of association between hypothyroidism and Chondrocalcinosis. *Journal of Rheumatology* 1989;16:807-8
102. Job-Deslandres C, Menkes CJ. Guinot M & Luton JP. Does hypothyroidism increase the prevalence of Chondrocalcinosis. *British Journal of Rheumatology* 1993;32:197-8
103. Jones AC, Chick AJ, Arie EA et al. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1992;22:188-202
104. Erickson AR, Enzenauer RJ, Nordsstrom DM & Merenich JA. The prevalence of hypothyroidism in gout. *American Journal of Medicine* 1994;97:231-4
105. Valerie Aloush, Irina L, Dan Caspi, Ori Elkayam. PTU-Induced autoimmune syndromes: two distinct clinical presentations with Different course and management. *Semin Arthritis* 2006;36:4-9
106. Cavaliere RR. The effects of non-thyroid disease and drugs on thyroid function test. *Med Clin North Am* 1996;75:27-39
107. Austen KF, Rubini ME, Maroney WH et al. Salicylates and thyroid function. *J Clin Invest* 1958;37:1137-43

Relapsing Polychondritis (RP)

สุรัชย์ นิธิเกตุกุล*

Relapsing polychondritis (RP) เป็นโรคที่มีอาการอักเสบของหลายระบบของร่างกายที่หาพบได้ยาก และยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดที่แท้จริง โรคนี้มีการบรรยายไว้เป็นครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1923 โดย Jaksch-Wartenhorst¹ ซึ่งได้ตั้งชื่อว่า “polychondropathy” เขาได้บรรยายถึงผู้ป่วยชาย อายุ 32 ปี ซึ่งมีอาการไขข้ออักเสบหลายข้อแบบไม่สมมาตร (asymmetric polyarthritis) ปวดบวม และผิดรูปของหูและจมูก และยังมี การตีบของช่องหูชั้นนอก (external auditory canals) ซึ่งทำให้ การได้ยินของผู้ป่วยลดลง เมื่อทำการตัดชิ้นเนื้อที่ nasal cartilage ก็พบว่า มีลักษณะการหายไป ของ cartilage matrix และมี hyperplastic mucous membrane ในปี ค.ศ. 1960 Pearson และ คณะ² ได้รวบรวมอาการของผู้ป่วย RP ทั้งหมด 12 คน พบว่าผู้ป่วยอาจมีอาการอักเสบของใบหู (auricles), nasal system, peripheral joints และกล่องเสียง (larynx) ที่ไม่จำเป็นต้องเกิดพร้อม ๆ กัน และในบางครั้งยังอาจมีอาการอักเสบของ หูชั้นกลาง (middle ears) และหูชั้นใน (inner ears) ตา costal cartilages กระดูกสันหลัง (spine) หลอดลมใหญ่ (trachea), bronchi และ ฝาปิดกล่องเสียง (epiglottis) และเขายังพบด้วยว่าภายหลังมีการอักเสบสัก 2-3 ครั้ง เนื้อกระดูกอ่อน (cartilage) ก็ อาจถูกแทนที่โดย fibrous connective tissue ดังนั้น Pearson และคณะ จึงได้ตั้งชื่อกลุ่มโรคนี้ว่า “Relapsing polychondritis” ซึ่งเป็นชื่อที่ยังใช้จนถึงปัจจุบัน

ในปัจจุบันเชื่อว่า RP น่าจะมีสาเหตุมาจากภาวะแพ้ภูมิตัวเอง (autoimmune origin) โดย โรคนี้จะมีผลต่อโครงสร้างที่เป็นกระดูกอ่อน (cartilaginous structures) เป็นสำคัญ เช่น ที่จมูก หู ข้อ และระบบทางเดินหายใจ และโรคนี้ยังสามารถมีผลต่อโครงสร้างที่มีส่วนประกอบของ proteoglycan ปริมาณมาก (proteoglycan-rich structures) ได้ด้วย เช่น ตา หัวใจ หลอดเลือด และหู ชั้นใน

โรคนี้สามารถพบได้บ่อยในช่วงอายุ 40-60 ปี โดยอายุเฉลี่ยจะอยู่ประมาณ 47 ปี (อยู่ในช่วง 2-73 ปี)³⁻⁵ โรคนี้สามารถพบได้ทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย โดยในการศึกษาผู้ป่วยโรค RP ทั้ง 66 คน ของ Trentham และ Le พบอัตราส่วนผู้หญิงต่อผู้ชาย เท่ากับ 3 ต่อ 1⁴ แต่ในการศึกษาอื่น ส่วนใหญ่พบในผู้หญิงพอๆ กับผู้ชาย โรคนี้สามารถพบได้ในทุกเชื้อชาติ แต่จะพบรายงานในคนผิวขาวได้บ่อยกว่า ยังไม่มีหลักฐานการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์

*พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

พยาธิกำเนิดของโรค (aetiopathogenesis)

ถึงแม้ว่าโรคนี้เราจะยังไม่ทราบสาเหตุและการก่อโรค แต่ก็มีหลักฐานหลายอย่างที่สนับสนุนว่าโรคนี้น่าจะเกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immunologically mediated mechanism)

- พบความสัมพันธ์กับโรค autoimmune อื่นได้ง่าย
- พบ CD4+ T lymphocytes, plasma cells, immunoglobulin และ complement ได้
- ตรวจข้อขึ้นเนื้อจากรอยโรค พบ autoantibodies ต่อ type II, IX และ XI collagens และ cartilage protein อื่น ๆ รวมทั้ง matrilin-I และ cartilage oligomeric protein (COMP)
- ตรวจข้อขึ้นเนื้อจากรอยโรค พบ cellular immune response ต่อส่วนประกอบของ cartilage
- พบว่ามีความสัมพันธ์กับ HLA class II DR4
- ในสัตว์ทดลองที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมหรือได้รับการกระตุ้นด้วย Antigens สามารถเกิดอาการของโรค polychondritis คล้ายกับที่พบในคน

มากกว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วย RP จะพบมีความสัมพันธ์กับโรคอื่น ๆ ทั้ง autoimmune, rheumatologic, hematologic และอื่น ๆ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. Conditions associated with relapsing polychondritis

Autoimmune rheumatic diseases	Hematological disorders
Rheumatoid arthritis	Myelodysplastic syndrome
Juvenile idiopathic arthritis	Hodgkin's disease
Systemic lupus erythematosus	MALT-lymphoma
Progressive systemic sclerosis	Non-Hodgkin's lymphoma
Sjogren's syndrome	Acute lymphoblastic leukemia
Mixed connective tissue disease	Pernicious anemia
Vasculitides	Endocrine diseases
Leucocytoclastic	Diabetes mellitus type I
Wegener's granulomatosis	Hashimoto thyroiditis
Polyarteritis nodosa	Graves disease
Microscopic polyangiitis	Hypothyroidism
Churg-Strauss syndrome	Gastrointestinal diseases
Behcet's disease and MAGIC syndrome	Crohn's disease
Mixed cryoglobulinemia	Ulcerative colitis
Seronegative arthropathies	Primary biliary cirrhosis
Ankylosing spondylitis	Retroperitoneal fibrosis
Psoriatic arthritis	Other conditions
Reiter's syndrome	Myasthenia gravis
Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema	Pyoderma gangrenosum
	Psoriasis vulgaris
	Chondrosarcoma

ในขณะที่การมีการอักเสบเป็น ๆ หาย ๆ หรือเป็นเรื้อรังทำให้เกิดการทำลายของกระดูกอ่อนนอกข้อ (extra-articular cartilage) เช่นที่หู หรือจมูก แต่ที่น่าสนใจคือข้ออักเสบบริเวณ diarthrodial joints กลับไม่พบการกัดกร่อนของกระดูกอ่อนภายในข้อ ดังนั้นส่วนประกอบของกระดูกอ่อนที่อยู่นอกข้อน่าจะเป็น autoantigens ที่เป็นเป้าหมายที่สำคัญในโรค RP ได้แก่ matrilin-I ซึ่งเป็น non-collagenous I 48 kDa protein ที่พบใน Tracheal cartilage และบางส่วนใน nasal และ auricular cartilage แต่ไม่พบใน articular cartilage⁹ จากการตรวจ serum ของผู้ป่วย RP 97 รายพบว่า 13 ราย มีการเพิ่มขึ้นของ antibodies ต่อ matrilin-I และการพบ Antibodies ก็พบว่ามีความสัมพันธ์กับอาการทางระบบหายใจ (จากการมีรอยโรคที่ tracheolaryngeal cartilage ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการได้ตั้งแต่ พุดเสียงเปลี่ยน เจ็บบริเวณกระดูกอ่อนที่มีรอยโรค ไปจนถึงหายใจลำบาก) ถึงร้อยละ 69 ของจำนวนผู้ป่วย¹⁰ โดยความผิดปกตินี้จะเกิดจาก cell-mediated immune response โดยพบว่ามี cellular immune response ต่อ matrilin-I ในผู้ป่วย RP ที่มีอาการทางระบบหายใจด้วย¹¹

นอกจากนั้นยังมีการค้นพบ abnormal cellular response ต่อ cartilage proteoglycan และ imbalance ของ T-lymphocyte subsets¹², การพบการต่อต้าน type II collagen โดย T-cells ในผู้ป่วย RP¹³ และยังมีรายงานการตอบสนองของ T-cells ต่อ type IX and XI collagen ในผู้ป่วย RP และผู้ป่วยที่มี severe tracheomalacia¹⁴

จากการศึกษาพบว่า HLA class I genes ไม่มีความสัมพันธ์กับโรค RP¹⁵ แต่ HLA class II molecules ดูเหมือนจะมีความสัมพันธ์กับโรค RP เนื่องจากพบ DR4 antigen ได้มากขึ้นในผู้ป่วย RP (ประมาณ 2 เท่า) เมื่อเทียบกับคนปกติทั่วไป¹⁶

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีการสร้างสัตว์ทดลองที่มีลักษณะอาการคล้ายโรค RP และจากสัตว์จำลองเหล่านี้ก็พบว่า การมี genetic susceptibility (แนวโน้มที่ gene จะนำไปสู่การเกิดโรคได้ง่าย) และ/หรือ Antigen ที่เป็นสาเหตุ ซึ่งส่วนใหญ่ที่พบคือ type II collagen หรือ matrilin-I สามารถชักนำให้เกิด polychondritis ในสัตว์ทดลองที่มีอาการคล้ายกับที่เกิดในคน

ลักษณะอาการแสดง

ลักษณะอาการแสดงที่สำคัญของโรค RP ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยลักษณะอาการแสดงทางคลินิกเป็นกุญแจสำคัญของการวินิจฉัยโรคนี้

อาการแสดงทางหู คอ จมูก (otorhinolaryngeal manifestation)

ลักษณะอาการเฉพาะของโรค RP คืออาการไขว่หูอักเสบแบบเฉียบพลัน (acute auricular chondritis) ซึ่งอาจเป็นข้างเดียวหรือ 2 ข้างก็ได้ ซึ่งพบเป็นอาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ได้บ่อยที่สุด พบได้ถึงร้อยละ 26-91 ของผู้ป่วย และพบได้บ่อยถึงร้อยละ 85-89 ของผู้ป่วยเมื่อติดตามอาการของผู้ป่วยต่อไป^{3-5,24-27} ผู้ป่วยจะมีอาการปวดที่ใบหูส่วนที่เป็นกระดูกอ่อนขึ้นมาอย่างเฉียบพลัน ร่วมกับมีอาการบวม ร้อน และแดงหรือม่วง ๆ (redness or violaceous discoloration) ของใบหู โดยที่ส่วนติ่งหูจะปกติ (sparing the lobule) ในการวินิจฉัยแยกโรคจากการอักเสบติดเชื้อของใบหู

ลักษณะที่พบว่าส่วนติ่งหู (ear lobe) เป็นปกติ ช่วยทำให้คิดถึงโรค RP มากกว่า การอักเสบในช่วงแรก ๆ ของโรคจะกินเวลาเป็นวัน ๆ หรืออาจเป็นสัปดาห์ แล้วอาการก็หายไป โดยอาจจะได้รับการรักษาหรืออาจไม่ได้รับการรักษาก็ได้ เมื่อมีอาการอักเสบของใบหูเป็นซ้ำ ๆ จะทำให้ใบหูสูญเสียความแข็งแรง เนื่องจากการทำลาย auricular cartilage ทำให้ใบหูมีลักษณะอ่อนปวกเปียก และห้อยยาน (flabby and droopy ear) และอาจเกิดความผิดปกติแบบดอกกะหล่ำ (cauliflower-like ears)²⁷⁻²⁸ เราอาจพบลักษณะของ calcification ที่ pinna ได้จากภาพถ่ายเอ็กซเรย์

ตารางที่ 2. Clinical feature of patients with relapsing polychondritis in four large series and a small case series

	Michet et al, 1986 ⁴	Trentham et al, 1998 ⁵	Zeuner et al, 1997 ²⁹	Mc Adam et al, 1976 ²⁹	Kong et al, 2003 ¹⁰⁴
<i>Demographic characteristics</i>					
Number of patients followed up	112	66	62	159	12
Mean age at diagnosis (year)	51	46	47	44	34
(range)	(13-84)	(16-68)	(17-86)	(NR)	(3-65)
Female : male ratio	55 : 57	49 : 17	13 : 18	76 : 83	3 : 1
Mean duration of follow-up (years)	6	8	NR	NR	8
<i>Clinical features (%)</i>					
Auricular chondritis	85	95	94	89	83
Vestibular dysfunction	13	53	23	NR	42
Reduced hearing	30	42	19	46	17
Arthritis	52	85	53	81	75
Nasal chondritis	54	48	57	72	33
Saddle nose	29	20	23	NR	17
Eye involvement	51	57	50	65	67
Laryngotracheal involvement	48	67	30	56	50
Cardiovascular involvement	6	8	23	9	8
Skin involvement	28	83	24	17	0
Nervous system involvement	NR	NR	10	NR	0
Kidney disease	NR	NR	6	NR	0
<i>Complications (%)</i>					
Death	NR	3	3	6	0
Tracheostomy	NR	5	5	6	42
Tracheal collapse	NR	NR	NR	14	42

NR = not reported

เมื่อมีอาการบวมอักเสบของรูหูส่วนนอก (external auditory canal) ทำให้รูหูส่วนนอกแคบลงหรืออาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการของ serous otitis media หรือ Eustachian tube obstruction ก็สามารถทำให้เกิดอาการหูหนวกแบบ conductive deafness ได้ซึ่งมักเป็นชั่วคราว ในช่วงที่มีการ

อักเสบ แต่ถ้การอักเสบเกิดที่หูชั้นกลาง และส่วนโครงสร้างที่เกี่ยวข้องกับ audiovestibular function หรือผู้ป่วยเกิดภาวะหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ของ internal auditory artery หรือ cochlear หรือ vestibular branch อาจทำให้เกิดอาการหูหนวกถาวรแบบ neurosensory hearing loss ซึ่งอาจเกิดแบบเฉียบพลันหรือค่อยเป็นค่อยไปก็ได้ พบได้ถึงร้อยละ 40 ของผู้ป่วย ในกลุ่มนี้จะเกิดอาการของ vestibular dysfunction ร่วมด้วยได้ (acute vestibular symptoms) ซึ่งได้แก่วิงเวียน เดินเซ คลื่นไส้ และอาเจียน ซึ่งจะหายได้ในเวลาต่อมา

ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีอาการกระดูกอ่อนอักเสบของจมูก (nasal chondritis)³⁻⁵ เริ่มแรกผู้ป่วยจะรู้สึกมีการอุดตันที่จมูกและบริเวณรอบ ๆ แล้วต่อมาก็จะปวดทั้งจมูกตามมา ในบางครั้งอาจมีน้ำมูกหรือเลือดกำเดาไหล ถ้าผู้ป่วยมีอาการอักเสบของจมูกบ่อย ๆ จะทำให้เกิดการทำลายกระดูกอ่อนแล้วเกิดความผิดรูปแบบอานม้า (saddle-nose deformity) และปลายจมูกแบนได้ (flat nasal tip) ซึ่ง Zeuner และคณะ²⁹ พบว่าพบความผิดรูปแบบนี้ได้ในผู้หญิง (ร้อยละ 71.8) ใ้บ่อยกว่าผู้ชาย (ร้อยละ 28.6) และพบในผู้ป่วยอายุน้อย (น้อยกว่า 50 ปี) ใ้บ่อยกว่าในผู้สูงอายุ

อาการแสดงทางระบบทางเดินหายใจ (respiratory manifestations)

อาการแสดงทางระบบทางเดินหายใจ เป็นอาการที่พบใ้บ่อยในโรคนี้ และเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิต เนื่องจากประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะมีอาการที่รุนแรงที่ glottis หรือ tracheobronchial tree^{3-5,30-31} แล้วทำให้เกิดการอุดตันของกล่องเสียง (larynx), หลอดลมใหญ่ (trachea) หรือ bronchus และใ้เสียชีวิตได้

อาการของระบบทางเดินหายใจ พบเป็นอาการที่แสดงเริ่มแรกของโรคใ้ถึงร้อยละ 13³² ถึงร้อยละ 26⁴ ของผู้ป่วย และเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปจะพบใ้ถึงร้อยละ 50³ ผู้ป่วยจะมีอาการเสียงแหบ ไอเรื้อรัง สะอึก (choking spells) มีเสียง wheezing หรืออาจมีอาการเหนื่อยเวลาออกกำลังกายเมื่อตรวจร่างกายอาจจะพบอาการกดเจ็บที่กระดูกอ่อนของหลอดลมใหญ่ (tracheal cartilage) ทางด้านหน้าและที่ thyroid cartilage อาการการอักเสบของ tracheobronchial tree ทำให้เกิดการอุดตันของหลอดลมซึ่งอาจเป็นเฉพาะที่หรือทั่วๆหลอดลมก็ได้ โดยความรุนแรงอาจมีใ้แตกต่างกัน ซึ่งสามารถนำไปสู่ภาวะหายใจลำบาก และที่สำคัญอาจเกิดในช่วงที่ก้ำกั้วงยาสลบ (during anaesthesia) ซึ่งในภาวะนี้อาจจำเป็นต้องรักษาด้วยการทำ tracheostomy รายงานอัตราการตายเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนระบบหายใจในโรคนี้พบใ้ถึงร้อยละ 10-50^{3-5,30-32}

ในภาวะ subglottic stricture และ tracheal stricture ผู้ป่วยจะมีอาการของระบบหายใจอยู่ตลอดเวลา แต่ในผู้ป่วย RP ที่มีการอักเสบของระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง (lower airways) ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการแสดงทางคลินิก แต่มาตรวจพบในช่วงตรวจ spirometry, bronchoscopy หรือช่วงที่มีการส่งตรวจทางเอ็กซเรย์ (radiographical evaluation) อาการแสดงทางระบบทางเดินหายใจของโรค RP อาจเป็นจำกัดเฉพาะที่บางส่วนของระบบทางเดินหายใจ³ เช่นตำแหน่ง upper extrathoracic airway, intrathoracic airway หรือ จำกัดอยู่เฉพาะหลอดลมเล็ก ๆ (small airway) และเนื้อปอด (parenchymal disease) โดยที่ใ้มีความผิดปกติของ tracheobronchial tree หรือโรคเป็นอยู่เฉพาะที่ major bronchi³³ ก็เคยมีรายงานมาแล้ว แต่ก็อาจทำให้เกิดการอักเสบกับหลอดลมทุกขนาดพร้อมกันใ้³

พยาธิสรีรวิทยาของโรค RP ที่ระบบทางเดินหายใจ (pathophysiology of airway involvement in RP)

ระบบทางเดินหายใจที่ผิดปกติในโรคนี้อาจเป็นผลจากการตีบแคบ (collapse) ของท่อลมหลัก (major airway) จาก

1. การทำลายกระดูกอ่อน (cartilaginous ring) หรือ
2. การตีบแคบที่เป็นผลจากการอักเสบแล้วมีการบวมของผนังหลอดลม หรือตีบแคบจากการมีแผลเป็นที่เกิดจากพังผืด (cicatricial fibrosis)^{34,35}

การติดเชื้ของระบบทางเดินหายใจนี้พบได้บ่อย ซึ่งเป็นผลมาจากการระบาย respiratory secretion ที่แยงจากการที่ mucociliary ทำงานผิดปกติเนื่องจากการอักเสบ การไอที่ไม่มีประสิทธิภาพ หรือการที่มี airway collapse³⁶ การตีบแคบของ Trachea อาจเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันและอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เสียชีวิตอย่างรวดเร็วได้³⁷ ซึ่งการตีบแคบของ Trachea อาจถูกกระตุ้นได้จากการทำ bronchoscopy หรือการใส่ท่อช่วยหายใจ (intubation)³ หรือแม้กระทั่งการทำ Tracheostomy³⁸

การตรวจทางรังสีวิทยาของระบบทางเดินหายใจ

Conventional radiography และ Tomography จะช่วยในการประเมินดูระบบทางเดินหายใจ โดยอาจพบลักษณะการตีบแคบของ trachea หรือโรคแทรกซ้อนของการอุดตันหรือตีบแคบของหลอดลมได้ การตรวจ computed tomography จะช่วยแสดงให้เห็นถึงรอยโรคที่ laryngotracheal tract^{34,39} ได้ การตรวจโดย thin-section computed tomography สามารถแสดงให้เห็นรอยโรคว่าสามารถลามไปถึง lobar และ segmental bronchi ได้³⁹

Bronchographic studies สามารถช่วยบ่งบอกถึงการตีบแคบของหลอดลมได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น⁴⁰ ในผู้ป่วยที่มี stridor จากการตีบแคบอย่างมากของหลอดลม การใส่ contrast material ลงใน larynx และ trachea อาจทำให้ขนาดของท่อลมที่ตีบแคบอยู่แล้วตีบแคบลงกว่าเดิม⁴¹ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยมากขึ้นได้ในขณะตรวจ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใส่ contrast material ในการตรวจ dynamic computed tomographic scanning ของ upper airway

กลไกของหลอดลม (airway mechanics)

ความรุนแรงของโรค RP เนื่องจากการอักเสบเรื้อรังของทางเดินหายใจ นอกจากจะขึ้นกับว่ามี การอุดตันที่ตำแหน่งใดของระบบยังขึ้นกับว่ารอยโรคนั้นเป็นแบบคงที่ (fixed) หรือแบบมีการเปลี่ยนแปลงตามการหายใจ (dynamic) ตำแหน่งของรอยโรคจะมีความสำคัญมากในการอุดตันแบบมีการเปลี่ยนแปลงตามการหายใจ (dynamic obstruction) เนื่องจากรอยโรคที่ในทรวงอก (intrathoracic) จะแสดงอาการที่แตกต่างจากรอยโรคนอกทรวงอก (extrathoracic lesions)⁴²

ในช่วงหายใจเข้า ความดันในท่อลมที่นอกทรวงอกจะต่ำกว่าบรรยากาศในขณะที่ความดันที่นอกท่อลมเท่ากับบรรยากาศซึ่งปัจจัยนี้จะทำให้เกิดการตีบแคบของท่อลมที่อยู่นอกทรวงอก (extrathoracic lesion) เพราะฉะนั้น dynamic lesion ในหลอดลมอกนอกทรวงอกจะมีการเสียหายที่มากที่สุดในช่วงหายใจเข้า⁴²

ในช่วงหายใจออก ความดันในหลอดลมจะเป็นบวก เมื่อเทียบกับนอกหลอดลม ทำให้ท่อลมนอกทรวงอก (extrathoracic airway) ขยายขึ้น บดบังอาการจากรอยโรคที่มีอยู่ได้

ในทางตรงข้าม เมื่อ dynamic obstruction เกิดที่ท่อลมในทรวงอก (intrathoracic lesion) อาการจะชัดเจนที่สุดในช่วงหายใจออก เนื่องจากในช่วงหายใจออก ความดันนอกหลอดลมจะเป็นบวก เมื่อเทียบกับความดันในหลอดลมในระบบท่อลมในทรวงอก (intrathoracic airway) จึงมีแนวโน้มจะกดเบียดทำให้หลอดลมที่อยู่ภายในทรวงอกตีบแคบลง⁴² ซึ่งผลตรงนี้จะเพิ่มมากขึ้นอีกถ้าผู้ป่วยมีอาการไอ เนื่องจากจะเกิดความแตกต่างของความดันมากขึ้นภายหลังการเปิดของ glottis⁴⁰ การตรวจการทำงานของปอด (pulmonary function test) จึงเป็นเครื่องมือที่สำคัญมากในการวินิจฉัยโรคและการติดตาม อาการแสดงทางระบบทางเดินหายใจของโรค RP โดยลักษณะเฉพาะของโรคจากการตรวจด้วย spirometry จะพบเป็น non-reversible obstructive ventilatory impairment with reductions in expiratory flow rates and maximal voluntary ventilation

อย่างไรก็ตามการตรวจ conventional spirometric tests ไม่สามารถแยกชนิดลักษณะต่างๆ ของการอุดตันท่อลมว่าเป็น intrathoracic หรือ extrathoracic lesion การใช้ flow-volume curves มีประโยชน์มากในกรณีนี้^{43, 44} โดย Fixed obstruction จะพบการลดลงของทั้ง inspiratory และ expiratory flow³⁶ Dynamic obstruction ที่ extrathoracic airway จะมีผลมากที่สุดในช่วงหายใจเข้า ในขณะที่ Dynamic obstruction ที่ intrathoracic airway จะมีผลมากที่สุดในช่วงหายใจออก การวิเคราะห์ flow-volume curves และการดู ratio ของ maximal expiratory ต่อ maximal inspiratory flow ที่ midvital capacities จะช่วยประมาณค่าความผิดปกติออกมาเป็นปริมาณได้ นอกจากนี้การประเมินความรุนแรงของตัวโรค RP ที่เกิดที่ระบบหลอดลมนี้ยังสามารถทำได้โดยการวัด airway resistance โดยตรง โดยการตรวจ body plethysmography^{36,45} ในโรค RP นี้ Diffuse capacity of lung จะปกติ

การตรวจ Fiberoptic bronchoscopy จะช่วยให้เห็นบริเวณของหลอดลมที่มีอาการของโรคได้โดยตรง ซึ่งจะช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคนี้ และยังสามารถใช้ติดตามอาการของโรคได้ด้วย จาก Bronchoscopy เราสามารถพบลักษณะการอักเสบที่รุนแรง⁴⁷ การผิดปกติไป หรือภาวะหลอดลมตีบแคบของ tracheobronchial tree ได้ นอกจากนี้ยังอาจพบลักษณะมีการทำลายของ cartilaginous ring ร่วมกับภาวะตีบแคบของหลอดลมใหญ่ (trachea) ช่วงหายใจออกได้ด้วย การทำ Bronchoscopy ยังทำให้เราสามารถทำการตัดชิ้นเนื้อกระดูกอ่อน (cartilage) เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยและใช้ช่วยแยกสาเหตุของโรคบางอย่างออกไปได้ด้วย การตัดชิ้นเนื้อจำเป็นต้องตัดให้ลึกพอ (deep bronchial biopsies) เพื่อให้ได้ กระดูกอ่อนมาวิเคราะห์ อย่างไรก็ตามการทำ endoscopic exploration ก็มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต^{2,46}

เมื่อตัดชิ้นเนื้อกระดูกอ่อน ณ ตำแหน่งที่มีรอยโรคไปตรวจ จะพบลักษณะการหายไปของ basophilic staining ของ matrix ของกระดูกอ่อน ร่วมกับการแทรกซึมเข้ามาของ polymorphonuclear leucocytes, lymphocytes, monocytes และ plasma cells³ mucosa ของหลอดลมใหญ่ (trachea) ก็มักจะมีอาการบวมและส่วนที่เป็นวงรอบกระดูกอ่อน (cartilaginous rings) มักจะพบ

ลักษณะได้ตั้งแต่มีการอักเสบเพียงเล็กน้อยไปจนถึงมีการที่กระดูกอ่อนถูกทำลายอย่างมาก (total resorption) แล้วแทนที่โดย granulation tissue

อาการแสดงทางกล้ามเนื้อและกระดูก (musculoskeletal manifestation)

อาการข้ออักเสบ (arthritis) ซึ่งอาจเป็นได้ทั้งข้อเล็ก ข้อใหญ่ พบเป็นอาการแสดงนำที่ทำให้ผู้ป่วยต้องมาพบแพทย์พบได้ถึงร้อยละ 33 ของผู้ป่วยและติดตามต่อไปจะพบได้ถึงร้อยละ 50-75⁴⁸ ซึ่งเป็นอาการแสดงของโรค RP ที่พบมากเป็นอันดับ 2 อาการปวดข้อมักเป็น 2-3 ข้อ หรือหลายข้อ (oligoarthritis หรือ polyarthritis) มักเป็นแบบไม่สมมาตร (asymmetric) ลักษณะปวดข้อมักเป็นช่วง ๆ เป็น ๆ หาย ๆ และมีลักษณะการปวดข้อแบบเคลื่อนย้ายตำแหน่งข้อที่ปวด (episodic and migratory) ซึ่งกินเวลาเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือน ๆ ลักษณะสำคัญของข้ออักเสบของโรค RP จะเป็นข้ออักเสบที่ตรวจไม่พบความผิดปกติทางซีโรโลยีของโรคข้ออักเสบ, ไม่มีการผิดรูป และไม่มีข้อสึกกร่อน (seronegative, non-deforming และ non-erosive)⁴⁹ อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วย RP เกิด erosive arthropathy ได้ ซึ่งมักเป็นในกลุ่มที่สัมพันธ์พร้อมกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ตำแหน่งข้ออักเสบที่พบบ่อยที่สุดคือ proximal interphalangeal และ metacarpophalangeal joints ที่พบบ่อยรองลงมาคือ ข้อเข่า ข้อเท้า ข้อมือ ข้อศอก และ metatarsophalangeal joints ส่วนที่ข้อสะโพกและ sacroiliac joint พบได้ไม่บ่อยนัก อย่างไรก็ตามข้อแบบ synovial joint ทุกตำแหน่งอาจมีการอักเสบเกิดขึ้นได้ ซึ่งรวมถึง temporomandibular joints, costochondral junctions, pubic symphysis, sternoclavicular และ sternomanubrial joints บางครั้งผู้ป่วยอาจมีการอักเสบของ costochondral cartilage ซึ่งจะนำไปสู่ความผิดรูปแบบ pectus deformity ได้ อาการของข้ออักเสบอาจจะไม่ไปกันกับอาการแสดงของระบบอื่น ๆ ได้

การวินิจฉัยหรือดูแลผู้ป่วยโรคนี้ บางครั้งอาจยากขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการปวดข้อข้ออักเสบเพียงข้อเดียวก็ได้ ซึ่งมักเป็นที่ข้อเข่า หรือข้อเท้าร่วมกับมี tenosynovitis ร่วมด้วยในบางครั้ง นอกจากนี้โรค RP ยังอาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่มีโรคข้ออักเสบอยู่แล้ว เช่น อาจเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรค SLE หรือ reactive arthritis พบว่าการที่ผู้ป่วยมีอาการข้ออักเสบตามแขนขา มักสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยมีการอักเสบของระบบอื่นทั่วร่างกายด้วย ซึ่งบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

อาการแสดงทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular manifestation)

พบอาการแสดงทางหัวใจและหลอดเลือด ได้ถึงร้อยละ 24-52 และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตเป็นอันดับ 2 รองจากปัญหาทางระบบทางเดินหายใจแล้วติดเชื่อ โรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดนี้ พบเป็นสาเหตุการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 39 เมื่อติดตามผู้ป่วยไปถึง 10 ปี⁴ โดยโรคแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ aortic และ mitral regurgitation, aortic aneurysm และ conduction disturbance โรคแทรกซ้อนเหล่านี้มักพบในช่วงท้ายของการดำเนินโรค

อาการแสดงทางหัวใจ (cardiac involvement)

Valvular heart disease พบได้ร้อยละ 5-10 aortic และ mitral valve สามารถเป็นตำแหน่งที่มีการอักเสบเกิดขึ้นได้ ร่วมกับการปิดของลิ้นหัวใจที่ไม่สนิท (valve incompetence) อันเนื่องมาจากมีภาวะ root dilatation ลิ้นหัวใจอักเสบ (valvulitis) หรือ papillary muscle dysfunction ความผิดปกติของระบบนี้ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ aortic regurgitation ซึ่งอาจพบได้ถึงร้อยละ 10 ของ

ผู้ป่วย⁵¹ การอักเสบของ ascending aorta ที่อักเสบลามไปถึง valve ring มักเป็นสาเหตุให้เกิดโรค ลิ้นหัวใจรั่ว (regurgitation) ดังนั้นการที่มีการรั่วไหลที่ aortic valve มักพบร่วมกับ aortic aneurysm ความผิดปกติของระบบนี้ที่พบได้รองลงมาคือ mitral regurgitation ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 2-4³⁻⁵ Mitral valve regurgitation อาจมีอาการแสดงเป็นแบบ mitral prolapse click murmur ได้⁵² ส่วนภาวะ conduction abnormalities ซึ่งจะทำให้เกิด arrhythmias รวมถึง complete heart block และ supraventricular tachycardia ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจาก cardiac conduction system นั้นอยู่ใกล้กับ aortic root⁵³ การประเมินภาวะ aortic root dilatation จำเป็นต้องอาศัย Echocardiography ช่วย ประเมิน เคยมีรายงานการเกิด Atrioventricular block degree I – III ได้ถึงร้อยละ 5 ของผู้ป่วย⁵⁴ ซึ่งในผู้ป่วยเหล่านี้มักต้องได้รับการรักษาด้วย temporary pacing และ corticosteroid ภาวะ myocarditis, pericarditis และ silent myocardial infarction มีรายงานบ้างแต่หาได้ยากมาก³⁷

อาการแสดงทางหลอดเลือด (vascular involvement)

การอักเสบของหลอดเลือดสามารถเกิดได้โดยไม่ขึ้นกับว่ามี หรือไม่มีอาการแสดงทางหัวใจ ซึ่งการอักเสบของหลอดเลือดนี้พบได้ถึงร้อยละ 16 ของผู้ป่วย^{51, 54} ภาวะ Aneurysms ของ thoracic และ abdominal aorta และ Takayasu-type aortic arch syndrome⁵⁵ พบเป็นภาวะแทรกซ้อน ทางระบบหลอดเลือดได้ค่อนข้างบ่อย โดยมากมักเกิดที่ ascending aorta และอาจเกิดขึ้นได้หลายตำแหน่ง⁵⁴ โรคของเส้นเลือด aorta นี้ สามารถเกิดขึ้นได้ ตั้งแต่ 3 เดือน ถึง 25 ปี ภายหลังจากได้วินิจฉัยโรค RP และผู้ป่วยอาจไม่มีอาการแสดงทางคลินิก

Aneurysm ของเส้นเลือดแดง ยังสามารถเกิดขึ้นได้กับเส้นเลือดแดงขนาดกลาง เช่น iliac, femoral, subclavian, radial, coronary และ cerebral vessels ซึ่งส่วนใหญ่จะไม่มีอาการแสดงอะไร จะมีอาการเมื่อเส้นเลือดเกิดการฉีกขาดเฉียบพลัน (suddenly rupture)²⁸ นอกจากนี้ยังอาจเกิด หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ได้กับเส้นเลือดขนาดเล็ก ทำให้เกิด cutaneous leukocytoclastic vasculitis และเส้นเลือดขนาดใหญ่ ทำให้เกิด Takayasu's arteritis ผู้ป่วยยังอาจเกิด arterial และ venous thromboses ได้จากการมีหลอดเลือดอักเสบหรือพบร่วมกับการมี anti-phospholipid antibody⁵⁶⁻⁵⁸ ซึ่ง thrombosis นี้เกิดได้ประมาณร้อยละ 4 ของผู้ป่วย และมักพบอาการเป็นๆหายๆ ได้ และมีการย้ายตำแหน่งของเส้นเลือดที่เกิดการอักเสบแบบ migratory ได้

อาการแสดงทางตา (ocular manifestation)

ตาเป็นอวัยวะที่มีอาการของโรค RP ได้บ่อย โดยอาจเกิดได้ทั้งการอักเสบแบบเฉียบพลัน หรือเรื้อรัง และอาจมีอาการตั้งแต่เล็กน้อยถึงอาการเป็นมาก และทำให้การมองเห็นภาพแยงลงได้ ประมาณร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยมีอาการแสดงออกทางตา ตั้งแต่เริ่มมีอาการของโรค และเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปจะพบได้ถึงร้อยละ 50^{3-5, 25, 29} ผู้ป่วยที่มีอาการอักเสบของลูกตา มักจะมีอาการแสดงของหลายๆระบบอื่นร่วมด้วย ซึ่งการอักเสบของตาอาจเกิดที่ส่วนใดของตาก็ได้ ซึ่งกลไกน่าจะเกิดจากการมีหลอดเลือดอักเสบ อาการแสดงทางตาที่พบบ่อยที่สุดคือ episcleritis (ทั้งแบบ local หรือ diffuse) และ scleritis ซึ่งอาจมีอาการตั้งแต่เริ่มแรกหรือเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อมาก็ได้

ในบางครั้ง ถ้าเราพบอาการแสดงทางตาพร้อมกับอาการแสดงทางข้อ อาจทำให้วินิจฉัยโรค ผิดเป็น reactive arthritis หรือ spondyloarthropathy ก็ได้

เปลือกตาบวม (periorbital lid edema) (อาจมีอาการโดยไม่ขึ้นกับอาการแสดงที่ลูกตา) อาจเป็น 1 หรือ 2 ข้าง, ในบางครั้งอาจมีอาการเป็นขึ้นมาทันที ทำให้มีอาการคล้าย cellulitis ได้ มีรายงานที่ทำให้เกิด lid retraction หรือหนังตาตก (ptosis) โดยผู้ป่วยรายเหล่านี้มักสัมพันธ์กับการมีหนังตาบวมข้างเดียวด้วย

ผู้ป่วยอาจมีตาโปน (proptosis) (อาจมากได้ถึง 6 มิลลิเมตร) บางรายอาจเป็นทั้ง 2 ข้าง, ลูกตาอาจมีอาการคั่งเลือด (congested) เจ็บเล็กน้อยร่วมกับมีเยื่อตาบวม (conjunctival chemosis) ทำให้ดูคล้ายเป็น pseudotumor ของกระดูกเบ้าตา (orbit) ได้ ซึ่งมักพบร่วมกับการมี extra-ocular muscle paresis และมีรายงานการเกิดการอักเสบของถุงน้ำตา (dacryocystitis) ซึ่งสัมพันธ์กับ nasal collapse

Episclera/Sclera อาการแสดงทางตาที่พบมากที่สุดของโรค RP คือ scleritis และ episcleritis Scleritis อาจเป็นได้ทั้งด้านหน้า (ทั้งแบบ diffuse และ necrotizing) หรือด้านหลัง (posterior) และมักจะพบร่วมกับม่านตาอักเสบ (uveitis) ผู้ป่วยอาจมีการบางลงของสเคลอรา (scleral thinning) ซึ่งจะมีลักษณะคล้าย scleromalacia การอักเสบของ sclera หรือ episclera มักเป็น ๆ หาย ๆ หรือโรคมีการกำเริบเกิดขึ้นได้ พบว่า scleritis และ episcleritis มักจะสัมพันธ์กับการอักเสบที่อื่น ๆ โดยเฉพาะที่จมูกและข้อ episcleritis หรือ scleritis พบได้ร้อยละ 56 ในผู้ป่วยชาย แต่พบในผู้หญิงร้อยละ 29 ($p = 0.004$)

เยื่อตา (conjunctiva) อาจพบเยื่อตาอักเสบแบบไม่จำเพาะ 2 ข้าง (nonspecific bilateral conjunctivitis), มีเลือดออกใต้เยื่อตาแบบไม่จำเพาะ (nonspecific subconjunctival hemorrhage), พบ mild keratoconjunctivitis ในผู้ป่วยหลายคน แต่ถ้าเกิดเป็น severe keratoconjunctivitis มักพบในกรณีผู้ป่วยมีโรค Sjogren's syndrome ร่วมด้วย

กระจกตา (cornea) อาจพบ focal peripheral epithelial หรือ stromal corneal infiltrates มักพบร่วมกับการบวมของกระจกตา หรือการบางลงของขอบนอกของกระจกตา, pannus formation หรือการละลายของกระจกตา (melting)^{32,63-67} การที่มีลักษณะเซลล์แทรกซึมดังกล่าว มักพบร่วมกับ scleritis และเมื่อหายก็จะเหลือรอยแผลเป็น Lace-like superficial opacities⁶⁸

นอกจากนี้ยังอาจพบการมีเซลล์แทรกซึมในกระจกตาและกระจกตาบางลงที่พบร่วมกับ scleritis เรียกว่า sclerokeratitis, บางคนอาจมีลักษณะกระจกตาอักเสบแบบไม่จำเพาะ (nonspecific keratitis) จนมีรายงานการเกิด severe keratitis sicca

ม่านตา อาจพบม่านตาและ ciliary body อักเสบ (iridocyclitis) ได้ถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วยมักพบร่วมกับการอักเสบของ sclera หรือกระจกตา⁶⁹, anterior nongranulomatous uveitis²⁵

จอประสาทตา (retina) ผู้ป่วยอาจมีอาการแต่เฉพาะ exudative and sensory retinal detachment, chorioretinitis และการแทรกซึมของเซลล์ที่เรตินา^{60,70-71} พบว่าผู้ป่วยอาจมีอาการของ retinopathy ได้ถึงร้อยละ 8 ซึ่งประกอบไปด้วยลักษณะมี microaneurysm, พบ flame-shaped hemorrhage, soft exudates และ cotton-wool spots มีรายงานพบการอุดตันของหลอดเลือด

เลือดดำใหญ่ของจอประสาทตา (central retinal vein occlusion) และ branch retinal vein occlusion ซึ่งสัมพันธ์กับ retinal vasculitis

เส้นประสาทตา (optic nerve) มีรายงานพบเส้นประสาทตาอักเสบ (optic neuritis) และภาวะชั่วคราวของจอประสาทตาอย่างเฉียบพลัน เนื่องจากการขาดเลือดไปเลี้ยงชั่วคราวของจอประสาทตา (ischemic optic neuropathy)^{72,73} ในผู้ป่วย RP บางรายอาจพบมีชั่วคราวของจอประสาทตาบวม (papilledema) ของตาข้างเดียวได้ (ซึ่งมักสัมพันธ์กับการมี scleritis) หรืออาจมีชั่วคราวของจอประสาทตาบวม (papilledema) ของตา 2 ข้างร่วมกับ venous congestion โดยที่ไม่มีอาการแสดงอื่น ๆ ของดวงตาร่วมด้วยก็ได้ ซึ่งในรายนี้การให้ systemic corticosteroid พบว่าทำให้ทั้งการบวม (edema) และการคั่งเลือด (congestion) หายได้ ในบางรายก็มีอาการของ visual field defects ซึ่งเข้าได้กับการมี occipital หรือ optic radiation infarction ในกรณีเช่นนี้มักพบมี systemic vasculitis ร่วมด้วย

เลนส์ (lens) ต้อกระจก (cataracts) พบได้บ่อยในโรคนี้ อาจเกิดจากมีการอักเสบเป็นเวลานาน หรือจากการรักษา เช่น ใต้ steroid ส่วนมากพบเป็นต้อกระจกแบบ posterior และ subcapsular

อาการแสดงทางไต (renal manifestation)

อาการแสดงทางไต พบได้ไม่บ่อย ในโรค RP (ร้อยละ 6-22)^{3-5,29,74} สามารถพบอาการทางไตได้ โดยไม่จำเป็นต้องมีโรคอื่น ๆ ร่วม เช่น โรค SLE หรือ systemic vasculitis⁷⁴⁻⁷⁶ ใน Mayo Clinic ที่ได้ศึกษาผู้ป่วย 129 คน ในช่วง 41 ปี พบว่าผู้ป่วย 29 คน (ร้อยละ 22) มีอาการแสดงทางไตร่วมด้วย โดยอาการแสดงที่พบเป็น microscopichaematuria และ proteinuria ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเป็นผู้ป่วยที่สูงอายุมีอาการข้ออักเสบและ extrarenal vasculitis ร่วมด้วย ซึ่งการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ดีพบว่า 10-year survival rate ร้อยละ 30⁷⁴ สาเหตุของการเสียชีวิต มักจะเกิดจากการติดเชื้อและหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) จากการศึกษาผู้ป่วย 11 คน จากทั้งหมด 129 คน ที่ได้รับการทำ renal biopsy ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบบ่อยที่สุด คือ mild mesangial expansion and cell proliferation, รองลงมาคือ focal และ segmental necrotizing glomerulonephritis with crescents อื่นๆ เช่น glomerulosclerosis, Ig A nephropathy และ tubulointerstitial nephritis เมื่อย้อม immuno-fluorescence จะพบลักษณะ faint deposition of C₃, IgG และ IgM immunoglobulin เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจจะพบลักษณะที่ผิดปกติทางไต โดยพบว่าประมาณร้อยละ 26 อาจมีผลปัสสาวะที่ผิดปกติ และร้อยละ 10 อาจมีค่า creatinine ที่สูงขึ้น⁷⁴

อย่างไรก็ตามการที่พบลักษณะที่ผิดปกติทางไต มักจะพบร่วมกับการมีโรคอื่น ๆ ร่วม ที่สำคัญ คือโรค SLE หรือ systemic vasculitis ดังนั้นควรตรวจค้นหาโรคอื่นร่วมด้วย

อาการแสดงทางผิวหนัง (dermatological manifestation)

อาการแสดงทางผิวหนังสามารถพบได้หลากหลายแบบ ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 17-36 ของผู้ป่วย^{3-5,29} และอาจพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยบางกลุ่ม โดยเฉพาะ RP-associated myelodysplasia (ร้อยละ 91)⁷⁷

แผลร้อนในในปาก (oral aphthosis) เป็นอาการแสดงทางผิวหนังที่พบได้บ่อยที่สุด⁷⁷ ซึ่งจะมีลักษณะคล้ายแผลร้อนในทั่วไป บางครั้งอาจพบร่วมกับแผลที่อวัยวะเพศ ซึ่งอาจต้องแยกจาก

โรค Behcet's disease, inflammatory bowel disease หรือ chronic myeloid leukemia ที่ได้รับการรักษาด้วย interferon-alpha⁷⁸ หรือในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการร่วมระหว่าง Behcet's disease และ RP จะมีชื่อเรียกเฉพาะว่า MAGIC syndrome (Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage) ซึ่งรายงานไว้โดย Firestein ในปี ค.ศ. 1985⁷⁹

Nodule บนแขนขา เป็นอาการแสดงทางผิวหนังที่พบได้บ่อย มักมีลักษณะคล้าย erythema nodosum หรืออาจเป็น septal panniculitis, thrombosis, หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis)⁸¹ หรือ deep neutrophil infiltrates สำหรับลักษณะ nodules ที่เข้าได้กับ deep neutrophil infiltrates มักพบร่วมกับ neutrophilic dermatoses อื่นๆ^{25,77,82} เช่น Sweet syndrome (พบร่วมบ่อยสุด), pyoderma gangrenosum และ erythema elevatum diutinum

Palpable purpuric และ urticarial lesions ซึ่งเข้าได้กับลักษณะของ leukocytoclastic vasculitis หรือ necrotizing venulitis อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง skin vasculitis กับการตรวจพบ antineutrophil cytoplasmic antibodies ซึ่งสามารถตรวจพบได้ถึงร้อยละ 24 ของผู้ป่วย RP⁸³ นอกจากนี้ในบางรายอาจพบ thrombosis ของ skin vessels ซึ่งส่วนหนึ่งมักพบร่วมกับการมี myelodysplasia ร่วมด้วย หรือบางรายอาจมี skin ulcerations, livedo reticularis, migratory superficial thrombophlebitis, erythema multiforme

โดยสรุปจะเห็นได้ว่าอาการแสดงทางผิวหนังมีได้หลากหลาย แต่ไม่ได้มีความจำเพาะเจาะจงต่อโรค RP อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางผิวหนังครั้งหนึ่งจะมีอาการ chondritis ร่วมด้วย นอกจากนี้อาจพบอาการแสดงทางผิวหนังเป็น psoriasis, Reiter syndrome, lichen planus, alopecia areata หรือ vitiligo ซึ่งอาจเป็นผลจากความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันร่วมกัน

อาการแสดงทางระบบประสาท (neurological manifestation)

ความผิดปกติทางระบบประสาทถ้าไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ มักจะไม่ค่อยพบในโรค RP อย่างไรก็ตามมีรายงานพบความผิดปกติทางระบบประสาทได้หลายอย่าง ซึ่งอาจเกิดจากมี หลอดเลือดอักเสบของ central หรือ peripheral nervous system เช่น cranial neuropathies, ปวดศีรษะ (headache), encephalopathy, hemiplegia และ ataxia โดยอาการแสดงทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยที่สุดคือ cranial nerve palsies โดยเฉพาะ cranial nerves ที่ 2, 6, 7 และ 8

นอกจากนี้ก็มีรายงานของการเกิด transverse myelitis, mononeuritis multiplex, aseptic meningitis และ temporal artery non-granulomatous vasculitis

อาการแสดงร่วมอื่น ๆ (constitutional symptoms)

ไข้ อาจพบได้ถึงร้อยละ 22 ในช่วงแรกที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการและเมื่อติดตามไปอาจพบได้ถึงร้อยละ 44 มีได้หลายรูปแบบ บางครั้งผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการ fever of unknown origin มักพบอาการไข้ในช่วงที่ตัวโรคกำลังกำเริบ (acute flares) นอกจากนี้ยังพบอาการเหนื่อยล้า, น้ำหนักลด, เบื่ออาหาร หรือปวดกล้ามเนื้อ และอาจพบอาการแสดงของโรคร่วมอื่น ๆ เช่นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus, โรคของต่อมไทรอยด์, pernicious anemia, โรคเบาหวาน, thymoma และ myasthenia gravis

การวินิจฉัยโรค

โดยทั่วไปการวินิจฉัยโรค RP อาศัยอาการแสดงทางคลินิกเป็นหลัก เนื่องจากไม่มีการตรวจอะไรที่จำเพาะเจาะจงต่อโรคนี้ การวินิจฉัยโรคถ้าผู้ป่วยมีอาการแสดงที่ชัดเจน การวินิจฉัยโรคก็ดูเหมือนจะง่าย แต่จริง ๆ แล้ว มีภาวะโรคหลายอย่างที่ให้อาการแสดงได้ใกล้เคียงกับโรค RP ทำให้การวินิจฉัยทำได้ด้วยความยากลำบาก McAdam และคณะ² ได้ตั้ง clinical diagnostic criteria ไว้ (ตารางที่ 3) ซึ่งต้องมีอย่างน้อย 3 ข้อ จึงจะยืนยันการวินิจฉัยโรค RP ได้ ซึ่งต่อมา Michet และคณะ และ Damiani ได้มีการปรับปรุงข้อในการวินิจฉัยโรค (ตารางที่ 4)

การถ่ายภาพเอ็กซเรย์อาจพบลักษณะแคลเซียมไปสะสมที่ใบหู (calcification of the pinna) นอกจากนี้เราอาจพบแคลเซียมไปสะสมที่กระดูกอ่อนของจมูกหรือ หลอดลมใหญ่ (trachea) ในกรณีที่เป็นโรค RP มานาน

ตารางที่ 3. McAdam's criteria for the diagnosis of relapsing polychondritis

The presence of at least 3 of the following clinical features constitutes the diagnosis :

1. Bilateral auricular chondritis
2. Nonerosive inflammatory polyarthritits
3. Nasal chondritis
4. Ocular inflammation : conjunctivitis, keratitis, scleritis/episcleritis, uveitis
5. Respiratory tract chondritis

Cochlear or vestibular dysfunction : neurosensory hearing loss , tinnitus , vertigo

ตารางที่ 4. Diagnostic criteria for relapsing polychondritis

-
1. Recurrent chondritis of both auricles
 2. Non erosive seronegative inflammatory polyarthritits
 3. Nasal chondritis
 4. Inflammation of ocular structures (conjunctivitis, keratitis, scleritis, and/or episcleritis, uveitis)
 5. Chondritis of the respiratory tract involving laryngeal and/or tracheal cartilages
 6. Cochlear and/or vestibular damage causing sensoral neural hearing loss, tinnitus and/or vertigo

To establish the diagnosis of RP, patients must have one of the following :

At least three of the above clinical criteria

One or more of the above clinical criteria in conjunction with cartilage biopsy confirmation

Chondritis at two or more separate anatomic locations with response to steroids and/or dapsone

การถ่ายภาพเอ็กซเรย์ที่ข้อจะไม่พบ bone cyst หรือ erosion ในผู้ป่วย RP อย่างไรก็ตาม เราอาจพบการแคบลงข้อช่องว่างระหว่างข้อได้ อันเนื่องมาจากการสูญหาย เนื่องจากถูกทำลายของ articular cartilage ได้ แบบที่พบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ การทำ biopsy ของไบพูที่มีอาการก็จะสามารถช่วยยืนยันวินิจฉัยภาวะ polychondritis ได้ แต่ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงที่ค่อนข้างจำเพาะต่อโรคนี้ เช่น มีกระดูกอ่อนอักเสบ ที่ไบพู 2 ข้างพร้อม ๆ กัน หรือกระดูกอ่อนอักเสบในหลาย ๆ ตำแหน่ง การทำ biopsy อาจไม่จำเป็นแต่ในขณะเดียวกัน ถ้าพบผู้ป่วยในระยะแรก ๆ ของโรคที่อาการแสดงไม่ชัดเจน หรือผู้ป่วยมีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วยก็อาจจำเป็นต้องทำ biopsy

ผู้ป่วยทุกคนเมื่อวินิจฉัยโรค RP ได้แล้ว จำเป็นต้องมีการประเมิน laryngotracheal disease เพื่อจะดูว่าจะมีแนวโน้มเกิดโรคแทรกซ้อนที่อันตรายที่ระบบทางเดินของลมหรือไม่ โดยการตรวจ radiography, การทำ pulmonary function test เพื่อจะดู inspiratory และ expiratory flow-volume curve ร่วมกับการประเมินทาง x-rays โดยตรวจ high-resolution laryngotracheal computed tomography (CT) scans เป็นสิ่งที่สำคัญและจำเป็นมาก เพื่อจะได้สามารถตรวจดูระบบทางเดินหายใจได้อย่างละเอียด เนื่องจากโรคนี้อาจเกิดทั้ง intra- หรือ extrathoracic airway involvement และ expiratory และ inspiratory obstruction ซึ่งอาจเกิดร่วมกันได้

กรณีผู้ป่วยมีพยาธิสภาพของโรคที่ทางเดินหายใจส่วนล่าง (lower airway) ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการแสดงและตรวจพบได้โดยการทำ Tomography และ Pulmonary function testing อย่างไรก็ตามการมีความผิดปกติในเนื้อปอด(ส่วน alveoli และ interstitium)นั้นพบไม่บ่อย²⁵ การตรวจ Three-dimensional หรือ spiral magnetic resonance imaging ช่วยให้เห็นพยาธิสภาพได้ชัดเจนขึ้น

การทำ Bronchoscopy อาจจะช่วยให้ได้ข้อมูลเพิ่มเติมขึ้น แต่ก็มีความเสี่ยงในการเพิ่มการอักเสบในทางเดินหายใจ ถ้าต้องมีการใส่ท่อช่วยหายใจ ก็อาจทำได้ด้วยความยากลำบาก เนื่องจากผู้ป่วยอาจมี glottis ที่เล็กลงอันเนื่องมาจากการบวมอักเสบหรือมีการทำลายกระดูกอ่อน

การทำ Laryngotracheal biopsy ต้องพิจารณาอย่างระมัดระวังมาก เนื่องจากการทำหัตถการนี้อาจเป็นอันตราย และทำให้เกิด acute respiratory distress ในผู้ป่วยที่มี stenotic หรือ collapsing airways อยู่แล้ว

สิ่งที่พบจากการทำ CT of trachea จะพบ wall thickening จากมีการบวม (oedema) หรือมี granulation tissue, fibrosis และ calcification ของ tracheal wall การตรวจ respiratory cycle โดยการใช้ cine CT จะพบลักษณะ flaccidity of airway with dynamic collapse during breathing ลักษณะของโรค RP ที่พบจากการตรวจชิ้นเนื้อ (histologic examination) ของกระดูกอ่อนที่มีรอยโรคระยะแรกจะพบ loss of basophilic staining ใน cartilage matrix ซึ่งเข้าได้กับการที่ proteoglycans หายไป ต่อๆมาจะพบเซลล์ต่าง ๆ แทรกซึมเข้ามาได้แก่ lymphocyte, plasma cells และ neutrophils ร่วมกับจำนวนของ chondrocytes ลดลง ณ ตำแหน่งที่กระดูกมีการถูกทำลาย ส่วนใหญ่ของ chondrocytes ก็จะไปเปลี่ยนไปมีลักษณะเป็น vacuolated และ pyknotic และในขณะที่มีการเสื่อมสลาย (degeneration) chondrocytes ก็จะถูกกิน (phagocytosed) โดย macrophages

สุดท้ายกระดูกอ่อนก็จะถูกแทนที่โดย fibroblastic granulation tissue⁶ นอกจากนี้ควรจะต้องตรวจการทำงานของไตและปัสสาวะเพื่อจะดูว่ามี glomerulonephritis หรือไม่, การทำ Echocardiography อาจจำเป็นในกรณีที่มีอาการที่สงสัยว่ามีอาการแสดงทางหัวใจหรือเส้นเลือดใหญ่ร่วมด้วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ช่วงที่โรคกำเริบ การตรวจนี้ก็จะพบลักษณะของการมีการอักเสบ แต่ไม่มีลักษณะจำเพาะต่อโรค เช่น ค่า erythrocyte sedimentation rate (ESR) สูงขึ้น, anaemia of chronic disease, leukocytosis, thrombocytosis และ hypergammaglobulinaemia ถ้าพบลักษณะของ macrocytic anaemia ต้องระวังว่ามีภาวะ early myelodysplastic syndrome ร่วมด้วย

โดยทั่ว ๆ ไปถ้าตรวจ anti-nuclear antibodies และ rheumatoid factor มักจะตรวจไม่พบ ยกเว้นกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ connective tissue disease อื่น ๆ ร่วมด้วย ค่า complement มักจะปกติแต่อาจต่ำหรือสูงได้ค่า antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) อาจพบ low titres ได้ในโรค RP แต่ก็ต้องระวังว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) อื่นร่วมด้วย เช่น Wegener's granulomatosis การตรวจชิ้นเนื้อในโรค RP ไม่พบลักษณะของ granulomatous inflammation ซึ่งช่วยแยกโรคจาก Wegener's granulomatosis ได้

จากการศึกษาพบ serum antibodies ต่อ type II collagen ในผู้ป่วย RP ร้อยละ 20-50 เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่สามารถตรวจ antibodies ตัวนี้มีไม่มาก และความจำเพาะต่อโรค RP ก่อนข้างต่ำ จึงไม่ค่อยเกิดประโยชน์มากนักในการนำมาช่วยในการวินิจฉัยโรค แต่ Antibody ชนิดนี้มักพบช่วงมีอาการระยะเฉียบพลัน (acute phase) ของโรค RP และระดับในเลือดดูเหมือนจะไปกันกับความรุนแรงของโรค และพบว่าปัสสาวะของผู้ป่วย RP มีค่า urinary glycosaminoglycans สูงได้ แต่ในขณะที่ยังไม่มีค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติ ค่าใดที่จะใช้เป็นตัวบ่งบอกถึงวินิจฉัยโรคได้อย่างแม่นยำ หรือนำมาใช้ในการติดตามอาการของผู้ป่วยในทางคลินิก

โรคที่พบร่วม

พบว่าร้อยละ 25-35 ของผู้ป่วย RP มีโรค autoimmune disease อื่นเกิดขึ้นร่วมด้วย โดย หลอดเลือดอักเสบเป็นโรคที่พบร่วมบ่อยที่สุด ร้อยละ 12-18^{3,5} ซึ่งอาจเป็นได้ตั้งแต่เป็นแค่ isolated cutaneous vasculitis ไปจนถึง systemic polyarteritis-type vasculitis ร่วมกับมีอาการที่อวัยวะที่สำคัญ เส้นเลือดทุกขนาดอาจเกิดการอักเสบได้ในโรค RP นี้ หลอดเลือดอักเสบที่เส้นเลือดแดงใหญ่มักทำให้เกิดการขยายของ aortic ring และ ascending aorta ได้บ่อย อย่างไรก็ตาม descending thoracic และ abdominal aorta ก็อาจเกิดการอักเสบแล้วเกิดเป็น aneurysm ก็ได้ มีรายงานการเกิด Aortic rupture ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอาการของ spinal cord ischemia และ lower limb paraplegia ได้⁵ นอกจากนี้โรค microscopic polyangiitis ก็อาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการแสดงต่างๆทางผิวหนัง ความผิดปกติทางไต neuropathies, audiovestibular abnormalities และ episcleritis การที่พบหลอดเลือดอักเสบร่วมกับโรค RP บ่งบอกถึงการมี

พยากรณ์โรคที่ไม่ดี หลอดเลือดอักเสบอาจเกิดจากตัวโรค RP เองหรือจากการมี primary vasculitic syndrome ร่วม เช่น polyarteritis nodosa⁸⁴, Wegener's granulomatosis⁸⁴ หรือ Churg-Strauss syndrome⁸⁵ และ Behcet's disease

มีรายงานพบ Myelodysplastic syndromes ร่วมกับ RP^{48,77} โดยกลุ่มอาการนี้มักมีอาการในผู้ชายบ่อยกว่าผู้หญิง อาการแสดงทางผิวหนังเป็นอาการแสดงที่พบบ่อยที่สุด ผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตจากโรคแทรกซ้อนของ myelodysplastic syndromes มากกว่าจากตัวโรค RP

ผู้ป่วยที่มีทั้งโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และ RP จะมีอาการแสดงที่จำเพาะของโรค RP ร่วมกับมีข้ออักเสบแบบ symmetric, erosive, deforming arthropathy และเมื่อผู้ป่วยโรค RP ที่พบร่วมกับ spondyloarthropathic-like condition ผู้ป่วยก็มักจะตรวจไม่พบ HLA-B27

การวินิจฉัยแยกโรค

อาการใบหูอักเสบ (Auricular chondritis) ซึ่งจะคล้ายกับโรค infectious cellulitis จากเชื้อแบคทีเรีย เช่น จากเชื้อ Streptococcus หรือ Pseudomonas แต่ การที่บริเวณติ่งหู (earlobe) ไม่มีอาการอักเสบช่วยบ่งบอกถึงโรค RP และถ้าใบหูอักเสบแต่หายได้เอง เป็น 2 ข้าง มีอาการเป็น ๆ หาย ๆ ร่วมกับมีลักษณะผิดปกติอื่น ๆ ของโรค RP ก็สามารถวินิจฉัยโรคนี้ได้ไม่ยาก ในบางกรณีที่แยกตรงไม่ได้จริงๆ อาจจำเป็นต้องตัดเชื้อเนื้อเพื่อส่งเพาะเชื้อ นอกจากนี้โรคเรื้อน อุบัติเหตุมีการบาดเจ็บ (trauma), contact dermatitis, seborrheic dermatitis หรือโรคมะเร็งอาจทำให้ใบหูแดงได้

ความผิดปกติของจมูกแบบอานม้า (Saddle nose deformity) นอกจากพบในโรค RP แล้ว ยังสามารถพบได้ในกรณีอุบัติเหตุมีการบาดเจ็บ (trauma), Wegener's granulomatosis, natural killer lymphoma (เดิมเรียกว่า midline lethal granuloma), มะเร็งชนิดต่าง ๆ syphilis และ rhinoscleroma

โรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ (Reactive arthritis) อาจมีอาการแสดงทางตา ทางข้อ และระบบหลอดเลือดและหัวใจได้คล้ายกับโรค RP แต่ถ้าผู้ป่วยมีลักษณะผิวหนังแบบโรคสะเก็ดเงิน มี mucous membrane ulcers, ท่อปัสสาวะอักเสบ กระเพาะลำไส้อักเสบและการตรวจพบ human lymphocyte antigen-B27(HLA-B27) เหล่านี้ไม่ใช่ลักษณะของโรค RP

โรค Wegener's granulomatosis (WG) และ Polyarteritis nodosa (PAN) สามารถทำให้เกิด necrotizing scleritis กระจุกตาอักเสบ ข้ออักเสบ mastoiditis และ otitis media with sudden hearing loss, บ้านหมุน และหูอื้อได้ (tinnitus) ข้อแตกต่างจากโรค RP คือ 2 โรคนี้ ผู้ป่วยมักมีอาการแสดงที่ผิดปกติทางระบบประสาทร่วมด้วย ซึ่งอาจเกิดได้ทั้ง central หรือ peripheral neuronlogic damage และโรคทั้ง 2 นี้ ไม่ทำให้เกิดหูอักเสบ และถ้าเป็น Wegener's granulomatosis ก็อาจตรวจพบภูมิต้านทานต่อ c-ANCA และถ้าได้มีการตัดชิ้นเนื้อตรวจก็จะพบลักษณะ granulomatous vasculitis ในขณะที่โรค PAN จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการของเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ, เยื่อหุ้มปอดอักเสบ, abdominal complaints และอาการผิดปกติทางไตได้บ่อยกว่าโรค RP

โรค Cogan syndrome สามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการ interstitial keratitis, หูหนวก (deafness) และบ้านหมุนได้ (vertigo) ได้ แต่จะไม่มีลักษณะแสดงอื่น ๆ ของโรค RP

โรค Behcet's disease สามารถมีอาการแสดงหลายอย่างที่คล้าย โรค RP ทั้ง audiovestibular dysfunction, ข้ออักเสบแบบหลายๆข้อ กรวยไตอักเสบ และอาการแสดงผื่นปกติต่าง ๆ ทางระบบประสาท แต่ลักษณะสำคัญที่ใช้บ่งบอกว่าเป็นโรค Behcet's disease คือการที่มีแผลที่ปากและแผลที่อวัยวะเพศเป็นๆหายๆ และมีลักษณะแบบจำเพาะต่อโรค มีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งที่มีอาการแสดงที่กำกวมระหว่าง Behcet's disease กับโรค RP ที่เรียกว่า MAGIC syndrome (Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage)

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ซึ่งสามารถทำให้เกิดได้ทั้ง scleritis และ/หรือกระจกตาอักเสบ (keratitis) ลักษณะที่ช่วยแยกโรคคือ ข้ออักเสบจากโรค RP มักเกิดขึ้นพร้อม ๆ กับอาการแสดงทางตา ในขณะที่โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ผู้ป่วยจะมีข้ออักเสบนำมาก่อนเป็นเวลาหลายปี และกว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จะมีอาการแสดงทางตา ผู้ป่วยมักมีอาการแสดงทางข้อเป็นมากแล้ว แต่โรค 2 โรคนี้ก็อาจพบร่วมกันได้ ซึ่งจะวินิจฉัยได้จากการศึกษาผู้ป่วยมีข้ออักเสบแบบ erosive และ deforming ร่วมกับอาการแสดงของโรค RP

โรค Sarcoidosis (ซึ่งยังไม่พบรายงานในประเทศไทย) สามารถทำให้เกิด sclero-uveitis, มี middle ear involvement และข้ออักเสบแบบหลายๆข้อได้ แต่ไม่ทำให้เกิดกระจก-อ่อนอักเสบ ลักษณะเฉพาะหรือพบบ่อยของโรค sarcoidosis ได้แก่ hilar adenopathy, interstitial pulmonary fibrosis, ภาวะ anergy และ tissue granulomas เหล่านี้จะเป็นลักษณะที่พบได้น้อยในโรค RP

Aneurysms หรือหลอดเลือดแดงอักเสบ (arteritis) ในโรค RP ที่อาจมีหรือไม่มี thrombosis ร่วมด้วยที่ ascending และ abdominal aorta, carotid, intracerebral, intra-abdominal และ lower extremity arteries อาจเกิดได้กับโรค Takayasu arteritis, Giant cell arteritis หรือ PAN ได้

การพยากรณ์โรค

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย RP จะมีอาการเป็น ๆ หาย ๆ (intermittent) หรืออาการเป็นมากบ้างน้อยบ้าง (fluctuant) ที่ Mayo Clinic จากประสบการณ์การติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 6 ปี พบว่าร้อยละ 86 มีอาการแสดงของการอักเสบของระบบต่าง ๆ เป็น ๆ หาย ๆ โดยเฉลี่ยจะมีการกำเริบถึง 5 ครั้ง (episodes) และพบเพียง 14 คนจากผู้ป่วย RP 112 คน ที่มีอาการแบบต่อเนื่องมาตลอด (continuous)³

อย่างไรก็ตาม โรค RP ก็มีแนวโน้มที่อาการของโรคจะเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ ผู้ป่วยใหญ่จะมีความพิการไม่มากนักอยู่ในระดับหนึ่ง ในระยะท้ายของโรค เช่น อาจมีหูหนวก 2 ข้าง การมองเห็นภาพไม่ดี ออกเสียงพูดลำบาก หรือมีปัญหาด้านระบบหัวใจและการหายใจ

พบว่าความน่าจะเป็นของการรอดชีวิต ณ 5 ปี และ 10 ปี (5 and 10 year probabilities of survival) ภายหลังการวินิจฉัยโรค จะอยู่ประมาณร้อยละ 74 และร้อยละ 55 ตามลำดับ จาก Mayo

Clinic⁴ อย่างไรก็ตามปัจจุบันพบว่าอัตราการรอดชีวิตดีขึ้นโดย Trentham และ Le⁵ รายงานไว้ว่าพบถึงร้อยละ 94 ที่ 8 ปี ซึ่งบ่งบอกถึงการรักษาและป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางระบบทางเดินหายใจ และระบบหลอดเลือดและหัวใจที่ดีขึ้น

สาเหตุการตายที่พบบ่อยที่สุดคือ จากการติดเชื้อที่ปอด จาก systemic vasculitis และจากการเป็นมะเร็ง จากการศึกษาที่ Mayo clinic พบว่าเพียงร้อยละ 10 ของผู้ที่เสียชีวิตเกิดจากภาวะกระดูกอ่อนอักเสบที่ระบบทางเดินหายใจ (airway) สาเหตุอื่น ๆ ที่พบที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้แก่ภาวะตีบหรืออุดตันของท่อลม (airway collapse or obstruction), โรคแทรกซ้อนทางด้านหัวใจ, systemic vasculitis, ภาวะไตวายซึ่งเป็นผลจากการวยไตอักเสบ

เมื่อวิเคราะห์แยกกลุ่มย่อยพบว่า มีตัวแปรบางอย่างสามารถช่วยพยากรณ์ถึงผลของโรคที่ไม่ดี (poor outcome) โดยพบว่าภาวะซีสเป็นข้อบ่งชี้ที่สำคัญที่บ่งชี้ถึงโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วย RP

สำหรับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 51 ปี พบว่าภาวะซีส, saddle-nose deformity, ข้ออักเสบ, laryngotracheal strictures, หลอดเลือดอักเสบ และ haematuria ตั้งแต่แรกวินิจฉัยเป็นปัจจัยที่บ่งชี้ถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไป โอกาสเสียชีวิตในกลุ่มนี้จะสูงขึ้น ในผู้ที่มีจำนวนของอาการแสดงของระบบต่าง ๆ มากขึ้น ส่วนในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 51 ปีขึ้นไป ภาวะซีสเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับโอกาสเสียชีวิตมากขึ้น⁴

นอกจากนี้พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยโรค RP ดีกว่าโรค polyarteritis nodosa⁸⁸ แต่อัตราการรอดชีวิตจะแย่ลงถ้าผู้ป่วย RP มีภาวะหลอดเลือดอักเสบร่วมด้วย Isaak และคณะได้รายงานไว้ว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วย RP ที่มี systemic vasculitis เท่ากับร้อยละ 45²⁵ ซึ่งเป็นอัตราที่คล้ายๆกับการที่ผู้ป่วยมีแค่โรคหลอดเลือดอักเสบอย่างเดียว ผู้ป่วยโรค RP ที่มีหลอดเลือดอักเสบร่วมด้วย มักจะเสียชีวิตด้วยภาวะที่สัมพันธ์กับหลอดเลือดอักเสบ มากกว่าจากภาวะแทรกซ้อนของโรค RP⁴

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มีข้อตกลงของการรักษาที่เป็นมาตรฐาน (protocol) เนื่องจากโรคนี้เป็นโรคที่พบไม่บ่อย มีอาการแสดงได้หลากหลายและไม่สามารถคาดเดาได้ว่าจะกำเริบกลับมามีอาการอีกเมื่อไร

โดยทั่วไปหลักการรักษาจึงอ้างอิงมาจากการวิเคราะห์รายงานของผู้ป่วยย้อนหลังดู (retrospective analysis of series) หรือรายงานเป็นเฉพาะ ๆ รายไป (isolated case report) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการอักเสบเป็นไม่มากของข้อ หู หรือจมูก การรักษาโดยการใช้ nonsteroidal anti-inflammatory drugs, dapsone หรือ colchicine ก็ได้ผลดี Dapsone (25-200 มก/วัน) มักเป็นยาที่ถูกนำมาใช้เป็นลำดับแรกๆ และยังสามารถช่วยควบคุมอาการของระบบทั่ว ๆ ไป (systemic manifestations of RP)^{89, 90}

Systemic corticosteroid มีข้อบ่งชี้ในกรณีที่โรคมีการกำเริบเฉียบพลัน (acute exacerbation) เมื่อโรคมีการกลับมาเป็นซ้ำๆ มีอาการแสดงทางตาอย่างรุนแรง หรือโรคแทรกซ้อน

ที่อันตรายถึงชีวิต เช่น laryngotracheal chondritis หรือกรวยไตอักเสบ ยาในกลุ่ม immunosuppressive drugs อาจจำเป็นต้องนำมาใช้ร่วมกับ systemic corticosteroids

อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่า corticosteroid (prednisolone 0.75-1.0 MKD) จะช่วยรักษาภาวะอักเสบเฉียบพลันของกระดูกอ่อน และช่วยลดความถี่และความรุนแรงของการกลับมากำเริบของโรค RP แต่การให้ยา steroids ในระยะยาวก็ไม่สามารถหยุดยั้งการดำเนินของโรคและไม่สามารถป้องกันการที่โรคจะลุกลามไปที่อวัยวะอื่นที่สำคัญ

ในผู้ป่วยที่มีการอักเสบเรื้อรัง ทำให้ต้องใช้ steroid เป็นระยะเวลานาน ในกรณีนี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้ immunosuppressive drugs เพื่อช่วยลดจำนวน steroid ที่ต้องใช้ (steroid sparing drug) ยาที่นิยมใช้ได้แก่ methotrexate¹¹⁻¹³, azathioprine^{3,36}, cyclophosphamide^{3,91}, hydroxychloroquine, cyclosporin⁶⁴, minocycline^{5,71}, penicillamine⁶² และ intravenous infusions of infliximab⁹³⁻⁹⁴ ในบางกรณีมีรายงานการใช้ plasma exchange⁹⁵, anti-CD4 monoclonal antibody ยาที่ปัจจุบันไม่ค่อยมีการใช้แล้วได้แก่ 6-mercaptopurine, melphalan และ nitrogen mustard พบว่า methotrexate เป็นยาตัวหนึ่งที่ใช้ได้ผลเป็นอย่างดี ผู้ป่วย 23 จาก 31 คนที่ได้รับ methotrexate ที่ขนาดเฉลี่ย 17.5 มก/สัปดาห์ตอบสนองต่อการรักษาดี และยังสามารถลดขนาด prednisolone จาก 19 มก/วันเหลือเพียง 5 มก/วัน⁵ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจาก methotrexate (methotrexate toxicity) ยา oral minocycline ก็เป็นยาตัวหนึ่งที่สามารถนำมาใช้แทนได้ยามีประสิทธิภาพดี^{5,71}

ในกรณีที่ผู้ป่วยมี acute airway obstruction รักษาโดยการให้ high dose intravenous pulse corticosteroid ในขนาด 1,000 มก/วัน และอาจต้องทำ Tracheostomy ถ้ามี severe localized subglottic involvement และในบางครั้งอาจต้องใส่ stent ในกรณีมี extensive tracheobronchial involvement การผ่าตัดทำในบางกรณีเช่น tracheostomy, aortic aneurysm repair หรือ cardiac valve replacement โดยผู้ป่วยจำเป็นต้องได้ high dose intravenous pulse corticosteroids ร่วมด้วย เพื่อป้องกันการอักเสบกำเริบซ้ำ โรคแทรกซ้อนที่สำคัญคือการติดเชื้อซึ่งมักเป็น ณ ตำแหน่งที่มีการผ่าตัด หรือตัดต่อ ดังนั้นในการทำการผ่าตัดจึงต้องเปรียบเทียบความเสี่ยงและประโยชน์ที่จะได้อย่างระมัดระวัง

มากกว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วย RP ที่มีลิ้นหัวใจรั่ว จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ⁴⁹ ถ้าผู้ป่วยยังมีภาวะอักเสบตลอดเวลาอาจทำให้มีรอยรั่วที่รอบ ๆ ลิ้นหัวใจเทียมและแผลผ่าตัดที่เย็บปิดอาจมีการแยกและไม่ติดกันของแผลได้ ในกรณีนี้การใช้ oral cyclophosphamide และ azathioprine อาจได้ผลในบางกรณี และในกรณีทำ aortic graft surgery อาจมีภาวะ recurrent aortitis แทรกซ้อนที่ตำแหน่งที่ทำ graft ได้

ผลของการผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติของจมูกและทางเดินลมยังไม่ค่อยแน่นอน การผ่าตัดรักษา saddle nose deformity ในผู้ป่วยที่โรคอยู่ในระยะสงบ อาจทำให้ septum แบนลง และผิดรูปมากขึ้นได้ เมื่อโรคกำเริบกลับมา

ดังนั้นข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดในโรคนี้ก็คือเมื่อมีภาวะแทรกซ้อนทางระบบทางเดินหายใจหรือทางระบบหัวใจและหลอดเลือด

โดยทั่วไปเชื่อกันว่า scleritis เป็นอาการที่บ่งบอกถึงความรุนแรงของโรคของผู้ป่วยโรค connective tissue diseases และ systemic vasculitis ในโรค RP นั้น Hoang-Xuan และคณะ⁹⁶ รายงานว่าผู้ป่วย 7 ใน 8 คน ที่มีการอักเสบของลูกตา ไม่สามารถควบคุมโรคได้ด้วย systemic corticosteroids

Erik Letko และคณะ⁹⁷ ใช้ cyclophosphamide เป็น drug of first choice ในกรณีที่มี necrotizing scleritis ส่วนในกรณีผู้ป่วยมี diffuse scleritis ควรใช้ methotrexate อย่างเดียว หรือใช้ร่วมกับ indomethacin หรือ prednisolone ในกรณีใช้ methotrexate แล้วไม่ได้ผล และผู้ป่วยมี nodular scleritis สามารถใช้ azathioprine แทนได้

ในกรณีผู้ป่วย RP และมี recurrent nodular scleritis อย่างรุนแรง ต้องการการรักษาด้วย steroids และ azathioprine พบว่าการใช้ cyclosporin-A ก็ได้ผลดี⁸³ หรือในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยากดภูมิต่าง ๆ ดังกล่าวทั้งหมด การใช้ intravenous immunoglobulin infusion ตลอดระยะเวลา 1 ปี อาจช่วยรักษาตาของผู้ป่วยได้⁹⁷

มีรายงานการรักษาผู้ป่วย RP ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย intravenous Ig, high-dose methylprednisolone, methotrexate, anti-CD4 antibody⁹⁸ และ intravenous cyclophosphamide พบว่า autologous stem-cell transplantation สามารถทำให้ผู้ป่วยมี clinical remission ได้อย่างน้อย 1 ปี⁹⁹

โรค RP กับการตั้งครรภ์

มีรายงานว่าพบผู้ป่วย RP เริ่มมีอาการในขณะที่ผู้ป่วยกำลังตั้งครรภ์^{100,101} พบว่า RP อาจเกิดขึ้นในช่วงผู้ป่วยตั้งครรภ์ได้ถึงร้อยละ 26¹⁰² แต่จากการศึกษาพบว่าโรค RP ไม่มีผลต่อการตั้งครรภ์ และเด็กที่คลอดออกมาก็มีสุขภาพดี มีบ้างที่อาจมี premature birth ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 12.5 ของการตั้งครรภ์ แต่เด็กก็ไม่จำเป็นต้องได้ intensive therapeutic measures¹⁰²

อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวเป็นแบบย้อนหลังในผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรค RP การที่ผู้ป่วยจะตัดสินใจตั้งครรภ์ควรปรึกษาแพทย์ก่อน เนื่องจากถ้าโรคของผู้ป่วยเป็นมาก เช่น มีอาการแสดงของ laryngotracheal involvement อยู่ ในกรณีเช่นนี้ผู้ป่วยก็ไม่ควรที่จะตั้งครรภ์ เนื่องจากอาจเป็นอันตรายต่อแม่ได้ และพบว่า oral contraceptives ไม่มีรายงานว่ากระตุ้นให้โรคกำเริบ¹⁰² ในการศึกษาของ Thomas Papo และคณะไม่พบโรค RP ในเด็กที่แรกคลอด¹⁰²

การรักษาโรค RP ในช่วงตั้งครรภ์ โดยทั่วไปการรักษามักเป็นการรักษาตามอาการโดยการใช้ corticosteroid หรือ NSAIDs ส่วนใหญ่ไม่พบ teratogenic effects จาก steroid และ NSAIDs โดยในผู้ป่วยโรค connective tissue อื่นๆ ที่อาการกำเริบหรือควบคุมอาการช่วงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยมักจะได้รับ การรักษาด้วย corticosteroid เนื่องจากถือว่ามีความเสี่ยงน้อยเมื่อเทียบกับผลของการรักษาโดยมีความเสี่ยงที่จะเกิด intrauterine growth retardation, pre-eclampsia, premature birth, premature rupture of membrane, adrenal insufficiency ในเด็กแรกเกิด และ perinatal infection

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ NSAIDs ยานี้ควรหยุดใช้อย่างน้อย 8 สัปดาห์ก่อนกำหนดคลอด เนื่องจากยานี้มีความสัมพันธ์กับ delayed onset หรือ increased duration of labor, constriction of the ductus arteriosus in utero และ persistent pulmonary hypertension ในเด็กแรกเกิด

Dapsone เช่นเดียวกับ sulfonamides อื่นๆ ไม่มีรายงานของการทำให้เกิด dysmorphic fetal abnormalities นอกจากนี้ผู้ป่วยตั้งครรภ์หลายรายได้รับยานี้เพื่อการรักษาโรคเรื้อนในช่วงตั้งครรภ์โดยไม่พบรายงานผลข้างเคียง¹⁰³ ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ได้รับยา Dapsone ควรได้ folic acid ร่วมด้วย

ยา Azathioprine ไม่พบว่าเพิ่ม risk of congenital malformation ในคน

Cyclophosphamide เป็น alkylating agent ซึ่งมีฤทธิ์ embryotoxic ถ้าจำเป็นต้องใช้ควรให้ภายหลังการตั้งครรภ์ 3 เดือนไปแล้ว

Methotrexate ในช่วงการตั้งครรภ์ 3 เดือนแรก ทำให้เกิด malformation ในทารกได้

เอกสารอ้างอิง

1. Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathia. Wiener Archives of Internal Medicine 1923;6:93-100
2. Pearson CM, Kline HM & Newcomer VD. Relapsing polychondritis. New England Journal of Medicine 1960; 236:51-8
3. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R & Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1976;55:193-215
4. Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS & O'Fallon WM. Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestation. Annals of Internal Medicine 1986;104:74-8
5. Trentham DE & Le CH. Relapsing polychondritis. Annals of Internal Medicine 1998 ; 129 : 114-122.
6. Valenzuela, Cooperrider PA, Gogate P, et al Relapsing polychondritis. Immunomicroscopic findings in cartilage of ear biopsy specimens. Human Pathology 1980;11:19-22
7. Kindblom LG, Dalenn P, Edmar G & Kjellbo H. Relapsing polychondritis. A clinical, pathologic-anatomic and histochemical study of 2 cases. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica 1977;85:656-64
8. Yang CL, Brinckmann J, Rui HF, et al. Autoantibodies to cartilage collagens in Relapsing polychondritis. Archives of Dermatological Research 1993;285:245-9
9. Paulsson M, Piecha D, Segat D, et al. The matrilins: a growing family of A-domain-containing proteins. Biochemical Society Transactions 1999;27:824-6
10. Hansson AS, Heinegard D, Piette JC, et al. The occurrence of autoantibodies to matrilin I reflects a tissue-specific response to cartilage of the respiratory tract in patients with Relapsing polychondritis. Arthritis and Rheumatism 2001; 44:2402-12
11. Buckner JH, Wu JJ, Reife RA, et al. Autoreactivity against matrilin-I in a patients with relapsing polychondritis. Arthritis and Rheumatism 2000;43:939-43
12. Rajapakse DA & Bywaters EG. Cell-mediated immunity to cartilage proteoglycan in RP. Clinical and Experimental Immunology 1974;16:497-502
13. Buckner JH, Van Landeghen M, Kwok WW & Tsarknaridis L. Identification of type II collagen peptide 261-273-specific T cell clones in a patient with relapsing polychondritis. Arthritis and Rheumatism 2002;46:238-44
14. Alsalameh S, Mollenhauer J, Scheuplein F, et al. Preferential cellular and humoral immune reactivities to native and denatured collagen type IX and XI in a patient with fatal relapsing polychondritis. Journal of Rheumatology 1993;20:1419-24
15. Luthra HS, Mchenna CH & Terasaki PI. Lack of association of HLA-A and B locus antigens with relapsing polychondritis. Tissue Antigens 1981;17:442-3
16. Lang B, Rothenfusser A & Lanchbury JS. Susceptibility to Relapsing polychondritis is associated with HLA-DR4. Arthritis and Rheumatism 1993;36:660-4
17. Taneja V, Griffiths M, Behrens M, et al. Auricular chondritis in NOD DQ8. Abetao (Ag7 -/-) transgenic mice resembles human RP. Journal of Clinical Investigation 2003;112:1843-50

18. Hansson R. New animal model for RP, induced by cartilage matrix protein (matrilin-I). *Journal of Clinical Investigation* 1999;104:589-98
19. Bradley DS, Das P, Griffiths MM, et al. HLA-DQ 6/8 double transgenic mice develop auricular chondritis following type II collagen immunization: a model for human Relapsing polychondritis. *Journal of Immunology* 1998;161:5046-53
20. Prieur DJ, Young DM & Counts DF. Auricular chondritis in fawn-hooded rats A spontaneous disorder resembling that induced by immunization with type II collagen *American Journal of Pathology* 1984; 116:69-76
21. McCune WJ, Schiller AL, Dynesius-Trentham RA & Trentham DE. Type II collagen-induced auricular chondritis. *Arthritis and Rheumatism* 1982;25:266-73
22. Cremer MA, Pitcock JA, Stuart JM, et al. Auricular chondritis in rats An experimental model of Relapsing polychondritis induced with type II collagen. *Journal of Experimental Medicine* 1981;154: 535-40
23. Peter Gergely JR, Gyula Poor Relapsing polychondritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004;18(5):723-38
24. Dreher A, Aigner J, Fuchshuber S, Kastenbauer E. Relapsing Polychondritis: a course over 20 years with cerebral involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1495-8
25. Isaak BL, Liesegang TJ, Michot Jr CJ. Ocular and systemic findings in Relapsing polychondritis. *Ophthalmology* 1986;93:681-9
26. Edgar Bachor, Nikolas H. Blevins, Collin Karmody, Thomas Kiihnel. Otologic manifestation of Relapsing polychondritis. Review of literature and report of nine cases. *Auris Nasus Larynx* 2006; 33:135-41
27. Ronald P. Rapini, Noranna B. Warner Relapsing Polychondritis. *Clinics in Dermatology* 2006;24: 482-5
28. Jose Fernando Molina, Luis R. Espinoza Relapsing Polychondritis. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 2000;14(1):97-109
29. Zeuner M, Straub RH, Rauh G et al. Relapsing polychondritis. Clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *Journal of Rheumatology* 1997;24:96-101
30. Tillie-Leblond I, Wallaert B, Leblond D et al. Respiratory involvement in Relapsing polychondritis: Clinical, functional, endoscopic, and radiographic evaluations. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77L:168-76
31. Lee-Chiong TL Jr. Pulmonary manifestation of ankylosing spondylitis and relapsing polychondritis. *Clinical Chest Medicine* 1998;19:747-57
32. Hughes RA, Berry CL, Seifert M & Lessof MH. Relapsing polychondritis: three cases with a clinical-pathological study and literature review *Quarterly Journal of Medicine* 1972;41:363-80
33. Higenbottam T & Dixon J. Chondritis associated with fatal intramural bronchial fibrosis. *Thorax* 1989; 34:563-4
34. Mendelson DS, Som PM, Crane R, Cohen BA, Spiera H. Relapsing polychondritis. studied by computed tomography. *Radiology* 1985;157:489-90
35. Jibah Eng, Sabaratnam Sabanathan, Airway Complications in relapsing polychondritis. *Ann Thorac Surg.* 1991;51:686-92
36. Mohnesifar Z, Tashkin DP, Carson SA, Bellamy PE. Pulmonary function in patients with relapsing polychondritis. *Chest.* 1982;81:711-7
37. Dolan DL, Lemmon GB, Teitelbaum SL. Relapsing polychondritis.. Analytical literature review and studies on pathogenesis. *Am J Med* 1966;41:285-99
38. Purcelli FM, Nahum A, Monell C. Relapsing polychondritis. with tracheal collapse. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1962;71:1210-9
39. Davis AD, Berkmen YM, King T Peripheral bronchial involvement in relapsing polychondritis: demonstration by thin-section CT. *AJR* 1989;153:953-4
40. Rayl JE. Tracheobronchial collapse during cough. *Radiology* 1965;85:87-92
41. Kilman WJ. Narrowing of the airway in relapsing polychondritis. *Radiology* 1978;126:373-6
42. Miller RD, Hyatt RE. Obstructing lesions of the larynx and trachea: Clinical and physiologic characteristics. *Mayo Clin Proc* 1969;44:145-61
43. Shim C, Corro P, Park SS, Williams MH. Pulmonary function studies in patients with upper airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:233-8
44. Miller RD, Hyatt RE. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:475-81
45. Gibson GJ, Davis P. Respiratory complications of relapsing polychondritis. *Thorax.* 1974;29:726-31
46. Self J, Hammarsten JF, Lyne B, Peterson DA. Relapsing polychondritis.. *Arch Intern Med* 1967; 120:109-12

47. Krell WS, Staats BA, Hyatt RE. Pulmonary function in relapsing polychondritis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1120-3
48. Arkin CA, Masi AT. Relapsing polychondritis. Review of current status and case report. *Semin Arthritis Rheum* 1975;5:41-62
49. O' Hanlan M, Mc Adam LP, Bluestone R, Pearson CM. The arthropathy of relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 1976;19:191-4
50. Balsa A, Expinosa A, Cuesta M, et al. Joint symptoms in relapsing polychondritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1995; 3:425-30
51. Del Rosso A, Petix NR, Pratesi M, Bini A. Cardiovascular involvement in relapsing polychondritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;26:840-4
52. Pappas G, Johnson M. Mitral and aortic valvular insufficiency in chronic relapsing polychondritis. *Arch Surg* 1972;104:712-4
53. Cipriano PR, Alonso DR, Baltaxe HA, Gay WA Jr, Smith JP. Multiple aortic aneurysms in relapsing polychondritis. *Am J Cardiol* 1976;37:1097-102
54. Bowness P, Hawley IC, Morris T, Dearden A & Walport MJ. Complete heart block and severe aortic incompetence in relapsing polychondritis: Clinicopathologic findings. *Arthritis and Rheumatism* 1991;34:97-100
55. Giordano M, Valentini G, Sodano S. Relapsing polychondritis with aortic arch aneurysms and aortic arch syndrome. *Rheumatol Int* 1984;4:191-3
56. Empson M, Adelstein S, Garsia R & Britton W. Relapsing polychondritis with recurrent venous thrombosis in association with anticardiolipin antibody. *Lupus* 1998;7:132-4
57. Zeuner M, Straub RH, Schlosser U et al. Antiphospholipid-antibodies in patients with relapsing polychondritis. *Lupus* 1998;7:12-4
58. Balsa-Criado A, Garcia-Fernandez F, Roldan I. Cardiac involvement in relapsing polychondritis. *Int J Cardiol* 1987;14:381-3
59. Kaye RL, Sones DA. Relapsing polychondritis; clinical and pathologic features in fourteen cases. *Ann Intern Med* 1964;60:653-64
60. Mckay DAR, Watson PG, Lyne AJ. Relapsing polychondritis and eye disease. *Br J Ophthalmol* 1974;58:600-5
61. Crovato F, Nigro A, De Marchi R, Rebora A. Exophthalmos in relapsing polychondritis. *Arch Dermatol* 1980;116:383-4
62. Rucher CW, Ferguson RH. Ocular manifestations of relapsing polychondritis. *Arch Ophthalmol* 1965; 73:46-8
63. Zion VM, Brackup AH, Weingeist S. Relapsing polychondritis, erythema nodosum and sclerouveitis; a case report with anterior segment angiography. *Surv Ophthalmol* 1974;19:107-14
64. Barth WF, Berson EL. Relapsing polychondritis, rheumatoid arthritis and blindness. *Am J Ophthalmol* 1968;66:890-6
65. Michelson JB. Melting corneas with collapsing nose. *Surv Ophthalmol* 1984;29:148-54
66. Matoba A, Plager S, Barber J, McCulley JP. Keratitis in relapsing polychondritis. *Ann Ophthalmol* 1984;16:367-70
67. Bergaust B, Abrahamsen AM. Relapsing polychondritis; report of a case presenting multiple ocular complications. *Acta Ophthalmol* 1969;47:174-81
68. Hilding AC. Syndrome of joint and cartilaginous pathologic changes with destructive iridocyclitis; comparison with described concurrent eye and joint disease. *Arch Intern Med* 1952; 89: 445-53; Also: *Arch Ophthalmol* 1952;48:420-7
69. Matas BR. Iridocyclitis associated with relapsing polychondritis. *Arch Ophthalmol* 1970;84:474-6
70. Magargal LE, Donoso LA, Goldberg RE, et al. Ocular manifestations of relapsing polychondritis. *Retina* 1981;1:96-9
71. Anderson B Sr. Ocular lesions in relapsing polychondritis and other rheumatoid syndromes. *Am J Ophthalmol* 1967;64:35-50
72. Sundaram MBM, Rajput AH. Nervous system complications of relapsing polychondritis. *Neurology* 1983;33:513-5
73. Killian PJ, Susac J, Lawless OJ. Optic neuropathy in relapsing polychondritis. *JAMA* 1978;239:49-50
74. Chang-Miller A, Okamura M, Torres VE et al. Renal involvement in relapsing polychondritis. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:202-17
75. Botey A, Navasa M, del Olmo A, Montoliu J, Ferrer O, Cardesa A, et al. Relapsing polychondritis with segmental necrotizing glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1984;4:375-8

76. Espinoza LR, Richman A, Bocanegra T, Pina I, Vasey FB, Rifkin SI, et al. Immune complex-mediated renal involvement in relapsing polycondritis. *Am J Med* 1981;71:181-3
77. Camille Frances, Roula El Rassi, Jean Lcu Laporte, et al. Dermatologic Manifestation of relapsing polycondritis : A study of 200 cases at a single center. *Medicine* 2001;80:173-9
78. Budak-Alpdogan T, Demircay Z, Alpdogan O, Direskeneli H, Ergun T, et al. Behcet's disease in patients with chronic myelogenous leukemia: Possible role of interferon-alpha treatment in the occurrence of Behcet's symptoms. *Ann Hematol* 1997;74:45-8
79. Firestein GS, Gruber HE, Weisman MH, Zvaifler NJ, Barber J, O'Duffy JD. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome. *Am J Med* 1985; 79:65-72
80. Saurat JH, Noury-Duperrat G, Delanoe J, Kernbaum S, Frottier J, Puissant A. Les manifestations cutanees de la polycondrite atrophiante et leurs rapports avec l'aphtose. *Ann Dermatol Syphiligr* 1975;102 ;145-56
81. Rauh G, Kamilli I , Gresser U, Landthaler M. Relapsing polycondritis presenting as cutaneous polyarteritis nodosa. *Clin Investig* 1993;71:305-9
82. Le Gal FA, Roux ME, Vignon-Pennamen MD, Mouly F, Cordoliani F, Morel P, Rybojad M. Dermatoses neutrophiliques associees a une polycondrite atrophiante. 5 observations [abstract]. *Ann Dermatol Venereol* 1997;124(suppl 1):S170
83. Papo T, Piette JC, Le thi Huong D, Godeau P, Meyer O, Kahn MF, Bourgeois P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in polycondritis [letter]. *Ann Rheum Dis* 1993;52:384-5
84. Handrock K, Gross L. Relapsing polycondritis as a secondary phenomenon of primary systemic vasculitis (letter). *Ann Rheum Dis* 1993;52:895-6
85. Michet CJ. Vasculitis and relapsing polycondritis . *Rheum Dis clin North Am* 1990;16:441-4
86. Hebbar M, Brouilland M, Wattel E et al. Association of myelodysplastic syndrome and relapsing polycondritis : further evidence. *Leukemia* 1995;9:731-3
87. Diebold L, Rauh G, Jager K & Lohrs U. Bone marrow pathology in relapsing polycondritis : high frequency of myelodysplastic syndrome. *British Journal of Haematology* 1995;89:820-30
88. Leib ES, Restivo C, Pulus HE. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1979;67:941-7
89. Matoba A, Plager S, Barber J, McCulley JP. Keratitis in relapsing polycondritis. *Ann Ophthalmol* 1984;16:367-70
90. Barranca VP, Minor DB, Solomon H. Treatment of relapsing polycondritis with Dapsone. *Arch Dermatol* 1976;112:1286-8
91. Ruhlen JL, Huston KA, Wood WG. Relapsing polycondritis with glomerulonephritis Improvement with prednisolone and cyclophosphamide. *JAMA* 1981;245:847-8
92. Svenson KL, Holmadhl R, Klareshog L, Wibell L, Sjoberg O, Klintmalm GB, et al. Cyclosporin A Treatment in a case of relapsing polycondritis . *Scand J Rheumatol* 1984;13:329-33
93. Richez C, Dumoulin C, Coutouly X, Schaevebeke T. Successful treatment of relapsing polycondritis with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:629-31
94. Cazabon S, Ove Kn, Butcher J. The successful use of infliximab in resistant relapsing polycondritis and associated scleritis. *Eye* 2005;19:222-4
95. Neilly JB, Winter JH, Stevenson RD. Progressive tracheobronchial polycondritis: need for early diagnosis. *Thorax* 1985;40:78-9
96. Hoang-Xuan T, Foster CS, Rice BA. Scleritis in relapsing polycondritis. *Ophthalmology* 1990;97:892-8
97. Letko, E , Zafirakis P, Baltatzis S, Voudouri A, Livir-Rallatos C, and Foster CS. Relapsing Polycondritis : A Clinical Review . *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2002;31:384-95
98. van der Lubbe PA, Miltenburg AM & Breedveld FC. Anti-CD4 monoclonal antibody for relapsing polycondritis. *Lancet* 1991;337:1349
99. Rosen O, Thiel A, Massenkeil G, et al. Autologous stem-cell transplantation in refractory autoimmune diseases after in vivo immunoablation and ex vivo depletion of mononuclear cells. *Arthritis Research and Therapy* 2000;2:327-36
100. Bellamy N, Dewar CL: Relapsing polycondritis in pregnancy. *J Rheumatol* 1990;17:1525-6
101. Gimovsky ML, Nishiyama MN: Relapsing polycondritis in pregnancy: a case report and review. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:332-4
102. Papo T, Wechsler B, Bletry O, et al. Pregnancy in relapsing polycondritis: twenty- five pregnancies in eleven patients. *Arthritis and Rheumatism* 1997;40:1245-9
103. Kahn G: Dapsone is safe during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:1838-9
104. Kong KO, Vasoo S, Tay NS & Chng HH. Relapsing polycondritis—an oriental case series. *Singapore Medical Journal* 2003;44:197-200

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2551-2553

แพทย์หญิงรัตนาวดี ณ นคร	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนบดี	นายกรับเลือก
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อุปนายกบริหาร
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พุทธรัตน์ ลีเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี	เลขานุการ
แพทย์หญิงมนาริปป ไอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สิทธิรัชย์ อุกฤษฏชน	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
 ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
 รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธิ์
 นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์
 นายแพทย์อุดม วิเศษสุนทร
 พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาย
 รองศาสตราจารย์นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราควิน
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุศักดิ์ นิลกานวงศ์
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
 ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชีลา จันทรวินยานุชิต
 นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
 ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู

คณะอนุกรรมการสาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ
นายแพทย์สุศักดิ์ นิลกานวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนาวดี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาริปป ไอศิริ	อนุกรรมการ
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สิทธิรัชย์ อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒน์กุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจิ่ง ศิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ
นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธิ์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาย	ที่ปรึกษา
นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราควิน	ที่ปรึกษา
นายแพทย์เอนก ไสวเสวี	ที่ปรึกษา

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
 แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนบดี
 นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
 แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์
 แพทย์หญิงมนาริปป ไอศิริ
 นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์
 นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
 นายแพทย์สิทธิรัชย์ อุกฤษฏชน
 แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
 แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒน์กุล
 แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์
 นายแพทย์พรชัย เดชานวงษ์
 แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย
 แพทย์หญิงบุญจิ่ง ศิริไพฑูรย์
 แพทย์หญิงประพิศ เทพอารักษ์กุล
 แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี

คณะอนุกรรมการวิจัย

นายแพทย์สุศักดิ์ นิลกานวงศ์
 แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
 แพทย์หญิงสุชีลา จันทรวินยานุชิต
 นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
 แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนบดี
 นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
 แพทย์หญิงรัตนาวดี ณ นคร
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
 แพทย์หญิงมนาริปป ไอศิริ
 นายแพทย์สิทธิรัชย์ อุกฤษฏชน
 แพทย์หญิงบุญจิ่ง ศิริไพฑูรย์
 แพทย์หญิงภาณุจนา จันทรวงษ์