

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์
นายแพทย์สูงชัย 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 ชิต์พรีนธ์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

บรรณาธิการแถลง	ii
อาการทางระบบหัวใจในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี	1
Cryoglobulinemia	22

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 อาการทางระบบหัวใจในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี โดยนายแพทย์อภิชาต ชำนาญเวช และ Cryoglobulinemia โดยแพทย์หญิงภัทริยา มาลัยศรี

สำหรับวารสารฉบับถัดไป ทางคณะบรรณาธิการจะพยายามจัดให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และจะเป็นประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มาแนะนำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจเป็นระยะๆ ต่อไป

สุดท้ายนี้ทางคณะบรรณาธิการวารสารโรคข้อขอกราบอาราธนาสิ่งศักดิ์สิทธิ์ในสากลโลกจงโปรดดลบันดาลให้ประชาชนชาวไทยมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรงอยู่เย็นเป็นสุขตลอดไป ด้วยเทอญ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ

ตำราโรคข้อ

ฉบับปรับปรุงใหม่ : พิมพ์ครั้งที่ 2

- # หน้า 1,438 หน้า
- # ภาพสี 22 หน้า
- # 75 บทความ
- # ปกแข็ง เย็บกี่

สั่งซื้อได้ที่สำนักงานสมาคมฯ

ราคา 900.00 บาท

บรรณาธิการ

นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์ นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์

อาการทางระบบหัวใจในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี (Cardiac Involvement in Systemic Lupus Erythematosus)

อภิชาญ ชำนาญเวช *

โรคเอสแอลอี (SLE) เป็นโรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เกิดจากการสร้างแอนติบอดีต่อต้านเซลล์ของตนเอง (autoantibodies) และสารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกัน (immune complexes) โดยมีผลต่อทุกระบบของร่างกายรวมทั้งระบบหลอดเลือดและหัวใจ รายงานแรกที่กล่าวถึงอาการทางระบบหลอดเลือดและหัวใจที่พบในผู้ป่วยเอสแอลอี ได้แก่ รายงานของ Kaposi (ค.ศ.1872) พบว่าผู้ป่วยมีการเต้นของหัวใจที่ผิดปกติและมีอาการหอบเหนื่อย ส่วนรายงานแรกทางพยาธิวิทยาได้แก่ รายงานของ Libman และ Sacks ซึ่งกล่าวถึงภาวะลิ้นหัวใจอักเสบชนิดเวอร์รูคัส (Verrucous endocarditis) แต่ไม่ได้ระบุความสัมพันธ์ของภาวะลิ้นหัวใจอักเสบชนิดเวอร์รูคัสและโรคเอสแอลอีไว้ร่วมกันอย่างชัดเจน ทั้งนี้โรคเอสแอลอีสามารถเกิดพยาธิสภาพได้ทั้ง เยื่อหุ้มหัวใจ(pericardium) กล้ามเนื้อหัวใจ(myocardium)และ ผนังหัวใจชั้นใน(endocardium)

ส่วนมากอาการทางระบบหลอดเลือดและหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอี มักถูกมองข้าม เนื่องจากอาการดังกล่าวไม่ค่อยพบว่าเป็นอาการกำเริบของผู้ป่วย ในการศึกษาหนึ่งพบว่าอาการเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (Serositis) พบเป็นอาการกำเริบได้เพียงร้อยละ 7 - 9 ของอาการกำเริบทั้งหมดของผู้ป่วย

โรคของเยื่อหุ้มหัวใจ (Pericardial disease)

:: ระบาดวิทยาและพยาธิกำเนิด (Epidemiology and Pathogenesis)

โรคของเยื่อหุ้มหัวใจเป็นอาการทางระบบหัวใจที่ได้รับการรายงานเป็นอาการแรก และพบว่าเป็นอาการทางหัวใจที่พบบ่อยที่สุดในโรคเอสแอลอี¹ โดยจากการศึกษาพบความชุก (Prevalence) ของเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในผู้ป่วยเอสแอลอี ได้ตั้งแต่ร้อยละ 12 - 48¹⁻¹⁹ โดยขึ้นอยู่กับวิธีในการวินิจฉัย ดังตารางที่ 1

* พ.บ. เฟลโลว์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ตารางที่ 1 ความชุกของภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในผู้ป่วยเอสแอลอี
(Prevalence of Pericarditis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus)

Reference	Clinical or echo prevalence	Autopsy prevalence	Cardiac tamponade	Comment
Libman & Sacks, 1924	4/4	4/4
Gross, 1940	...	14/23
Humphreys, 1948	...	9/21
Griffith & Vural, 1951	...	11/18
Jessar et al, 1954	10/44	7/15
Harvey et al, 1954	63/138
Copeland et al, 1958	11/47	15/18
Armas-Cruz et al, 1958	13/108
Shearn, 1959	26/83	7/16	1	...
Brigden et al, 1960	...	20/27
Kong et al, 1962	...	14/30	4	...
Hejtmancik et al, 1964	24/142	11/16	2	...
James et al, 1965	8/8	8/8
Estes & Christian, 1971	29/151	...	2	...
Bulkley & Roberts, 1975	...	19/36
Dubois, 1976	159/520
Ropes, 1976	41/142	48/58	1	...
Elkayam et al, 1977	2/32	Echo
Collins et al, 1978	6/17	1/1	...	Echo
Ito et al, 1979	22/48	Echo
Chia et al, 1981	5/21	Echo
Klinkhoff et al, 1985	10/47	Echo
Badui et al, 1985	39/100	Echo
Doherty et al, 1988	21/50	Echo
Crozier et al, 1990	27/50	Echo
Kahl, 1992	75/395	...	10	11 episodes
Total	595/2,147(28%)	188/291(65%)	20	

เป็นที่แน่ชัดว่าโรคของเยื่อหุ้มหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอี มักไม่มีอาการทางคลินิก โดยจากการศึกษาที่ผ่านมาพบหลักฐานของเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบได้ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยทั้งหมด แต่ถ้าดูเฉพาะการศึกษาด้วยวิธีตรวจศพ (Autopsy) สามารถพบโรคของเยื่อหุ้มหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอีได้ถึงร้อยละ 62¹

จากการศึกษาด้วยการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiography) พบความชุกของน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจได้ร้อยละ 21 - 49^{20,21} และเมื่อศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเอสแอลอีกับกลุ่มควบคุมจะพบความผิดปกติของเยื่อหุ้มหัวใจที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 22 - 54 ในกลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอี และร้อยละ 0 - 10 ในกลุ่มควบคุม)^{22,23}

ข้อมูลปัจจุบันพบว่าในช่วงชีวิตของผู้ป่วยเอสแอลอี จะมีเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบที่แสดงอาการได้ถึง 1 ใน 4 ของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วนเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบที่ไม่แสดงอาการพบได้มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด

มีการศึกษาที่กล่าวถึงความสัมพันธ์ของการเกิดเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบกับการกำเริบของอวัยวะอื่นๆ ในโรคเอสแอลอี พบว่าผู้ป่วยที่มีเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบร้อยละ 76 พบมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดร่วมด้วย¹⁵

:: อาการ อาการแสดง และการวินิจฉัย (Clinical presentation and Diagnosis)

อาการของเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในโรคเอสแอลอี มีลักษณะเหมือนอาการเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบทั่วๆ ไป ได้แก่ อาการเจ็บหน้าอกแบบพลูไรซี (pleurisy) บริเวณผนังหน้าอก (precordium) โดยอาการจะเป็นมากในท่านอนราบ อาจพบมีอาการหอบเหนื่อยหรือมีภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจร่วมด้วยจากการศึกษา พบอาการเจ็บหน้าอกแบบพลูไรซี ร่วมกับภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจในผู้ป่วย 14 ใน 28 ราย ผู้ป่วยอาจมีไข้และหัวใจเต้นเร็ว ส่วนการฟังได้เสียงของน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ (friction rubs) พบได้น้อย โดยเสียงของน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ สามารถฟังได้ 3 ระยะ คือฟังได้ในช่วงหัวใจห้องล่างบีบตัว (ventricular contraction), หัวใจห้องบนบีบตัว (atrial contraction) และเมื่อสิ้นสุดการรับเลือดของหัวใจห้องล่าง (end of rapid ventricular filling) จากการศึกษาในผู้ป่วยเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ 28 ราย พบมีอาการเจ็บหน้าอกแบบพลูไรซี 23 ราย ฟังได้เสียงน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ 12 ราย และได้รับการทำการระบายน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ (Pericardiocentesis) ในผู้ป่วย 4 ราย เนื่องจากมีภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจกดเบียด (tamponade)

การตรวจเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัยได้แก่

- การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiography) เป็นวิธีที่ดีที่สุดที่ใช้วินิจฉัยโรคของเยื่อหุ้มหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอีเพราะมีความไวและความจำเพาะสูง โดยลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจของภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบได้แก่ elevated ST segments และ tall T waves (ลักษณะเด่นคือพบ slight T wave changes หรือ transient elevation of ST segments) และเมื่อทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจต่อเนื่อง พบว่าเริ่มแรกจะมี diffuse elevation of ST segments (โดยไม่มี reciprocal ST segment depression) ตามมาด้วย lowering of ST segments back toward baseline และตามมาด้วย T wave inversion หลังจากนั้นในผู้ป่วยส่วนใหญ่ T wave จะกลับสู่ลักษณะปกติ นอกจากนี้ยังอาจพบ low voltage ร่วมด้วยได้ จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วย 28 ราย มีผู้ป่วย 5 รายมี low voltage ผู้ป่วย 10 รายมี ST changes และผู้ป่วย 20 รายมี repolarization changes
- การฉายภาพเอกซเรย์ปอด อาจพบหัวใจโตขึ้น, อาจพบ pericardial fat lines
- การตรวจน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจของผู้ป่วยเอสแอลอี ส่วนใหญ่เป็นเอกซูเดท (exudate), มีเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นโดยเป็นชนิดนิวโทรฟิลล์เด่น^{2,3} พบเป็นเลือดสดได้น้อย อาจพบว่ามีระดับคอมพลีเมนต์ (Complement) ต่ำ รวมทั้งอาจพบแอนติบอดีต่อต้านเซลล์ของตนเอง (Autoantibodies), ANA, Anti dsDNA, และเซลล์แอลอี (LE cell) ได้ นอกจากนี้พบว่าน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจของผู้ป่วยเอสแอลอีมีค่าเป็นกรด (ค่าความเป็นกรดเป็นด่างเป็นด่างน้อยกว่า 7) ซึ่งมีประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกโรค²⁶ ส่วนความไว, ความจำเพาะและความซุกของค่าต่างๆ ดังกล่าวไม่ทราบแน่ชัดเนื่องจากจำนวนของผู้ป่วยที่ศึกษาค่อนข้างน้อย แต่สามารถเปรียบเทียบกับโรคอื่นๆ ที่มีน้ำในเยื่อ

หุ้มหัวใจได้ เช่น น้ำในเยื่อหุ้มหัวใจของผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) อาจพบมีระดับคอมพลีเมนต์และน้ำตาลต่ำ ส่วนโรคสตีลส์ในผู้ใหญ่ (adult-onset still's disease) จะไม่พบว่าน้ำตาลหรือคอมพลีเมนต์มีระดับต่ำลง นอกจากนี้สามารถตรวจพบ ANA ในน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจของผู้ป่วยวัณโรค และมะเร็งได้^{24,25} ภาวะอื่นๆ ที่ทำให้เกิดน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจซึ่งจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ ภาวะยูรีเมีย (uremia), โรคไตเนฟโรติก (Nephrotic syndrome), ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (Hypothyroidism) และการติดเชื้อต่างๆ

การเกิดภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจกตเบียดพบในโรคเอสแอลอีได้น้อยมาก ในการศึกษาจากผู้ป่วยเอสแอลอี 1,300 ราย พบภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจกตเบียดได้น้อยกว่าร้อยละ 1¹ ในอีกหนึ่งการศึกษาพบความชุกของภาวะนี้ร้อยละ 2.5 ในผู้ป่วยเอสแอลอี 395 ราย นอกจากนี้มีรายงานการพบภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจกตเบียดในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคเอสแอลอีที่เกิดจากยา (Drug-induced lupus erythematosus) ได้ ทั้งนี้อาการของภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจกตเบียดได้แก่ อาการหอบเหนื่อย ร่วมกับตรวจพบความดันโลหิตต่ำ, ความดันในหลอดเลือดดำ (venous pressures) เพิ่มขึ้น, ซีพจร jugular เห็นชัดขึ้น, X descent เต็มและไม่พบ Y descent, พบภาวะ Pulsus paradoxus, และเสียงหัวใจเบาลง (distant heart sound) การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ สามารถพบน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจจำนวนมาก มีการลดลงของเส้นผ่านศูนย์กลางโดยรวม (total transverse dimensions) มีการลดลงของเส้นผ่านศูนย์กลางของหัวใจห้องล่างขวา (right ventricle), early collapse ของ right ventricular outflow tract และพบรอยกด (indentation) ของ left atrial free wall

ในผู้ป่วยบางรายมีการฉีดสีผ่านสายสวนหัวใจ (right heart catheterization) เพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจกตเบียด

การหนาตัวขึ้นของเยื่อหุ้มหัวใจเกิดขึ้นได้ร้อยละ 29 ของผู้ป่วยเอสแอลอีทั้งหมด²¹ แต่ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบบีบรัด (Constrictive pericarditis) ในผู้ป่วยเอสแอลอี พบได้น้อยมาก มีรายงานในผู้ป่วยเพศชาย 4 ราย โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาสเตียรอยด์มาก่อนที่จะมีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบบีบรัด 2 รายพบในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคเอสแอลอีจากการใช้ยา Procainamide (Procainamide-induced lupus erythematosus)²⁷ มีรายงานผู้ป่วยเพศหญิงที่มีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบบีบรัดเพียง 1 ราย ซึ่งพบว่าเกี่ยวข้องกับ Anti-myosin แอนติบอดี²⁸ อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ของแอนติบอดีดังกล่าว, ความแตกต่างของเพศและบทบาทของการได้รับยาสเตียรอยด์มาก่อน กับการเกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบบีบรัด ในผู้ป่วยเอสแอลอี ยังไม่ชัดเจน

การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized tomography), คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance imaging) ช่วยในการประเมินโรคของเยื่อหุ้มหัวใจแบบเรื้อรังได้ดี เนื่องจากสามารถบอกถึงความหนาของเยื่อหุ้มหัวใจและภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบบีบรัดได้

ข้อสำคัญคือต้องระวังภาวะอื่นๆที่อาจนำผู้ป่วยให้มาพบแพทย์ด้วยอาการที่คล้ายเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบบีบรัด ซึ่งได้แก่ ภาวะปอดอักเสบ, ภาวะเส้นเลือดแดงปอดอุดตันฉับพลัน (Pulmonary embolism), การติดเชื้อ, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และภาวะกีดเซาะของเส้นเลือดแดงเอออร์ตา (aortic dissection)

:: การรักษา (Treatment)

ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบที่มีอาการ (Symptomatic pericarditis) ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการมากหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย NSAIDs การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิด prednisolone ในขนาด 20 - 30 มิลลิกรัมต่อวัน หรือยาสเตียรอยด์ชนิดอื่นในขนาดเทียบเท่ากันก็ได้ประโยชน์เช่นกัน การเจาะระบายน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ (Pericardiocentesis) และ/หรือการผ่าตัดเปิดช่องเยื่อหุ้มหัวใจ เพื่อระบายน้ำ (pericardial window) มีความสำคัญถ้าในเยื่อหุ้มหัวใจนั้นทำให้ระบบการไหลเวียนโลหิตผิดปกติไป หรือทำในรายที่เป็นมากและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่สนับสนุนการรักษาภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจในกรณีที่ไม่มีอาการ กรณีที่มีการหนาตัวของเยื่อหุ้มหัวใจจากการอักเสบของเยื่อหุ้มหัวใจหลายๆ ครั้งจนเกิดเป็นภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบบีบรัดอาจจำเป็นต้องทำการผ่าตัดเปิดเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial stripping)

:: การป้องกัน (Prevention)

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีป้องกันการเกิดโรคของเยื่อหุ้มหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอี อย่างไรก็ตามการรักษาและควบคุมโรคด้วยวิธีต่างๆ จะสามารถลดการเกิดโรคของเยื่อหุ้มหัวใจทางอ้อมได้ เช่น ในผู้ป่วยที่เป็นไตวายระยะสุดท้าย การทำการฟอกไตอย่างสม่ำเสมอสามารถป้องกันภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจที่สัมพันธ์กับภาวะยูรีเมีย (Uremia-associated pericardial effusions) ได้

โรคของกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial dysfunction)**:: ระบาดวิทยาและพยาธิกำเนิด (Epidemiology and Pathogenesis)**

อาการของผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (Cardiomyopathy) หรือภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (Myocarditis) ที่เกี่ยวข้องกับโรคเอสแอลอีพบได้ไม่บ่อย การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าสามารถพบได้ประมาณร้อยละ 10^{9,15,17,18} โดยพบว่าไม่แสดงอาการ (subclinical involvement) มากกว่าแสดงอาการ การศึกษาจากการตรวจศพ (autopsy) พบความผิดปกติได้ร้อยละ 40 - 50¹ แต่ความชุกของโรคกล้ามเนื้อหัวใจจากโรคเอสแอลอียังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากมีปัจจัยจำนวนมากที่ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติได้ เช่น ความดันโลหิตสูง, โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ, ยาที่ใช้รักษาโรคเอสแอลอี เช่น ยารักษามาลาเรีย ส่วนภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (immune-mediated myocarditis) เกิดในผู้ป่วยจำนวนน้อย สามารถวินิจฉัยได้จากการตัดชิ้นเนื้อแล้วพบ กระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกัน (immune-mediated process) มีรายงานความชุกของภาวะหัวใจวายในผู้ป่วยเอสแอลอีร้อยละ 7-36^{12,14,15,18}

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจมีขนาดโตกว่าปกติ (Hypertrophic cardiomyopathy) พบมีรายงานในผู้ป่วย 1 รายที่เป็นโรคเอสแอลอี และอีก 1 รายที่มีอาการคล้ายเอสแอลอี ซึ่งภาวะนี้อาจเกี่ยวข้องกับโรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันเองหรือพบร่วมกันโดยบังเอิญก็ได้

ความผิดปกติพบได้ทั้งหน้าที่การบีบตัว (Systolic) และคลายตัว (diastolic) ของหัวใจ มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยเอสแอลอี มีการลดลงของ left ventricular ejection time และ pre-

ejection period ยาวนานขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม²⁹ มีอีกหนึ่งการศึกษาของผู้ป่วยหญิงโรคเอสแอลอี 5 ราย ที่ไม่พบว่ามีอาการของโรคหัวใจมาก่อน เมื่อทำการใส่สายสวนหัวใจ (Cardiac Catheterization) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของการตึงตัวของผนังหัวใจ (wall stiffness) มีการลดลงของการบีบตัวของหัวใจ และมีการลดลงของ Coronary artery reserve³⁰

มีการศึกษาความชุกของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากโรคเอสแอลอี พบประมาณร้อยละ 9 (ผู้ป่วย 123 ใน 1326 ราย), การศึกษาความชุกจากการตรวจศพในปี ค.ศ. 1950s ถึง 1960s พบได้ร้อยละ 57 (ผู้ป่วย 72 ใน 126 ราย) แต่ภายหลังจากการขยายสแตนต์ในการรักษาโรคเอสแอลอีความชุกลดลงเหลือร้อยละ 7 (ผู้ป่วย 3 ใน 46 ราย) ถ้าศึกษาโดยใช้คลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ แสดงให้เห็น global hypokinesis ของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ พบได้ประมาณร้อยละ 6 (ผู้ป่วย 40 ใน 646 ราย)³¹⁻⁴⁰

มีข้อสันนิษฐานว่าภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีอาจเกิดจาก กระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์และการทำงานของไซโตไคน์ (Cytokine) ทำให้เกิดการทำลายหลอดเลือดในชั้นกล้ามเนื้อหัวใจ สามารถตรวจพบแอนติบอดี (antibodies) ในกระแสเลือดของผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบได้ แต่ยังไม่มีความสัมพันธ์กันชัดเจน ทั้งนี้ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเป็นผลจากการทำงานที่แย่งลงของกล้ามเนื้อหัวใจซึ่งเกิดจากการตาย และเป็นพังผืดของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ หรืออาจเกิดจากการอักเสบในระบบการเหนี่ยวนำไฟฟ้า (conductive system)

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากผู้ป่วยเอสแอลอีนำมาสู่ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ และการทำงานของหัวใจห้องล่างที่ผิดปกติ อย่างไรก็ตามต้องนึกถึงสาเหตุอื่นๆก่อนเสมอ ได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease), ภาวะลิ้นหัวใจตีบหรือรั่ว (Valvular stenosis/insufficiency), ภาวะเส้นเลือดแดงปอดอุดตันฉับพลัน (Pulmonary embolism) และ ภาวะความดันในเส้นเลือดปอดสูง (Pulmonary hypertension) นอกจากนี้การที่มีความดันโลหิตสูงเป็นเวลานานก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้หัวใจห้องล่างทำงานผิดปกติ

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติจากการใช้ยาต้านมาลาเรีย (Antimalarials induced cardiomyopathy) เกิดขึ้นในผู้ป่วยเอสแอลอีได้ไม่บ่อย โดยพบว่ามียารายงานน้อยกว่า 20 ราย อาการและการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจแสดงให้เห็นลักษณะของ restrictive pattern^{41,42} และการหนาตัวของหัวใจห้องล่างทั้งสองห้อง (biventricular hypertrophy)^{41,42} ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับโรคอะไมลอยด์โดซิส (amyloidosis) การตรวจชิ้นเนื้อของกล้ามเนื้อหัวใจจะช่วยในการแยกโรคอื่นออกไป เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากโรคเอสแอลอี (Lupus-related myocarditis), ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อไวรัส (viral myocarditis), ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน และ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางกล้องจุลทรรศน์ จะพบเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจขนาดใหญ่ขึ้นและมีแควิวโอ (vacuole) อยู่ภายใน ถ้าตรวจทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะพบ curvilinear bodies ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งผลชิ้นเนื้อเหมือนกับที่พบในภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติจากการใช้ยาต้านมาลาเรีย (Antimalarial myopathy) นอกจากนี้ จะต้องทำการวินิจฉัยแยกโรคที่มีลักษณะชิ้นเนื้อคล้ายกัน ได้แก่ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจ

ผิดปกติจากการใช้ยา Amiodarone และโรค lysosomal storage diseases เช่น Fabry's disease แต่จะไม่พบ Curvilinear bodies ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจในโรคเหล่านี้⁴³ ถ้าไม่สามารถทำการตัดชิ้นเนื้อจากกล้ามเนื้อหัวใจได้ อาจพิจารณาตัดชิ้นเนื้อจากกล้ามเนื้อหัวใจเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัย ซึ่งผลชิ้นเนื้อมักมีลักษณะเดียวกัน อาการต่อมาที่พบได้คือความผิดปกติของการเหนี่ยวนำกระแสไฟฟ้าภายในหัวใจ (Heart conduction disturbances) ซึ่งพบรายงานที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่กินยาต้านมาลาเรียทั้งที่เป็นเอสแอลอี และไม่เป็นเอสแอลอีจำนวน 45 ราย โดยพบความผิดปกติลักษณะ bundle-branch block และ atrioventricular block (AVB) การพบ AVB ทำให้มีการหน้ามิตหมดสติ และอาจมีอาการรุนแรงจนต้องได้รับการใส่เครื่องกำหนดจังหวะหัวใจ (pacemaker) จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการเหนี่ยวนำกระแสไฟฟ้าได้รับยาคลอโรควิน (Chloroquine) ร้อยละ 91^{42,43}, ไฮดรอกซีคลอโรควิน (Hydroxychloroquine) ร้อยละ 4.5 และได้รับยาทั้งสองชนิดร้อยละ 4.5⁴¹ การเกิดหัวใจวาย (Congestive heart failure, CHF) พบในผู้ป่วย 25 ราย ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต 11 ราย (ร้อยละ 46) และได้รับการเปลี่ยนหัวใจ 1 ราย คิดอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยได้ 52 ปี (ตั้งแต่ 27 - 81 ปี) ระยะเวลาการได้รับยาพบตั้งแต่ 3 เดือน ถึง 27 ปี (ค่าเฉลี่ย 10 ปี) ขนาดยารวมตั้งแต่ 270 - 9,125 กรัม พบผู้ป่วย 15 ราย ที่มีกล้ามเนื้อผิดปกติร่วมด้วย พบจอประสาทตามผิดปกติ (retinopathy) ร้อยละ 24 พบเส้นประสาทผิดปกติ (Neuropathy) ร้อยละ 20 และผิวหนังเข้มขึ้นร้อยละ 12 การหยุดยาด้านมาลาเรีย สามารถช่วยให้กล้ามเนื้อหัวใจดีขึ้นได้และลดความผิดปกติของการเหนี่ยวนำกระแสไฟฟ้าได้ โดยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติจากยานี้ ใช้เวลาเป็นเดือนถึงปีที่จะตรวจพบว่าผลชิ้นเนื้อดีขึ้น โดยบางรายใช้เวลานานถึง 9 ปี ดังนั้นจึงต้องระวังในการใช้ยาด้านมาลาเรียโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงได้แก่ มีความผิดปกติของไต, อายุมาก, มีโรคหัวใจมาก่อน, ขนาดยาต่อวันมีปริมาณมาก, ระยะเวลาการให้ยายาวนาน, การใช้คลอโรควิน (เมื่อเปรียบเทียบกับ ไฮดรอกซีคลอโรควิน) ทั้งนี้ควรหยุดยาโดยเร็วเมื่อสงสัยภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

:: อาการ อาการแสดงและการวินิจฉัย (Clinical Feature and Diagnosis)

การวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติในผู้ป่วยเอสแอลอี ขึ้นกับอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยเป็นสำคัญ แต่ไม่มีอาการใดที่บ่งบอกถึงความผิดปกติได้อย่างชัดเจน ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบในผู้ป่วยเอสแอลอี ส่วนมากจะไม่มีอาการ แต่สามารถพบอาการต่อไปนี้ได้ เช่น ไข้, หอบเหนื่อย, ใจสั่น, และเจ็บหน้าอก อาการแสดง เช่น เส้นเลือดดำที่คอโป่งพอง (Jugular venous distension), หัวใจเต้นเร็วขณะพัก (resting tachycardia), ภาวะหัวใจเต้นเป็นจังหวะแกลลอป (gallop rhythms), ใต้ยินเสียงลิ้นหัวใจรัว (new cardiac murmur), หัวใจโต (cardiomegaly), และบวม (peripheral edema) การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ Nonspecific ST-T wave changes, conduction abnormalities, frequent premature complexes, และ supraventricular and ventricular tachycardia⁴⁴⁻⁵⁰ ในผู้ป่วยบางรายภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ จะดำเนินโรคต่อไปทำให้เกิดการทำงานของหัวใจห้องล่างผิดปกติ (Ventricular dysfunction), หัวใจโตจากกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (dilated cardiomyopathy), เกิดการโป่งพองของผนังหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular aneurysm formation), และเกิดหัวใจวายในที่สุด (heart failure)⁵¹ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบอาจพบร่วมกับ

อาการทางหัวใจอื่นของโรคเอสแอลอี โดยเฉพาะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ และลิ้นหัวใจอักเสบ หรืออาจจะเกี่ยวข้องกับการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจ

การตรวจชิ้นเนื้อจากกล้ามเนื้อหัวใจเป็นวิธีหนึ่งที่สามารถช่วยในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบได้ แต่อาจมีปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการตรวจชิ้นเนื้อ เช่น ภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบ (accelerated atherosclerotic coronary artery disease), หลอดเลือดแดงคอโรนารีอักเสบ (coronary vasculitis), ลิ้นหัวใจผิดปกติ (valvulopathy), ภาวะความดันในเส้นเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension), ภาวะไตทำงานบกพร่อง (renal insufficiency), ภาวะโลหิตจาง (anemia) และ ภาวะแคลเซียมสะสมในเนื้อเยื่อ (calciophylaxis) รวมถึงผลจากยาเช่น สเตียรอยด์ และ คลอโรควิน นอกจากนี้ความดันโลหิตสูงซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยเอสแอลอีก็เป็นอีกปัจจัยที่ส่งเสริมความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจด้วย

การบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอีอาจเกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน การศึกษาทางภูมิคุ้มกันฟลูออเรสเซนส์ (immunofluorescence) แสดงให้เห็นสารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกันแบบ fine granular และมีการสะสมของคอมพลีเมนต์ที่ผนังและเนื้อเยื่อรอบ ๆ หลอดเลือดในชั้นกล้ามเนื้อหัวใจ พบหย่อมของภูมิคุ้มกันสะสมไปตามหรือภายในเส้นใยของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ⁵² ลักษณะการอักเสบเป็นหย่อมๆ จากผลชิ้นเนื้อสันนิษฐานว่าภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากโรคเอสแอลอี เริ่มต้นขบวนการโดยการทำปฏิกิริยาของสารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกันกับผนังหลอดเลือด (immune-complex-mediated vascular phenomenon) หลังจากนั้นจึงเกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์, การอักเสบ และการทำลายกล้ามเนื้อหัวใจตามมา⁵³

แอนติบอดีต่อต้านเซลล์ของตนเองในกระแสเลือด (Circulating autoantibodies) ได้แก่ antiribonucleoprotein, antimyocardial, anti-Ro(SS-A) และ antiphospholipid antibodies อาจเกี่ยวข้องกับการอักเสบกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ⁵⁴⁻⁵⁷ มีการศึกษารายงานความสัมพันธ์ระหว่าง anti-Ro antibodies กับ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ และความผิดปกติของการเหนี่ยวนำกระแสไฟฟ้าภายในหัวใจ⁵⁴ แต่มีการศึกษาอื่นที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว⁵⁸, antiribonucleoprotein antibodies อาจสัมพันธ์กับทั้ง ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ และภาวะกล้ามเนื้อลายอักเสบ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงปฏิกิริยาของแอนติบอดีนี้ต่อกล้ามเนื้อลาย, antimyocardial antibodies พบบ่อยในผู้ป่วยเอสแอลอี แต่ไม่พบความจำเพาะของความผิดปกติของชั้นกล้ามเนื้อหัวใจ สรุปผลของแอนติบอดีเหล่านี้ต่อ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากโรคเอสแอลอี ยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน

การตรวจชิ้นเนื้อของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากโรคเอสแอลอี มีลักษณะคือ interstitial edema; fibrinoid degeneration of collagen fiber; focal aggregates of plasma cells, monocytes, lymphocytes, and some neutrophils in the myocardial interstitium; diffuse immunocomplex deposition in perivascular areas; foci of myocyte necrosis; intimal hyperplasia; and intramural arterial thickening with luminal narrowing^{29,59} เมื่อมีการซ่อมแซมจะพบพังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจ ตำแหน่งที่ไม่เป็นไปตามการตีบแคบของหลอดเลือดคอโรนารี, พบเลือดออกในชั้นกล้ามเนื้อหัวใจที่อักเสบในผู้ป่วยเพียง 1 ราย การเกิดความผิดปกติของการเหนี่ยวนำกระแสไฟฟ้าหัวใจ (conduction disturbances) ในผู้ป่วยเอสแอลอี อาจเกี่ยวข้องกับการอักเสบ, การเสื่อมสภาพ, การเกิดแผลเป็น

ของ sinus และ AV nodes การเกิดเนื้อตายของ bundle branches และการอักเสบของ Nodal arteries การที่มีเนื้อตายและแทนที่ด้วยพังผืดของชั้นกล้ามเนื้อหัวใจอาจดำเนินโรคไปสู่ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเรื้อรัง(chronic myocarditis) และหัวใจโตจากกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติได้

การตรวจเอกซเรย์ปอดของ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากโรคเอสแอลอี พบหัวใจโตขึ้น โดยต้องแยกภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจออกไปก่อน เอนไซม์หัวใจอาจสูงขึ้น ทำให้ต้องแยกกับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด^{60,61} อาจต้องทำการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ (coronary arteriography) เพื่อพิสูจน์ภาวะนี้ การตรวจชิ้นเนื้อกล้ามเนื้อหัวใจใช้แยกภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) จากสาเหตุอื่นๆ โดยความไวและความจำเพาะของการตรวจภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากโรคเอสแอลอี ด้วยวิธีนี้ยังไม่ทราบชัดเจน⁶²⁻⁶⁵

การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากโรคเอสแอลอี มีประโยชน์ค่อนข้างมากเนื่องจากการตรวจแบบไม่รุกราน (noninvasive) บอถึงการอักเสบและสามารถประเมินภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบได้ดี โดยพบความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อหัวใจทั้งแบบ global, regional, หรือ segmental wall motion abnormalities พบการลดลงของการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (ejection fraction), การเพิ่มขึ้นของขนาดห้องหัวใจ, การพบ prolonged isovolumic relaxation time, การลดลงของ diastolic descent rate of the anterior mitral leaflet, การลดลงของอัตราส่วน Mean systolic velocity ต่อ Mean diastolic flow velocity, และการลดลงของ E/A ratio และ atrial ejection force⁶⁶⁻⁷⁶

การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆที่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากโรคเอสแอลอี ได้แก่ การตรวจพบความบกพร่องในการแพร่กระจายของเลือดในชั้นกล้ามเนื้อหัวใจ (Perfusion defects) ซึ่งเกิดขึ้นประมาณครึ่งหนึ่ง (56 ใน 103) ของผู้ป่วยเอสแอลอี ที่ไม่ทราบอาการทางระบบหัวใจมาก่อน⁷⁷⁻⁷⁹ พบได้ทั้งความบกพร่องแบบ fixed และ reversible ถ้าทำการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจแล้วแยกโรคหลอดเลือดแดงคอโรนารีไปก่อน การตรวจพบความบกพร่องในการแพร่กระจายของเลือดทางนิวเคลียร์ (nuclear perfusion) สามารถบอถึงภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีหดตัว (coronary spasm), การมีพังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial fibrosis), หรือมีการทำลายกล้ามเนื้อหัวใจ(Myocardial damage) จากการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กและกล้ามเนื้อหัวใจบริเวณใกล้เคียงได้ ส่วน Single photon emission tomography สามารถบอถึงความผิดปกติของการแพร่กระจายได้ดีกว่าการตรวจทั่วไป นอกจากนี้ยังมีวิธีอื่นๆ ที่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ได้แก่ technetium-99m 2-methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) imageing, heart rate variability, Gallium-67 citrate scintigraphy และ Indium-111-antimyosin Fab imaging

:: การรักษา (Treatment)

การรักษาขึ้นอยู่กับสาเหตุ เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) ต้องได้รับการรักษาด้วยยา การทำหัตถการเพื่อเพิ่มออกซิเจน และลดการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ หัวใจวายจากความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ ต้องให้ยาเพื่อควบคุมความดันโลหิต โรคหัวใจจากตัวโรคเอสแอลอีเองต้องให้ยากดภูมิคุ้มกัน ในผู้ป่วยที่มีการทำหน้าที่ของหัวใจห้องล่างซ้าย

ผิดปกติอย่างรุนแรง (irreversible, significant left ventricular failure) พิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด⁸⁰ ในรายที่การทำหน้าที่ของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติพบร่วมกับหัวใจเต้นผิดจังหวะสามารถทำให้เสียชีวิตฉับพลันได้⁸¹ พิจารณาทำการบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจโฮลเตอร์ (Holter monitoring) ในรายที่มีความเสี่ยง

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากโรคเอสแอลอี รักษาโดยยาสเตียรอยด์ เริ่มจากขนาดสูงหรือให้เป็นรอบ (pulse intravenous) ตามด้วยยาสเตียรอยด์รับประทานต่อเป็นเวลาหลายสัปดาห์ ขึ้นกับการตอบสนองทางคลินิก ไม่มีการทำการศึกษาแบบ control trials ของยากดภูมิคุ้มกันในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากโรคเอสแอลอี มีรายงานการใช้ยาอะซาไธโอพรีน (azathioprine), IVIG และยาไซโคลฟอสฟามายด์ (Cyclophosphamide)⁸² พบว่าได้ประโยชน์ในการรักษา ส่วนใหญ่อาการดีขึ้นหลังการรักษา การรักษาอื่นๆของภาวะหัวใจวายให้ใช้ตามมาตรฐานทั่วไป ได้แก่ การจำกัดอาหารเค็มและน้ำ, การให้ยาขับปัสสาวะ, การให้ยาช่วยการบีบตัวของหัวใจ (inotropic agents) เช่น ยาดิจิตัลลิส (digitalis), และการให้ยาลด afterload ถ้าพบการเต้นของหัวใจที่ผิดจังหวะอาจได้ประโยชน์จาก ยาต่อต้านการเต้นหัวใจผิดจังหวะ (anti-arrhythmic therapy), ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ในรายที่เป็นรุนแรงมาก อาจพิจารณาใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (automated implantable cardiac defibrillator)

:: การป้องกัน (Prevention)

ความผิดปกติของชั้นกล้ามเนื้อหัวใจเกิดจากหลายสาเหตุ การป้องกันทำได้โดยลดการกำเริบของโรค (disease activity) เพื่อลดการบาดเจ็บจากภูมิคุ้มกันต่อกล้ามเนื้อหัวใจ เนื่องจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดพบบ่อยในผู้ป่วยเอสแอลอี การตรวจเบื้องต้นเพื่อค้นหาและรักษาปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะนี้จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง ส่วนการใช้ยาด้านมาลาเรียพบว่าประโยชน์มากกว่าโทษ โอกาสเป็นโรคหัวใจจากผลข้างเคียงของยาพบน้อย จึงพิจารณาให้ใช้ได้

โรคของระบบการเหนี่ยวนำกระแสไฟฟ้าหัวใจ (Conduction System)

:: ระบาดวิทยาและพยาธิกำเนิด (Epidemiology and Pathogenesis)

ความผิดปกติของระบบการเหนี่ยวนำกระแสไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอี มีรายงานตั้งแต่อายุ 10 - 74 ขึ้นกับค่าจำกัดความของความผิดปกติดังกล่าว โดยความผิดปกติของระบบนี้อาจบอกถึงการมีเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบแบบฉับพลันหรือแบบที่เคยเป็นมาก่อน บางครั้งบ่งบอกถึงภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ลักษณะที่พบบ่อยเป็นแบบ low grade (first-and second-degree blocks) บางครั้งเป็นแบบชั่วคราวโดย high-grade หรือ complete heart block พบได้น้อย intraventricular (bundle branch) block สามารถพบได้ ส่วนใหญ่ความผิดปกติของระบบนี้พบในผู้ป่วยหญิงวัยรุ่นจนถึงวัยกลางคน และในผู้ป่วยที่เป็นโรคนาน

ความผิดปกติของระบบการเหนี่ยวนำกระแสไฟฟ้าหัวใจเกิดจากกลไกทั้งการบาดเจ็บผ่านทางภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อเหนี่ยวนำกระแสไฟฟ้า และหลอดเลือดขนาดเล็กของกล้ามเนื้อหัวใจ

การศึกษาจากการตรวจศพพบเซลล์อักเสบกระจายเป็นหย่อมๆ (focal inflammatory cell infiltrates) หรือ แผลเป็นในระบบเหนียวนำไฟฟ้า (fibrous scarring of conduction system)

ในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดร่วมด้วย เป็นการยากที่จะบอกสาเหตุว่ามาจากการขาดเลือดโดยตรงหรือ ตัวโรคที่ทำให้มีการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจ

Congenital heart block เป็นส่วนหนึ่งของกลุ่มอาการเอสแอลอีในทารกแรกเกิด (Neonatal lupus syndrome) มารดาของทารกเหล่านี้เป็นเอสแอลอีหรือกลุ่มอาการโจเกรน (Sjögren's syndrome) โดยมีแอนติบอดีต่อ Ro (SS-A) หรือ La (SS-B) และเกี่ยวข้องกับ HLA A₁, Cw7, B₈ หรือ DR3 ทารกสามารถพบความถี่ของ DQA1*3 และ DQB1*03 ที่เพิ่มขึ้น, Anti-Ro และ Anti-La อาจทำลายระบบการเหนียวนำไฟฟ้าหัวใจ ดังนั้นช่วงแรกของการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยเอสแอลอี จึงแนะนำให้ส่งตรวจ Anti Ro Ab titers

การศึกษาบทบาทของ Anti Ro ในผู้ใหญ่⁸³ พบว่ามีความผิดปกติของระบบการเหนียวนำไฟฟ้าหัวใจและกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มี Anti Ro แต่ทั้งนี้บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง Anti Ro และ Anti La กับความผิดปกติของระบบการเหนียวนำไฟฟ้าหัวใจ⁵⁸

อัตราการเต้นของหัวใจขณะพัก (Resting heart rate) อาจเกี่ยวข้องกับการกำเริบของโรค ในรายงานหนึ่งพบว่าผู้ป่วย 14 ใน 15 ราย ที่มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักมากกว่า 90 ครั้ง/นาที มีการกำเริบของโรคขึ้น

:: อาการ, อาการแสดงและการวินิจฉัย (Clinical Feature and Diagnosis)

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบการเหนียวนำกระแสไฟฟ้าหัวใจอาจไม่มีอาการ หรือมีอาการได้แก่ อ่อนเพลีย, หมดสติ และหัวใจวายร่วมกับการเกิด high grade หรือ intraventricular blocks การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น คือ การทำคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ส่วนการทำ exercise test อาจแสดงให้เห็น AV block ได้ นอกจากนี้ต้องหาสาเหตุอื่นร่วมด้วย เช่น ยา หรือภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

:: การรักษา (Treatment)

ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ หาสาเหตุอื่นไม่พบ และเป็นแบบ low grade block ให้ติดตามอย่างใกล้ชิด ยังไม่จำเป็นต้องให้ยาหรือทำหัตถการใดๆ ส่วนผู้ป่วยที่เป็น high grade block โดยมีหรือไม่มีอาการมักต้องการการทำหัตถการ การให้ยาและการใส่เพสเมกเกอร์ (pacemaker)

โรคลิ้นหัวใจ (Valvular disease)

:: ระบาดวิทยาและพยาธิกำเนิด (Epidemiology and Pathogenesis)

โรคของลิ้นหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอี จากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจพบได้ร้อยละ 21-61⁸⁴⁻⁹⁰ ลักษณะพิเศษของความผิดปกติของลิ้นหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอี คือ ลิ้นหัวใจอักเสบเวอร์รูคัสที่ไม่มีการติดเชื้อ Noninfective, verrucous vegetations (marantic endocarditis) หรือที่เรียกว่า ลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์ (Libman-Sacks endocarditis) ซึ่งมีการกล่าวถึงครั้งแรกในปี ค.ศ. 1924

ความชุกของลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์มีความหลากหลายในแต่ละการศึกษาจากการตรวจศพพบความชุกได้ประมาณร้อยละ 13 - 74^{39,91} มีผู้ให้ข้อสังเกตว่าการรักษาโรคเอสแอลอี ด้วยยาสเตียรอยด์ทำให้เกิดลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์ลดลง มีการศึกษาซึ่งสนับสนุนข้อสังเกตนี้พบว่าลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์ลดลงจากร้อยละ 59 เป็นร้อยละ 35 เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยในช่วงเวลาก่อนและหลังการใช้ยาสเตียรอยด์ ส่วนความผิดปกติอื่นๆ ที่มีการรายงาน ได้แก่ ลิ้นหัวใจตีบและลิ้นหัวใจรั่ว

พบความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของลิ้นหัวใจ กับกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟไลปิด Antiphospholipid antibody syndrome (APS) ความสัมพันธ์นี้ถูกกล่าวถึงครั้งแรกในปี ค.ศ. 1980^{92,93} พบ Anticardiolipin antibodies ร่วมกับความผิดปกติทางระบบหลอดเลือดและหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอี มีการศึกษาพบผู้ป่วย 11 รายที่มี aPL, หลอดเลือดอุดตัน, ลิ้นหัวใจอักเสบ, และเกล็ดเลือดต่ำร่วมกัน⁹⁴ โดยความผิดปกติของลิ้นหัวใจมีลักษณะเป็นแบบลิ้นหัวใจรั่ว, 2 รายมีความผิดปกติที่ลิ้นหัวใจหลายตำแหน่งร่วมกัน การศึกษาหนึ่งในผู้ป่วยเอสแอลอี 52 รายที่ได้รับการทำคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจเปรียบเทียบกับคนปกติ 34 ราย⁸⁹ พบว่าผู้ป่วยเอสแอลอีมีความผิดปกติของลิ้นหัวใจมากกว่า (ร้อยละ 32 กับ ร้อยละ 6) และพบความสัมพันธ์ระหว่าง Anticardiolipin antibodies กับความผิดปกติของลิ้นหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอีได้ร้อยละ 77, อีกหนึ่งการศึกษาในผู้ป่วยเอสแอลอี 93 ราย พบว่าผู้ป่วย 50 ราย (ร้อยละ 54) มีการเพิ่มขึ้นของ Anticardiolipin antibodies ในจำนวนนี้ 40 ราย (ร้อยละ 78) มีความผิดปกติของหัวใจอย่างน้อย 1 อย่าง ได้แก่ โรคของลิ้นหัวใจ, น้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ, และ กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยที่เป็นโรคกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟไลปิด, ผู้ป่วยเอสแอลอีที่ผล aPL เป็นลบ และคนปกติ ไม่พบความแตกต่างของโรคของลิ้นหัวใจในผู้ป่วยโรคกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟไลปิด และผู้ป่วยเอสแอลอี⁸⁶ อีกหนึ่งการศึกษาเปรียบเทียบความชุกของโรคลิ้นหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอี และโรคกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟไลปิด⁸⁷ พบว่าในผู้ป่วยเอสแอลอีมีความผิดปกติของลิ้นหัวใจคิดเป็นร้อยละ 39 ในขณะที่ผู้ป่วยโรคกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟไลปิดไม่พบความผิดปกติของลิ้นหัวใจแม้แต่รายเดียว ดังนั้น aPL จึงดูเหมือนไม่ใช่ปัจจัยเดียวที่ทำให้เกิดความผิดปกติของลิ้นหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอี

แรกเริ่ม Libman-Sacks รายงานความผิดปกติที่ลิ้นหัวใจไตรคัสปิด (tricuspid) แต่ในปัจจุบันพบพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจไมทรัล (Mitral) มากกว่า⁴ เหมือนกับความผิดปกติของลิ้นหัวใจที่สัมพันธ์กับ aPL, ลิ้นหัวใจที่พบพยาธิสภาพเป็นลิ้นหัวใจของห้องหัวใจด้านซ้ายมากกว่า⁵⁷ พยาธิสภาพสามารถเกิดขึ้นได้ที่ตำแหน่ง valve leaflets, rings, และ commissures และเกิดขึ้นน้อยที่ chordae tendinae, papillary muscles, และ endocardium การตรวจพยาธิสภาพทางกายภาพไม่สามารถแยกได้จากการติดเชื้อ แต่แยกได้จากการตรวจชิ้นเนื้อ โดยลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์ประกอบด้วยเซลล์ที่เจริญเพิ่มขึ้น, เซลล์ที่มีการสลายตัวไป, ไฟบริน, fine granular material composed of hematoxylin bodies และ การสะสมของอิมมูโนกลอบูลิน^{95,96} ส่วนความผิดปกติของลิ้นหัวใจที่สัมพันธ์กับ aPL จะมีลักษณะเหมือนลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์ทั้งด้านกายภาพและชิ้นเนื้อ มีการศึกษาลิ้นหัวใจในผู้ป่วยโรคกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟไลปิดปฐมภูมิและโรคกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟไลปิดจากภาวะอื่น (Primary and secondary APS) แสดงให้เห็นการสะสมของอิมมูโน

กลอบูลินและคอมพลีเมนต์ที่ชั้นใต้เยื่อบุหลอดเลือด (Subendothelium) ในทั้ง 2 กลุ่ม⁹⁷ และพบ anti-idiotypic antibody ต่อ anticardiolipin ลักษณะเดียวกันในทั้ง 2 กลุ่ม

พยาธิกำเนิดของลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์ไม่แน่ชัด มีหลายกลไกที่ใช้ในการอธิบาย พบว่าพยาธิสภาพเริ่มแรกเกิดจากการรวมตัวของเกร็ดเลือดและไฟบริน นำมาสู่การผิดรูปของลิ้นหัวใจมีผลทำให้หน้าที่ของลิ้นหัวใจผิดปกติ การพบอิมมูโนกลอบูลินและคอมพลีเมนต์ในลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์บ่งถึงความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการกำเริบของโรคเอสแอลอี

พยาธิกำเนิดของความผิดปกติ ของลิ้นหัวใจที่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟไลปิด ยังไม่ชัดเจนเช่นกัน การพบอิมมูโนกลอบูลินและคอมพลีเมนต์ในลิ้นหัวใจบ่งถึงความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน⁹⁷ พบ anticardiolipin antibodies ในตำแหน่งการสะสมของอิมมูโนกลอบูลิน ซึ่งบ่งถึง 1. การทำปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกันอาจเป็นสาเหตุของความผิดปกติของลิ้นหัวใจ 2. มีการเกาะของอิมมูนตามหลังการเกิดพยาธิสภาพ

:: อาการ, อาการแสดงและการวินิจฉัย (Clinical Feature and Diagnosis)

อาการของผู้ป่วยที่เป็นลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์เหมือนกับอาการของผู้ป่วยที่เป็นลิ้นหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อ (infective endocarditis) โดยพบว่ามีอาการไข้, ซีด, หัวใจเต้นเร็ว, Sphinter hemorrhages, และ embolic phenomenon อื่นๆ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเพียง 2 รายใน 6 ราย ที่ตรวจพบ Systolic murmurs ต่อมาในภายหลังตรวจพบลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์จากการตรวจศพ ในทางกลับกันมีการศึกษาผู้ป่วยเอสแอลอี ที่ตรวจพบลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์จากการตรวจศพ⁷ พบว่าในขณะที่มีชีวิตมีเพียง 4 ใน 13 รายที่ตรวจพบ Systolic murmurs¹³ ผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์อาจมีการไหลเวียนโลหิตที่ผิดปกติ เกิดจากการฉีกขาดของ chordae tendinae, papillary muscle หรือ valve ring อย่างไรก็ตามภาวะเหล่านี้ก็สามารถพบได้ในผู้ป่วยลิ้นหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อเช่นกัน การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจจึงมีประโยชน์ในวินิจฉัย โดยเฉพาะวิธีทำผ่านทางหลอดอาหาร (Transesophageal) มีโอกาสเห็นพยาธิสภาพมากกว่าการทำด้วยวิธีทำผ่านทางผนังหน้าอก (Transthoracic), การเกิดลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์ไม่สัมพันธ์กับการกำเริบของโรค และสามารถเกิดร่วมกับการติดเชื้อหรือก่อนรอมบัสได้

การศึกษาหนึ่ง พบว่าผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์มีอาการจากลิ้นหัวใจทำงานผิดปกติร้อยละ 3 - 4 และต้องการการผ่าตัดแก้ไขร้อยละ 1 - 2⁸⁵ อีกหนึ่งการศึกษาที่เล็กกว่าพบอาการจากลิ้นหัวใจทำงานผิดปกติร้อยละ 18 และต้องการการผ่าตัดร้อยละ 8⁸⁴ มีการศึกษาที่บ่งชี้ให้เห็นว่าการเกิดโรคของลิ้นหัวใจไม่มีความเกี่ยวข้องกับลักษณะอาการของโรคเอสแอลอี, อายุ, ระยะเวลาการเป็นโรค, การกำเริบของโรค, ความรุนแรงของโรค, ยาที่ใช้รักษา และเมื่อติดตามทางรังสีวิทยา พบว่าพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจอาจหายไปหรือเกิดขึ้นใหม่ได้ และเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไป 57 เดือน พบว่าร้อยละ 21 ของผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนตามมา ได้แก่ สมองขาดเลือด, มีการกระจายของก้อนไปที่ต่างๆ, หัวใจวาย และมีการติดเชื้อตามมา อีกการศึกษา ติดตามผู้ป่วยเอสแอลอี 71 ราย ประมาณ 5.8 ปี⁹⁰ พบว่าที่จุดเริ่มต้นการศึกษา มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจห้องซ้ายจากการตรวจ

คลื่นเสียงสะท้อนหัวใจผ่านทางผนังหน้าอกร้อยละ 43 เมื่อครบระยะติดตามผลการประเมินซ้ำพบว่า ในผู้ป่วย 40 ราย ที่ได้รับการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจซ้ำมีความผิดปกติของลิ้นหัวใจเกิดขึ้นใหม่ 5 ราย ความผิดปกติของลิ้นหัวใจที่เป็นมากขึ้น 5 ราย และไม่พบความเปลี่ยนแปลง 10 ราย ร้อยละ 26 มีภาวะสมองขาดเลือด พบความสัมพันธ์กันระหว่างการเกิดภาวะสมองขาดเลือดกับความผิดปกติของลิ้นหัวใจห้องซ้าย นอกจากนี้มีข้อสังเกตเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของความผิดปกติของลิ้นหัวใจกับการเกิดโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือดอื่น⁸⁸ โดยศึกษาในผู้ป่วยหญิงเอสแอลอีที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย 26 ราย ผู้ป่วยหญิงเอสแอลอีที่ไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย 26 ราย และผู้หญิงปกติ 26 ราย พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วยมีถึง 13 ราย ที่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจ เมื่อเปรียบเทียบกับ 1 รายในกลุ่มที่ไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย และ 1 รายในกลุ่มคนปกติ โดยพบว่าอาจเกี่ยวข้องกับระดับไตรกลีเซอไรด์ และโฮโมซิสทีนที่อื่น (homocysteine) ที่สูงในเลือด

นอกจากนี้มีการรายงานถึงความผิดปกติของลิ้นหัวใจจนต้องได้รับการผ่าตัดแก้ไขว่ามีความเกี่ยวข้องกับ aPL

การตรวจชิ้นเนื้อพบว่าส่วนใหญ่พยาธิสภาพขนาดเล็ก (เส้นผ่านศูนย์กลาง 1-4 มม.) ประกอบด้วย fine granular material ซึ่งอาจพบ hematoxylin bodies^{2,95} ร่วมด้วย มีอิมมูนเป็นแกนกลางของพยาธิสภาพ ถ้ามีการอักเสบของลิ้นหัวใจร่วมด้วยจะตรวจพบเนื้อเยื่อไฟบรินอยด์ที่ลิ้นหัวใจนั้น

:: การรักษา (Treatment)

ถ้าผู้ป่วยที่สงสัยการติดเชื้อ พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะเพื่อครอบคลุมเชื้อที่อาจเป็นสาเหตุโดยเร็วที่สุด ไม่มีการรักษาที่จำเพาะสำหรับลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์ ถ้าโรคกำเริบให้พิจารณาการรักษาตามข้อบ่งชี้ของอวัยวะอื่นๆ มีคำแนะนำว่าการใช้ยาสเตียรอยด์สามารถเปลี่ยนแปลงการดำเนินของพยาธิสภาพของลิ้นหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอีได้ โดยมีรายงานว่าหลังได้ยาสเตียรอยด์พบการซ่อมแซมของพยาธิสภาพจากการตรวจศพ พบว่ามีการหนาตัวขึ้นของพังผืด และการมีแคลเซียมเกาะที่ลิ้นหัวใจ¹⁶ ลิ้นหัวใจอักเสบลิปแมนแซคส์สามารถเกิดขึ้นใหม่ได้หลังทำการผ่าตัดแก้ไขไปแล้ว⁹⁸

ส่วนการรักษาภาวะความผิดปกติของลิ้นหัวใจที่สัมพันธ์กับ aPL ทั้งแบบปฐมภูมิและจากภาวะอื่น (Primary or secondary APS) หลักการให้ทำการรักษาโรคกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟไลปิดเป็นหลัก โดยพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ให้ค่า INR อยู่ประมาณ 2.5 - 3.5 ถ้าโรคกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟไลปิดสัมพันธ์กับโรคเอสแอลอี หรือเป็นแบบรุนแรง (Catastrophic APS) อาจพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกัน ในกรณีที่ผู้ป่วยมีลิ้นหัวใจผิดปกติร่วมกับตรวจพบ aPL antibodies โดยไม่มีประวัติหลอดเลือดอุดตันมาก่อน ไม่มีหลักฐานที่สนับสนุนการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด, แอสไพริน หรือ ยากดภูมิคุ้มกันในกรณีนี้

:: การป้องกัน (Prevention)

ไม่มีหลักฐานว่ามีวิธีการใดสามารถป้องกันภาวะลิ้นหัวใจผิดปกติจากโรคเอสแอลอี และ aPL อาจมีการเน้นย้ำเกี่ยวกับการควบคุมโรคที่กำเริบ ไม่มีข้อบ่งชี้ในการป้องกันภาวะลิ้นหัวใจอักเสบใน

ผู้ป่วยเอสแอลอี แต่พิจารณาจากแนวทางการรักษาปี ค.ศ.1997 ซึ่งแนะนำว่าผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียม หรือมีพยาธิสภาพ (Valvular Vegetations) ถือว่ามีความเสี่ยงสูง ขณะที่ถ้าเป็นลิ้นหัวใจไมทรัลหย่อน (Mitral valve prolapse) ร่วมกับลิ้นหัวใจไมทรัลรั่ว (mitral regurgitation) หรือลิ้นหัวใจทำหน้าที่ผิดปกติภายหลัง (acquired valvular dysfunction) ถือว่ามีความเสี่ยงปานกลาง⁹⁹

เพราะฉะนั้นถ้าพิจารณาตามหลักนี้ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางถึงสูงควรได้รับยาปฏิชีวนะ เพื่อป้องกันก่อนการทำหัตถการ

โรคของหลอดเลือดแดงคอโรนารี (Coronary artery disease)

โรคหลอดเลือดแดงคอโรนารีในผู้ป่วยเอสแอลอี ได้รับการกล่าวถึงในช่วงระยะหลังเมื่อเปรียบเทียบกับภาวะความผิดปกติของหัวใจอื่นๆ รายงานในระยะแรกไม่ได้กล่าวถึงความผิดปกติของหลอดเลือดแดงคอโรนารี หรือกล่าวถึงเพียงการอุดตันของหลอดเลือดขนาดเล็กในกล้ามเนื้อหัวใจโดยสารไฟบริโนยต์^{6,9,11,12} การค้นพบความผิดปกติของหลอดเลือดแดงคอโรนารีที่มีขนาดใหญ่กว่าเพิ่งมีการกล่าวถึงในช่วง 50 ปีที่ผ่านมา อาการที่แสดงออกเกิดได้จากหลายกลไก ได้แก่ ภาวะหลอดเลือดแข็งตัว (arterosclerosis), หลอดเลือดแดงอักเสบ (arteritis), หลอดเลือดอุดตันจาก thrombosis), หลอดเลือดอุดตันจากเอ็มโบลี (embolization), หลอดเลือดหดตัว (spasm), การไหลเวียนเลือดคอโรนารีผิดปกติ (abnormal coronary flow reserve)

อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุดของโรคหลอดเลือดแดงคอโรนารี คือ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ความแตกต่างของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดของผู้ป่วยเอสแอลอีกับผู้ป่วยทั่วไปคือ ในผู้ป่วยเอสแอลอีพบในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า โดยเป็นผู้ป่วยหญิงที่ยังไม่หมดประจำเดือน และหลายรายงานพบความผิดปกตินี้ในผู้ป่วยเด็ก¹⁰⁰ พบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่รุนแรงได้มากกว่าคนทั่วไป 3 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับคนที่อายุและเพศเดียวกัน¹⁰¹ มีการศึกษาจำนวนมากสนับสนุนความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยเอสแอลอี 9 - 50 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับคนทั่วไป

ความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงคอโรนารีเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเอสแอลอี แต่มีเพียงส่วนน้อยที่มีอาการแสดงให้เห็น อาการเจ็บแน่นหน้าอกหรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 2-16^{14,18} การศึกษาหนึ่งพบว่าร้อยละ 38 ของผู้ป่วยเอสแอลอี มีความผิดปกติเมื่อได้รับการทำ thallium exercise treadmill จากการตรวจพบการตีบแคบอย่างมีนัยสำคัญของหลอดเลือดแดงคอโรนารีร้อยละ 25 - 45^{16,102} โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ ทั้งการศึกษาทางคลินิกและการตรวจศพพบว่าการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่รุนแรงเกิดขึ้นเพียงร้อยละ 3 - 20^{13-15,101,102} โดยความเสี่ยงที่จะเกิดโรคของหลอดเลือดแดงคอโรนารีที่รุนแรงขึ้นกับระยะเวลาของการเป็นโรค เอสแอลอี สาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยเอสแอลอี สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ช่วงอายุ โดยช่วงแรกของการดำเนินโรค ผู้ป่วยจะเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนจากการกำเริบของโรคเอง เช่น อวัยวะล้มเหลว หรือเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนของการใช้รักษา ส่วนการเสียชีวิตในช่วงหลังของการดำเนินโรค สาเหตุเกิดจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมากที่สุด โดยการศึกษาพบว่าสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่อายุมาก (50 ปีหรือมากกว่า) คือโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด

:: ภาวะหลอดเลือดแข็งตัว (Atherosclerosis)

ภาวะหลอดเลือดแข็งตัว เป็นโรคของหลอดเลือดแดงคอโรนารีที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วย เอสแอลอี ในการศึกษาการตรวจศพผู้ป่วยเอสแอลอี 36 ราย พบว่าผู้ป่วย 8 ราย มีการตีบแคบของหลอดเลือดแดงคอโรนารีมากกว่าร้อยละ 50 โดยพบ atherosclerotic plaque อย่างน้อย 1 เส้น¹⁶ จากการศึกษาตรวจหลอดเลือดแดงคอโรนารี 4 เส้น ในช่วงความยาวประมาณ 5 มม. ของศพผู้ป่วยเอสแอลอี 22 ราย เปรียบเทียบกับคนทั่วไป 13 ราย พบว่าผู้ป่วยเอสแอลอี 10 ราย มีการตีบแคบของหลอดเลือดมากกว่าร้อยละ 75 โดยพบ atherosclerotic plaque อย่างน้อย 1 เส้น ในขณะที่คนทั่วไปไม่พบการตีบแคบเลย¹⁰²

การเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งก่อนกำหนดในผู้ป่วยเอสแอลอี สาเหตุที่แท้จริงนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ของภาวะหลอดเลือดแข็งทั้งในผู้ป่วยทั่วไปและผู้ป่วยที่เป็นโรคพบลักษณะที่ไม่แตกต่างกัน อธิบายได้จากการเกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน ทำให้มีการทำลายของหลอดเลือดในชั้นอินทิมา (intima) ต่อมาจึงเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงคอโรนารีที่แข็งอย่างรุนแรงเกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ และโรคของลิ้นหัวใจเพิ่มขึ้น ซึ่งแสดงให้เห็นว่าปัจจัยทางภูมิคุ้มกันอาจเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะตีบตันของหลอดเลือดแดงคอโรนารี¹⁰²

ผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีภาวะหลอดเลือดแดงคอโรนารีแข็งพบว่ามียุมากกว่าและระยะเวลาการเป็นโรคที่นานกว่า^{103,104} แต่อาจพบภาวะดังกล่าวได้ในเด็กอายุ 5 ปี หลายการศึกษาบ่งชี้ให้เห็นว่า ภาวะหลอดเลือดแข็งมีความสัมพันธ์กับการใช้ยาสเตียรอยด์^{1,16,104} โดยกลไกของยาสเตียรอยด์ไม่ทราบแน่ชัด อาจเป็นจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์มีอายุยืนขึ้น ทำให้มีโอกาสเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งมากขึ้น หรือเป็นเพราะยาสเตียรอยด์ทำให้เกิดปัจจัยเสี่ยงของภาวะนี้เพิ่มขึ้น ได้แก่ ความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูง¹⁰² การศึกษาหนึ่งพบว่าผู้ป่วยเด็ก 10 รายที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเอสแอลอี มีการลดลงของเฮสดีแอล (HDL) และ อะโปไลโปโปรตีน เอวัน (Apolipoprotein A-I) มีการเพิ่มขึ้นของวีดีแอล (VDRL) และไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) อย่างไรก็ตามมีอีกหนึ่งการศึกษารายงานว่าผู้ป่วยเอสแอลอีที่ยังไม่ได้รับการรักษา ไม่พบวาระดับ เฮสดีแอล (HDL) ลดลง ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้ยาสเตียรอยด์พบว่าคลอเลสเทอรอล (Cholesterol) ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) มีระดับสูงขึ้น การใช้ยาเพรดนิโซโลน (prednisolone) ที่เพิ่มขึ้นทุก 10 mg/dL สัมพันธ์กับน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น 2.5 กก., คลอเลสเทอรอล (Cholesterol) ที่เพิ่มขึ้น 7.5 mg/dL, ความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้น 1.1 mmHg

การรักษาภาวะหลอดเลือดแดงคอโรนารีแข็งในผู้ป่วยเอสแอลอี เหมือนกับผู้ป่วยทั่วไป อาการจากการขาดเลือดตอบสนองต่อยาได้ดี (antianginal drugs)¹⁸ ในบางรายอาจจำเป็นต้องทำการฉีดหลอดเลือดหัวใจและใส่บอลลูน percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) และผ่าตัดบายพาสหลอดเลือดหัวใจ coronary artery bypass graft (CABG) พิจารณาใช้กราฟจากหลอดเลือดแดง (arterial graft) มากกว่า กราฟจากหลอดเลือดดำ (venous graft) เพราะมีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดได้

:: หลอดเลือดคอโรนารีอักเสบ (Coronary Arteritis)

พบผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีหลอดเลือดแดงคอโรนารีอักเสบจากการตรวจศพ^{13,14,105,106} วิธีเดียวที่สามารถแยกภาวะนี้ออกจากภาวะหลอดเลือดแดงคอโรนารีแข็ง คือการตรวจชิ้นเนื้อ ความชุกของหลอดเลือดแดงคอโรนารีอักเสบค่อนข้างต่างกันจากหลายการศึกษา การศึกษาหนึ่งผู้ป่วย 6 ใน 16 รายพบหลอดเลือดอักเสบจากการตรวจศพ¹⁴ ส่วนอีกการศึกษาไม่พบแม้แต่รายเดียว¹⁰²

เนื่องจากการแยกภาวะหลอดเลือดอักเสบออกจากภาวะหลอดเลือดแข็งทำได้ค่อนข้างยาก การตรวจพบหลอดเลือดอักเสบที่อวัยวะอื่นๆ เป็นตัวช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงคอโรนารีอักเสบได้^{18,105} แต่การไม่พบหลอดเลือดอักเสบที่อื่นๆก็ไม่สามารถตัดภาวะนี้ออกไปได้เช่นกัน หลายการศึกษาวินิจฉัยภาวะนี้จากการฉีดสีหลอดเลือดแดงคอโรนารี (Coronary Angiogram) การพบหลอดเลือดแดงคอโรนารีโป่งพอง หรือการพบการตีบตันอย่างรวดเร็วสามารถช่วยในการวินิจฉัยแต่ไม่จำเพาะเจาะจงกับภาวะนี้¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ การวินิจฉัยแยกโรคมีความสำคัญเนื่องจากผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดอักเสบจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาแอสเตียรอยด์ ซึ่งยาแอสเตียรอยด์ที่ขนาดสูงขึ้นไปบ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งเพิ่มขึ้น¹⁰⁸ การใช้ยาวาฟาริน (warfarin) และยาต้านเกร็ดเลือดใช้ในผู้ป่วยหลอดเลือดอักเสบเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ยาทiclopidine (Ticlopidine) มีการศึกษาว่าได้ประโยชน์ในการป้องกันกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในหนูทดลองที่มีภาวะหลอดเลือดแดงคอโรนารีอักเสบ

ภาวะผิดปกติของหลอดเลือดแดงคอโรนารีแบบอื่น ๆ (Other Types of Coronary Artery Involvement)

มีรายงานภาวะหลอดเลือดแดงคอโรนารีอุดตันจากชั้นเนื้อที่หลุดจากลิ้นหัวใจ^{16,107} มีรายงานพบผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีหลอดเลือดแดงคอโรนารีหดตัว (Coronary artery spasm) ภาวะผิดปกติของหลอดเลือดขนาดเล็กในหัวใจ (microcirculation) ได้รับการกล่าวถึงมานาน พบลิ่มเลือดและไฮยาลินเนชั่น (hyalination) ที่หลอดเลือดแดงคอโรนารีขนาดเล็ก^{1,6} และพบเนื้อตายและพังผืดในชั้นกล้ามเนื้อหัวใจ (intramural perivascular fibrosis)¹⁶ ดังนั้นโรคหลอดเลือดขนาดเล็กน่าจะเป็นสาเหตุของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติจากโรคเอสแอลอี (lupus cardiomyopathy)^{1,102}

:: แอนติฟอสโฟไลปิด แอนติบอดี (Antiphospholipid Antibodies)

ความสัมพันธ์ระหว่าง antiphospholipid antibodies และ ภาวะผิดปกติของหลอดเลือดแดงคอโรนารียังไม่ชัดเจน ในบางการศึกษา⁹⁷ พบว่า antiphospholipid antibodies เพิ่มปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเอสแอลอี นอกจากนี้ยังพบการเกิดโรคทางหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มี antiphospholipid antibodies¹⁰⁹ โดยที่ไม่ได้เป็นโรคเอสแอลอีอีกด้วย ผู้ป่วยที่มีหลักฐานทางคลินิกของโรคหลอดเลือดแดงคอโรนารีพบว่ามีเพิ่มขึ้นของ anticardiolipin antibodies โดยผู้ป่วยที่พบส่วนใหญ่อายุน้อย พบการอุดตันได้ทั้งหลอดเลือดแดงคอโรนารี (epicardial coronary artery) ขนาดใหญ่ และหลอดเลือดแดงคอโรนารีขนาดเล็ก

(coronary microcirculation) แต่บางการศึกษาไม่พบความแตกต่างของระดับ antibody ของกลุ่มโรคหลอดเลือดแดงคอโรนารีกับกลุ่มควบคุม^{110,111} ในการศึกษา Warfarin Reinfarction Study พบการเพิ่มขึ้นของ anticephalin antibodies ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ส่วนการอธิบายว่า antiphospholipid antibodies อาจเป็นสาเหตุหรือทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อกล้ามเนื้อหัวใจอย่างไรยังไม่ชัดเจน

สรุป

อาการที่ผิดปกติทางระบบหัวใจในผู้ป่วยเอสแอลอีพบได้บ่อย สามารถทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ความผิดปกติเกิดขึ้นได้กับทุกส่วนของหัวใจ การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจช่วยในการวินิจฉัยภาวะเหล่านี้ได้ดี พบความสัมพันธ์ระหว่าง antiphospholipid antibodies และ โรคของลิ้นหัวใจ ปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้ความผิดปกติเป็นมากขึ้นได้แก่ ความดันโลหิตสูง, ไขมันในเลือดสูง และการใช้ยาสเตียรอยด์ ในปัจจุบันความเข้าใจเกี่ยวกับโรคระบบหัวใจยังไม่ทราบทั้งหมด คงต้องได้รับการศึกษาต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Doherty NE, Siegel RJ. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1985; 110:1257-65
2. Quismorio FP Jr. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. In Wallace DJ, Hahn BH, ed. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 4th ed. Philadelphia, Lea 7 Febiger 1993;332-42
3. Stevens MB. Systemic lupus erythematosus and the cardiovascular system: the heart. In: Lahita RG, ed. *systemic lupus erythematosus*. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone 1992;707-17
4. Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis, *Arch Intern Med* 1924;33:701-37
5. Gross L. Cardiac lesions in Libman-Sacks disease, with consideration of its relationship to acute diffuse lupus erythematosus. *Am J pathol* 1940;16:375-408
6. Humphreys EM. The cardiac lesions of acute disseminated lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1948;28:12-4
7. Griffith GC, Vural IL. Acute and subacute disseminated lupus erythematosus: a correlation of clinical and postmortem findings in eighteen cases. *Circulation* 1951;3:492-500.
8. Jessae RA, Lamont-Havers RW, Ragan C. Natural history of lupus erythematosus disseminatus. *Ann Intern Med* 1953;38:717-31
9. Harvey AM, Shuiman LE, Tumuity PA, Coniey CL, Schoenrich EH. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 1954;33:291-437
10. Armas-Cruz R, Haenecker J, Ducach G, Jall J, Gonzalez F. Clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1958;25:409-19
11. Sheam MA. The heart in systemic lupus erythematosus. *Am heart J* 1959;58:452-66
12. Brigden W, Bywaters EGL, Lessof MH, Ross IP. The heart in systemic lupus erythematosus. *Br Heart J* 1960;22:1-16
13. Kong TQ, Kellum RE, Haserich JR. Clinical diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: a correlation of clinical and autopsy finding in thirty patients. *Circulation* 1962;26:7-11
14. Hejtmancik M, Wright J, Quint R, et al. The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1964; 68:119-30
15. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971;50:85-95
16. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975;58:243-64
17. Ropes MW, ed. *Systemic lupus erythematosus*. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1976
18. Badui E, Garcia-Rubi D, Robles E, et al. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology* 1985;36:431-41

19. Kahl LE. The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus: report of ten patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:1343-49
20. Ito M, Kagiya Y, Omura I, Hiramoto Y, Kurata E, Kanaya S, et al. Cardiovascular manifestation in systemic lupus erythematosus. *Jpn Circ J* 1979;43:985-94
21. Chia BL, Mah EP, Feng PH. Cardiovascular abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J Clin Ultrasound* 1981;9:237-43
22. Klunkhoff A, Thompson C, Reid G, et al. M-mode and two-dimensional echocardiographic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1985;253:3273-77
23. Crozier I, Li E, Milne M, et al. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography. *Am J Cardiol* 1990;65:1145-8
24. Wang DY, Yang PC, Yu WL, et al. Serial antinuclear antibodies titer in pleural and pericardial fluid. *Eur Respir J* 2000;15:1106-10
25. Wang DY, Yang PC, Yu WL, et al. Comparison of different diagnostic methods for lupus pleuritis and pericarditis: a prospective three-year study. *J Formos Med Assoc* 2000;99:375-80.
26. Kindig JR, Goodman MR. Clinical utility of pericardial fluid pH determination. *Am J Med* 1983;75:1077-9
27. Sunder SK, Shah A. Constrictive pericarditis in procainamide-induced lupus erythematosus syndrome. *Am J Cardiol* 1975;36:960-2
28. Wolf RE, King JW, Brown TA. Antimyosin antibodies and constrictive pericarditis in lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;1:1284-7
29. del Rio A, Vazquez JJ, Sobrino JA, et al. Myocardial involvement in systemic lupus erythematosus. A noninvasive study of left ventricular function. *Chest* 1978;74:414-7
30. Strauer B, Brune I, Schenk H, et al. Lupus cardiomyopathy: cardiac mechanics, hemodynamics and coronary blood flow in uncomplicated systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1976;92:715-22
31. Doherty NE III, Feldman G, Maurer G, Siegel R J. Echocardiographic findings in systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol*. 1988;61:1144
32. Leung WH, Wong KL, Lau CP, et al. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: a prospective M-mode, cross-sectional and Doppler echocardiographic study. *Int J Cardiol*. 1990;27:367-75
33. Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, et al. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation*. 1990;82:369-75
34. Cujec B, Sibley J, Haga M. Cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Can J Cardiol*. 1991;7:343-9
35. Cervera R, Font J, Pare C, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus :prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:156-9
36. Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O, et al. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:216-23
37. Giunta A, Picillo U, Maione S, et al. Spectrum of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: echocardiographic,echoDoppler observations and immunological investigation. *Acta Cardiol*. 1993;48:183-97
38. Moroni G, La Marchesina U, Banfi G, et al. Cardiac abnormalities in patients with long-term lupus nephritis. *Clin Nephrol*. 1995; 43:20-8
39. Kalke S, Balakrishnan C, Mangat G, et al. Echocardiography in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1998;7:540-4.
40. Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, et al. Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 1998;132:109-16
41. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, Mitsumoto H, Hanson M, Shirey E, et al: Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *Am J Med* 1987;82:447-55
42. Freihage JH, Patel NC, Jacobs WR, Picken M, Fresco R, Malinowska K, et al: Heart transplantation in a patient with chloroquine-induced cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2004 23:252-5
43. Roos JM, Aubry MC, Edwards WD: Chloroquine cardiotoxicity: clinicopathologic features in three patients and comparison with three patients with Fabry disease. *Cardio vasc Pathol* 2002;11:277-83
44. Ansari A, Larson PH, Bates HD. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus: current perspective. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27:421-34
45. Berg G, Bodet J, Webb K, et al. Systemic lupus erythematosus presenting as isolated congestive heart failure. *J Rheumatol*. 1985;12:1182-5
46. Sandrasegaran K, Clarke CW, Nagendran V. Sub-clinical systemic lupus erythematosus presenting with acute myocarditis. *Postgrad Med J*. 1992;68:475-8
47. Frustaci A, Gentiloni N, Caldarulo M. Acute myocarditis and left ventricular aneurysms presentations of systemic lupus erythematosus. *Chest*. 1996;109:282-4.
48. Cheng SM, Chang DM, Lee WH, Ding YA. Acute myocarditis as an Initial manifestation of systemic lupus erythematosus: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1996;58:205-8
49. Chang RW. Cardiac manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis*. 1982;8:197-206
50. Bijl M, Brouwer J, Kallenberg GG. Cardiac abnormalities in SLE: pancarditis. *Lupus*. 2000;9:236-40
51. Macro M, Le Gangneux E, Gallet E, et al. Severe lupus with infectious thyroiditis and lethal cardiomyopathy. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:99-102
52. Bidani AK, Roberts JL, Schwartz MM, Lewis EJ. Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1980;69:849-58

53. Simon N, Cohen H, Glick G, et al. Clinical pathologic conference. *Am Heart J.* 1973;86:539-52
54. Logar D, Kveder T, Rozman B, Dobovisek J. Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:627-9
55. Das SK, Cassidy JT. Antiheart antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci.* 1973;265:275-80
56. Swaak AJ, Huysen V, Nossent JC, Smeenk RJ. Antinuclear antibody profiles in relation to specific disease manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 1990;9:82-94
57. Leung WH, Wong KL, Lau CP, et al. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1990;89:411-9
58. O'Neill TW, Mahmoud A, Tooke A, et al. Is there a relationship between subclinical myocardial abnormalities, conduction defects and Ro/La antibodies in adults with systemic lupus erythematosus? *Clin Exp Rheumatol.* 1993;11:409-12
59. Salomone E, Tamburino C, Bruno G, et al. The role of endomyocardial biopsy in the diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Heart Vessels.* 1989;5:52-3
60. Falcao CA, Lucena N, Alves IC, et al. Lupus carditis. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74:55-71
61. Feldman AM, Mc Namara D. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2000;343:1388-98
62. Fairfax MJ, Osborn TG, Williams GA, et al. Endomyocardial biopsy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1988;15:593-6
63. Alpert MA, Goldberg SH, Singen BH, et al. Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation.* 1983;68:1182-93
64. Przybojewski JZ, Botha D, Klopper JF, et al. Systemic lupus erythematosus with coronary vasculitis and massive myocardial infarction. A case report. *S Afr Med J.* 1986;69:765-8
65. Tamburino C, Fiore CE, Foti R, et al. Endomyocardial biopsy in diagnosis and management of cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol.* 1989;8:108-12
66. Ueda T, Mizushige K, Aoyama T, et al. Echocardiographic observation of acute myocarditis with systemic lupus erythematosus. *Jpn Circ J.* 2000;64:144-6
67. Collins RL, Turner RA, Nomeir AM, et al. Cardiopulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1978;5:299-306.
68. Leung WH, Wong KL, Lau CP, et al. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in patients with systemic lupus erythematosus. *Am Heart J.* 1990;120:82-7
69. Enomoto K, Kaji Y, Mayumi T, et al. Left ventricular function in patients with stable systemic lupus erythematosus. *Jpn Heart J.* 1991;32:445-53.
70. Sasson Z, Rasooly Y, Chow CW, et al. Impairment of left ventricular diastolic function in systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol.* 1992;69:1629-34
71. Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, et al. The left ventricle in systemic lupus erythematosus: initial observations and a five-year follow-up in a university medical center population. *Am Heart J.* 1993;125:1117-22
72. Fujimoto S, Kagoshima T, Nakajima T, Dohi K. Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in patients with systemic lupus erythematosus. *Cardiology.* 1994;85:267-72
73. Toumanidis ST, Papamichael CM, Antoniadis LG, et al. Cardiac involvement in collagen diseases. *Eur Heart J.* 1995;16:257-62
74. Jahns R, Naito J, Tony HP, Inselmann G. Atrial ejection force in systemic autoimmune diseases. *Cardiology.* 1999;92:269-74
75. Barton EN, Chung EE, Smikle MF, et al. Asymptomatic cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *West Indian Med J.* 1995;44:14-5
76. Astorri E, Fiorina P, Contini GA, et al. Diastolic impairment in asymptomatic systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol.* 1997;16:320-1
77. Hosenpud JD, Montanaro A, Hart MV, et al. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1984;77:286-92
78. Lagana B, Schillaci O, Tubani L, et al. Lupus carditis: evaluation with technetium-99m MIBI myocardial SPECT and heart rate variability. *Angiology.* 1999;50:143-8
79. Schillaci O, Lagana B, Danieli R, et al. Technetium-99m sestamibi single-photon emission tomography detects subclinical myocardial perfusion abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:713-7
80. Pulerwitz T, Rabbani L, Pinney S. A rationale for the use of anticoagulation in heart failure management. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:87-93
81. Saxon L. Sudden cardiac death: epidemiology and temporal trends. *Rev Cardiovasc Med* 2005;6(suppl 2):S12-S20
82. Sherer Y, Levy Y, Shoenfeld Y. Marked improvement of severe cardiac dysfunction after one course of intravenous immunoglobulin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1999;18:238-40
83. Maddison PJ, Mogavero H, Provost T T. The clinical significance of autoantibodies to a soluble cyto-plasmatic antigen in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1979;6:189-95
84. Galve E, Candell-Riera J, Permanyer-Miralda G, et al. Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988;19:817-23
85. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990;335:504-5

86. Gleason CB, Stoddard MF, Wagner SG, et al. A comparison of cardiac valvular involvement in the primary antiphospholipid syndrome versus anticardiolipin-negative systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1993;125:1123-9
87. Gabrielli F, Alcini E, Di Prima MA, et al. Cardiac valve involvement in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Int J Cardiol* 1995;51:117-26
88. Jensen-Urstad, Svenungsson E, de Faire U, et al. Cardiac valvular abnormalities are frequent in systemic lupus erythematosus patients with manifest arterial disease. *Lupus* 2002;11:744-52
89. Leszczynski P, Straburzynska-Migaj E, Korczowska I, et al. Cardiac valvular disease in patients with systemic lupus erythematosus. Relationship with anticardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol* 2003; 22:405-8
90. Morelli S, Bernardo M, Viganego F, et al. Left sided heart valve abnormalities and risk of ischemic cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:805-12
91. Houman MH, Smiti-Khanfir M, Ben Ghorbell I, et al. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus* 2004;13:204-11
92. Anderson D, Bell D, Lodge R, et al. Recurrent cerebral ischemia and mitral valve vegetation in a patient with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1987;14:839-41
93. Ford P, Rod S, Lillicrap D. Association of lupus anticoagulant with severe valvular heart disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15:597-600
94. Chartash E, Lans D, Paget S, et al. Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989;86:407-12
95. Shapiro R, Gamble C, Wiesner K, et al. Immunopathogenesis of Libman-Sacks endocarditis: assessment by light and immunofluorescent microscopy in two patients. *Ann Rheum Dis* 1977;36:508-16
96. Moder K, Miller T, Tazelaar H. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999;74:275-84
97. Ziporen L, Goldberg I, Kopolovic Y, et al. Libman Sacks endocarditis: the possible pathogenic role of anticardiolipin antibodies deposited at the valve subendothelium. *Lupus* 1995;4(suppl 2):100
98. Hoffer E, Itoua M, Radermecker M, et al. Stenosis of a mechanical prosthetic valve in a patient with systemic lupus erythematosus. *Acta Cardiol* 2000;55:49-51
99. Dajani A, Taubert K, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:358-66
100. De Inocencio J, Lovell DJ. Cardiac function in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:2147-56
101. Rosner S, Ginzier EM, Diaond HS, Weiner M, Schiesinger M, Fries JF, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus II. Causes of death. *Arthriyis Rheum* 1982;25:612-7
102. Haider YS, Roberts WC. Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus: quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years. *Am J Med* 1981;70:775-81
103. Johnsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine* 1989;68:141-50
104. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15
105. Bonfiglio TA, Botti RE, Hagstrom JW. Coronary arteritis, occlusion, and myocardial infarction due to lupus erythematosus. *Am Heart J* 1972;83:153-8
106. Homzy CJ, Liberthson RR, Fallon JT, Gross S, Miller LM. Ischemic heart disease in systemic lupus erythematosus in the young patient: report of six cases. *Am J Cardiol* 1982;49:478-84
107. Englund JA, Lucas RV Jr. Cardiac complications in children with systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 1983;72:724-30
108. Heibel RH, O'Toole JD, Curtiss EI, Medsger TA Jr, Reddy SP, Shaver JA. Coronary arteritis in systemic lupus erythematosus. *Chest* 1976;69:700-3
109. Murphy JJ, Leach IH. Findings at necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome. *Br Heart J* 1989;62:61-4
110. De Caterian R, d'Ascanio A, Mazzone A, Gazzetti P, Bernii W, Neri R, et al. Prevaence of anticardiolipin antibodies in coonary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:922-3
111. Phadke KV, Phillips RA, Clarke DT, Jones M, Naish P, Carson P. Anticardiolipin antibodies in ischemic heart disease: marker or myth? *Br Heart J* 1993;69:391-4

Cryoglobulinemia

ภัทริยา มาลัยศรี *

ไพจิตรต์ อัครนบดี **

พงศธร ณรงค์ฤกษ์นาวิห ***

สุมาภา ชัยอำนาจ ****

บทคัดย่อ

Cryoglobulinemia คือ ภาวะความผิดปกติที่พบอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ในซีรัม (serum) ซึ่งสามารถตกตะกอนเมื่ออุณหภูมิต่ำกว่า 37°C และสามารถละลายได้อีกครั้งเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น ภาวะนี้แบ่งเป็น 3 ชนิด ดังนี้

- ชนิดที่ 1 เป็น single monoclonal immunoglobulin ซึ่งมักพบเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบโลหิตวิทยา (hematological disorders)
- ชนิดที่ 2 และชนิดที่ 3 เป็น mixed cryoglobulins ประกอบด้วย monoclonal IgM จับกับ polyclonal IgG และ polyclonal IgM จับกับ polyclonal IgG ตามลำดับซึ่งพบเกี่ยวข้องกับโรคติดเชื้อเรื้อรัง (chronic infections) และความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (autoimmune disorders)

กลุ่มอาการ mixed cryoglobulinemia เป็นผลที่เกิดจาก immune-complex mediated ทำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ซึ่งมีอาการแสดงสำคัญ 3 อย่าง (typical clinical triad) คือ ผื่นนูนจ้ำเลือด (palpable purpura), อ่อนแรง (weakness) และปวดข้อ (arthralgia) ร่วมกับอาจมีอาการแสดงหลายระบบพร้อมด้วยโดยเฉพาะที่ไต และระบบประสาทส่วนปลาย ภาวะนี้พบความสัมพันธ์กับโรคติดเชื้อเรื้อรังและความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน การศึกษาใน ค.ศ.1990 พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อาจเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะนี้ ซึ่งพบสัมพันธ์กับการเกิด autoimmune disorders, immune complex-mediated disorders, และ lymphoproliferative processes จากการที่ไวรัสตับอักเสบบีกระตุ้น clone ของ B-cell ทำให้มีการเจริญเติบโตมากกว่าปกติ ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มีอาการแสดงของภาวะนี้ การรักษาจะมุ่งเน้นไปที่การกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และภาวะแทรกซ้อนซึ่งเกิดจาก B-cell lymphoproliferative disorder

* พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

** พ.บ. พันเอกหญิง หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

*** พ.บ. ร้อยเอก หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

**** พ.บ. พันตรีหญิง หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

เนื่องจากภาวะนี้พบได้ไม่บ่อย การวินิจฉัยค่อนข้างยาก ไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการใดที่สามารถนำมาใช้วินิจฉัยโรคนี้ได้อย่างจำเพาะเจาะจง งานทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้ได้จัดทำขึ้นเพื่อรวบรวมรายงานถึงอุบัติการณ์ของโรค ลักษณะทางคลินิกต่างๆ ตลอดจนการรักษาที่ได้มีการศึกษาวิจัย เพื่อเป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

ประวัติความเป็นมา¹

ค.ศ.1933 Wintrobe และ Buell ได้สังเกตและรายงานการพบอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ในซีรัม (serum) ซึ่งสามารถตกตะกอนเมื่ออุณหภูมิต่ำกว่า 37°C และสามารถละลายได้อีกครั้งเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น ในผู้ป่วย multiple myeloma

ค.ศ.1947 Lerner และ Watson สามารถแยกได้ว่าโปรตีนดังกล่าวคือ แกมมาโกลบูลิน (γ globulin) และให้คำจำกัดความว่า cryoglobulin

ค.ศ.1966 Meltzer และคณะ รายงานกลุ่มอาการผื่นนูนจ้ำเลือด, ปวดข้อ, และอ่อนแรงที่พบในผู้ป่วย cryoglobulinemia เป็นครั้งแรกว่า Meltzer triad

ค.ศ.1974 Brouet และคณะ สามารถแบ่ง cryoglobulin ตามส่วนประกอบของ immunoglobulin ได้ 3 ชนิด คือ

1. Single component monoclonal cryoglobulin ประกอบด้วย IgM ที่สร้างจาก B lymphocyte ที่ผิดปกติเพียง clone เดียว และมีการจับกันเองของ IgM ที่ถูกสร้างขึ้นอย่างมากมาย พบในโรค multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia, chronic lymphocytic leukemia
2. Polyclonal-monoclonal mixed cryoglobulin ประกอบด้วย immunoglobulin ที่สร้างจากเซลล์ต้นกำเนิด clone เดียว (มักเป็น IgM) จับกับ IgG ที่สร้างจาก lymphocyte หลายๆ clone
3. Polyclonal-polyclonal mixed cryoglobulin ประกอบด้วย immunoglobulin ที่สร้างจากเซลล์ต้นกำเนิดหลายๆ clone (มักเป็น IgM) จับกับ IgG ที่สร้างจาก lymphocyte หลายๆ clone

Cryoglobulin ชนิดที่ 2 และ 3 พบได้ในกลุ่มโรค autoimmune disease และ chronic infection เช่น infective endocarditis, hepatitis, lymphoproliferative disease นอกจากนี้ยังมีรายงานโรคที่สามารถเป็นสาเหตุของภาวะ cryoglobulinemia ได้ดังตารางที่ 1 ในกรณีที่ไม่ทราบสาเหตุ หรือไม่พบว่าสัมพันธ์กับโรคที่แสดงในตารางที่ 1 ซึ่งมีรายงานร้อยละ 34 - 71 เรียกว่า essential หรือ primary cryoglobulinemia

ค.ศ.1980 มีรายงานพบภาวะ essential mixed cryoglobulinemia ร้อยละ 30 การศึกษาในปี ค.ศ.1980² ในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia 40 ราย พบเป็นชนิดที่ 3 ร้อยละ 70 และชนิดที่ 2 ร้อยละ 30 ในการศึกษาในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia ที่มีอาการทางไต เกือบทั้งหมดพบเป็นชนิดที่ 2³ เนื่องจาก cryoglobulin เป็น immunoglobulin (หรือ antibody) ดังนั้นในปี ค.ศ.1989 ได้มีการค้นพบไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งน่าจะเป็นแอนติเจน (antigen) ที่เป็นสาเหตุของภาวะนี้

ค.ศ.1990 มีผู้สังเกตเป็นครั้งแรกว่าไวรัสตับอักเสบบี มีความเกี่ยวข้องกับภาวะ mixed cryoglobulinemia จนถึงปัจจุบันมีรายงานที่พบ anti HCV antibody หรือ HCV RNA ในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia

หลักฐานแสดงความเกี่ยวข้องระหว่างไวรัสตับอักเสบบี และ mixed cryoglobulinemia ได้แก่การพบ anti HCV antibody, HCV RNA ในซีรัม และในcryoprecipitate รวมทั้งการพบ polyclonal IgG anti HCV ในcryoprecipitate พบ essential mixed cryoglobulinemia ชนิดที่ 2 ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี มากกว่าร้อยละ 90 - 100 ดังนั้นนักวิจัยบางท่านเห็นว่าการจะเรียก ภาวะนี้ว่า essential อีกต่อไป เนื่องจากเชื่อว่าเกิดจากไวรัสตับอักเสบบี³

ในทำนองกลับกัน การศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีอุบัติการณ์ของ mixed cryoglobulinemia แตกต่างกัน การศึกษาที่พบอุบัติการณ์ของภาวะนี้สูง ได้แก่การศึกษาของ Cacoub และคณะ⁴ ในปี ค.ศ. 2000 ซึ่งพบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 196 ราย เป็น mixed cryoglobulinemia 110 ราย (ร้อยละ 56) โดยเป็นชนิดที่ 2 ร้อยละ 65, ชนิดที่ 3 ร้อยละ 35 และเกิดไตอักเสบ glomerulonephritis ร้อยละ 4.5

ตารางที่ 1 Clinical conditions that may be associated with cryoglobulinemia

ชนิดของ cryoglobulins	โรคสาเหตุ
ชนิดที่ 1: single component monoclonal cryoglobulin (พบร้อยละ 10-15)	Multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia, chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, heavy chain disease, essential monoclonal cryoglobulinemia
ชนิดที่ 2: polyclonal-monoclonal mixed cryoglobulin (พบร้อยละ 50-60)	Lymphoproliferative disorders, autoimmune disease, hepatitis, essential mixed cryoglobulinemia
ชนิดที่ 3: polyclonal mixed cryoglobulin (พบร้อยละ 25-30)	<ul style="list-style-type: none"> - ภาวะติดเชื้อ <ul style="list-style-type: none"> <u>ไวรัส</u>: infectious mononucleosis, cytomegalovirus syndrome, acute hepatitis B, chronic hepatitis B and C virus infection, acute hepatitis A, Lyme arthritis <u>แบคทีเรีย</u>: subacute bacterial endocarditis, lepromatous leprosy, acute post-streptococcal nephritis, lymphogranuloma venerum, syphilis, Q-fever <u>รา</u>: coccidioidomycosis <u>ปรสิต</u>: Kala-azar, toxoplasmosis, tropical splenomegaly, echinococcosis, malaria, schistosomiasis - Autoimmune disease: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, polyarteritis nodosa, Sjögren's syndrome, scleroderma, thyroiditis, polymyositis, pulmonary fibrosis, endomyocardial fibrosis, pemphigus vulgaris, Bechet's syndrome, sarcoidosis, Henoch-Schönlein purpura - โรคตับ: Laennec's postnecrotic cirrhosis, biliary cirrhosis, alcoholic cirrhosis, chronic hepatitis - โรคไต: proliferative glomerulonephritis, essential mixed cryoglobulinemia - Familial

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

ภาวะ mixed cryoglobulinemia มีอุบัติการณ์ประมาณ 1:100,000 พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายประมาณ 3 เท่า ช่วงอายุที่พบบ่อย ได้แก่ 42 - 52 ปี อุบัติการณ์และความชุกของ mixed cryoglobulinemia มีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ พบบ่อยในประเทศกลุ่มยุโรปตอนใต้มากกว่าในประเทศกลุ่มยุโรปตอนเหนือ หรืออเมริกาเหนือ โดยรวมแล้วภาวะนี้พบได้ไม่บ่อย แต่พบว่ามักจะไม่ได้รับการวินิจฉัย เนื่องจากลักษณะอาการทางคลินิกมีหลายรูปแบบไม่จำเพาะเจาะจง พบว่าสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (โดยเฉพาะรหัสพันธุกรรม (genotype) 2a) ซึ่งจะแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาตั้งแต่ร้อยละ 1 - 56^{9,10}

cryoglobulins สามารถตรวจพบในผู้ป่วยโรคติดเชื้อหรือภาวะที่มีการอักเสบเรื้อรัง คิดเป็นร้อยละ 15 - 20 ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (HIV infection), ร้อยละ 15 - 20 ในผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue diseases), ร้อยละ 40 - 50 ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี⁵⁻⁸ อย่างไรก็ตามมีเพียงร้อยละ 10-15 ของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เท่านั้นที่มีอาการ

สาเหตุและพยาธิกำเนิด (Etiopathogenesis)

Mixed cryoglobulinemia เป็นโรคที่สลับซับซ้อน ซึ่งมีอาการแสดงทางคลินิกค่อนข้างหลากหลาย และมีความสัมพันธ์กับ autoimmune disorders, immune complex-mediated disorders, และ lymphoproliferative processes ปัจจุบันพบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของภาวะนี้ เนื่องจากตรวจพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และเกิดภาวะ cryoglobulinemia ร่วมด้วยพบ HCV RNA ในซีรัมโดยเฉพาะส่วนของ cryoprecipitate ซึ่งจะมีปริมาณของเชื้อไวรัสมากกว่าที่พบในส่วนของ supernatant 20-1000 เท่า¹⁴ และยังมีรายงานอื่นที่พบความเกี่ยวข้องกันระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และภาวะ mixed cryoglobulinemia คือ การตรวจพบ HCV RNA ในเซลล์ไขกระดูก และ mononuclear cell ในกระแสเลือด¹⁵ นอกจากนี้ยังพบพบ anti HCV antibodies, HCV antigens และ HCV RNA ในเนื้อเยื่อของผู้ป่วยเหล่านี้อีกด้วย แต่ในปัจจุบันยังสันนิษฐานว่าอาจจะมียังปัจจัยอื่นที่ยังไม่ทราบชนิดเข้ามากระตุ้นให้ร่างกายเกิดภาวะ cryoglobulinemia นี้ขึ้น

โครงสร้างของไวรัสตับอักเสบบีชนิดซีเป็นไวรัสรูปร่างกลม เส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 30 - 50 นาโนเมตร ถูกห่อหุ้มด้วยโครงสร้างไขมัน แกนกลางเป็น single-stranded linear RNA ความยาวประมาณ 9.5 kb ประกอบด้วย

1. ส่วน 5'constant region (c) เป็นส่วนของเชื้อไวรัส ซึ่งมักไม่มีการเปลี่ยนแปลง และเป็นส่วนของไวรัสที่นำมาใช้ตรวจหาเชื้อไวรัสโดยวิธี PCR (polymerase chain reaction)
2. ส่วน structural region (envelope 1 and 2 protein complex: E1, E2) บางส่วนมีการเปลี่ยนแปลงสูง (hypervariable region) และทำให้เกิดความแตกต่างระหว่าง genotype ในผู้ป่วยแต่ละคน มักพบไวรัสที่มีส่วน hypervariable region ได้หลายรูปแบบ (quasispecies) เป็นผลให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถกำจัดเชื้อ

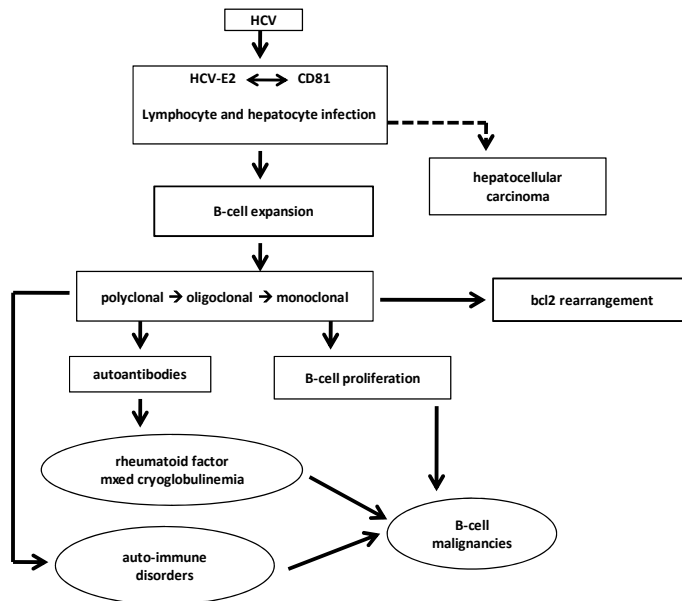
ได้หมด ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อที่มีลักษณะเรื้อรังเป็นส่วนใหญ่และทำให้เกิดความยุ่งยากในการผลิตวัคซีน และสามารถติดเชื้อซ้ำได้ แม้ว่าจะเคยหายจากโรคแล้ว

3. ส่วน non-structural region (NS) เป็นส่วนที่ใช้ในการผลิตเอนไซม์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการแบ่งตัวของไวรัส เช่น Helicase, RNA polymerase

โดย E2 ซึ่งเป็นส่วน hypervariable region จะเป็นตำแหน่งที่จับกับ CD81 ซึ่งอยู่บนเซลล์ hepatocytes, B และ T lymphocytes (cellular receptor or coreceptor for virus) ทำให้ HCV เป็นทั้ง hepatotropic และ lymphotropic virus เมื่อ B lymphocytes ติดเชื้อ จะกระตุ้นทำให้ B lymphocytes บาง clone มีการเจริญเติบโตขึ้นมากกว่าปกติ (overexpression of some lymphocyte antigens: CD69, CD71, CD86) มีการเพิ่มขึ้นของ chemokine receptor CXCR3 แต่ CXCR4 ลดลง จากการส่งสัญญาณกระตุ้นของ B-cell ทำให้เกิด monoclonal หรือ oligoclonal B-cell proliferative disorder (non-malignant) กระตุ้นให้มีการผลิต monoclonal RF เกิดเป็น mixed cryoglobulinemia ชนิดที่ 2 หรือผลิต polyclonal RF เกิดเป็น mixed cryoglobulinemia ชนิดที่ 3 ซึ่ง clone ของ B-cell ที่เพิ่มขึ้นนี้อาจพัฒนากลายเป็นเซลล์มะเร็งได้

ไม่นานมานี้ ในการศึกษาในระดับ gene พบ t(14;18) translocation ในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia พบการ translocation ของ bcl-2 ซึ่งปกติจะอยู่บนโครโมโซมที่ 18 ไปอยู่บนโครโมโซมที่ 14 ซึ่ง bcl-2 เป็น anti-apoptotic gene มีรายงานพบว่าเกิด bcl-2 rearrangement ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มี mixed cryoglobulinemia สูงกว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่มี mixed cryoglobulinemia อย่างมีนัยสำคัญ^{16, 17}

ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 Possible etiopathogenetic mechanism for mixed cryoglobulinemia and other HCV related disorder

การแบ่งชนิดของภาวะ cryoglobulinemia แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ดังแสดงใน ตารางที่ 2^{11, 13}ตารางที่ 2 Classification of cryoglobulinemia¹¹

	I	II	III
Immunoglobulin subtype	IgM	IgG, IgM	IgM
Clonality	Monoclonal paraprotein	Monoclonal IgM RF, polyclonal IgG	Polyclonal RF, polyclonal IgG
Clinical presentation	Hyperviscosity syndrome	Cryoglobulinemic vasculitis, MLDUS, NHL	Cryoglobulinemic vasculitis
- Purpura	+	+++	+++
- Gangrene/ acrocyanosis	+++	+ to ++	+/-
- Arthralgia> arthritis	+	++	+++
- Renal	+	++	+
- Neurologic	+	++	++
- Liver	+/-	++	++
Associated diseases	Multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia, immunocytoma LPD>essential>CTD>CLD	Hepatitis C, hepatitis B, infectious endocarditis Essential>>LPD>CLD>CTD	Hepatitis C, hepatitis B, infectious endocarditis Essential>>CLD>CTD>LPD

MLDUS, monotypic lymphoproliferative disorder of unknown significance; NHL, non-Hodgkin lymphoma; RF, rheumatoid factor; LPD, lymphoproliferative or plasmoproliferative disorder; CLD, chronic liver disease, connective tissue disorder.

Essential: case of symptomatic cryoglobulinemia that are not associated with a clear-cut CLD, CTD, LPD or infection

ลักษณะทางคลินิก (Clinical feature)

ใน cryoglobulinemia ชนิดที่ 1 อาการแสดงมักเกิดจากหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน (peripheral vessel occlusion) จากภาวะเลือดข้น (hyperviscosity syndrome) พบน้อยที่เกิดจากหลอดเลือดอักเสบ อาจมีผื่นนูนจ้ำเลือด (palpable purpura), ปลายนิ้วเขียว (acrocyanosis), Raynaud's phenomenon, ผื่นร่างแห (dystrophic livedo reticularis), อาจเกิดแผลจากเลือดข้น (torpid ulcer) และเกิดเนื้อเยื่อเน่าตาย (gangrene) ได้ พบอาการแสดงทางระบบประสาทจากภาวะเลือดข้น เช่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ตามืด เห็นภาพซ้อน เดินเซ สับสน จนถึงอาจมีการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว และโคม่า (coma) ได้

ใน mixed cryoglobulinemia จะมีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป มีช่วงที่โรคกำเริบและสงบเป็นระยะๆ แต่มักไม่แสดงอาการแบบเฉียบพลัน ดังแสดงในรูปที่ 2¹⁸

Dammacco รายงานอาการแสดงของผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia 200 ราย¹⁹ ดังแสดงในตารางที่ 3 เนื่องจาก mixed cryoglobulinemia เป็นโรคที่มีอาการแสดงหลายๆ ระบบ ในที่นี้จะแบ่งเป็นอาการแสดงนอกไตและอาการแสดงทางไต

1. อาการแสดงนอกไต

1.1 อาการแสดงทางผิวหนัง เป็นอาการที่พบเกือบทุกรายในผู้ป่วย cryoglobulinemia^{11, 20-22} อาจนำมาก่อนอาการแสดงอื่นๆ หลายปี

- ผื่นนูนจ้ำเลือด เป็นอาการแสดงที่พบบ่อยที่สุด ตั้งแต่ร้อยละ 80 - 100 ขึ้นกับการศึกษา²³ มักพบในผู้ป่วย cryoglobulinemia ชนิดที่ 2 และ 3 มากกว่า ชนิดที่ 1 มักพบเป็นอาการแรก ผื่นมักไม่คัน และพบเป็นๆ หายๆ ส่วนใหญ่พบที่ขาและลำตัวด้านล่าง (lower trunk) ไม่พบบริเวณใบหน้า พบว่าถูกกระตุ้นได้โดยความเย็น (ร้อยละ 10 - 30) การได้รับ histamine การเพิ่มขึ้นของ hydrostatic pressure มักพบเป็นอยู่ 3 - 10 วัน หลังจากนั้นจะเกิดรอยดำ (post-inflammatory hyperpigmentation) อยู่นาน (ร้อยละ 30 - 50) อาจพบการรับความรู้สึกผิดปกติ (paresthesia) หรือมีแสบร้อน (local burning sensation) นำมาก่อน

- Raynaud's phenomenon พบได้ร้อยละ 7 - 46 อาจเป็นอาการเริ่มแรกได้ร้อยละ 25 ของผู้ป่วย เกิดบริเวณปลายมือ, ปลายเท้า, ริมฝีปาก, ดั้งหู และปลายจมูก ความรุนแรงตั้งแต่เป็นเล็กน้อย จนอาจมีเนื้อเยื่อเน่าตายได้ พบบ่อยในรายที่เป็น mixed cryoglobulinemia ร่วมกับโรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน²⁰

- แผลที่ขา (leg ulcer) มักเกิดบริเวณเหนือตาตุ่ม พบประมาณร้อยละ 10 มักเกิดจากหลอดเลือดบริเวณผิวหนังอักเสบ²¹

- หลอดเลือดอักเสบ (cryoglobulinemic vasculitis) จาก IgM และ/ หรือ IgG immune complexes เกาะกลุ่มกันในผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดผื่นผิวหนังได้หลายแบบ ขึ้นกับขนาดของหลอดเลือดที่เกิดการอักเสบ ตั้งแต่ผื่นราบ/ ผื่นนูนเล็ก ๆ (macules/ papules) ตุ่มน้ำ (vesiculo-bullous lesions) ผื่นลมพิษ (urticarial lesions) หรือเป็นแผล ถ้าตรวจด้วย capillaroscope อาจพบหลอดเลือดเล็กๆ บริเวณขอบเล็บผิดปกติ (nailfold capillaritis)²⁴ ซึ่งการเกิดหลอดเลือดอักเสบในภาวะนี้เกิดจากการมี immune-complex ไปสะสมและทำให้ผนังหลอดเลือดถูกทำลาย เกิดในหลอดเลือดขนาดเล็กถึงขนาดกลาง (small to medium vessel) จึงจัดภาวะ cryoglobulinemia ไว้ในกลุ่มหลอดเลือดอักเสบขนาดเล็ก (small vessel vasculitides)¹²

Manifestations Clinical serological
100 %

weakness	Rheumatoid factor
	Low C4
Arthralgias	HCV markers
	Low CH50
Purpura	
Liver involvement	
Sensitive neuropathy	
Lung involvement	Anti GOR
Fever	
Kidney involvement	Anti-smooth muscle antibodies
Splenomegaly	
	Anti-mitochondrial antibodies
	Antinuclear antibodies
Sicca syndrome	
Motor neuropathy	
Cytopenia	
	Anti-extractable nuclear antigen antibodies

0 %

รูปที่ 2 Spectrum of clinical manifestations in mixed cryoglobulinemia

ตารางที่ 3 Symptoms most frequently observed in essential mixed cryoglobulinemia

Signs and/or symptoms	Approximate percentage
Purpura	90
Hepatomegaly	70
Arthralgia	60
Asthenia	60
Splenomegaly	50
Raynaud phenomenon	40
Polyneuropathy	36
Arterial hypertension	35
Leg ulcers	30
Papules, pustules	10
Lower-limb edema	8
Pericarditis	4
Pleural effusion, pulmonary fibrosis	3
Cold urticaria	3
Hyperviscosity syndrome	2
Intestinal vasculitis with abdominal pain	1

ผลทางพยาธิวิทยาจากการตรวจผิวหนัง (skin biopsy) มักพบ leukocytoclastic vasculitis ร้อยละ 50, non-inflammatory hyaline thrombosis ร้อยละ 10 หรือ post-inflammatory sequelae ร้อยละ 10 และเมื่อย้อม immunofluorescence ในรอยโรคที่เพิ่งเกิดใหม่จะพบการสะสมของ IgM/ IgG และ/ หรือ C₃ complement ต่างจาก cryoglobulinemia ชนิดที่ 1 ซึ่งมักเป็น non-inflammatory thrombosis^{2, 11}

1.2 อาการแสดงทางข้อและกล้ามเนื้อ มักมาด้วยอาการปวดข้อ (arthralgia) และปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) ไม่บ่อยร้อยละ 70 แต่ข้ออักเสบ (arthritis) และกล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) พบน้อย^{25,26} ส่วนใหญ่พบที่มือบริเวณข้อ proximal interphalangeal (PIP) และ metacarpophalangeal (MCP) และข้อเท้า ร้อยละ 45 พบที่ข้อเท้า และข้อศอก ประมาณร้อยละ 25 มักเกิดพร้อมกันหลายๆ ข้อ (polyarthralgia) สองข้างของร่างกาย (symmetry) ไม่มีลักษณะเจ็บเคลื่อนที่ (non-migratory) อาการปวดบวมแดงร้อน และอาการข้อฝืดตอนเช้า (morning stiffness) พบน้อย อาจพบข้อฝืดขณะพัก (gelling phenomenon) ได้บ้าง โดยเฉพาะเวลาอยู่ในที่เย็น และแม้มีอาการนานหลายปี จะไม่พบความพิการหรือกระดูกอ่อนในภาพถ่ายทางรังสี (non-erosive arthritis) พบบ่อยในรายที่เป็น mixed cryoglobulinemia ร่วมกับโรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ไม่ค่อยพบใน cryoglobulinemia ชนิดที่ 1

1.3 อาการแสดงทางระบบประสาท

ระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system) พบ peripheral neuropathy ได้บ่อยใน cryoglobulinemia ชนิดที่ 2 และ 3 บางรายงานพบถึงร้อยละ 86²⁷⁻³⁰ มักเริ่มด้วยการรับรู้ความรู้สึกผิดปกติ (sensory neuropathy) พบได้ทั้งแบบสมมาตร (symmetry) และแบบไม่สมมาตร (asymmetry) มักมี การรับความรู้สึกเจ็บผิดปกติ ร่วมกับอาการอ่อนแรง (painful paresthesia and muscle weakness) นำมาก่อน ความผิดปกติของระบบประสาทสั่งการ (motor neuropathy) พบ mononeuritis multiplex ได้บ่อย แต่ความผิดปกติของ ระบบประสาทสั่งการเพียงอย่างเดียว (pure motor neuropathy) พบน้อยประมาณร้อยละ 5 แต่มักจะทำให้เกิดความทุพพลภาพ

ความเสียหายเส้นประสาท (nerve injury) อาจเป็นผลจากปฏิกิริยาทางอิมมูโนโลยี (immuno-logically mediated), จากความเสื่อมของปลอกหุ้มเส้นประสาท (demyelination), จากหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) หรือมีการอุดตันของหลอดเลือด vasa nervorum จากการตกตะกอนของ cryoglobulins (cryoglobulin precipitation)³¹ ก็ได้

ระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) พบมีอาการแสดงน้อย ไม่ค่อยพบเส้นประสาทสมองผิดปกติ (cranial neuropathy) ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางมักเกิดจากภาวะเลือดหนืด (hyperviscosity) ทำให้เกิดการขาดเลือด ซึ่งพบใน cryoglobulinemia ชนิดที่ 1 อาจมาด้วยอาการของหลอดเลือดสมอง (stroke), พูดไม่ชัด (dysarthria), อ่อนแรงครึ่งซีก (hemiplegia), สับสน (confusion) อาจมีอาการแคชัวคราว (transient ischemic attacks; TIA)^{32, 33} ซึ่งภาวะนี้แยกยากจากหลอดเลือดอุดตันจาก atherosclerotic

Casato รายงานพบการลดลงของ cognitive function ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งเกิดภาวะ mixed cryoglobulinemia กับคนปกติ หรือผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แต่ไม่มีภาวะ mixed cryoglobulinemia³⁸ ได้บ่อยกว่า

การส่งตรวจคลื่นไฟฟ้า (electrophysiology) จะพบความผิดปกติของ nerve conduction velocity ได้ถึงร้อยละ 70^{28, 34-36} โดยพบว่า amplitude ของคลื่นไฟฟ้าของเส้นประสาทรับความรู้สึก (sensory nerve action potential) จะลดลงหรือหายไป; amplitude ของคลื่นไฟฟ้าของกล้ามเนื้อ (muscle action potential) ลดลงรวมทั้งมีการลดลงของความเร็วการนำคลื่นไฟฟ้าทั้งประสาทรับความรู้สึกและสั่งการ (sensory/ motor conduction velocities) ซึ่งมักพบที่เส้นประสาท peroneal และ sural (peroneal nerve and sural nerve) ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้า (electrophysiologic abnormalities) อาจพบได้ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดงของเส้นประสาทผิดปกติ²⁸

ผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเส้นประสาท (nerve biopsy) จะพบการอักเสบของหลอดเลือด และการเสื่อมสภาพของ axon (axonal degeneration) ซึ่งเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือด vasa nervorum จากการตกตะกอนของ cryoglobulins ในหลอดเลือด ทำให้เกิดการขาดเลือด (ischemia)³¹ และตรวจพบ RNA ของเชื้อไวรัส (viral RNA) ในเซลล์ epineurial (epineurial cell) จากการทำ hybridization in situ ซึ่งสนับสนุนว่าเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอาจมีผลโดยตรงต่อพยาธิกำเนิดของโรค³⁷

การตรวจสมองด้วยคลื่นสนามแม่เหล็ก (Magnetic Resonance Imaging; MRI) พบรอยโรคที่เกิดจากการขาดเลือด ในตำแหน่งของ white matter ซึ่งเกิดจากหลอดเลือดอักเสบ (cerebral vasculitis)

1.4 อาการแสดงทางตับ พบตับและม้ามโต ร้อยละ 70 และ 52.5 ตามลำดับ หรืออาจพบผลการตรวจเลือดผิดปกติเพียงเล็กน้อยโดยไม่มีอาการ หรือพบความผิดปกติของ เอนไซม์ตับประมาณร้อยละ 70

ผลทางพยาธิวิทยาของการตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) ส่วนใหญ่ไม่มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก จะพบมีการอักเสบบริเวณ periportal (periportal inflammation) มีพังผืด (fibrosis) และโครงสร้างเสียไป (architectural derangement) ภาวะตับแข็ง (cirrhosis) พบประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย² พบอาการแสดงทางตับมากขึ้นตามระยะเวลาของโรค

Monti รายงานในปี ค.ศ. 1995 พบอาการแสดงทางตับเพิ่มขึ้นจาก ร้อยละ 15 เป็นร้อยละ 44 เมื่อติดตามประมาณ 5 ปี และพบอาการแสดงทางตับในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia ชนิดที่ 2 เพียง 3 รายใน 13 ราย^{23, 39} มีรายงานพบการเกิดตับวาย (liver failure) ซึ่งเป็นสาเหตุการตายของผู้ป่วย ร้อยละ 25

รายงานพบความสัมพันธ์ระหว่าง cryoglobulins กับการเกิด liver steatosis และ fibrosis โดยในผู้ป่วย 437 รายที่ไม่ได้รับการรักษาภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะเกิด cryoglobulinemia ร้อยละ 65 เมื่อทำการตัดชิ้นเนื้อตับตรวจทางพยาธิวิทยาพบ liver steatosis มากกว่าร้อยละ 10 - 43 และเกิด advanced fibrosis ถึงร้อยละ 25 ของผู้ป่วย ใน multivariate analysis พบว่า cryoglobulins เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด steatosis และ fibrosis ในตับถึง 3 เท่า⁴⁰

อาการแสดงอื่นในระบบทางเดินอาหาร พบอาการปวดท้องได้ถึงร้อยละ 20^{35, 41} จาก intestinal vasculitis, ต่อม้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) ร้อยละ 20, กลุ่มอาการแห้ง (sicca syndrome) ร้อยละ 30 โดยพบในผู้ป่วย cryoglobulinemia ชนิดที่ 2 มากกว่าชนิดที่ 3⁴² ต่อม้ำลายโต, มีรายงานพบ Sjögren's syndrome ร้อยละ 4 - 20²⁰ อาจพบต่อมธัยรอยด์อักเสบ เป็นได้ทั้ง goiter และ Graves' disease

1.5 อาการแสดงทางปอด พบบ่อยในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia แต่มักไม่พบในชนิดที่ 1⁴³⁻⁴⁵ การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) มักพบพยาธิสภาพของหลอดลมเล็ก ๆ (small airway disease) และการลดลงของการแลกเปลี่ยนก๊าซ (impairment of gas exchange) ร่วมกับมีอาการไอ หอบเหนื่อย (dyspnea) และหายใจเจ็บ (pleurisy) ประมาณร้อยละ 40 - 50 มีรายงานว่าพบ Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia (BOOP), เลือดออกในปอด (pulmonary hemorrhage) และ หลอดเลือดในปอดอักเสบ (pulmonary vasculitis) ได้แต่ไม่บ่อย

1.6 อาการแสดงอื่นๆ ที่อาจพบได้จากการเกิดหลอดเลือดอักเสบในอวัยวะภายใน (internal organs) เช่น หัวใจ, ระบบประสาทส่วนกลาง, หลอดเลือดที่เรตินา (retinal vessels) แต่พบน้อย มักเกิดจากภาวะเลือดข้น (hyperviscosity) ซึ่งพบใน cryoglobulinemia ชนิดที่ 1

2. อาการแสดงทางไต

พบประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia เกิดจาก immune complex mediated พบน้อยที่เกิดจากการอุดตัน (thrombotic disease) ซึ่งมักพบใน cryoglobulinemia ชนิดที่ 1¹¹ ส่วนใหญ่อาการแสดงนอกไตมักนำมาก่อนอาการทางไตประมาณ 4 - 6 ปี อายุเฉลี่ยที่พบอาการแสดงทางไตประมาณ 54 ปี มีร้อยละ 30 ที่พบอาการแสดงทางไตร่วมกับอาการอื่นๆ ตั้งแต่แรก^{20, 46} อาการต่างๆ อาจเป็นๆ หายๆ ได้หลายครั้ง อาจมีอาการทางไตขึ้นมาโดยไม่มีอาการนอกไตก็ได้ รายงานพบปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) โดยอาจมีหรือไม่มีการทำงานของไตบกพร่อง (renal insufficiency) ร้อยละ 41, ภาวะโปรตีนรั่ว (nephrotic syndrome) ร้อยละ 21, ไตอักเสบ (nephritic syndrome) ร้อยละ 14, ไตเสื่อมเรื้อรัง (chronic renal insufficiency) ร้อยละ 12, ไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) ร้อยละ 9⁴⁷ และพบความดันโลหิตสูง ร้อยละ 60 - 80⁴¹ ลักษณะการดำเนินโรคทางไตมีความแตกต่างกันมากในแต่ละราย ประมาณร้อยละ 30 มี partial หรือ complete remission แม้ว่าจะมีอาการเริ่มแรกที่รุนแรง, ร้อยละ 30 พบการดำเนิน โรคซ้ำๆ หรือคงที่

เป็นเวลาหลายปี แม้ว่าจะยังพบความผิดปกติจากการตรวจน้ำปัสสาวะ, ร้อยละ 20 มีการดำเนินโรคเป็นๆ หายๆ อย่างไรก็ตามพบผู้ป่วยไตวายเรื้อรังขั้นสุดท้าย (end stage renal disease; ESRD) จาก mixed cryoglobulinemia ได้น้อย ประมาณร้อยละ 10

Tarantino รายงานในผู้ป่วย 105 ราย ติดตามไป 11 ปี พบไตวายเรื้อรังขั้นสุดท้าย 15 ราย โดยพบว่าเสียชีวิต 42 ราย ด้วยโรคหัวใจ โรคตับ การติดเชื้อ และมะเร็ง ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอัตราการเสียชีวิต และไตวาย ได้แก่ อายุมาก, มีผื่นจ้ำเลือด (vascular purpura), ม้ามโต, ค่าครีอะตินีนสูง (creatinine), ขณะที่การตรวจชิ้นเนื้อไตพบ cryocrit สูง ส่วน C_3 ต่ำ⁴⁸

Tarantino รายงาน พบความแตกต่างทางคลินิกระหว่าง mixed cryoglobulinemia ชนิดที่ 2 และ 3 ในชนิดที่ 2 พบอาการแสดงทางไตได้บ่อยกว่า (พบประมาณร้อยละ 35 - 60) ในชนิดที่ 3 (พบประมาณร้อยละ 12)⁴⁸ อาการแสดงอื่นๆ ไม่แตกต่างกัน และพบว่าสาเหตุการเสียชีวิตเกิดจาก systemic vasculitis การติดเชื้อ โรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง และมะเร็ง

ผลทางพยาธิวิทยาของการตรวจชิ้นเนื้อไต (renal biopsy) มักพบเข้าได้กับ membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) ร้อยละ 60 - 80 ร่วมกับมี endocapillary proliferation และมีการสะสมของ cryoglobulins, immunoglobulin, และ complement ในหลอดเลือด (intraluminal) หรือในชั้นใต้เซลล์เยื่อหลอดเลือด (subendothelial)⁴⁹ อาจพบเป็น mesangial proliferative glomerulonephropathy, intraglomerular hyaline thrombi, และหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis with fibrinoid necrosis) ประมาณร้อยละ 20, 25 และ 30 ตามลำดับ^{35, 48, 50}

ใน cryoglobulinemia ชนิดที่ 1 มักพบ non-inflammatory glomerulopathies โดยพบรอยโรคซึ่งมีลิ่มเลือด (thrombosis) และมีเซลล์น้อย (thrombotic and hypocellular lesion) แต่ไม่พบหลอดเลือดอักเสบ glomerulonephritis พบได้น้อยมาก

ไม่พบลักษณะเฉพาะของพยาธิวิทยาจากการตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia ชนิดที่ 3 ในขณะที่ชนิดที่ 2 จะมีลักษณะเฉพาะที่แยกออกจาก idiopathic MPGN ได้ และเรียกลักษณะเฉพาะดังกล่าวว่า cryoglobulinemic glomerulonephritis พยาธิสภาพของไตที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) ร่วมกับ subendothelial deposit โดยมีลักษณะเฉพาะ ได้แก่

1. ในระยะเฉียบพลัน (acute stage) จะพบ intraluminal thrombi ซึ่งติดสีแดง (eosinophilic) จากการย้อม PAS (Periodic acid-Schiff stain) แต่ไม่ติดสี Congo-red อยู่ภายใน glomeruli, capillary lumen หรือบริเวณ subendothelium
2. มี mononuclear cell จำนวนมากใน glomeruli โดยมีลักษณะเป็น centrolobular MPGN และพบเซลล์ประมาณ 80 เซลล์ต่อ glomerulus จากการย้อมด้วย non-specific esterase stain ซึ่งมากกว่าจำนวนเซลล์ที่พบใน class IV lupus ซึ่งพบเซลล์ประมาณ 20 เซลล์ต่อ glomerulus เท่านั้น
3. มีการหนาตัวของ basement membrane และลักษณะ double-contour ที่ชัดเจนกว่า lupus หรือ idiopathic MPGN
4. พบลักษณะการอักเสบ vasculitis ในหลอดเลือดแดงขนาดเล็กและขนาดกลางประมาณ

ร้อยละ 30 โดยมี fibrinoid necrosis ของผนังหลอดเลือด และมี mononuclear cell รอบๆ ผนังหลอดเลือด มีรายงานการพบ thrombotic microangiopathy ซึ่งมี mesangiolysis มีการเปลี่ยนแปลงของ mesangiocapillary⁵¹

5. การตรวจ electron microscope จะพบ fibrillar หรือ cylindrical structure ขนาด 100 - 1000 นาโนเมตร (เป็น cryoprecipitate) และพบการจับตัวของ IgG-IgMk (kappa) บน subendothelium นอกจากนี้ยังมี double-contour ซึ่งพบว่าเกิดจาก mononuclear cell แทรกอยู่ใน basement membrane เดิม แทนที่จะเป็นการแทรกของ mesangial cell แบบ idiopathic MPGN ดังนั้น บางการศึกษาจึงพบว่าลักษณะ double-contour สามารถกลับเป็นปกติได้หลังจากหายจากโรค⁵² การย้อมทาง immunohistochemistry พบ IgG, IgM, C₃, C₄, C_{1q}

โดยสรุปลักษณะเฉพาะทางพยาธิวิทยาจากการตรวจชิ้นเนื้อไตใน mixed cryoglobulinemia คือ

1. พบ intramural thrombi จากการตกตะกอนของ cryoglobulin จาก light microscope
2. พบ IgM deposition ใน capillary loops จาก immunofluorescence microscope
3. พบ subendothelial deposits ลักษณะเป็นท่อนสั้นๆ (fibrillary; curvilinear fibrils; pairs) คล้ายลายพิมพ์นิ้วมือ (finger print) จาก electron microscope⁵³

ตารางที่ 4 รูปร่างการแสดงของ cryoglobulinemic vasculitis^{11, 20, 28, 31, 54-60}

Common symptoms in cryoglobulinemic vasculitis (> ร้อยละ 70)	<ul style="list-style-type: none"> - Purpura (less often: urticaria, livedo, exanthema, acral necrosis, leg ulcers) - Arthralgias/arthritits - Weakness
Frequent symptoms in cryoglobulinemic vasculitis (ร้อยละ 40 - 70)	<ul style="list-style-type: none"> - Polyneuropathy (subacute, distal, symmetric or asymmetric, motor and/or sensory polyneuropathy, acute mononeuritis multiplex) - Subclinical lymphocytic alveolitis (usually T lymphocytic alveolitis)
Less common symptoms in cryoglobulinemic vasculitis (< ร้อยละ 40)	<ul style="list-style-type: none"> - Meltzer's triad (purpura, arthralgia, weakness) - Renal involvement (nephrotic syndrome or nephritic urinary sediment due to mesangial proliferative GN, membranoproliferative GN, membranous GN, endocapillary GN, rapidly progressive GN) - Secondary Sjögren's syndrome - Secondary Raynaud phenomenon - CNS involvement (cerebrovascular accident, cerebral vasculitis, diffuse encephalopathy, cranial neuropathy, hearing loss) - GI involvement (abdominal pain, hematochezia, diarrhea, hematemesis, and intestinal infarction) - Cardiac involvement (coronaritis, myocarditis) - Pulmonary-renal syndrome - Retinal involvement - Secondary arteritis temporalis - Panarteritis nodosa - Myalgia/myositis

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory investigations)

การวินิจฉัยภาวะ mixed cryoglobulinemia มักอาศัยจากประวัติ, ตรวจร่างกายพบผื่นจ้ำเลือด (purpura), เจาะเลือดพบว่ามี complement ต่ำ ร่วมกับตรวจพบ cryoglobulin ในเลือด ซึ่งถือเป็นกุญแจสำคัญในการวินิจฉัยภาวะ mixed cryoglobulinemia^{21, 23, 61} ส่วนการตรวจทางน้ำเหลือง (serology) หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ จะช่วยบอกโรคที่อาจเกิดร่วมได้

การวินิจฉัยภาวะ mixed cryoglobulinemia จะใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ GISC (Italian Group for the study of Cryoglobulinemia) ดังแสดงตารางที่ 6 ซึ่งต้องมีการส่งตรวจดังนี้

- Cryoglobulins
- Rheumatoid factor
- Complement (C₄ and/ or CH₅₀)
- Anti HCV antibodies และ HCV RNA

1. การตรวจ cryoglobulin ใช้เลือดอย่างน้อย 20 มล. หลังจากงดอาหาร 12 ชม. เนื่องจากไขมันสามารถทำให้ค่า cryoglobulin เปลี่ยนแปลง ไม่ต้องใช้ยาป้องกันเลือดแข็งตัว ระหว่างที่ส่งห้องปฏิบัติการจะต้องรักษา อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส แยกซีรัมแล้วเก็บไว้ในอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส จะพบการตกตะกอนเกิดขึ้นใน 48 - 72 ชม. ให้ตรวจเช็ดดูทุกวันว่ามีตะกอนเกิดขึ้นหรือไม่ ถ้าพบว่ามีตะกอนเกิดขึ้นควรรวกลับไปที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ถ้าตะกอนละลายหายไป แสดงว่าเลือดของผู้ป่วยรายนั้นมี cryoglobulins ถ้าจะหาด้วยวิธี semiquantitation (cryocrit) ทำได้โดยการนำซีรัม 1 มล. ใส่หลอด wintrobe เก็บที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส จนตกตะกอนแล้วนำมามีในอุณหภูมิต่ำ อ่านเปอร์เซ็นต์ตะกอนที่ได้ พบปริมาณ cryocrit ร้อยละ 50, 2 - 7, และ 1 - 3 ใน cryoglobulinemia ชนิดที่ 1, 2, และ 3 ตามลำดับ โดยปริมาณ cryocrit ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค โดยมักพบอุบัติการณ์ cryocrit ที่มีค่าสูงกว่าร้อยละ 3 ในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia ชนิดที่ 2 มากกว่าชนิดที่ 3 (ร้อยละ 81 เทียบกับร้อยละ 54)²⁰ กล่าวคือความเข้มข้นของ cryoglobulins ที่ตรวจพบมักจะแตกต่างกันไปในแต่ละชนิด ชนิดที่ 3 มักพบปริมาณน้อย (น้อยกว่า 1 มก./มล.) และตกตะกอนช้า ในขณะที่ชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 พบในปริมาณสูงกว่า (มากกว่า 5 มก./มล. และ มากกว่า 1 มก./มล.) และตกตะกอนเร็วภายใน 24 ชม.⁶² ดังนั้นจะไม่ใช้ปริมาณ cryocrit มาชี้แนวทางการรักษา หรือการพยากรณ์โรค แต่อาจใช้ในการติดตามการดำเนินโรค การแยกชนิดของ cryoglobulins จะอาศัยวิธี immunofixation และ immunoblotting method

การตรวจ cryoglobulin พบมีค่าผลลบสูง (false negative) สูง เนื่องจากขั้นตอนการส่งเลือดไม่เหมาะสม ดังนั้นถ้าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่สงสัยภาวะ cryoglobulinemia แม้ผลการตรวจจะให้ผลลบก็ไม่สามารถตัดโรคนี้ออกไปได้⁶³

2. Rheumatoid factor (RF) เป็นแอนติบอดีต่อส่วน Fc ของ IgG ในปัจจุบันมักจะตรวจเฉพาะ IgM แต่สามารถพบ RF เป็น IgG หรือ IgA ก็ได้ เนื่องจากความยุ่งยากในการตรวจ cryoglobulin จึงมีการตรวจ RF ซึ่งก็เป็นส่วนประกอบหนึ่งของ cryoglobulin แทน ข้อควรระวังคือลักษณะอาการของ mixed cryoglobulinemia จะคล้ายคลึงกับ rheumatoid arthritis และ RF สามารถให้ผลบวกได้ ดังนั้นจึงไม่สามารถนำปริมาณของ RF ที่ตรวจพบมาใช้แยกโรคทั้งสองได้ เนื่องจากจะมีปริมาณสูงในทั้งสองโรค คือมีอัตราการพบ RF ใน mixed cryoglobulinemia ประมาณร้อยละ 70 - 76^{11, 20, 57} และพบปริมาณมากกว่า 1:320 ในผู้ป่วย 18 ใน 19 ราย การตรวจ RF ใช้วิธี latex fixation หรือ laser nephelometry

3. การตรวจ complement พบปริมาณ C₄ ต่ำลงใน mixed cryoglobulinemia ชนิดที่ 2²⁰ พบปริมาณ C₄ ที่ต่ำมาก แต่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ C₃ เพียงเล็กน้อย การตรวจพบปริมาณ

complement ที่ต่ำ (ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วย) จะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกิดจาก ANCA-associated vasculitides ซึ่งจะมีปริมาณ complement มักจะปกติ^{11, 20} ออกไป

4. การตรวจหาไวรัสตับอักเสบซี พบว่าผู้ป่วยหลายรายที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง อาจมีเอนไซม์ตับปกติ หรือสูงขึ้นเพียงเล็กน้อยได้แม้ว่าการตรวจพยาธิวิทยาของเนื้อตับจะพบความผิดปกติมาก⁶⁴ และพบว่าการตรวจ anti-HCV antibodies และ HCV RNA ในซีรัมอาจให้ผลลบ เนื่องจาก anti-HCV antibodies และ HCV RNA อาจมีความเข้มข้นสูงในตะกอน cryoglobulins ซึ่งในกรณีนี้จะต้องนำซีรัมของผู้ป่วยที่มี HCV ในตะกอน cryoglobulins มาทำให้ immune complexes สลาย โดยการทำให้เป็นกรด⁶⁵⁻⁶⁷ การตรวจหา Anti-HCV antibodies โดย ELISA หรือ immunoblotting method หรือตรวจ HCV Antigen และ HCV genotype โดย polymerase chain reaction tests (PCR)⁶⁸

ปัญหาที่มักพบทางคลินิกในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี

1. ภาวะที่ตรวจพบ anti HCV แต่ไม่พบ HCV RNA ได้แก่
 - a. เป็นผลบวกลวง (false positive) ของการทดสอบ anti HCV มักจะพบในผู้ป่วยที่มี RF-positive มี hyperglobulinemia มีแอนติบอดีต่อ superoxide dismutase (anti SOD)
 - b. หายจากโรคแล้ว แต่ยังตรวจพบ anti HCV
 - c. มี intermittent viremia ขึ้นอยู่กับความไวของการทดสอบที่ใช้หา RNA ด้วย
 - d. มีการเก็บ specimen ไม่เหมาะสม
2. ภาวะที่ตรวจไม่พบ anti HCV แต่ตรวจพบ HCV RNA คือผลลบลวงของ anti HCV ได้แก่
 - a. ตรวจหลังรับเชื้อเร็วเกินไป หลังรับเชื้อจะตรวจพบ HCV RNA เร็วกว่า คือ หลังรับเชื้อประมาณ 1 - 2 สัปดาห์ ขณะที่พบ anti HCV ได้หลังรับเชื้อประมาณ 2 - 3 สัปดาห์
 - b. HCV variant เนื่องจาก enzyme immunoassay ที่ใช้เป็น antigen จากเชื้อไวรัสสายพันธุ์ ต่างกันกับ HCV ที่อยู่ในตัวผู้ป่วย ทำให้แอนติบอดีในตัวผู้ป่วยไม่จับกับ antigen ในการทดสอบ (พบน้อย)
3. ตรวจไม่พบ anti HCV และไม่พบ HCV RNA แต่ยังสงสัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี เช่น ผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia แนะนำให้ตรวจหา anti HCV และ HCV RNA จาก cryoprecipitate

การส่งตรวจอื่นๆ เช่น

- Complete blood cell count (CBC) อาจพบภาวะ pseudoleukocytosis หรือ pseudo-thrombocytosis ได้จากการนับโดยเครื่องตรวจเม็ดเลือดอัตโนมัติ (automated cell counters)^{69, 70} เนื่องจากอาจมีการตกตะกอนของ cryoglobulins เมื่ออุณหภูมิต่ำลงทำให้เครื่องตรวจนับผิดได้ หรืออาจพบภาวะเลือดจาง (normochromic normocytic anemia), เกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ได้ ในรายที่โรคดำเนินไปมาก

- การทำงานของไตและตับ อาจพบว่ามีการทำงานของไตลดลงในผู้ป่วยที่มีไตอักเสบ (glomerulonephritis) หรืออาจพบการทำงานของตับผิดปกติ แต่โดยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ และมักพบจากการตรวจพยาธิวิทยาของเนื้อตับ
- การตรวจน้ำปัสสาวะอาจพบว่ามี proteinuria หรือเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (nephritic range)
- Erythrocyte sedimentation rate (ESR) หรือ C-reactive protein (CRP) พบว่ามีค่าสูงขึ้น
- การตรวจ antinuclear antibodies (ANA), antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA), antiSm, antiRo, antiLa, antiphospholipid antibodies อาจทำเพื่อหาโรคที่มักพบร่วมกับ cryoglobulinemia โดยเฉพาะโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) และโรคทาง autoimmune อื่นๆ^{20, 71}

ตารางที่ 5 Serologic findings ในผู้ป่วย cryoglobulinemic vasculitis^{20, 57-59}

Serologic finding	Frequency (%)
Anti-HCV antibodies	90
HCV RNA	85
Anti-HBV antibodies	40
HBsAg	4
Hypocomplementemia	90
Rheumatoid factor	70 - 80
Elevate transaminases	25 - 40
Antinuclear antibodies	20
Anti-extractable nuclear antigen antibodies	8
Antimitochondrial antibodies	0 - 10
Anti-smooth muscle antibodies	20 - 25
Anti-liver-kidney-microsomal antibodies	5
Antithyroid antibodies	10
Antiphospholipid antibodies	5 - 20
Antineutrophil cytoplasmic antibodies	< 5

การวินิจฉัยโรค (Diagnosis)

การวินิจฉัยโรคอาศัยลักษณะทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวข้างต้น โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ GISC (Italian Group for the Study of Cryoglobulinemia) ดังแสดงตารางที่ 6

ตารางที่ 6 Proposed criteria for the classification of mixed cryoglobulinemia⁷²

Criteria	Serological	Pathological	Clinical
Major	Mixed cryoglobulins Low C ₄	Leukocytoclastic vasculitis	Purpura
Minor	Rheumatoid factor + HCV + HBV +	Clonal B cell infiltrates (liver-bone marrow)	Chronic hepatitis Membranoproliferative glomerulonephritis Peripheral neuropathy Skin ulcers

HCV+ or HBV+, markers of hepatitis C virus or hepatitis B virus infection (anti HCV+/-HCV RNA; HBV-DNA or HbsAg)

'Definite' mixed cryoglobulinemia syndrome:

a) Serum mixed cryoglobulins (+/-low C₄) + purpura + leukocytoclastic vasculitis

b) Serum mixed cryoglobulins (+/-low C₄) + 2 minor clinical symptoms + 2 minor serological/ pathological findings

'Incomplete' or 'possible' mixed cryoglobulinemia syndrome:

a) Mixed cryoglobulins or low C₄ + 1 minor clinical symptom + 1 minor serological +/- pathological finding

b) Purpura and/or leukocytoclastic vasculitis + 1 minor clinical symptom + 1 minor serological +/- pathological finding

c) 2 minor clinical symptoms + 2 minor serological +/- pathological findings

การวินิจฉัยแยกโรค (Differential diagnosis) ขึ้นกับลักษณะทางคลินิกที่ผู้ป่วยมาพบ

1. กลุ่ม vasculitis ต้องแยกจากโรคหลอดเลือดอักเสบขนาดเล็กหรือขนาดกลาง (small or medium sized vasculitis):

- a. Drug-induced small vessel vasculitis (hypersensitivity vasculitis)
- b. Henoch-Schönlein purpura
- c. Polyarteritis nodosa (PAN)
- d. ANCA-associated vasculitis
- e. Infection related vasculitis (bacterial endocarditis, poststreptococcal vasculitis and glomerulonephritis)
- f. Vasculitis associated with a connective tissue disorder (eg. Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome)
- g. Vasculitis mimic: infection, thrombotic and embolic disorders (antiphospholipid syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, atrial myxoma)

ในที่นี้จะขอกล่าวถึง

Polyarteritis nodosa (PAN)

เป็นโรคในกลุ่ม systemic vasculitides หนึ่งในที่พบหลอดเลือดอักเสบขนาดกลาง และขนาดเล็ก ส่วนใหญ่พบสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอาจมีบางรายพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก็ได้แต่อุบัติการณ์น้อยพบประมาณร้อยละ 5 - 10⁷³ อย่างไรก็ตามพบผู้ป่วย PAN จำนวนเล็กน้อยอาจตรวจพบ cryoglobulins ซึ่งทำให้การวินิจฉัยแยกโรคยากขึ้น ผู้ป่วย PAN มีการดำเนินโรคเร็วกว่าและอาจเสียชีวิตได้ (life-threatening) โดยพบความดันโลหิตสูงขั้นรุนแรง (malignant hypertension) หลอดเลือดสมองอักเสบ (cerebral angiitis) และปวดท้องจากการขาดเลือด (ischemic abdominal pain) มากกว่าผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia และการตรวจพบ aneurysms เล็กๆ (microaneurysms) ที่ตับหรือไตจากการเกิดหลอดเลือดขนาดกลางอักเสบ (medium-sized vasculitis) เป็นกุญแจสำคัญในการวินิจฉัย PAN ซึ่งพบว่า mixed cryoglobulinemia มักเกิดพยาธิสภาพที่หลอดเลือดขนาดเล็กมากกว่า สำหรับอาการแสดงทางระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nerve involvement) พบว่าในผู้ป่วย PAN อาจเกิด multifocal sensorimotor neuropathy รุนแรงเมื่อเทียบกับผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia ซึ่งมักพบเพียง distal sensory neuropathy ที่ไม่รุนแรง การตรวจพบ leuko-cytoclastic vasculitis ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรต้องตรวจหา cryoglobulins ด้วยเสมอ⁷³

Sjögren's syndrome

พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยชาวยุโรปที่เป็น Sjögren's syndrome ประมาณร้อยละ 5 - 19 ผู้ป่วย Sjögren's syndrome บางรายมีลักษณะทางคลินิก และการตรวจ

ทางซีโรโลยี ที่คล้ายกับผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia แม้จะตรวจไม่พบ cryoglobulins ในผู้ป่วย ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ก็อาจมีลักษณะทางคลินิก, ผลทางพยาธิวิทยา (histological features) และผลการตรวจทางภูมิคุ้มกัน (immunological features) คล้ายผู้ป่วย primary Sjögren's syndrome ทำให้บางครั้งการวินิจฉัยแยกโรคจากกันทำได้ยาก พบว่าทั้งสองโรคเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด lymphoproliferative disease, anti Ro/SSA และ anti La/SSB พบได้น้อยในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia บางครั้งพบทั้งสองโรคร่วมกัน (overlap syndrome) ซึ่งบางรายการแยกทั้งสองภาวะออกจากกันทำได้ยาก ดังแสดงในตารางที่ 7^{74, 75}

2. กลุ่ม cryoglobulinemic hyperviscosity มีลักษณะทางคลินิกจากการขาดเลือดไปเลี้ยง ซึ่งต้องแยกภาวะอื่นๆ ที่ทำให้เกิดภาวะเลือดหนืด:

- จากการเพิ่มขึ้นของส่วนประกอบในเลือดที่เพิ่มขึ้น: เม็ดเลือดแดง (polycythemia), เม็ดเลือดขาว (leukostasis)
- จากรูปร่างของเซลล์ที่ผิดปกติทำให้เกิดการอุดตันในหลอดเลือด: sickled red blood cells, parasitized cells (eg. Malaria, Babesiosis)
- จากการเพิ่มขึ้นของโปรตีนในเลือดที่ไม่ใช่ cryoglobulin เพิ่มขึ้น: Waldenström macroglobulinemia

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง Sjögren's syndrome และ mixed cryoglobulinemia

	Primary Sjögren's syndrome	Mixed cryoglobulinemia
เพศ (ชาย/หญิง)	1/10	1/3
อาการตาแห้ง (keratoconjunctivitis sicca)	+++	+
อาการปากแห้ง (xerostomia)	+++	+
ปวดข้อ/ข้อเจ็บ (arthralgia)	++	++
Raynaud phenomenon	+	+
อาการทางไต (renal involvement)	Interstitial	Glomerular
อาการทางปอด (lung interstitial involvement)	+	++
อาการทางตับ (liver involvement)	+	+++
ผื่นจ้ำเลือด (purpura)	+	++
อาการทางระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathy)	+	+
Lymphoproliferative disorder	+	+
Antinuclear antibodies	+++	+
Anti Ro/La antibodies	++	-
Rheumatoid factor	+++	+++
Hypergammaglobulinemia	+++	+++
C ₄ ต่ำ	+	+++
Circulating immune complexes	++	++
Cryoglobulins	+	+++
Monoclonal gammopathy	+	++
HLA association	++	-

การพยากรณ์โรค (prognosis)

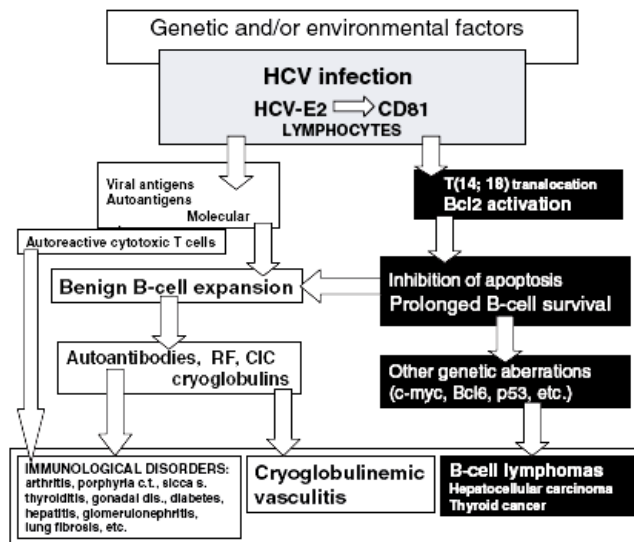
ปัจจัยที่แสดงถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี คือ อายุของผู้ป่วยเมื่อได้รับการวินิจฉัยมากกว่า 60 ปี, เพศชาย, และ ภาวะแทรกซ้อนทางไต⁷⁶ อัตราเฉลี่ยของการรอดชีวิตนาน 10 ปีหลังจากเริ่มมีอาการ และหลังจากได้รับการวินิจฉัย ประมาณร้อยละ 70 และ 50 ตามลำดับ โดยสาเหตุของการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ และโรคของหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disease) รวมทั้งการเกิดไตวายในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia ที่ทำให้การพยากรณ์โรคเลวลง คือ

1. ภาวะไตวาย (renal failure) ซึ่งความเสี่ยงในการเกิดไตวาย จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย⁷⁷

2. lymphoproliferative/plasma cell disorder พบเพียงร้อยละ 5 - 10 ของผู้ป่วยเท่านั้น⁷⁸⁻⁸⁰ และมักพบในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia ชนิดที่ 2 ประมาณ 5 - 10 ปี หลังจากที่ได้การวินิจฉัย โดยผลทางพยาธิวิทยามักเป็น B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-cell NHL) แบ่งตาม REAL/WHO classification พบ lymphoplasmacytic ร้อยละ 29, diffuse large B-cell ร้อยละ 27, follicular ร้อยละ 16, marginal zone ร้อยละ 10 และ mantle cell lymphoma ร้อยละ 7 ส่วนใหญ่มักพบอาการแสดงนอกต่อมน้ำเหลือง (extranodal involvement) โดยเฉพาะที่ตับและต่อมน้ำลาย (เซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมักเป็นเซลล์ที่อยู่ในอวัยวะที่มี B-cell proliferation)^{76,81,82} ในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia ชนิดที่ 2 ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะพบอุบัติการณ์ของ non-Hodgkin lymphoma สูงกว่าคนปกติ ประมาณ 35 เท่า

โดยสรุปจะพบ B-cell non-Hodgkin lymphoma บ่อยที่สุดในมะเร็งที่พบในผู้ป่วย cryoglobulinemic vasculitis รองลงมาได้แก่ มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma), มะเร็งต่อมไทรอยด์ (papillary thyroid carcinoma) ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และการเปลี่ยนแปลงทางภูมิคุ้มกันจากภาวะ cryoglobulinemic vasculitis และ autoimmune หรือ neoplastic disorders⁸³

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน โดยอาศัยกลไกการก่อโรคหลายวิธี: ปฏิกริยาระหว่างผนังเซลล์ของไวรัสตับอักเสบบีซึ่งเป็นโปรตีน E2 และ CD81 บนเซลล์ตับ (hepatocytes) และ เม็ดเลือดขาวลิมโฟซัยต์ (lymphocytes); โมเลกุลที่คล้ายคลึงกันของ HCV Antigens และ Host Autoantigens; การพบ t(14; 18) translocation ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยเฉพาะผู้ป่วย cryoglobulinemic vasculitis; การกระตุ้น Bcl2 proto-oncogene ทำให้ B-cell มีชีวิตนานขึ้น

B-lymphocyte ที่เพิ่มจำนวนขึ้นทำให้มีการสร้าง autoantibodies ซึ่งรวมทั้ง rheumatoid factor, cryo และ non-cryoprecipitable immune complexes ผลที่ตามมาคือการเกิด autoimmune (organ and non-organ specific) disorders และ cryoglobulinemic vasculitis

การเกิด B-cell proliferation ซึ่งเป็นสาเหตุของ mixed cryoglobulinemia อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยกลายเป็น malignant lymphoma พบร้อยละ 10 ของผู้ป่วย และการที่ B-cell มีชีวิตนานขึ้น อาจกระตุ้น proto-oncogene อื่นๆ ทำให้เกิดมะเร็งชนิดอื่นตามมา

การรักษาภาวะ cryoglobulinemia

เนื่องจากภาวะ cryoglobulinemia เกิดจากหลายสาเหตุ และกลไกการทำลายเนื้อเยื่อเกิดจากหลายกลไก โดยกลไกหลักคือ การเกิด immune complexes ซึ่งมีเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นส่วนประกอบ, การกระตุ้นเรื้อรัง ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และการเกิด lymphoproliferative process อย่างค่อยเป็นค่อยไป ดังนั้นอาการแสดงทางคลินิกจึงมีได้หลายรูปแบบตั้งแต่ไม่รุนแรง (เช่น อาการอ่อนแรง และปวดข้อ) จนกระทั่งรุนแรงถึงชีวิต (เช่น rapidly progressive glomerulonephritis) อย่างไรก็ตามการดำเนินโรคระยะสงบและกำเริบสลับกัน การตรวจทางซีโรโลยีไม่สามารถใช้เป็นตัวชี้้นำการรักษาได้ เนื่องจากไม่สัมพันธ์กับอาการแสดงทางคลินิกและความรุนแรงของโรค การรักษาภาวะ cryoglobulinemia มีจุดประสงค์เพื่อควบคุมไม่ให้อาการกำเริบมากขึ้น ไม่ใช่เพื่อลดระดับของ cryoglobulins หรือทำให้ระดับของ complement กลับมาปกติ

ใน cryoglobulinemia ชนิดที่ 1 การรักษาขึ้นกับการเกิด lymphoproliferative หรือ plasmoproliferative disease การให้ cytotoxic drugs จะเริ่มในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิก ใน cryoglobulinemia ชนิดที่ 2 และ 3 ควรรักษาโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะ cryoglobulinemia ด้วย⁸⁴⁻⁸⁹

โดยเป้าหมายในการรักษาภาวะ mixed cryoglobulinemia ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี คือ การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี, รักษา autoimmune disorder และรักษาภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดเนื้องอก (neoplastic complication) ดังสรุปแผนการรักษา

1. การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

- Interferon- α (IFN- α) เป็น cytokine ทำหน้าที่กำจัดไวรัส ลดการอักเสบ และมีฤทธิ์เป็น immunomodulation มีรายงานการใช้ IFN- α ในการรักษาผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia ว่าได้ผลโดยอาการแสดงทางคลินิกดีขึ้น ซึ่งเกี่ยวข้องกับกำเริบและการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ ดังแสดงในตารางที่ 9 ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาจะพบมีการลดลงของ HCV-RNA, ระดับ cryocrit, IgM, rheumatoid factor และระดับของ ALT แต่ยังสามารถตรวจพบ cryoglobulins

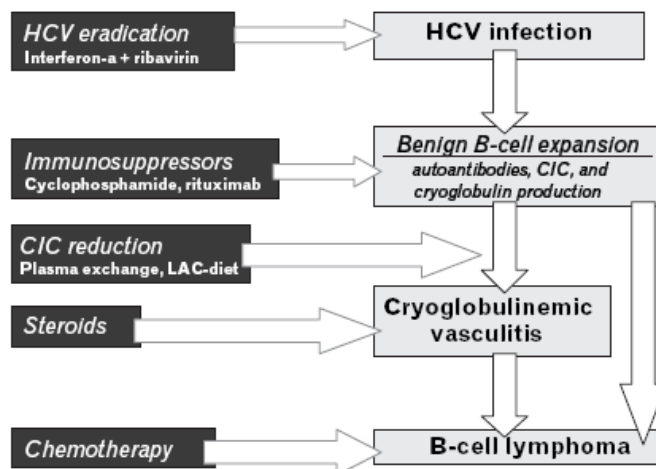
ได้ แม้จะไม่พบอาการแสดงทางคลินิกแล้ว สำหรับอาการทางคลินิกพบว่าผื่นนูนจ้ำเลือด (palpable purpura) มีการตอบสนองต่อการรักษาเร็วที่สุด ขณะที่อาการทางระบบประสาท (neuropathy) และอาการทางไต (nephropathy) จะตอบสนองต่อการรักษาช้าที่สุด

- การนำ IFN- α มาใช้ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากประสบผลสำเร็จในการรักษาเพียง ชั่วคราว ส่วนใหญ่โรคมักกำเริบอีกหลังหยุดการรักษา การให้ยาขนาดสูงขึ้น หรือยืดระยะเวลาการให้ยาให้นานขึ้น อาจสามารถควบคุมอาการได้ดีกว่า แต่ก็พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักกลับเป็นซ้ำอีก⁹² นอกจากนี้การรักษาด้วย IFN- α อาจกระตุ้นให้การทำงานของไตเลเวลลง (renal insufficiency) หรือเกิดอาการทางระบบประสาท (neuropathy) มากขึ้น ซึ่งเป็นผลจาก immune mediated⁹³ IFN- α ทำให้แผลหายช้าลง เนื่องจาก มีฤทธิ์ anti-angiogenic activity⁹⁴

Dammacco รายงานอัตราการตอบสนองไม่ได้ขึ้นกับการให้ IFN- α คู่กับ prednisolone จากการวิเคราะห์พบว่า กลุ่มที่ได้ IFN- α อย่างเดียว ตอบสนองเร็วกว่า กลุ่มที่ได้ IFN- α คู่กับ prednisolone แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบความแตกต่างกันในแง่ของอัตราการกลับเป็นซ้ำ⁹⁵ นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้ prednisolone อย่างเดียวยังพบ HCV RNA เพิ่มขึ้นอีกด้วย⁹⁹ การทำนายการตอบสนองต่อ IFN- α โดยอาศัยอาการแสดงทางคลินิก และผลทางซีโรโลยีก่อนการรักษาจะแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา

Massaro รายงานพบว่า ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (genotype) Ib, ตับแข็ง, ระดับ cryoglobulins สูง และปริมาณของ HCV RNA สูง จะมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี^{95, 98}

Casato รายงาน การพบ anti C22 (HCV core) antibody เป็นตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองที่ดี ต่อการรักษาจนทำให้โรคสงบลงอย่างสมบูรณ์ (complete remission)⁹² ได้



CIC, circulating immune complex; LAC-diet, low-antigen-content diet

รูปที่ 4 การรักษาภาวะ mixed cryoglobulinemia ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาคลินิกหลัก 3 ประการ: การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี, B-cell proliferation และ immune complexes vasculitis ซึ่งแจกแจงการรักษาตามสาเหตุ, พยาธิกำเนิด และ อาการแสดง

ตารางที่ 8 การรักษาภาวะ mixed cryoglobulinemia ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี⁹⁰⁻⁹¹

		Proposed treatment		
Asymptomatic		None		} Attempt to HCV eradication
Mild-moderate manifestations Purpura, weakness, arthralgias, arthritis, peripheral sensory neuropathy		Low dose steroids and/or LAC diet, other symptomatics		
Severe manifestations Nephropathy, skin ulcers, sensory motor neuropathy, widespread vasculitis		Steroid and/or plasma exchange, and/or cyclophosphamide		
Active hepatitis		α -interferon + ribavirin		
Cancer B-cell NHL, HCC		Chemotherapy, surgery		
<i>NHL, non-Hodgkin's lymphoma; HCC, hepatocellular carcinoma; LAC, low antigen content</i>				
หรือ				
Therapy	Mild disease	Severe disease	Life threatening disease	
Induction therapy: 6 months	IFN- α 3 MU * 3/week (+ low dose steroid < 7.5 mg/d)	CYC bolus 0.5 - 1.0 gm/m ³ every 3 weeks + steroid (0.5 - 1.0 mg/kg of methyl-prednisolone intravenously)	CYC orally 2 mg/kg/d + steroid bolus (intravenous methyl prednisolone 500 - 1000 mg for 3 days + plasmapheresis)	
Maintenance therapy: 6 - 12 month	IFN- α 3 MU * 3/week (+ ribavirin)	IFN- α 3 MU * 3/week (+ ribavirin)	IFN- α 3 MU * 3/week (+ ribavirin)	

• Ribavirin เป็น oral guanosine nucleoside analogue ถูกนำมาใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การให้ ribavirin อย่างเดียวในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พบว่าทำให้เอนไซม์ตับ (serum aminotransferase) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ virological response และ biochemical response กลับลดลงเพียงชั่วคราว มีรายงานพบว่ามีกรนำ ribavirin มาให้ร่วมกับ IFN- α ในกลุ่มที่ดื้อต่อ IFN- α จะได้ผลตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้น¹⁰⁰

Calleja รายงานผลการรักษาผู้ป่วยด้วย IFN- α ร่วมกับ ribavirin นาน 12 เดือน โดยผู้ป่วยทุกคนเคยได้รับ IFN- α อย่างเดียวก่อน พบว่าหลังจากให้ ribavirin ผู้ป่วย 4 รายใน 5 ราย (ร้อยละ 80) ที่โรคกำเริบหลังหยุด IFN- α มีอาการดีขึ้น ผู้ป่วย 5 รายใน 8 ราย ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IFN- α อย่างเดียว พบมีการตอบสนองในระยะแรก มีเพียง 3 รายเท่านั้นที่การตอบสนองคงอยู่ (sustained response) หลังจาก 12 เดือน การไม่ตอบสนองต่อการรักษาจากการพบ HCV RNA อีกครั้ง, อาการแสดงทางคลินิกเลวลง รวมทั้งการเพิ่มขึ้นของ cryoglobulins และเอนไซม์ตับ¹⁰¹

Zuckerman รายงานผลการรักษาผู้ป่วย 9 รายที่ดื้อต่อ IFN- α ด้วยการให้ IFN- α ร่วมกับ ribavirin 6 เดือน พบอาการแสดงทางคลินิกดีขึ้น แต่อาการแสดงทางระบบประสาท (polyneuropathy) มักไม่ตอบสนองต่อการรักษา¹⁰²

Donada รายงานผลการรักษาผู้ป่วย 5 รายใน 13 ราย ที่อาการกำเริบหลังจากได้ IFN- α พบว่าการให้ IFN- α ร่วมกับ ribavirin สามารถลดระดับของ cryoglobulins ลงอย่างต่อเนื่อง¹⁰³

Mazzaro รายงานพบว่าผู้ป่วยที่เคยตอบสนองต่อ IFN- α ในระยะแรก แต่มีโรคกำเริบในเวลาต่อมาจะมีผลการตอบสนองดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองต่อ IFN- α เลย มีผู้ป่วยร้อยละ 18.5 ที่ได้ IFN- α ร่วมกับ ribavirin หายจากโรค (complete recovery) ภายใน 1 ปีหลังการรักษา ซึ่งผู้ป่วยในจำนวนนี้ทั้งหมดมีอาการกำเริบ หลังจากการรักษาด้วย IFN- α อย่างเดียวในครั้งแรก การรักษาจะทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 85 มีอาการแสดงทางคลินิกดีขึ้นเร็วภายใน 2 - 3 สัปดาห์ แต่เป็นที่น่าเสียดายว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ ประมาณร้อยละ 70 มักมีอาการกำเริบ ภายในไม่กี่สัปดาห์ หลังจากหยุดยา¹⁰⁴

ข้อห้ามในการให้ ribavirin คือ ผู้ป่วยมีภาวะไตเสื่อม (renal insufficiency) เนื่องจากยาไม่สามารถขับออกได้แม้จะทำการฟอกไต (dialysis) และมีรายงานว่าอาจเกิดโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตกได้ (hemolytic anemia) ในผู้ป่วยที่ได้ IFN- α ร่วมกับ ribavirin ดังนั้นควรเลี่ยงการให้ ribavirin ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hemoglobinopathies

- Pegylated interferon (pegylated IFN) ซึ่งพัฒนาให้ยามีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น มีรายงานการใช้ pegylated IFN- α ร่วมกับ ribavirin ว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา พบการตอบสนองที่ดีขึ้นของอาการแสดงทางคลินิก และมีการลดลงของปริมาณไวรัส (virological responses)

Mazzaro รายงานผู้ป่วยร้อยละ 44 ที่มีอาการกำเริบ หลังหยุดการรักษา ภายในไม่กี่สัปดาห์ พบว่าการใช้ pegylated IFN- α มีความปลอดภัย และมีความทนต่อยาได้ดี (well tolerated) และใช้ระยะเวลาสั้นกว่าในการให้ยา เมื่อเทียบกับการให้ IFN- α ร่วมกับ ribavirin^{105, 106}

การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยที่มี severe membrano-proliferative glomerulonephritis (severe MPGN) ยังเป็นที่ถกเถียงกันว่าการ ให้ยาด้านไวรัส (antiviral treatment) สามารถทำให้ไตดีขึ้น ได้หรือไม่

Alric รายงานพบว่าภาวะ nephrotic syndrome ดีขึ้นในผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสลดลงจากการรักษาแบบมาตรฐาน หรือ pegylated IFN- α ร่วมกับ ribavirin¹⁰⁷

การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีด้วย IFN- α ยังแสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพในการลด monoclonal B-cell expansion ในกระแสเลือดและ ไช้กระดูกของผู้ป่วยที่มีภาวะ cryoglobulinemia¹⁰⁸ ซึ่งแสดงให้เห็นว่ากลไกการเกิดโรค มีความสัมพันธ์กันระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี, ภาวะ mixed cryoglobulinemia และการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma)¹⁰⁹⁻¹¹³

2. การใช้ ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) ซึ่งเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยที่มีภาวะ mixed cryoglobulinemia ที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่มีอาการแสดงทางคลินิก หรือผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IFN- α ยากดภูมิคุ้มกันจะใช้ในรายที่มีอาการรุนแรง เช่นมีอาการทางไต membranoproliferative glomerulonephritis, severe neuropathy และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่มีอันตรายถึงแก่ชีวิต¹¹⁴ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง เช่น ผื่นจ้ำเลือด (purpura), ปวดข้อ (arthralgia), อ่อนแรง (asthenia), และการรับความรู้สึกผิดปกติ (sensory neuropathy) อาจให้เพียงสเตียรอยด์ขนาดต่ำๆ (low dose steroid) 0.1 - 0.3 mg/kg/d และการให้ยาแก้ปวด (analgesic drugs)

- Cyclophosphamide อาจให้ตัวเดียวหรือให้ร่วมกับ steroid ซึ่งมักใช้ในรายที่ไม่สามารถควบคุมอาการ ของโรคได้ หรือในรายที่มีการเพิ่มขึ้นของ cryoglobulin อย่างต่อเนื่องอย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ หรือ randomized controlled trial สนับสนุน

Quigg รายงานการใช้ cyclophosphamide รับประทาน 1 ปี พบว่าการทำงานของไตดีขึ้น โปรตีนในปัสสาวะลดลง และผลการรักษายังคงอยู่ได้นานถึง 14 เดือนหลังหยุดยา แม้จะยังคงพบ HCV RNA อยู่ตลอดเวลาก็ตาม¹¹⁵

รายงานจากผู้เชี่ยวชาญ แนะนำการใช้ cyclosporine A, azathioprine ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน

รายงานการรักษาด้วยยากับสเตียรอยด์ที่มี membranoproliferative glomerulo-nephritis ด้วยยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น เช่น mycophenolate mofetil (MMF) ร่วมกับ IFN- α ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ IFN- α ขนาดสูง¹¹⁶⁻¹¹⁷

- Rituximab ซึ่งเป็น human-mouse chimeric monoclonal antibody ซึ่งมีผลต่อ CD₂₀ antigen สามารถลดจำนวนของ B-cell จึงถูกนำมาใช้ในการรักษา B-cell lymphoproliferative disorder และ autoimmune diseases มีรายงานการนำ rituximab มาใช้ในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia ซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วย steroid หรือต่อ IFN- α โดยให้ขนาด 375 mg/m² ซึ่งพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษา พบว่าอาการแสดงทางคลินิก เช่น ปวดข้อ, ผื่นจ้ำเลือด, แผล ulcer ที่ผิวหนัง, peripheral neuropathy ดีขึ้น ปริมาณ cryocrit และ RF ลดลง¹¹⁸⁻¹²⁰

Sansonno ได้ศึกษาวิเคราะห์หลังไปในระดับโมเลกุลพบว่า B-cell clonality หายไปในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ rituximab และ malignant lymphoproliferative disorder ซึ่งอาจเป็นคำอธิบายถึงอาการที่ดีขึ้นหลังจากให้ยา^{118, 119, 121}

พบว่าการใช้ rituximab เพียงชนิดเดียวก็มีประสิทธิภาพในการรักษา renal dysfunction ทั้งจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่เกี่ยวข้องกับ mixed cryoglobulinemia ชนิดที่ 2 และการเปลี่ยนไตซึ่งเกี่ยวข้องกับ mixed cryoglobulinemia ชนิดที่ 3^{122, 123}

3. การทำ plasmapheresis ในรายที่มีอาการรุนแรง เช่น มี cryoglobulinemic nephropathy, แผลที่ผิวหนัง, sensory-motor neuropathy และ widespread vasculitis ซึ่งอาการจะดีขึ้นเมื่อสามารถลดปริมาณ immune complex และ antibodies ลงได้ แต่เนื่องจากมักพบการกลับเป็นซ้ำ หลังหยุดการทำ plasmapheresis ได้บ่อยจึงมักจะให้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น สเตียรอยด์ขนาดสูง (high dose steroid) 0.5 - 1.5 mg/kg/d หรือ cyclophosphamide ร่วมด้วย เพื่อป้องกันการสร้าง antibody ใหม่ (new antibody formation)¹²⁴⁻¹²⁶

4. การรักษาอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกไม่รุนแรง เช่น การแนะนำอาหาร low antigen content (LAC) (เช่น ข้าว, ผักสดและผลไม้, ไข่ขาว, ชานม) พบว่าผู้ป่วยที่รับประทานอาหาร low antigen content จะมีผื่นจ้ำเลือด, อ่อนแรง, ปวดข้อดีขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ควบคุมอาหาร เชื่อว่าการรับประทานอาหาร low antigen content (LAC) จะช่วยในการฟื้นฟู reticuloendothelial system (RE system) ซึ่งจะช่วยให้ลดปริมาณ immune complex ในกระแสเลือดลง¹²⁷

ตารางที่ 9 รายงานการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญเกี่ยวกับการรักษา HCV related mixed cryoglobulinemia ด้วยยา Interferon- α ^{92, 95-98}

study	N patients	Type of study	treatment	Responses (%)	Follow-up
Ferri	26	Randomized: IFN vs prednisolone	2 MU/d for m then qod for 5 m Prednisolone 10 mg/d (maximum)	PR 77 0	110% relapses after IFN discontinuation
Misiani	53	Randomized: IFN vs No therapy/low dose prednisolone	3 MU/d qod for 24 w No treatment/ prednisolone \leq 0.2 mg/kg/d	60 0	100% relapses in IFN treated patients
Dammacco	65	Randomized: IFN vs IFN + prednisolone vs Prednisolone vs No therapy	IFN 3 MU/d*3/w for 1 y IFN 3 MU/d*3/w for 1 y + prednisolone Prednisolone 16 mg/d No treatment -control	CR + PR 67 CR + PR 70 CR + PR 22 CR + PR 13	Relapse within 3 m: 100% prednisolone alone, 75% IFN alone Remission after 1 year follow-up: 25% IFN alone, 33.3% IFN + prednisolone
Cohen	20	Prospective open	IFN 3 MU/d*3/w for 1 y	CR + PR 60	92% clinical relapses after < 12 m
Casato	31	Prospective open	IFN 3 MU/d*3 m then 3 MU qod for 9 m	CR 61 MR 38	Relapse depending on IFN cumulative dose; response median duration: 35.9 m; CCR in 3 patients for more than 5 y
Mazzaro	42	Prospective open	IFN 3 MU/d*3/w for 1 y	CR 31 PR 55 MR 14	After 1 y from the end of treatment 6 patient in remission

D, day; m, month; w, week; y, year; qod, every other day; PR, partial remission; CR, complete remission; MR, minor response

บทสรุป

ภาวะ cryoglobulinemia เป็นภาวะที่พบบ่อย ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แต่มักไม่แสดงอาการ ทางคลินิก การตรวจพบ cryoglobulins สามารถตรวจพบได้ในหลายภาวะ ทั้งในโรคติดเชื้อ, โรคของระบบอิมมูน, และใน lymphoproliferative diseases อาการทางคลินิกมีหลายรูปแบบและมีความรุนแรงของโรค ตั้งแต่ไม่รุนแรง จนถึงอาจรุนแรงมากจนถึงแก่ชีวิต อาการแสดงทางผิวหนัง ได้แก่ หลอดเลือดบริเวณผิวหนังอักเสบ (leukocytoclastic vasculitis) ถือเป็น pathological hallmark ของภาวะนี้ มักพบสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การกระตุ้น clone ของ B-cell ทำให้มีการเจริญเติบโตมากกว่าปกติ จนมีการสร้าง RF ของตัวเอง เกิดเป็น mixed cryoglobulins การรักษาขึ้นกับอาการแสดงทางคลินิก และสาเหตุของการเกิดโรค ปัจจัยที่บ่งว่าพยากรณ์โรคไม่ดีคือ อายุมาก > 60 ปี, และภาวะแทรกซ้อนทางไตร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Alessandra Tedeschi, Claudia Baraté, Ernesto Minola, Enrica Morra. Cryoglobulinemia. Blood Review 2007; 21: 183-200.
2. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. Am J Med 1980; 69(2): 287-308.
3. Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int 1995; 47(2): 618-23.
4. Cacoub P, Ghillani P, Revelen R, et al. Anti-endothelial cell auto-antibodies in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia. J Hepatol 1999; 31(4): 598-603.

5. Bonnet F, Pineau JJ, Taupin JL, et al. Prevalence of cryoglobulinemia and serological markers of autoimmunity in human immunodeficiency virus infected individuals: a cross-sectional study of 97 patients. *J Rheumatol* 2003; 30: 2005.
6. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 366.
7. Ramos-Casals M, Cervera R, Yague J, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 200.
8. Cicardi M, Cesana B, Del Ninno E, et al. Prevalence and risk factors for the presence of serum cryoglobulins in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatol* 2000; 7: 138.
9. Persico M, De Marino FA, Di Giacomo Russo G, Persico E, Morante A, Palmentieri B, et al. Prevalence and incidence of cryoglobulins in hepatitis C virus-related chronic hepatitis patients: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 884-8.
10. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, Guis L, Musset L, Duhaut P, et al. Long-term course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2004; 31: 2199-206.
11. Brouet JC, Clouvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-788.
12. Feiner HD. Relationship of tissue deposits of cryoglobulin to clinical features of mixed cryoglobulinemia. *Hum Pathol*. 1983; 14: 705-710.
13. Dispenzieri A, Gorevic PD. Cryoglobulinemia. *Hematology-Oncology Clinics of North America* 1999; 42:2507.
14. Lunnell F, Musset L, Cacoub P, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver disease: role of hepatitis C and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106: 1230-91.
15. Gabrielli A, Manzin A, Candela M, et al. Active hepatitis C virus infection in the bone marrow and peripheral blood mononuclear cells from patients with mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 87-93.
16. Zignego AL, Ferri C, Giannelli F, et al. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Intern Med* 2002; 137: 571-80.
17. Kitay Y, Amiel A, Hilzenrat N, et al. Bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II. *Blood* 2000; 96: 2910-2.
18. Della Rossa A, Ferri C, Bombardieri S. From essential mixed cryoglobulinemia to virus induced autoimmunity: 10 years of research in mixed cryoglobulinemia. In: Shoenfeld Y, ed. *The decade of autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier Science 1999; 235-243.
19. Dammacco F, Sansonno D, Piccoli F, Tucci A, Racanelli V. The cryoglobulins: an overview. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(7): 630.
20. Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. Cryoglobulinemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of cryoglobulinemias. *QJM* 1995; 88: 115.
21. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69: 287.
22. Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of 72 patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 21.
23. Frankel AH, Singer DR, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Pusey CD. Type II essential mixed cryoglobulinemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 1992; 82 (298): 101-24.
24. Rossi D, Mansouri M, Baldovino S, et al. Naifold videocapillaroscopy in mixed cryoglobulinemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2245.
25. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, et al. Mixed cryoglobulinemia: new concepts. *Lupus* 2000; 9: 83.
26. Weinberger A, Berliner S, Pinkhas J. Articular manifestations of essential cryoglobulinemia. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 10: 224.
27. Gemignani F, Melli G, Inglese C, Marbini A. Cryoglobulinemia is a frequent cause of peripheral neuropathy in undiagnosed referral patients. *Peripher Nerv Syst* 2002; 7: 59-64.
28. Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheumatol* 1992; 19: 889-95.
29. Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, et al. Clinical spectrum of cryoglobulinemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1410-4.
30. Santoro L, Manganelli F, Briani C, et al. Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in Hepatitis C virus population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 626-9.
31. Chad D, Pariser K, Bradley WG, et al. The pathogenesis of cryoglobulinemic neuropathy. *Neurology* 1982; 32: 725-9.
32. Origgi L, Vanoli M, Carbone A, et al. Central nervous system involvement in patients with HCV-related cryoglobulinemia. *Am J Med Sci* 1998; 315: 208-10.
33. Petty GW, Duffy J, Huston J. Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Prac* 1996; 71: 671-8.
34. Valli G, De Vecchi A, Gaddi L, Nobile-Orazio E, Tarantino A, Barbieri S. Peripheral nervous system involvement in essential cryoglobulinemia and nephropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7(5): 479-83.
35. Montagnino G. Reappraisal of the clinical expression of mixed cryoglobulinemia. *Springer Semin Immunopathol* 1988; 10:1.

36. Gemignani F, Pavesi G, Fiocchi A, et al. Peripheral neuropathy in essential mixed cryoglobulinemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 116.
37. Bonetti B, Invernizzi F, Rizzuto N, et al. T cell-mediated epineurial vasculitis and humoral-mediated microangiopathy in cryoglobulinemic neuropathy. *J Neuroimmunol* 1997; 73: 145-54.
38. Casato M, Saadoun D, Marchetti A, et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemic vasculitis: a multicenter case-control study using Magnetic Resonance Imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol* 2005; 3: 484-8.
39. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, et al. Hepatitis C, cryoglobulinemia and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 36: 978-85.
40. Saadoun D, Asselah T, Resche-Rigon M, et al. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 1337-45.
41. Tarantino A, De Vecchi A, Montagnino G, et al. Renal disease in essential mixed cryoglobulinemia. Long-term follow-up of 44 patients *Q J Med* 1981; 50: 1.
42. Ramos-Casals M, De Vita S, Tzioufas AG. Hepatitis C virus, Sjögren's syndrome and B-cell lymphoma: linking infection, autoimmunity and cancer. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 8-15.
43. Bombardieri S, Paoletti P, Ferri C, et al. Lung involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Am J Med* 1979; 66: 748.
44. Viegi G, Fornai E, Ferri C, et al. Lung function in essential mixed cryoglobulinemia: a short-term follow-up. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 331.
45. Bertorelli G, Pesci A, Manganelli P, et al. Subclinical pulmonary involvement in essential mixed cryoglobulinemia assessed by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1991; 100: 1478.
46. Fabrizi F, Colucci P, Ponticelli C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia. *Semin Nephrol* 2002; 22(4): 309-18.
47. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, et al. Multicenter study on Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 69.
48. Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 618-23.
49. Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 398.
50. Dammacco F, Sansonno D. Mixed cryoglobulinemia as a model of systemic vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997; 15: 97.
51. Herzenberg AM, Telford JJ, De Luca LG, Holden JK, Magil AB. Thrombotic microangiopathy associated with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(3): 521-6.
52. Fehr T, Riehle HM, Nigg L, et al. Evaluation of hepatitis B and hepatitis C virus-infected renal allograft recipients with liver biopsy and noninvasive parameters. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(1): 193-201.
53. Sinico RA, Winearls CG, Sabadini E, et al. Identification of glomerular immune complexes in cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; 34: 109.
54. Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, et al. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993; 20: 304-9.
55. Guillevin L, Lhote F, Gherardi G. The spectrum and treatment of virus-associated vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 31-6.
56. Genereau T, Martin A, Lortholary O, Guillevin L, et al. Temporal arteritis symptoms in a patient with hepatitis C virus associated cryoglobulinemia and small vessel vasculitis. *J Rheumatol* 1998; 25: 183-5.
57. Pawlotsky J-M, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995; 122: 169-73.
58. McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 689-701.
59. Lamprecht P, Schnabel A, Gross WL. Hepatitis C virus associated cryoglobulinemic vasculitis. *Dutch Med Wochenschr* 1998; 123: 637-42.
60. Manganelli P, Salaffi F, Subiaco S, et al. Bronchoalveolar lavage in mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 978-82.
61. D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F, Sinico RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int* 1989; 35: 1004.
62. Brouet JC, Clanvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-88.
63. Kay J, McCluskey RT. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 31-2005. A 60-year-old man with skin lesions and renal insufficiency. *N Engl J Med* 2005; 353: 1605.
64. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *lancet* 1997; 35: 351-5.
65. Tepper JL, Feinman SV, D'Costa L, Sooknannan R, Pruzanski W. Hepatitis G and hepatitis C RNA viruses coexisting in cryoglobulinemia. *J rheumatol* 1998; 25: 925-8.
66. Pietrogrande M, Corona M, Milani S, et al. Relationship between rheumatoid factor and the immune response against hepatitis C virus in essential mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 Suppl 13: S109-13.
67. Casato M, Lagana B, Pucillo LP, Quinti I. Interferon for hepatitis C virus negative type II mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1386-7.

68. Erensoy S. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitorin of its therapy. *J Clin Virol* 2001; 21: 271-281.
69. Bremmelgaard A, Nygard J. Interference by cryoglobulins with white blood cell measurements on Coulter Counter. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51: 489.
70. Luzar MJ, Camisa C, Neff JC. Essential mixed cryoglobulinemia (type II) with pseudoleukocytosis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 353.
71. Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic feature in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 252.
72. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002; 55: 4-13.
73. Wener MH, Johnson RJ, Sasso EH. Hepatitis C virus and rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 953-959.
74. Vitali C, Bombardieri S. Sjögren's syndrome, mixed cryoglobulinemia and monoclonal gammopathies. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(Suppl.14): 59-63.
75. Ramos-Casals M, Garcia Carrasco M, Cervera R, Font J. Sjögren's syndrome and hepatitis C virus. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 93-100.
76. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355-374.
77. Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 398.
78. Invernizzi F, Pioltelli P, Cattaeo R, et al. A long-term follow-up study in essential cryoglobulinemia. *Acta Haematol* 1979; 61: 93.
79. La Civita L, Zignego AL, Monti M, et al. Mixed cryoglobulinemia as a possible preneoplastic disorder. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1859.
80. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2101.
81. Trejo O, Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A, et al. Haematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia association with autoimmune and chronic viral diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2003; 33: 19-28.
82. Cesana C, Barbarano L, Miqueleiz S, et al. Clinical characteristics and outcome of immunoglobulin M-related disorders. *Clin Lymphoma* 2005; 5: 261-264.
83. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54-63.
84. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, et al. cryoglobulinemia. A clinical and laboratory study: Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966; 40: 837-56.
85. Brouet JC, Clouvet JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med* 1974; 57: 775-88.
86. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69: 287-308.
87. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, et al. Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia (review). *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 399-405.
88. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, et al. Mixed cryoglobulinemia: a cross-road between autoimmune and ImpHoproliferative disorders. *Lupus* 1998; 7: 275-9.
89. Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 53-60.
90. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins (review). *J Clin Pathol* 2002; 55: 4-13.
91. Lamprecht P, Gause A, Gross W. Cryoglobulinemic vasculitis (review). *Arthritis Rheum* 1999; 42: 12: 2507-2516.
92. Casato M, Agnello V, Pucillo LP, et al. Predictors of long term response to high dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997; 90: 3865-73.
93. Lidove O, Cacoub P, Hausfaster P, et al. Cryoglobulinemia and hepatitis C: worsening of peripheral neuropathy after interferon alpha treatment. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 403-6.
94. Cid MC, Hernandez-Rodriguez J, Robert J, et al. Interferon-alpha may exacerbate cryoglobulinemia-related ischemic manifestations: an adverse effect potentially related to its anti-angiogenic activity. *Arthritis Rheum* 199; 42: 1051-1055.
95. Dammacco F, Sansonno D, Han JH, et al. Natural Interferon- α versus its combination with 6-Methyl-prednisolone in therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long term randomized controlled study. *Blood* 1994; 84: 3336-43.
96. Ferri C, Marzo E, Longobardo G, et al. Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized crossover-controlled trial. *Blood* 1993; 81: 1132-6.
97. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon-alpha-2 therapy in cryoglobulinemia patients associated with hepatitis C virus. *N Eng J Med* 1994; 330: 751-6.
98. Mazzaro C, Carniello GS, Colle R, et al. Interferon therapy in HCV-positive mixed cryoglobulinemia: iral and host factors contributing to efficacy of therapy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 343-50.
99. Sherman KE, O'Brien J, Gutierrez AG, et al. Quantitative evaluation of hepatitis C virus RNA in patients with concurrent human immunodeficiency virus infections. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2679-85.
100. Duran JM, Cacoub P, Lunel-Fabiani F, et al. Ribavirin in hepatitis C related cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1998; 25: 1115-7.
101. Calleja JL, Albillos A, Moreno-Otero R, et al. Sustained response to interferon-alpha plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinemia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1179-86.

102. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, et al. Treatment of refractory, symptomatic hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol* 2000; 27: 2172-2178.
103. Donada C, Crucitti A, Donadon V, et al. Interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 198; 92: 2983-2984.
104. Mazzaro C, Zorat F, Comar C, et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. *J Rheumatol* 2003; 30: 1775-80.
105. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, et al. Treatment with peg-interferon alpha-2b and ribavirin of hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005; 42: 632-8.
106. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Sene D, Lidove O, Piette JC. Pegylate and interferon-alpha-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheumatism* 2005; 52: 911-5.
107. Alric L, Plaisier E, Thébault S, et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 617-23.
108. Mazzaro C, Franzin F, Tulissi P, et al. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alpha-interferon therapy. *Cancer* 1996; 77: 2604-13.
109. Saadoun D, Suarez F, Lefrere F, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? *Blood* 2005; 105: 74-6.
110. Kelaidi C, Rollot F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia* 2004. 18: 1711-6.
111. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV related low grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 468-73.
112. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2002; 347: 89-94.
113. Levine AM, Shimodaira S, Lai MM. Treatment of HCV related mantle cell lymphoma with ribavirin and pegylate interferon-alpha. *N Eng J Med* 2003; 349: 2078-9.
114. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with non hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2101-8.
115. Quigg RJ, Brathwaite M, Gardner DF, Gretch DR, Ruddy S. successful cyclophosphamide treatment of cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (5): 798-800.
116. Weppler D, Khan R, Fragulidis GP, Nery JR, Ricordi C, Tzakis AG. Status of liver and gastrointestinal transplantation at the University of Miami. *Clin Transpl* 1996; 187-201.
117. Ramos-Casals M, Font J. Mycophenolate mofetil in patients with hepatitis C virus infection. *Lupus* 2005; 14 (Suppl 1): s64-s72.
118. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci AF, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon- α with an anti-CD20. *Blood* 2003; 101: 3818-26.
119. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with type II cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827-34.
120. Bryce AH, Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Response to rituximab in patients with type II cryoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 140-4.
121. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Rheumatic Dis* 2003; 62: 1230-3.
122. Basse G, Ribes D, Kamar N, et al. Rituximab therapy for mixed cryoglobulinemia in seven renal transplanted patients. *Transplant Proc* 2006; 38: 2308-10.
123. Quartucci L, Soardo G, Romano G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinemia: efficacy and safety in absence of steroids. *Rheumatology* 2006; 45: 842-6.
124. Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 367.
125. Guillevin L, Pagnoux C. Indications of plasma exchanges for systemic vasculitides. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 155.
126. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 650-671.
127. Pietrogrande M, Ferri C. The low antigen content diet in treatment of essential mixed cryoglobulinemia *Conn Tiss Dis* 1999; 11: 61-6.

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2551-2553

แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี	นายกกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์	อุปนายกบริหาร
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี	เลขาธิการ
แพทย์หญิงมนาธิป ไอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์
นายแพทย์อุตม วิเศษภูสุนทร
พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาจ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์รัฐตเวทย์ ตุมราควิน
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชีลา จันทรวินยานุชิต
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู

คณะอนุกรรมการสาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาธิป ไอศิริ	อนุกรรมการ
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ
นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาจ	ที่ปรึกษา
นายแพทย์รัฐตเวทย์ ตุมราควิน	ที่ปรึกษา
นายแพทย์เอนก ไสวเสวี	ที่ปรึกษา

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี
นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ
แพทย์หญิงมนาธิป ไอศิริ
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์
นายแพทย์พรชัย เตชานวงศ์
แพทย์หญิงสิริพร มานวรงค์ชัย
แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์
แพทย์หญิงประพิศ เทพอารักษ์กุล
แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี

คณะอนุกรรมการวิจัย

นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
แพทย์หญิงสุชีลา จันทรวินยานุชิต
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี
นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์
แพทย์หญิงมนาธิป ไอศิริ
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์
แพทย์หญิงกาญจนา จันทรสุน