วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็นระหว่างสมาชิก

คณะบรรณาธิการ

นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

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 toojaisai@yahoo.co.uk

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

| สารบัญ |

Autoinflammatory Diseases 62

พยาธิสภาพของหัวใจในโรคหนังแข็ง (Cardiac involvement in systemic sclerosis) 91

Autoimflammatory Diseases

ธเนศ ปิติธรรมภรณ์ *
ประภาพร พิสิษฐ์กุล **

กลุ่มโรค autoinflammatory diseases เป็นกลุ่มโรคที่เพิ่งได้รับการจัดตั้งขึ้นใหม่โดยมีการใช้ชื่อนี้ครั้งแรกในวารสาร Cell ในปี ค.ศ. 1999 ซึ่งอธิบายเกี่ยวกับกลุ่มอาการที่มีไข้ขึ้นเป็นครั้งคราวร่วมกับมีอาการอักเสบรุนแรงตามอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายโดยที่ไม่พบว่ามีปัจจัยกระตุ้นใด ๆ ในการศึกษาดังกล่าวพบว่าความผิดปกติของยีน *TNFR1* (tumor necrosis factor receptor 1) ทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่รุนแรงต่อเนื่องผิดปกติ จึงได้ตั้งชื่อโรคดังกล่าวว่า *TNFR1*-associated periodic syndromes (TRAPS)[1] ต่อมาในภายหลังได้มีการค้นพบโรคต่าง ๆ อีกหลายโรคซึ่งมีลักษณะคล้าย ๆ กัน Kastner และคณะจึงได้จัดโรคที่มีลักษณะคล้ายกันเหล่านี้เข้ารวมเป็นกลุ่มเดียวกัน เรียกว่ากลุ่มโรค autoinflammatory diseases โดยโรคกลุ่มนี้มีลักษณะสำคัญคือมีการอักเสบในระบบต่าง ๆ ของร่างกาย และการอักเสบนั้นเกิดจากการทำงานที่มากผิดปกติของเซลล์และไซโตไคน์ (cytokines) ในระบบภูมิคุ้มกันแบบตั้งต้น (innate immunity) โดยไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันแบบปรับตัว (adaptive immunity) กล่าวคือ โรคกลุ่มนี้จะไม่มีการทำงานของ autoreactive T cell และ autoantibodies เข้ามาเกี่ยวข้อง ดังนั้นการอักเสบดังกล่าวสามารถจะเกิดขึ้นเป็นช่วง ๆ โดยไม่จำเป็นต้องมีสิ่งมากระตุ้น[1]

ในระยะเริ่มแรกมีการกล่าวถึงกลุ่มโรค autoinflammatory diseases ว่าเป็นกลุ่มโรคที่มีไข้ขึ้นเป็นครั้งคราว (recurrent fever) โดยมีอาการไข้ร่วมกับผื่นที่ผิวหนัง ต่อมน้ำเหลืองโต เยื่อหุ้มปอดและเยื่อบุช่องท้องอักเสบ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อจนถึงกล้ามเนื้ออักเสบ และมีข้ออักเสบได้ โดยแต่ละโรคในกลุ่ม autoinflammatory diseases จะมีลักษณะต่าง ๆ กันไป ตัวอย่างเช่น ลักษณะจำเพาะของผื่น ระยะเวลาที่ไข้ขึ้น และอาการร่วมอื่น ๆ กลไกการเกิดโรคในกลุ่มนี้เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันแบบตั้งต้นเป็นหลัก และสามารถตรวจพบ mutations ของยีนที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันแบบตั้งต้นได้ ดังนั้นโรคกลุ่มนี้จึงสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ และเนื่องจากกลุ่มโรคดังกล่าวเกิดจากความผิดปกติของยีนเพียงหนึ่งยีนจึงสามารถพบการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ Mendelian ได้ โดยโรค autoinflammatory ในระยะแรกนี้ถูกจัดเป็น monogenic autoinflam-

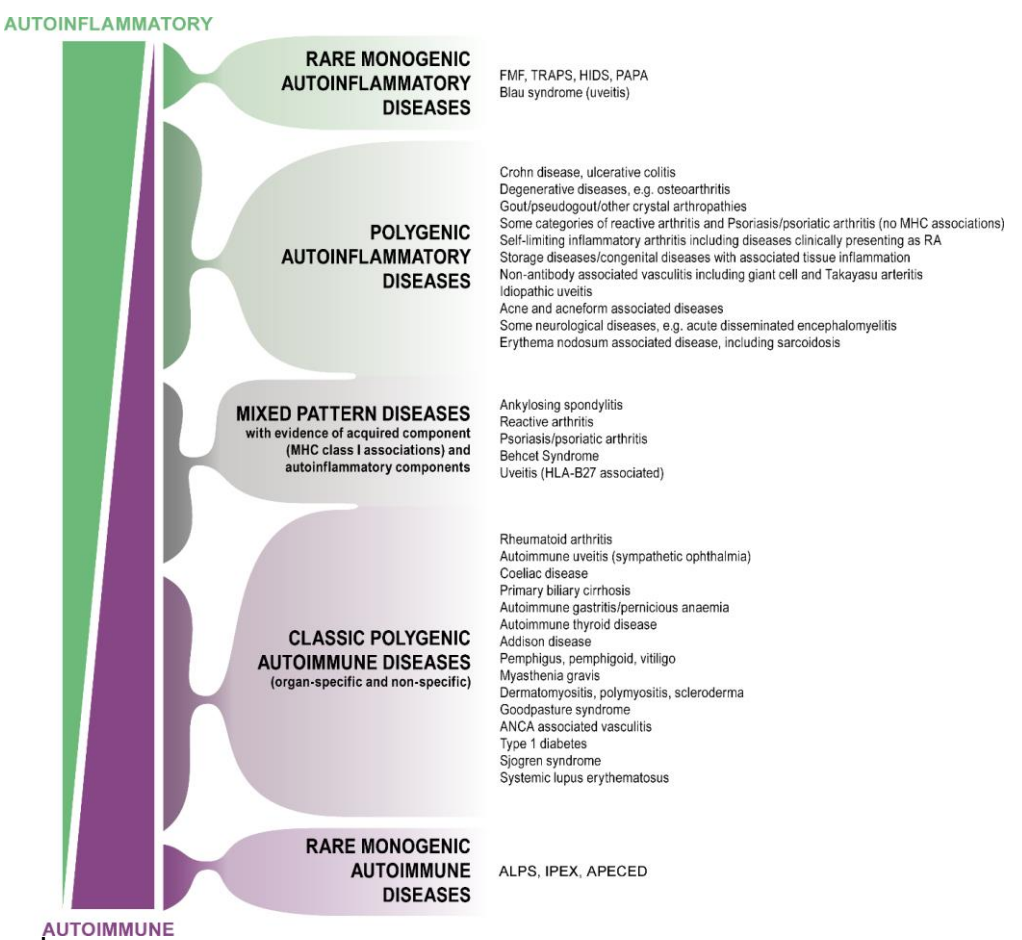
* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
** พ.บ. อาจารย์ หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

matory diseases[2,3] ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Monogenic autoinflammatory diseases (ดัดแปลงจาก[2,8])

	Monogenic Autoinflammatory Diseases	Mode of Inheritance	Gene (Protein) chromosome	Prevalence	Clinical features
Periodic/Recurrent fever	Familial Mediterranean Fever (FMF)	Recessive	MEFV (Pyrin) 16p13.3	1-5: 10,000	Fever episode 24-48 hrs, Abdominal and chest pain, Erysipelas-like erythema. High incidence of renal amyloidosis in untreated patients. Good response to colchicine. Possible response to IL-1 blockage
	TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS)	Dominant	TNFRSF1A (TNFR1) 12p13	Unknown	Fever episode 1-3 wks, Periorbital edema, monocytic fasciitis. Incidence of renal amyloidosis 15-25%. Response to TNF- and IL-1 blockage
	Mevalonate Kinase Deficiency (MKD)/ Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever Syndrome (HIDS)	Recessive	MVK (Mevalonate kinase) 12q24	Unknown	Early onset (< 12 months) Fever episode 4-5 days, Poor conditions during fever episodes. Abdominal pain, vomiting and diarrhea. Splenomegaly. Good response to steroids. High rate of self-resolution during adulthood. Amyloidosis is rare
	NALP12-associated periodic Fever	Dominant	NALP12 (NALP12) 19q13	Unknown	Periodic fever after cold exposure, hearing loss
	NOD2-Associated Autoinflammatory Diseases (NAID)	Recessive (May be multifactorial)	NOD2/CARD15 (CARD15) 16q12	Unknown	Late onset (mean age 41 years old). Fever episode 3-7 days, Spongiotic dermatitis, non-erosive polyarthritis, Abdominal pain. Possible response to IL-1 blockage
Cryoglobinopathies	Cryopyrin Associated Periodic Syndrome (CAPS) - Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS) - Muckle-Wells Syndrome (MWS) - Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disorder (NOMID/CINCA)	Dominant	CIAS1/NALP3 (Cryopyrin) 1q44	< 1: 1,000,000	FCAS: rash, fever and arthralgia after cold exposure. MWS: recurrent or sub-chronic urticarial like lesions, SNHL, Amyloidosis. CINCA: as above + mental retardation, chronic aseptic meningitis and bone deformities. Good response to IL-1 blockage
Granulomatous disorders	Blau's Syndrome	Dominant	NOD2/CARD15 (CARD15) 16q12	< 1: 1,000,000	Early onset (< 5 years). Polyarthicular granulomatous arthritis, uveitis, skin rash. Good response to anti-TNF
Pyogenic disorders	Pyogenic Arthritis Pyoderma gangrenosum and Acne Syndrome (PAPA)	Dominant	PTSPIP1 (PTSPIP1) 15q24-q25.1	< 1: 1,000,000	Pyogenic sterile arthritis, pyogenic gangrenosum, cystic acne. Good response to IL-1 blockade
	Majeed's Syndrome	Recessive	LPIN2 (LPIN2) 18p	< 1: 1,000,000	Multifocal osteomyelitis, congenital dyserythropoietic anemia, inflammatory dermatosis
	Deficit of IL-1 Receptor Antagonist (DIRA)	Recessive	IL1RN (IL-1 receptor antagonist) 2q	< 1: 1,000,000	Neonatal-onset multifocal osteomyelitis, periostitis and pustulosis. Dramatic response to anakinra

หลังจากที่กลุ่มโรค monogenic autoinflammatory diseases เป็นที่รู้จักกันอย่างแพร่หลาย และมีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคมากขึ้นจึงพบว่ามีโรคที่เกิดจากปัจจัยหลายอย่าง (multifactorial diseases) อีกหลายโรคสามารถจัดอยู่ในกลุ่มโรค autoinflammatory diseases ได้เช่นกัน เนื่องจากมีกลไกการเกิดโรคใกล้เคียงกัน รวมทั้งโรคที่เดิมจัดเป็น autoimmune diseases ด้วย ตัวอย่างเช่น chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO), periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome (PFAPA), Behcet's disease, systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) เป็นต้น (รูปที่ 1) จึงทำให้ได้มีการบัญญัติศัพท์ multifactorial autoinflammatory diseases ขึ้นและเริ่มใช้กันอย่างแพร่หลายดังแสดงในตารางที่ 2 ในระยะหลังเริ่มมีการกล่าวถึงโรคและภาวะอื่นๆเพิ่มเติมที่มีกลไกการเกิดโรคผ่านระบบภูมิคุ้มกันแบบตั้งต้นเป็นหลักและทำให้เกิดการอักเสบตามมา ตัวอย่างเช่น atherosclerosis, diabetes, neurodegenerative disease, osteoporosis หรือแม้กระทั่งภาวะ aging ก็ได้รับการกล่าวถึง และมีการบัญญัติศัพท์ inflammaging เช่นกัน[4,5]

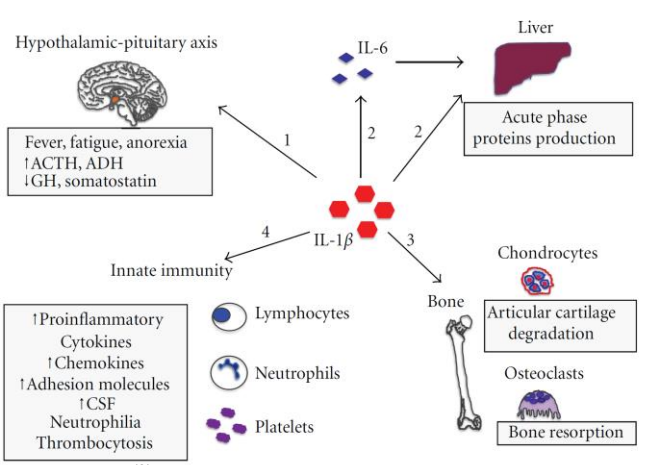


รูปที่ 1 Proposed classification ของ Autoinflammatory disease (จาก McGonagle D. et al. PLoS Med. 2006)

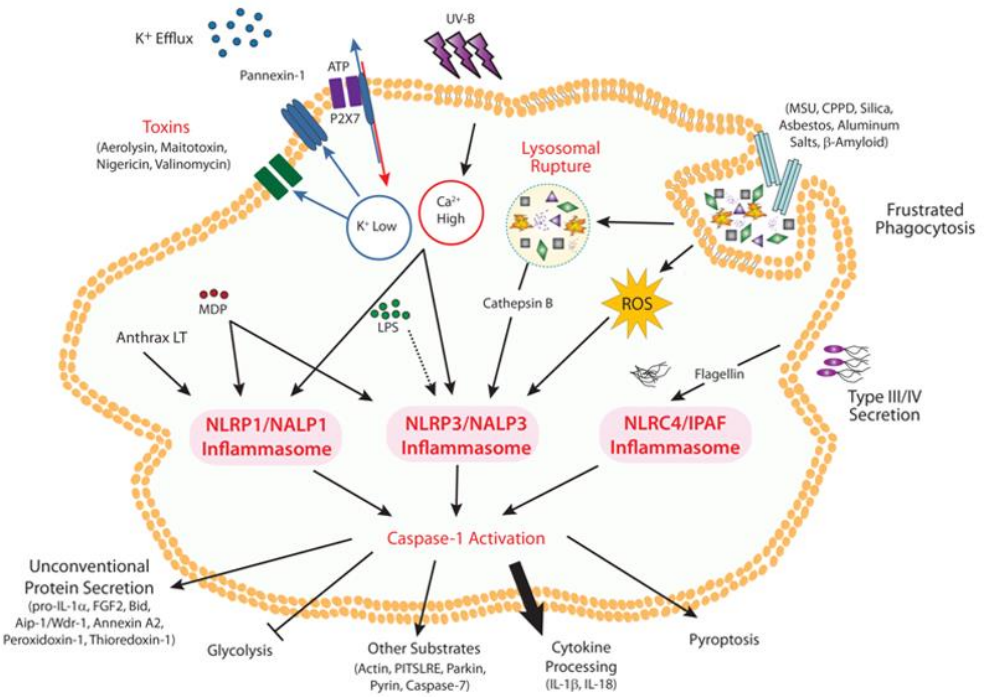
ตารางที่ 2 Multifactorial autoinflammatory diseases[2]

Multifactorial autoinflammatory diseases	Prevalence	Clinical features
Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis,and Adenopathy syndrome (PFAPA)	< 1: 1,000,000	Recurrent episodes of fever (3-6 days), aphthosis, cervical adenitis, pharyngitis
Behcet's disease	7.1: 100,000	Recurrent oral aphthous ulcers, genital ulcers, eye menifestations, venous thrombosis, arterial involvement, arthralgia/arthritis, neurological manifestations, cardiopulmonary involvement, lymph and splenic enlargement, GI symptoms, GU complication
Crohn's disease	10-200: 100,000 (North America & Europe)	Abdominal pain, diarrhea, rectal bleeding, weight loss, reduced appetite, fever, fatigue, arthritis, uveitis, mouth sores, skin rash, osteoepenia/osteoporosis, hematologic disorders, neurological involvement, cardiopulmonary manifestations pancreatitis, GU involvement
sJIA	16-150: 100,000 children	Remitting fever, erythematous skin rash, serositis, arthritis, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, anemia
Adult Onset Still's Disease (AOSD)	1.5: 100,000	High spiking fever, arthralgia or arthritis, sore throat, transit maculopapular rash, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, serositis
Schnitzler's disease	Rare	Non-preuritic urticarial-like exanthemas, fever, arthritis/arthralgia, bone pain, lymphadenopathy, hepato-and/or- splenomegaly, anemia, fatigue, leukocytosis, thrombocytosis, amyloidosis
Sweet's syndrome	< 1: 1000	Fever, painful erythematous cutaneous nodules or plaques, arthralgia, headache, hepatosplenomegaly, eye manifestations, central nervous system involvement, oral lesions, cardiopulmonary manifestation
CRMO syndrome	< 1: 1,000,000	Unifocal or multifocal osteolytic, later hyperostotic and sclerotic lesions, mainly in the metaphyses on the long bones and shoulder girdle
SAPHO syndrome	Unknown	Bony lesions manifest as severe, recurrent, debilitating pain and tenderness; cutaneous manifestations (palmoplantapustlosis, severe forms of acne and various forms of psoriasis, especially pustular psoriasis

กระบวนการเกิดโรค autoinflammatory diseases มีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ที่ทำให้เกิดการอักเสบ โดยเฉพาะกลุ่ม IL-1 family (ชนิดที่สำคัญคือ IL-1β และ IL-18) โดยไซโตไคน์เหล่านี้มีผลในการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบในเนื้อเยื่อต่างๆ ดังแสดงในรูปที่ 2 ร่วมกับมีอาการทาง systemic อื่น ๆ เช่น ไข้ อ่อนเพลีย และมีการเพิ่มขึ้นของ acute phase proteins เป็นต้น การเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ในกลุ่ม IL-1 family เป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดกลุ่มโรค autoinflammatory diseases การเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ดังกล่าวเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติของการทำงานของ NALP3 inflammasome ดังแสดงตามรูปที่ 3



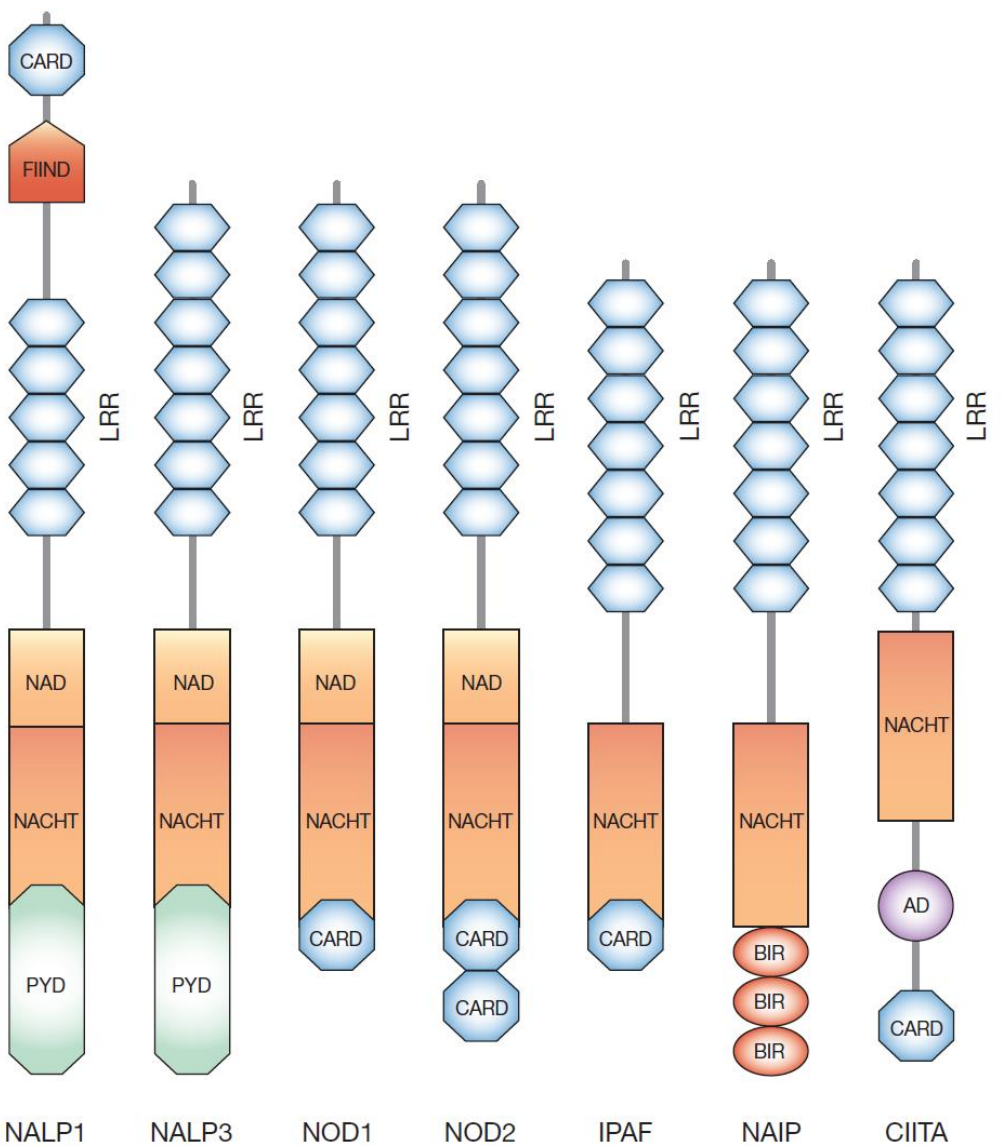
รูปที่ 2 การทำงานของ IL-1β[9]



รูปที่ 3 การเพิ่มขึ้นของ NALP 3 inflammasome activity ทำให้มีการหลั่ง IL-1β และ Inflammatoy mediators หลายชนิด

Inflammasomes เป็นโมเลกุลเชิงซ้อนที่ถูกกระตุ้นโดย pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) และ danger -associated molecular patterns (DAMPs) inflammasomes ประกอบไปด้วย NOD-liked receptors (NLRs), caspase-I, และ apoptosis associated speck-liked protein containing a caspase recruitment domain (ASC) โมเลกุลในกลุ่ม NLRs มีทั้งหมด 22 ชนิด ได้แก่ NALPs (14 ชนิด), NODs (5 ชนิด), IPAF, NAIP และ CIITA ดังแสดงในรูปที่ 4 แต่ชนิดที่มีบทบาทสำคัญในโรค autoinflammatory diseases คือ NALP3 ซึ่งถูกกระตุ้นได้โดย PAMPs และ DAMPs หลายชนิด ตัวอย่างเช่น RNA จากแบคทีเรีย, ATP, ผลึกของกรดยูริค,ความเข้มข้นของโปตัสเซียมในเซลล์ที่ต่ำ และแสงอัลตาร์ไวโอเล็ต NALP3 เป็นโมเลกุลหลักที่ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างสำคัญของ inflammasome โดยจะจับตัวกับ ASC, CARDINAL และ procaspase 1 ทำให้เกิดกระบวนการ oligomerization ทำให้เกิดการกระตุ้น inflammasome และเหนี่ยวนำให้มีการเปลี่ยน procaspase 1 ให้กลายเป็น caspase 1 ซึ่งทำหน้าที่ย่อย pro-IL-1β และ pro-IL-18 ให้กลายเป็น IL-1β และ IL-18 ตามลำดับ[6,7] การที่ inflammasomes ทำงานเพิ่มขึ้นมากผิดปกติทำให้มีการหลั่ง IL-1β และ IL-18 เพิ่มขึ้น และทำให้เกิดโรค autoinflammatory diseases เช่น mutations ของ *NALP3/CIAS1* gene ที่ทำให้เกิดการทำงานมากขึ้นซึ่งทำให้เกิดโรค cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS) เป็นต้น

การทำงานของ inflammasome ถูกควบคุมโดยโปรตีนหลายชนิด เช่น CARD only protein (COP), Iceberg, caspase 1 inhibitor proteinase inhibitor 9 (PI-9) และ pyrin ซึ่งทำงานโดยการยับยั้ง caspase 1 เข้าสู่ inflammasomes และ/หรือการยับยั้งการทำงานของ caspase 1 โดยตรง ความผิดปกติของโปรตีนเหล่านี้ทำให้เกิดโรค autoinflammmatory diseases ได้ ตัวอย่างเช่น *MEFV* (pyrin) gene mutations ทำให้ pyrin สูญเสียความสามารถในการยับยั้ง inflammasomes สัมพันธ์กับการเกิดโรค familial Mediterranean fever (FMF) เป็นต้น



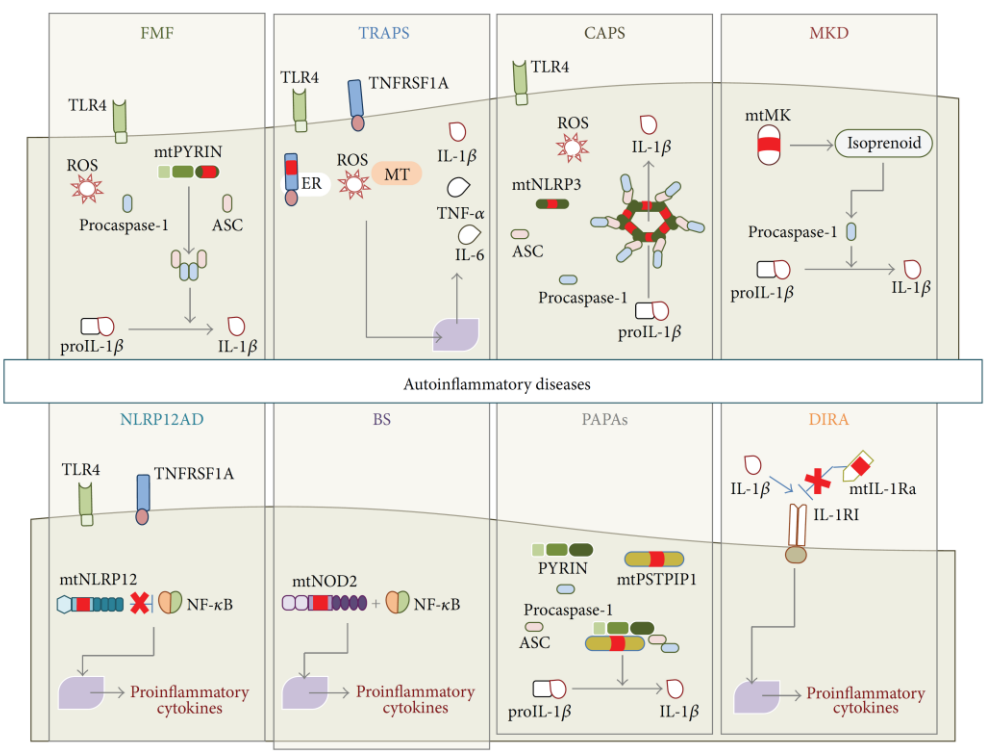
รูปที่ 4 โมเลกุลต่างๆใน NLR family[6]

Monogenic autoinflammatory diseases

1. Familial Mediterranean fever (FMF)

FMF เป็นโรค autoinflammatory disease ที่พบบ่อยที่สุด พบมากในประชากรที่อาศัยอยู่บริเวณทะเลเมดิเตอร์เรเนียน ได้แก่ ชาวอาหรับ อาร์มีเนียน ชาวเติร์ก ชาวยิว (กลุ่มที่ไม่ใช่อัชเคนาซิ) ชาวดรูซ เลบานอน อิตาเลียน และ ชาวกรีซ[10] มีการค้นพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน Mediterranean fever (*MEFV*) บน short arm ของโครโมโซมที่ 16 มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค และสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive[11] ยีน *MEFV* สามารถถอดรหัสเป็นโปรตีนซึ่งมีกรดอะมิโน 781 ตัว ซึ่งเรียกว่า pyrin/marenostrin โดยทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ inflammasomes[12] ในปัจจุบันมีการค้นพบการกลายพันธุ์บนยีนดังกล่าวประมาณ 300 แบบที่ก่อให้เกิดโรค FMF การกลายพันธุ์ส่วนใหญ่อยู่บริเวณ SPRY domain (B30.2 domain) ใกล้กับ C-terminal[13]

ในภาวะปกติ pyrin จะจับกับ ASC ที่บริเวณ homotypic pyrin binding domain ทำให้ลดการทำงานของ inflammasome ส่งผลให้เกิดการทำงานของ NF-KB และการกระตุ้น procaspase 1 ลดลงและส่งผลให้การสร้าง IL-1 ลดลงและทำให้เกิด apoptosis แต่ใน FMF มีความผิดปกติของ pyrin จึงไม่สามารถยับยั้งการทำงานของ inflammasome ได้[12] แผนภาพสรุปการดำเนินโรค FMF แสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 กลไกการเกิดโรคของ Monogenic autoinflammatory diseases[82]

อาการและอาการแสดงของ FMF เริ่มปรากฏตั้งแต่วัยเด็ก โดยพบว่า 2 ใน 3 ของผู้ป่วยมีอาการตั้งแต่อายุก่อน 5 ปี และผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีอาการก่อนอายุ 20 ปี[14] อาการสำคัญคือมีไข้เป็นช่วง ๆ ระยะเวลาตั้งแต่ไม่กี่ชั่วโมงจนถึง 4 วัน เยื่อบุช่องท้องและช่องอกอักเสบ (ส่วนใหญ่เป็นข้างใดข้างหนึ่ง) ซึ่งทำให้มีอาการปวดท้องและเจ็บหน้าอกรุนแรง พบได้ประมาณร้อยละ 90 และร้อยละ 40 ตามลำดับ อาจพบเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบได้บ้าง ในผู้ป่วยเพศชายอาจมีถุงอัณฑะอักเสบ (scrotitis) ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยโรค FMF มีอาการของผื่นแดงคล้ายโรคไฟลามทุ่ง (erysipelas-like erythema) ซึ่งมักปรากฏบริเวณขา นอกจากนี้ ประมาณร้อยละ 50 อาจมีอาการปวดข้อหรือข้ออักเสบ (arthralgia / arthritis) บริเวณข้อขนาดใหญ่ เช่นสะโพก ข้อเข่า และข้อเท้าได้ อาการทั้งหมดสามารถหายได้เอง และกลับมาเป็นใหม่ได้โดยไม่มีช่วงระยะห่างหรือความถี่ที่แน่นอน การกลับเป็นโรคซ้ำบ่อย ๆ โดยไม่ได้รับการรักษาอาจมีภาวะแทรกซ้อน เช่น chronic destructive arthritis ของข้อสะโพก และเข่า ในรายที่มีอาการกำเริบบ่อยๆจะสามารถพบม้ามโตได้และเกิด FMF-associated amyloidosis ซึ่งมักเกิดในผู้ป่วยที่มีอาการอักเสบรุนแรง (FMF phenotype 1) มากกว่าผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงน้อย (FMF phenotype 2) โดยโปรตีนที่ทำให้เกิด AA-type amyloidosis คือ C-reactive protein และ serum amyloid A (SAA)

ปัจจัยกระตุ้นที่อาจทำให้โรคกำเริบได้แก่ ความเครียด การติดเชื้อไวรัส การได้รับยาบางชนิด เช่น cisplatin, metaraminol เป็นต้น โดยก่อนอาการกำเริบเต็มที่อาจมีอาการนำมาก่อน ตัวอย่างเช่น รู้สึกไม่สบายบริเวณที่จะมีอาการของโรค คลื่นไส้อาเจียน อ่อนเพลีย เวียนศีรษะ อยากอาหารเพิ่มขึ้น หงุดหงิด หรือ การรับรสผิดปกติไป

จนถึงปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไป จึงยังวินิจฉัยจากอาการและอาการแสดงทางคลินิก ประกอบกับการส่งตรวจยีน *MEFV* โดยผลการตรวจควรเป็น homozygous หรือ compound heterozygous (เนื่องจากมีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive) อย่างไรก็ตาม หากมีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับโรค แม้จะมีความผิดปกติที่ *MEFV* เพียง allele เดียว ก็อาจให้การวินิจฉัย FMF ได้

ปัจจุบัน FMF สามารถรักษาโดยการให้ colchicine 1 มก./วัน ทางปากและสามารถเพิ่มขนาดยาครั้งละ 0.5 มก./วัน ทุก 3-6 เดือน จนขนาดสูงสุดที่ 2.5 มก./วัน ให้ผลป้องกันการกำเริบและการเกิด amyloidosis ได้[15,16] ในผู้ป่วยบางคนพบว่าการให้ colchicine มีผลลด proteinuria จาก amyloidosis ได้[17] ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดตอบสนองดีต่อยา colchicine สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ colchicine อาจพิจารณาให้ยากลุ่ม IL-1 blocker ได้แก่ anakinra และ canakinumab

2. Periodic fever associated with mevalonate kinase deficiency (MKD)

โรค Periodic fever associated with mevalonate kinase deficiency เริ่มได้รับการกล่าวถึงในปี ค.ศ. 1984 ในผู้ป่วยชาวดัชท์ โดยมีอาการไข้เป็น ๆ หาย ๆ มีระดับ IgD สูงในซีรั่ม[18] จึงมีชื่อเรียกว่า Dutch fever และ hyper IgD syndrome (HIDS) โดยในช่วงแรกมีการใช้ ระดับ IgD ในซีรั่มเพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรค แต่มีความจำเพาะ (specificity) ค่อนข้างต่ำ ในผู้ป่วยบางรายมีระดับ IgA สูงในซีรั่มร่วมด้วย ในปัจจุบันจึงไม่ใช้ระดับ IgD ในการวินิจฉัยโรค แต่ใช้วิธีการตรวจหา

ความผิดปกติของยีน mevalonate kinase (*MVK*) ซึ่งอยู่บนโครโมโซม 12q24 แทน การถ่ายทอดพันธุกรรมของยีนนี้เป็นแบบ autosomal recessive

โดยปกติเอนไซม์ mevalonate kinase มีบทบาทในกระบวนการ isoprenoid synthesis ซึ่งมีความสำคัญในการผลิตโมเลกุลสำคัญต่าง ๆ เช่น cholesterol, ubiquinones, heme A, dolichols, prenylated proteins เป็นต้น ผู้ป่วยที่ขาดเอนไซม์ดังกล่าวไม่สามารถผลิตโมเลกุลสำคัญต่าง ๆ ได้ และจะเกิดโรค mevalonic aciduria (MA) ซึ่งมีอาการรุนแรงกว่า MKD คือมีภาวะ mental retardation, ataxia, failure to thrive, myopathy, cataract และมี recurrent fever ได้ ส่วนผู้ป่วย MKD ไม่ได้ขาดเอนไซม์ mevalonate kinase ทั้งหมด มีเพียงการทำงานของเอนไซม์ลดลง การศึกษาโดยสกัด mevalonate kinase จากผู้ป่วย MA เมื่อนำมาวัดการทำงานของเอนไซม์จะได้ค่าต่ำกว่าร้อยละ 0.1 ของคนปกติ ในขณะเดียวกันเซลล์จากผู้ป่วย MKD จะมีการทำงานของเอนไซม์ประมาณร้อยละ 1-8 เมื่อเทียบกับเซลล์ควบคุม[19-21] จึงอาจกล่าวได้ว่า MA เป็นภาวะขาดเอนไซม์ ส่วน MKD เป็นภาวะพร่องเอนไซม์ mevalonate kinase

กลไกการเกิดโรค MKD ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าอาจเกิดจากการที่มี mevalonic acid เพิ่มขึ้น หรืออีกสมมติฐานหนึ่งคือมีสาร isoprenoid ลดลง ทำให้เกิดการเปลี่ยน pro-IL-1β ไปเป็น IL-1β ได้มากขึ้นจึงมีการอักเสบมากขึ้นตามดังแสดงในรูปที่ 5[22]

อาการและอาการแสดงในผู้ป่วย MKD มักเริ่มตั้งแต่ในวัยทารก อาการที่สำคัญคือ มีไข้เป็นช่วง ๆ ประมาณ 4-6 วัน ร่วมกับมีอาการปวดท้องอย่างรุนแรง อาเจียนหรือท้องเสียพร้อม ๆ กับไข้ อาการปวดข้อแบบ symmetrical oligoarthralgia พบได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ นอกจากนี้ยังพบต่อมน้ำเหลืองโตที่คอ ใต้รักแร้ ขาหนีบ และในช่องท้อง รวมถึงม้ามโตได้บ้าง ในบางรายมีแผลในปากคล้าย aphthous อาการแสดงทางผิวหนังส่วนใหญ่เป็นผื่นแดงแบบ erythematous macules อาการเหล่านี้มักจะค่อย ๆ น้อยลงเมื่อผู้ป่วยอายุมากขึ้น ยกเว้นในบางรายซึ่งจะมีอาการดังกล่าวไปจนถึงวัยผู้ใหญ่[23-25] และถึงแม้จะมี acute phase proteins และระดับ IgD สูงในซีรั่ม (>100 IU/ml) แต่ก็มีรายงานการเกิด amyloidosis ในผู้ป่วย MKD เพียงไม่กี่รายเท่านั้น[23,26]

การวินิจฉัยโรค MKD สามารถทำได้โดยการส่งตรวจ mevalonic acid ในปัสสาวะ ซึ่งมักจะสูงขึ้นในช่วงที่มีไข้และลดลงในช่วงที่ไข้ลง หรืออาจส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *MVK* ได้ ซึ่งส่วนใหญ่มักพบเป็น compound heterozygous มากกว่า[23,27] homozygous ในปัจจุบันพบการกลายพันธุ์ประมาณ 130 แบบที่เกี่ยวข้องกับโรค MKD โดยที่พบบ่อยที่สุดคือ V377I ซึ่งจะให้ผลเป็น MKD ชนิดรุนแรงน้อย สำหรับ V310M, A334T ให้ผลเป็นโรค MA ซึ่งมีความรุนแรงกว่า MKD[21, 28]

อาการไข้สามารถรักษาโดยการให้สเตียรอยด์ prednisolone 1 มก./กก./วัน ครั้งเดียว หรือให้เป็นช่วง 3-5 วัน ขึ้นกับการตอบสนองของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากอาการไข้มักเกิดขึ้นบ่อย จึงมักต้องใช้สเตียรอยด์ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ในอดีตมีการใช้ thalidomide ในการรักษาโรคแต่ได้ผลไม่ดีนัก[29] ต่อมามีรายงานว่าการใช้ etanercept ได้ผลในผู้ป่วยบางรายเท่านั้น[30] ส่วน IL-1 blocker มีรายงานว่าให้ผลดีกว่าการให้ etanercept แต่ยังมีข้อมูลจำกัด[31]

3. TNF-receptor associated autoinflammatory syndrome (TRAPS)

TRAPS เป็นโรคในกลุ่ม periodic fever syndrome ซึ่งมีการรายงานเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1982 ในเด็กชายเชื้อชาติ Scottish-Irish จึงมีชื่อเรียกอีกชื่อว่า familial Hibernian fever ในระยะแรกพบโรคนี้ได้บ่อยในประชากรจากกลุ่มประเทศนอร์ดิก (เดนมาร์ก ฟินแลนด์ ไอซ์แลนด์ นอร์เวย์ และสวีเดน)[32] ในระยะต่อมาการตรวจพบว่ามีความผิดปกติของยีน *TNFRSF1A* (TNF superfamily receptor 1A gene) ที่บริเวณ p55 ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวพบได้ในเชื้อชาติอเมริกันผิวดำ, ญี่ปุ่น และ เมดิเตอร์ริเนียน (เช่นเดียวกับ FMF) โดยมีการถ่ายทอดพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ความผิดปกติของยีน *TNFRSF1A* ที่พบได้บ่อยคือ R92Q และ P46L ปัจจุบันพบว่าการกลายพันธุ์ R92Q มี incomplete penetrance ส่วน P46L อาจเป็นการกลายพันธุ์ที่ไม่มีผลต่อโรคมากนัก[33-35]

ในปัจจุบันมีการค้นพบการกลายพันธุ์บนยีน *TNFRSF1A* รวมทั้งหมด 114 แบบ แต่ที่เกี่ยวข้องกับ TRAPS มี 75 แบบ[28] โดยยีนผิดปกติที่เกี่ยวข้องส่วนใหญ่เป็น missense mutations ซึ่งทำให้มีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนในบริเวณ cysteine rich domains (CRDs) ของ TNF-receptor 1 (TNFR1; p55 TNFR) ที่อยู่ด้านนอก การกลายพันธุ์ในบริเวณ CRD ส่งผลให้โครงสร้างของ TNFR1 ผิดปกติทำให้ปลดปล่อย soluble TNFR1 ออกจากผิวเซลล์ได้ลดลง มีผลให้ soluble TNFR1 ไปจับกับ TNF-α ได้น้อยลง จึงมี TNF-α ที่เป็นอิสระออกฤทธิ์ได้มากขึ้นและกระตุ้นการสร้าง IL-1β ได้มากขึ้น[1,28,36] ดังแสดงในรูปที่ 5 กลไกดังกล่าวสามารถอธิบายถึงการตรวจพบ soluble TNFR1 ลดลงในเลือดของผู้ป่วย TRAPS ในขณะที่โรคกำเริบและเพิ่มขึ้นเมื่อโรคสงบ อย่างไรก็ตามพบว่าในผู้ป่วยบางรายมีระดับ soluble TNFR1 เป็นปกติในขณะโรคกำเริบ จึงเป็นไปได้ว่าอาจมีกลไกอื่น ๆ ร่วมในพยาธิกำเนิดโรคด้วย นอกจากนี้ TNFR1 สามารถกระตุ้นเซลล์ผ่านทาง NFκB และกระตุ้น apoptosis ผ่านทาง proapoptotic caspases โดยพบว่าความผิดปกติของ TNF-induced apoptosis ที่พบในผู้ป่วยโรค TRAPS นั้นเกิดจากการกลายพันธุ์บริเวณโครงสร้าง TNFRSF1A[34,37]

อาการของ TRAPS คือ มีไข้เป็น ๆ หาย ๆ ระยะเวลามีไข้ค่อนข้างนาน 5 วัน ถึง 3 สัปดาห์ ปวดท้องรุนแรง สามารถพบผื่นได้หลายลักษณะ ผื่นที่พบบ่อยที่สุดคือ urticaria-like plaques แต่ผื่นที่จำเพาะกับตัวโรคเรียกว่า pseudo-cellulitis ซึ่งมีลักษณะเป็นผื่นขนาดใหญ่บวม แดง ร้อน และเจ็บ มีขนาดหลากหลาย ย้ายที่ได้ มักขึ้นตามแขนขามากกว่าตามลำตัว ในระหว่างที่มีผื่นขึ้น ผู้ป่วยอาจมีอาการเจ็บปวดกล้ามเนื้อ อาการอื่น ๆ ที่อาจพบได้ เช่น เจ็บหน้าอก ข้ออักเสบ ตาบวม และเยื่อบุตาอักเสบ ดังแสดงในรูปที่ 6

ยาที่ใช้รักษาอาการกำเริบของ TRAPS ได้แก่ corticosteroids ซึ่งได้ผลค่อนข้างดีในการลดระยะเวลาและความรุนแรงของอาการ ในผู้ป่วยบางรายมีการอักเสบบ่อยครั้งและมีความรุนแรงจนอาจไม่สามารถหยุดยาสเตียรอยด์ได้ จึงอาจต้องพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกัน หรือยาในกลุ่ม anti-TNF receptor เช่น etanercept ซึ่งยังให้ผลการรักษาไม่ดีนัก ส่วน infliximab มีรายงานว่ามีอาการของโรคกำเริบหลังให้ยาในผู้ป่วยหลายราย และต่อมาในระยะหลัง เริ่มมีการนำ anti-IL-1 inhibitor มาใช้ และพบว่าสามารถให้ผลการรักษาที่ดี ยืดระยะเวลาการกำเริบของโรคได้นานขึ้น[38-44]

4. The cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)

โรคในกลุ่ม CAPS ประกอบไปด้วย familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle-Wells syndrome (MWS) และ chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (CINCA) หรือ neonatal onset multisystemic inflamatory disorder (NOMID) ซึ่งโรคในกลุ่มนี้ ร้อยละ 70 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *NLRP3* (NLR family pyrin domain containing 3 อีกชื่อหนึ่งคือ cold-induced autoinflammatory syndrome 1; *CIAS1*) ซึ่งทำให้เกิดการสร้างโปรตีน cryopyrin ที่มีความสำคัญในการควบคุมการหลั่ง IL-1β[45-47]

โปรตีน cryopyrin จัดอยู่ในกลุ่มเดียวกับ NLRs ที่มีความสำคัญต่อการทำงานของ inflammasomes เมื่อ NLRs ถูกกระตุ้นจะจับกับ adaptor protein ASC และเปลี่ยนแปลง procaspase 1 ให้เป็น caspase 1 จำนวน 2 โมเลกุล และ caspase 1 จะทำหน้าที่เปลี่ยน pro-IL-1β ให้เป็น IL-1β ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบได้ ดังนั้นการกระตุ้น cryopyrin จึงเพิ่มระดับ IL-1β และการเกิดการกลายพันธุ์แบบมีการทำงานเพิ่มขึ้น (gain-of-function mutation) จึงทำให้มีการผลิต IL-1β เพิ่มขึ้น (รูปที่ 5) ปัจจุบันพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน *NLRP3* มีประมาณ 100 แบบที่เกี่ยวข้องกับ CAPS ทั้ง 3 โรค[48]

ผู้ป่วย FCAS หลังจากที่สัมผัสความเย็น จะมีอาการผื่นลมพิษ และไข้เป็นช่วงสั้น ๆ (น้อยกว่า 24 ชั่วโมง) อาจมีข้ออักเสบ หรือเยื่อบุตาอักเสบได้ อาการอื่น ๆ เช่น เหงื่อออกมาก ง่วงนอน ปวดศีรษะ คลื่นไส้ หิวน้ำมาก[49]

MWS แสดงอาการโดยมีไข้ขึ้นเป็นช่วง ๆ (น้อยกว่า 24 ชั่วโมง) และผื่นลมพิษ ซึ่งจะปรากฏอาการตั้งแต่ในวัยทารก ลักษณะอาการอื่น ๆ คล้าย FCAS เพียงแต่ไม่จำเป็นต้องมีการกระตุ้นด้วยความเย็น ผู้ป่วยอาจมีอาการข้ออักเสบ และการสูญเสียการได้ยิน (sensorineural hearing loss) และมีภาวะแทรกซ้อนเป็น AA-type amyloidosis ในระยะหลัง ๆ ของตัวโรค[47,50,51]

จากทั้ง 3 โรคในกลุ่ม CAPS โรค CINCA หรือ NOMID เป็นโรคที่มีความรุนแรงมากที่สุด เนื่องจากจะเริ่มมีอาการผื่นลมพิษได้ตั้งแต่หลังคลอด 1 สัปดาห์ โดยทารกที่เกิดมาจะมีลักษณะหน้าตาผิดปกติ คือมี frontal bossing, saddle back nose, และ midface hypoplasia ลักษณะที่สำคัญอีกอย่างคือมีความผิดปกติของกระดูก ได้แก่ กระดูกงอกที่ข้อเข่า, ที่กระดูกสะบ้า และกระดูกส่วนปลาย เนื่องจากมีความผิดปกติของกระดูกอ่อน หรืออาจพบข้ออักเสบเรื้อรัง มีการกัดกร่อนผิวกระดูกได้ อาจพบความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น chronic aseptic meningitis, increased intracranial pressure, cerebral atrophy, ventriculomegaly, sensorineural hearing loss และ chronic papilledema ทำให้มี optic-nerve atrophy และตาบอดได้ นอกจากนี้ยังพบภาวะ mental retardation และอาการชักร่วมได้ด้วย[52-55]

การรักษาโรคในกลุ่ม CAPS ที่สำคัญคือ การให้ anti-IL-1 ได้แก่ anakinra ขนาด 1 มก./กก./วัน เข้าใต้ผิวหนัง ซึ่งได้ผลดีในการรักษาในทั้ง 3 โรค โดยพบว่า อาการผื่นลมพิษ ข้ออักเสบ ปวดศีรษะ และไข้ จะดีขึ้นภายในสัปดาห์แรกหลังเริ่มการรักษา และมีอาการดีขึ้นจนเกือบเป็นปกติในผู้ป่วยส่วนใหญ่[56,57] ในผู้ป่วย CINCA ที่ได้รับการรักษาด้วย anakinra เมื่อติดตามไปมากกว่า 3

ปี พบว่าสามารถควบคุมโรคได้ดี โดยไม่มีอาการอักเสบ และร้อยละ 30 ของผู้ป่วย มีอาการ hearing loss ดีขึ้นด้วย[56]

นอกจาก anakinra แล้วยาที่ออกฤทธิ์ต้านการทำงานของ IL-1 ตัวอื่น ๆ ก็ให้ผลการรักษาที่ดีเช่นกัน ตัวอย่างเช่น rilonacept และ canakinumab เป็นต้น โดย rilonacept ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วย FCAS และ MWS ที่มีอายุมากกว่า 11 ปี และ canakinumab สามารถใช้ในผู้ป่วย CAPS ที่อายุมากกว่า 4 ปี[58-60]

5. Periodic fever syndrome associated mutations in NLRP12

โรคนี้พบได้น้อยมาก พบเป็นครั้งแรกในครอบครัว 2 ครอบครัวบนหมู่เกาะกัวเดอลุป ประเทศฝรั่งเศส จึงมีชื่อเรียกอีกชื่อว่า Guadaloupe periodic fever ผู้ป่วยมีไข้เป็น ๆ หาย ๆ มีผื่นลมพิษ แผลในปาก, ต่อมน้ำเหลืองโต และ sensorineural hearing loss มีการเพิ่มขึ้นของ acute phase reactant ถูกกระตุ้นได้โดยความเย็น คล้ายกลุ่มโรค CAPS แต่รุนแรงน้อยกว่า ซึ่งตรวจพบการกลายพันธุ์แบบ non-sense mutation และ splice-site mutation บนยีน *NLRP12* ซึ่งจัดอยู่ใน family เดียวกับ *NLRP3* และทำหน้าที่ในการควบคุมการทำงานของ NF-ΚB จึงทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ IL-1β ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เช่นกัน โดยสามารถพบความผิดปกติในกระบวนการ redox ร่วมด้วย[61,62]

6. Blau syndrome (BS)

Blau syndrome (BS) หรือ familial juvenile systemic granulomatosis มีลักษณะสำคัญ คือ ผู้ป่วยจะมี noncaseating granulomatous inflammation ตามบริเวณข้อ ผิวหนัง และ uveal tract ทำให้เกิด uveitis, arthritis และ dermatitis)[63] และจะตรวจพบความผิดปกติของยีน *NOD2/CARD15* ที่บริเวณ NACHT domain ในปัจจุบันพบการกลายพันธุ์มากกว่า 10 แบบในบริเวณดังกล่าวทำให้เกิด BS โดยสามารถถ่ายทอดได้แบบ autosomal dominant[64-66] การกลายพันธุ์ของยีนเดียวกันนี้ บริเวณ leucine rich domain มีความเกี่ยวข้องกับ Crohn's disease ด้วย[67]

NOD2/CAR15 เป็นยีนที่อยู่ใน family NLRs ซึ่งทำหน้าที่เป็น intracellular pathogen recognition receptors จับกับ muramyl dipeptide (MDP) ซึ่งพบบนผิวของแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบ หลังจากได้รับการกระตุ้น NOD2/CARD15 จะกระตุ้น NFΚB และในที่สุดก็เพิ่มระดับ IL-1β ผ่านทาง caspase 1 dependent pathway[68] ดังนั้นการเกิดการกลายพันธุ์แบบมีการทำงานเพิ่มขึ้น (gain-of-function mutation) ของ *NOD2/CARD15* ทำให้เกิดการกระตุ้น NFΚB ตลอดเวลา จึงเพิ่มระดับการสร้าง IL-1β อย่างต่อเนื่อง ทำให้เกิดการอักเสบในร่างกาย กลไกการเกิดโรคแสดงในรูปที่ 5

ผู้ป่วยมีอาการได้ตั้งแต่ในขวบปีแรก โดยทารกจะมีลักษณะตัวอ่อนปวกเปียก (boggy appearance) เนื่องจากมี symmetrical polyarthritis ร่วมกับ tenosynovitis อย่างชัดเจน อาการแสดงทางตาจะเป็น intermediate uveitis หรือ panuveitis โดยครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมี cataract และ 1 ใน 3 มี secondary glaucoma สำหรับอาการทางผิวหนัง พบได้ถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วย โดยเป็นผื่น

ลักษณะจำเพาะ คือ tan-colored, scaly, ichthyosiform rash อาการอักเสบในโรคนี้ มีลักษณะเป็น noncaseating granulomatous inflammation คล้ายคลึงกับใน Crohn's disease[63,69]

การรักษาด้วย glucocorticoid และยากดภูมิคุ้มกัน เช่น methotrexate, และ cyclosporin A ได้ผลไม่ดีนัก ในระยะหลังจึงมีการนำ anti-TNF (infliximab) และ anti-IL-1 มาใช้ในการรักษา และได้ผลการรักษาค่อนข้างดี แต่เป็นข้อมูลในผู้ป่วยจำนวนน้อย และยังไม่มีการศึกษาแบบ control trial ชัดเจน[69,70]

7. NOD2 Associated Autoinflammatory Disease (NAID)

NAID เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของยีน NOD2/CARD15 เช่นเดียวกันกับ BS และ Crohn's disease ซึ่งพบ mutation ที่อยู่ระหว่างบริเวณ NATCH domain และ leucine rich domain โดย mutation ที่พบมากที่สุด ได้แก่ IVS8^{+158} และ R702W โรคนี้เป็นโรคที่พบน้อยมาก จนถึงปัจจุบันมีรายงานการพบประมาณ 30 รายเท่านั้น อายุที่พบเฉลี่ยคือ 41 ปี ซึ่งต่างจาก autoinflammatory diseases ส่วนใหญ่ที่มักเริ่มมีอาการตั้งแต่อายุยังน้อย ในปัจจุบันเชื่อว่า โรคนี้อาจมีลักษณะเป็น multifactorial disease มากกว่า monogenic disease[71]

อาการและอาการแสดงทางคลินิกประกอบไปด้วย constitutional symptoms, ไข้เป็น ๆ หาย ๆ ช่วงระยะ 3-7 วัน ผื่นผิวหนังอักเสบแบบ erythematous edematous plaques/patchs/macules/papules และ linear scratch liked rash บนใบหน้า ลำตัว แขนและขา ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นแบบ spongiotic dermatitis อาจมี superficial perivascular lymphohistiocytic/lymphoplasmacytic infiltrate หรือ neutrophilic perivascular dermatitis ผู้ป่วยมีอาการปวดข้อแบบ non-erosive polyarthritis มีอาการมากที่ข้อสะโพก เข่า หรือข้อเท้า บางรายมี pleuritis และ/หรือ pericarditis เป็น ๆ หาย ๆ อาการแสดงทางตาคล้ายกับ Sjogren's disease ได้ คือมี sicca symptom แต่การตรวจ serology ไม่พบ anti-SSA/anti-SSB และผลการตัดชิ้นเนื้อไม่บ่งชี้ว่าเป็นโรค Sjogren's disease ผู้ป่วยบางรายมีอาการปวดท้อง ถ่ายเหลวเป็น ๆ หาย ๆ แต่จะไม่มี lesion เหมือนใน Crohn's disease ไม่ว่าในการทำ colonoscope หรือ histology บางรายมีแผลในปากเป็น ๆ หาย ๆ ได้[71,72]

การรักษาหลักยังคงเป็น corticosteroid ซึ่งได้ผลค่อนข้างดีกับอาการปวดข้อ และอาการทางผิวหนัง การใช้ NSAIDs, colchicine และ sulfasalazine ได้ผลไม่ดีนัก anti-TNF ได้ผลบ้าง แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อยมาก จึงยังไม่ทราบผลแน่ชัด ส่วน anti-IL-1 มีรายงานการใช้ ได้ผลพอสมควร[71]

8. Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome (PAPA Syndrome)

PAPA syndrome เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติแบบ missense mutation ของ *CD2BP1* (CD2 binding Protein 1) หรือ *PSTPIP1*[73] ในภาวะปกติโปรตีน CD2BP1 ทำหน้าที่จับกับโปรตีน pyrin ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ inflammasomes[74] การกลายพันธุ์บน PSTPIP1

ทำให้ CD2BP1 มีความสามารถในการจับกับ pyrin มากขึ้น pyrin เองจึงไม่สามารถยับยั้งการทำงาน inflammasomes ได้ เกิดภาวะ inflammatory state ต่อเนื่อง ดังแสดงในรูปที่ 5

ผู้ป่วย PAPA syndrome มีอาการดังที่แสดงในชื่อ syndrome คือ pyoderma gangrenosum, cystic acne และ pyogenic sterile arthritis เป็นอาการหลัก arthritis มักเริ่มตั้งแต่ผู้ป่วยอายุน้อยๆ อาการปวดบวมแดงร้อนคล้ายการติดเชื้อที่ข้อ จะเป็นครั้งละประมาณ 1-3 ข้อ และน้ำเจาะข้อมีลักษณะ pyogenic มี neutrophils จำนวนมาก เมื่อนำไปเพาะเชื้อจะไม่ขึ้น การอักเสบเป็น ๆ หาย ๆ ทำให้มีการทำลายเยื่อหุ้มข้อและกระดูกอ่อน อาการทางผิวหนังจะมี ulcerative lesion ลักษณะเหมือน pyoderma gangrenosum ที่มีการติดเชื้อเป็นๆหายๆ มักเริ่มมีอาการในช่วงอายุประมาณ 10-20 ปีเป็นต้นไป นอกจากนี้ อาจมี sterile abscess ตามตำแหน่งที่เจาะเลือด หรือฉีดยาได้[73,75]

การใช้ glucocorticoid ทางปากได้ผลดี สำหรับในกลุ่ม steroid resistant การให้ anti-TNF หรือ anti-IL-1 สามารถทำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบได้ดี[73,76,77]

9. Majeed's syndrome

Majeed และคณะ ได้บรรยายเกี่ยวกับโรคในเด็กชาวอาหรับ 3 คนซึ่งเป็นญาติกัน และตั้งชื่อว่า Majeed's syndrome ในปี ค.ศ. 1989 ผู้ป่วยมี congenital dyserythropoietic anemia (CDA), inflammatory dermatosis ร่วมกับ chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)[78] โรคนี้เกิดจากความผิดปกติของยีน *LPIN2* บนโครโมโซม 18 โดยยีนนี้สร้างโปรตีน phosphatidate phosphatase ชื่อ Lipin 2 กลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าเกี่ยวข้องกับกระบวนการ apoptosis ในเซลล์ PMN โดย Lipin 2 มีส่วนทำให้เกิด apoptosis เพื่อยับยั้ง ไม่ให้มีการเกิดการอักเสบที่มากเกินไป ดังนั้นความผิดปกติของ Lipin 2 จึงทำให้ไม่สามารถยับยั้งการอักเสบได้[79] ความผิดปกติของยีน *LPIN2* อยู่ในบริเวณ psoriasis susceptibility locus จึงเชื่อว่าความผิดปกติของ Lipin 2 อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับโรค psoriasis ด้วย

Majeed's Syndrome ต่างจากโรค CRMO ทั่ว ๆ ไป โดยผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงตั้งแต่อายุน้อยกว่าโรค CRMO อื่น ๆ คือมีอาการกำเริบที่บ่อยกว่า และโรคสงบช้ากว่า มีอาการทางระบบเลือดคือมี CDA ซึ่งจะพบ microcytosis ทั้งในเลือดและในไขกระดูก ผู้ป่วยบางรายอาจต้องรับเลือดเป็นประจำ ส่วนอาการทางผิวหนัง เป็น inflammatory dermatosis เช่น Sweet's syndrome หรือ chronic pustulosis ผู้ป่วยมีไข้เป็นๆ หายๆ และอาจพบการเจริญเติบโตผิดปกติ[78,80]

การรักษาด้วย NSAIDs ได้ผลดีในการควบคุมโรคพอสมควร ขณะโรคกำเริบ การใช้ steroid สามารถควบคุมโรคได้ นอกจากนี้ มีรายงานว่าการทำ splenectomy ใน refractory anemia ได้ผลการรักษาที่ดี[80]

10. Deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist (DIRA)

DIRA เป็นโรค autoinflammatory disease ที่มีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive โรคนี้เกิดจากการขาด IL-1-receptor antagonist ซึ่งเป็นผลจากการที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *IL1RN*

ทำให้ไม่สามารถหลั่ง interleukin-1-receptor antagonist (IL1RA) protein ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ IL-1 รวมถึง IL-1β[81]

ผู้ป่วย DIRA จะเริ่มมีอาการและอาการแสดงได้ตั้งแต่หลังคลอดไม่นาน ซึ่งประกอบไปด้วยอาการทางกระดูกและข้อ เช่น osteolytic lesion with sclerotic rim, epiphyseal ballooning ของ long bones, กระดูกซี่โครงและไหปลาร้ากว้างขึ้น, heterotopic ossification หรือ periosteal cloaking ของ femoral metaphysis และ periosteal elevation ของ femoral diaphysis, multifocal osteomyelitis และ periostitis ส่วนอาการทางผิวหนังมีได้ตั้งแต่ small pustules ไปจนถึง generalized pustulosis เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบ ESR และ CRP สูงตั้งแต่แรกคลอด[81]

การรักษาที่ได้ผล ในปัจจุบันใช้ IL-1-receptor antagonist (anakinra) อย่างไรก็ตามมีรายงานเพียงไม่กี่รายเท่านั้น[81]

a.) Erysipelas-like rash ใน FMF

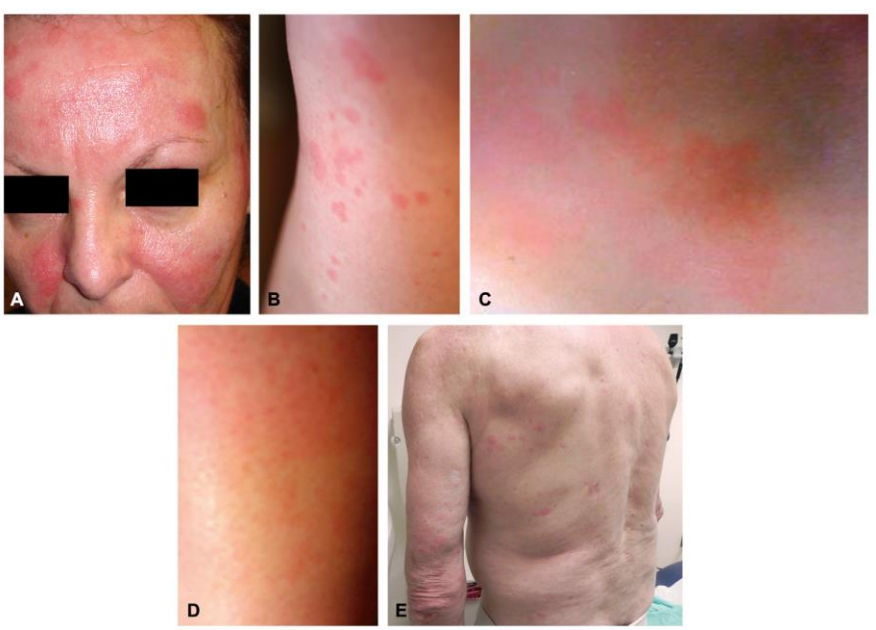
b.) Urticarial rash ใน MKD

c.) Migratory skin rash ใน TRAPS

d.) ลักษณะผื่นใน CAPS ด้านซ้ายคือ FCAS ส่วนด้านขวาคือ NOMID ซึ่งมีผื่นขึ้นได้ตั้งแต่แรกเกิด

e.) Noncaseating granulomatous skin rash ใน Blau syndrome ด้านขวาแสดงพยาธิสภาพบริเวณผื่น

f.) Pyoderma gangrinosum และ severe acne ใน PAPA syndrome (ภาพจาก Johns Hopkins Arthritis Center Round 26: The Expanding Spectrum of Systemic Autoinflammatory Diseases: Misadventures in the Genomics of Inflammation)



g.) ลักษณะผื่น erythematous rash หลายแบบใน NAID

รูปที่ 6 ลักษณะผื่นในโรค Autoinflammatory disease ชนิดต่าง ๆ a.) Erysipelas-like rash ใน FMF; b.) Urticarial rash ใน MKD c.) Migratory skin rash ใน TRAPS; d.) Rash ใน CAPS ด้านซ้าย FCAS ด้านขวา NOMID ซึ่งมีผื่นขึ้นได้ตั้งแต่แรกเกิด; e.) Noncaseating granulomatous skin rash ใน BS ด้านขวาแสดงพยาธิสภาพบริเวณผื่น; f.) Pyoderma gangrinosum และ severe acne ใน PAPA syndrome; g.) ลักษณะผื่น erythematous rash หลายแบบใน NAID (จาก[8,68,83] และแหล่งที่มาดังระบุใต้ภาพ)

Multifactorial autoinflammatory diseases

1. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome (PFAPA)

PFAPA หรือ Marshall's Syndrome เป็นโรค periodic fever ที่มีลักษณะคล้ายโรค monogenic autoinflammatory syndrome แต่ตรวจไม่พบความผิดปกติของยีน *MEFV*, *MVK*, *NOD2/CARD15* และ *TNFRS1A* แต่อย่างใด ในผู้ป่วย PFAPA พบความผิดปกติของ T cell-regulated complement activation และการเพิ่มขึ้นของ IL-1 จึงสนับสนุนแนวคิดว่าโรคนี้เป็นหนึ่งในกลุ่มโรค autoinflammatory disease[84,85]

ผู้ป่วยมีอาการไข้เป็น ๆ หาย ๆ ระยะเวลาประมาณ 3-6 วัน และอาการไข้แต่ละครั้งจะห่างกันประมาณ 2-6 สัปดาห์ ช่วงที่มีไข้ผู้ป่วยมักมี อาการเจ็บคอ โดยการตรวจ throat swab ไม่พบการติดเชื้อ มี stomatitis พบได้หลายวันก่อนเริ่มมีอาการไข้ ลักษณะเป็นแผลเล็กๆ ส่วนต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ มีการอักเสบ บวมแดงร้อนได้ และจะยุบลงเองเมื่อไข้ลง ตรวจพบค่าของ acute phase reactants และ neutrophils สูงในช่วงที่มีไข้และจะลดลงเป็นปกติช่วงไข้ลง เกณฑ์การวินิจฉัย PFAPA ได้แก่ 1 ใน 3 อาการของ aphthosis, cervical adenitis, และ pharyngitis โดยไม่มีการติดเชื้อทางระบบหายใจและไม่มี cyclic neutropenia อาการเป็นปกติดีในระหว่างช่วงเวลาของไข้ที่มีในแต่ละครั้ง และมีการเจริญเติบโตปกติ เกณฑ์การวินิจฉัยดังกล่าวใช้กับผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 5 ปีเท่านั้น (ตารางที่ 3) เกณฑ์การวินิจฉัยดังกล่าวมีความจำเพาะค่อนข้างต่ำ โดยร้อยละ 50 ของผู้ป่วย MKD มีอาการครบเกณฑ์ของโรคนี้[84,86]

การรักษาสามารถให้ glucocorticoid ทางปากได้ผลดีในการลดไข้ แต่ไม่สามารถลดการกลับเป็นซ้ำ[87] ในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการมากอาจพิจารณาตัดต่อมทอนซิล (tonsilectomy) ซึ่งได้ผลดีเช่นกัน โดยสามารถลดการกลับเป็นซ้ำได้ จึงมีข้อสันนิษฐานว่า โรคนี้อาจมีต้นกำเนิดจากการอักเสบของต่อมทอนซิล[84]

ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัย PFAPA (Thomas et. al. 1999)

Regularly recurring fevers with an early age of onset (<5 years of age)
Symptoms in the absence of upper respiratory tract infection with at least one of the following clinical signs: a) aphthous stomatitis b) cervical lymphadenitis c) pharyngitis
Exclusion of cyclic neutropenia
Completely asymptomatic interval between episodes
Normal growth and development

2. Behçet's Disease

โรค Behçet เป็นโรคที่อาจกล่าวได้ว่า อยู่กึ่งกลางระหว่างโรค autoinflammatory และ autoimmune diseases[2] สาเหตุของโรคยังไม่ทราบแน่ชัด เมื่อพิจารณากลไกทาง autoimmune คาดว่ามีความเกี่ยวพันกับ Th1 response เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับ HLA-B51 และการตอบสนองที่มากเกินไปต่อ Streptococcal antigens ต่อมาในระยะหลัง พบว่า โรค Behçet มีความคล้ายคลึงกับโรคในกลุ่ม autoinflammatory หลายประการ เช่น อาการและอาการแสดงของโรค การที่พบว่าโรคดังกล่าวพบมากในกลุ่มประชากรแถบ Mediterranean ซึ่งเป็นบริเวณที่พบโรค FMF ได้บ่อย ร่วมกับการที่พบว่าผู้ป่วยมีการทำงานของ neutrophil และระดับ IL-1β เพิ่มขึ้น มีการตอบสนองของโรคต่อยา colchicine และ anakinra เช่นเดียวกับโรค autoinflammatory อื่น ๆ นอกจากนี้ในระยะหลังเริ่มพบความเกี่ยวข้องของโรค Behçet กับยีน *MEFV* อีกด้วย โดยพบความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของอาการ vasculitis กับความผิดปกติของยีน *MEFV*[88,89]

อาการของโรคประกอบด้วย แผลในบริเวณช่องปาก และ/หรือ ที่อวัยวะเพศ อาการแสดงทางผิวหนัง (ได้แก่ pseudofolliculitis และ erythema nodosum-like lesion) อาการแสดงทางตา (ได้แก่ anterior uveitis, cataract, glaucoma, vitritis, panuveitis, retinal edema, cystoid edema, และ retinal detachment) อาการแสดงทางระบบประสาท (ได้แก่ headache, meningitis, meningoencephalitis, seizure, hemiplegia, และ cranial nerve palsy) อาการแสดงทางระบบหลอดเลือด (venus thrombosis, aneurysm) ต่อมน้ำเหลืองโต ม้ามโต[90]

ในระยะหลัง เริ่มพบรายงานการใช้ IL-1 receptor antagonist (anakinra) ในผู้ป่วย Behçet ซึ่งได้ผลค่อนข้างดี จึงเป็นหลักฐานสนับสนุนความสำคัญของ IL-1β ในกลไกการเกิดโรค

3. Systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) และ adult-onset Still's disease (AOSD)

โรค sJIA มีลักษณะคือ มีข้ออักเสบ ร่วมกับไข้สูงช่วงค่ำ อย่างน้อย 15 วัน และผื่น (evanescent non-fixed erythematous rash) ที่เป็นพร้อมไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต ตับม้ามโต เยื่อบุช่องท้องหรือปอดอักเสบ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ thrombocytosis, anemia และระดับของ ESR, CRP และ ferritin สูง นอกจากนี้ sJIA ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงของ amyloidosis ซึ่งต่างจาก JIA ชนิดอื่น ๆ[91]

กลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ข้อมูลการศึกษาบ่งชี้ว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับ innate immune response ที่ผิดปกติ มากกว่าที่จะเกิดจาก adaptive immune response เนื่องจากการมี IL-1, IL-6, IL-18, การทำงานของ neutrophils และ macrophages ที่สูง นอกจากนี้ การที่โรคดังกล่าว สัมพันธ์กับการเกิด macrophage activation syndrome (MAS) ซึ่งจัดเป็น hemophagocytic lymphohistiocytosis ที่เกิดจากการกระตุ้น well-differentiated macrophages โดยมี cytokines ที่สำคัญคือ IL-18 ซึ่งเป็น cytokine ใน IL-1 family นอกจากนี้ sJIA ต่างจาก JIA ชนิดอื่น ๆ คือไม่พบความสัมพันธ์กับ MHC class II[92]

มีการนำ Anakinra และ Tocilizumab มาใช้ในการรักษา sJIA ซึ่งได้ผลดี ในขณะที่ anti-TNF ได้ผลดีใน JIA subset อื่น[93] จากหลักฐานทั้งหมด จึงทำให้ sJIA ในปัจจุบันถูกจัดอยู่ในกลุ่ม autoinflammatory diseases

สำหรับ AOSD มีการตรวจพบความผิดปกติของการกระตุ้น inflammasomes และระดับ IL-1β ที่สูง โดยโรค AOSD มีลักษณะคล้ายคลึงกับ sJIA และตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย IL-1 receptor antagonist (anakinra)[94] และ Anit-IL6 receptor antibody (tocilizumab)[95] เช่นเดียวกัน เป็นหลักฐานสนับสนุนว่าโรค AOSD เป็น autoinflammatory diseases

4. Crohn's Disease

Crohn's disease เป็นหนึ่งใน multifactorial autoinflammatory disease ที่มีความคล้ายคลึงกับ BS มีลักษณะสำคัญคือ มีการอักเสบเรื้อรังของทางเดินอาหารทุกส่วน แต่บริเวณที่พบมี inflammation บ่อยที่สุดคือบริเวณ terminal ileum, cecum, colon และ perianal area มีอาการแสดงนอกทางเดินอาหารได้หลายระบบ เช่น ผิวหนัง (เช่น Erythema nodosum, pyoderma gangrenosum) ตา (เช่น episcleritis, uveitis) กล้ามเนื้อและกระดูก (เช่น spondylitis, sarcoilitis, peripheral arthropathy) ตับและทางเดินน้ำดี (เช่น primary sclerosing cholangitis, bile duct carcinoms) ไตและทางเดินปัสสาวะ (เช่น nephorlithiasis, glomerulonephritis, amyloidosis) ระบบเลือด (เช่น anemia, thrombocytosis) ปอดและหัวใจ (เช่น pleuropericarditis, fibrosis, bronchiectasis, granulomatous lung disease) และระบบประสาท (เช่น headache, seizure, CVA, peripheral neuropathy)

กลไกการเกิด Crohn's disease ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่พบว่าเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของยีน *NOD2* เช่นเดียวกับ BS โดยความผิดปกติของยีนดังกล่าวเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งในการเกิดโรค (ใน BS ความผิดปกติของยีนนี้ทำให้เกิดโรคโดยตรง) ผู้ป่วย Crohn's disease และ BS มีลักษณะร่วมกันคือมี chronic granulomatous inflammation ตามที่ต่าง ๆ ในร่างกาย โดยใน Crohn's disease พบลักษณะดังกล่าวในทางเดินอาหาร และอาจพบ extra-intestinal ได้บ้าง ในขณะที่ BS มี granulomatous inflammation ได้เกือบทุกส่วนของร่างกาย[96]

5. Schnitzler's Syndrome

Schnitzler's Syndrome เป็นโรคที่พบน้อยมาก มีลักษณะสำคัญคือมี nonpruritic urticarial-like exanthem และ IgM gammopathy โดยมีไข้เป็น ๆ หาย ๆ ข้ออักเสบ อ่อนเพลีย ต่อมน้ำเหลืองโต ตับ และ/หรือ ม้ามโต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ anemia, neutrophilia และ thrombocytosis สำหรับอาการอื่น ๆ ที่พบได้ เช่น pseudoxanthum elasticum, peripheral neuropathy, renal impairment, hearing loss, และ inflammatory amyloidosis ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยเกิดโรค lymphoproliferative diseases อื่น ๆ เช่น lymphoma และ Waldenstrom disease ตามมาได้[97] ลักษณะผื่นของ Schnitzler's syndrome แสดงในรูปที่ 7

กลไกการเกิดโรคไม่ทราบแน่ชัด แต่มีลักษณะของโรคที่เข้าได้กับ autoinflammatory diseases คือ มีไข้เป็น ๆ หาย ๆ ที่ไม่ทราบสาเหตุ มีผื่น neutrophilic urticarial dermatosis คล้าย

กับผื่นในโรค CAPS มีการเพิ่มขึ้นของจำนวน neutrophil ในเลือดและในเนื้อเยื่อ มีการหลั่ง IL-1 และ IL-18 เพิ่มขึ้น[98]

พบว่าการให้ IL-1 antagonists ทั้ง anakinra และ rilonacept ได้ผลดี[83,99]

รูปที่ 7 Chronic urticarial rash และ pseudoxanthoma elasticum ใน Schnitzler's Syndrome

6. Sweet's Syndrome

Sweet's Syndrome หรือ acute febrile neutrophilic dermatosis สามารถแบ่งได้เป็น classical (Idiopathic) Sweet's syndrome, malingnacy-associated Sweet's syndrome และ drug-induced Sweet's syndrome ผู้ป่วยมีอาการสำคัญคือ ไข้ ผื่นแดงนูนอักเสบที่มี neutrophil

infiltration อาการที่พบร่วมได้แก่ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ ตับและม้ามโต แผลในปาก อาการทางตา (เช่น chemosis, conjunctivitis, glaucoma, scleritis, retinal vasculitis) ระบบประสาท (เช่น aseptic meningitis, encephalitis, Guillian-Barre syndrome) ระบบหัวใจ (เช่น cardiomyopathy, coronary stenosis) ระบบไต (เช่น glomerulonephritis, urinalysis abnormalities)[100,101] โรคดังกล่าว สามารถจัดเป็น autoinflammatory disease ได้ กล่าวคือมี unprovoked inflammation และไม่พบ autoantibody และ autoreactive T-cell response

การรักษาหลักคือการใช้ steroid อย่างไรก็ตาม มีรายงานการรักษาโดย IL-1-receptor antagonist (anakinra) ได้ผลดี จึงยืนยันความสำคัญของ IL-1 ในกลไกการเกิดโรคดังกล่าว[102]

7. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) และ synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis (SAPHO) syndrome

CRMO เป็นโรคที่พบน้อยมาก ประมาณ 1: 100,000 เป็นโรคที่มีลักษณะสำคัญคือ sterile osteomyelitis ผู้ป่วยมีอาการปวดกระดูก เป็นมากในเวลากลางคืน พร้อมกับไข้ บริเวณที่ปวดกระดูกมีบวมแดงร้อน อายุที่เริ่มเกิดโรคประมาณ 10 ปี ตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ ESR สูงและ leukocytosis ภาพถ่ายรังสีบริเวณที่ปวดพบ osteolytic lesions มี sclerosis รอบ ๆ เมื่อทำการตรวจชิ้นเนื้อกระดูก พบ osteomyelitis แต่ไม่พบเชื้อที่ก่อให้เกิดอาการแต่อย่างใด[103,104]

กลไกการเกิดโรค CRMO ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ CRMO มีความเกี่ยวข้องกับโรค inflammatory diseases หลายโรค เช่น inflammatory bowel disease, palmar-plantar pustulosis, psoriasis valgaris, Sweet's syndrome, Still's disease, Takayasu arteritis, ANCA-associated vasculitis, parenchymal lung diseases และ dermatomyositis นอกจากนี้ยังพบเป็นอาการหนึ่งในโรค Majeed's syndrome จึงมีผู้ตั้งข้อสันนิษฐานว่า CRMO น่าจะเป็นโรค autoinflammatory syndrome เช่นกัน[3]

SAPHO syndrome ประกอบไปด้วยอาการ synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis และ osteitis โดยอาการทั้งหมดเกิดขึ้นร่วมกับ CRMO ได้ แต่มักมีอาการแสดงทางผิวหนังมากกว่า คาดว่าอาจเป็นโรคเดียวกันกับ CRMO นั่นเอง

การรักษาหลักยังเป็นการใช้ NSAIDs และ steroid มีการใช้ sulfasalazine, methotrexate, azathioprine, cyclosporin และ leflunomide ผู้ป่วยบางรายตอบสนองดีต่อ azithromycin โดยกลไก anti-inflammatory มีรายงานการใช้ anti-TNF ยังได้ผลไม่ดีนัก[104]

สรุป

โรค autoinflammatory diseases เป็นกลุ่มโรคที่มีลักษณะร่วมกันคือ มีไข้ร่วมกับผื่นที่ผิวหนัง ต่อมน้ำเหลืองโต เยื่อหุ้มปอดและเยื่อบุช่องท้องอักเสบ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อจนถึงกล้ามเนื้ออักเสบ และมีข้ออักเสบ สามารถจำแนกได้เป็น monogenic autoinflammatory diseases และ polygenic autoinflammatory diseases การดำเนินโรคผ่านความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันแบบตั้งต้น

โรค monogenic autoinflammatory disease พบว่าเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของยีนในระบบภูมิคุ้มกันแบบตั้งต้น จึงมักแสดงอาการตั้งแต่ผู้ป่วยอายุยังน้อย และสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ Mendelian ได้ ส่วนโรคในกลุ่ม polygenic autoinflammatory diseases หลายโรคเคยถูกจัดเป็น autoimmune diseases มาก่อน ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงสามารถแสดงอาการเริ่มแรกได้ในวัยผู้ใหญ่ การรักษาหลักของโรคกลุ่มนี้ยังเป็นยาในกลุ่ม anti-inflammatory drugs เช่น ยากลุ่ม NSAIDs, colchicine, และ สเตียรอยด์ ส่วนยากลุ่มสารชีวภาพที่มีบทบาทในการรักษาโรค คือกลุ่ม anti-IL-1β และ anti-TNF

เนื่องจากโรคกลุ่มนี้ยังไม่เป็นที่รู้จักอย่างแพร่หลาย ผู้ป่วยจึงอาจไม่ได้รับการวินิจฉัยอย่างถูกต้อง และพลาดโอกาสในการรักษาอย่างเหมาะสม จึงควรนึกถึงกลุ่มโรคนี้ในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงคล้ายคลึงด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell. 1999;97(1):133-44.
2. Ciccarelli F, De Martinis M, Ginaldi L. An update on autoinflammatory diseases. Current medicinal chemistry. 2013;21(3):261-9.
3. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). Annu Rev Immunol. 2009;27:621-68.
4. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. Immunity & ageing : I & A. 2005;2:14.
5. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. Aging. 2012;4(3):166-75.
6. Church LD, Cook GP, McDermott MF. Primer: inflammasomes and interleukin 1beta in inflammatory disorders. Nature clinical practice Rheumatology. 2008;4(1):34-42.
7. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. Nature reviews Immunology. 2013;13(6):397-411.
8. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. Swiss Med Wkly. 2012;142:w13602.
9. Rossi-Semerano L, Kone-Paut I. Is Still's Disease an Autoinflammatory Syndrome? Int J Inflam. 2012;2012:480373.
10. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. Arthritis and rheumatism. 2009;61(10):1447-53.
11. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. Cell. 1997;90(4):797-807.
12. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. Blood. 2008;112(5):1794-803.
13. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. Nature reviews Rheumatology. 2011;7(8):469-78.
14. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine. 2005;84(1):1-11.
15. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. Current drug targets Inflammation and allergy. 2005;4(1):117-24.
16. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. The New England journal of medicine. 1972;287(25):1302.
17. Aybal Kutlugun A, Yildirim T, Altindal M, Arici M, Yasavul U, Turgan C. AA type renal amyloidosis secondary to FMF: a long-term follow-up in two patients. Renal failure. 2010;32(10):1230-2.

18. van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S, et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. Lancet. 1984;1(8386):1087-90.
19. Cuisset L, Drenth JP, Simon A, Vincent MF, van der Velde Visser S, van der Meer JW, et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. European journal of human genetics : EJHG. 2001;9(4):260-6.
20. Hoffmann GF, Charpentier C, Mayatepek E, Mancini J, Leichsenring M, Gibson KM, et al. Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria. Pediatrics. 1993;91(5):915-21.
21. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. Nature genetics. 1999;22(2):175-7.
22. Mandey SH, Kuijk LM, Frenkel J, Waterham HR. A role for geranylgeranylation in interleukin-1beta secretion. Arthritis and rheumatism. 2006;54(11):3690-5.
23. D'Osualdo A, Picco P, Caroli F, Gattorno M, Giacchino R, Fortini P, et al. MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever. European journal of human genetics : EJHG. 2005;13(3):314-20.
24. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. Medicine. 1994;73(3):133-44.
25. Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, Wanders RJ, Rijkers GT, Duran M, et al. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D. Rheumatology (Oxford). 2001;40(5):579-84.
26. Obici L, Manno C, Muda AO, Picco P, D'Osualdo A, Palladini G, et al. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. Arthritis and rheumatism. 2004;50(9):2966-9.
27. Mandey SH, Schneiders MS, Koster J, Waterham HR. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlations in mevalonate kinase deficiency. Hum Mutat. 2006;27(8):796-802.
28. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al. Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. Hum Mutat. 2004;24(3):194-8.
29. Drenth JP, Vonk AG, Simon A, Powell R, van der Meer JW. Limited efficacy of thalidomide in the treatment of febrile attacks of the hyper-IgD and periodic fever syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pharmacol Exp Ther. 2001;298(3):1221-6.
30. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, Dean JA, Kelley RI, Kastner DL. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. Arthritis and rheumatism. 2003;48(9):2645-51.
31. Marchetti F, Barbi E, Tommasini A, Oretti C, Ventura A. Inefficacy of etanercept in a child with hyper-IgD syndrome and periodic fever. Clin Exp Rheumatol. 2004;22(6):791-2.
32. Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghill PJ. Familial Hibernian fever. Q J Med. 1982;51(204):469-80.
33. Aganna E, Hammond L, Hawkins PN, Aldea A, McKee SA, van Amstel HK, et al. Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. Arthritis and rheumatism. 2003;48(9):2632-44.
34. D'Osualdo A, Ferlito F, Prigione I, Obici L, Meini A, Zulian F, et al. Neutrophils from patients with TNFRSF1A mutations display resistance to tumor necrosis factor-induced apoptosis: pathogenetic and clinical implications. Arthritis and rheumatism. 2006;54(3):998-1008.
35. Ravet N, Rouaghe S, Dode C, Bienvenu J, Stirnemann J, Levy P, et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene. Ann Rheum Dis. 2006;65(9):1158-62.
36. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh HH, et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. Am J Hum Genet. 2001;69(2):301-14.
37. Siebert S, Amos N, Fielding CA, Wang EC, Aksentijevich I, Williams BD, et al. Reduced tumor necrosis factor signaling in primary human fibroblasts containing a tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutant. Arthritis and rheumatism. 2005;52(4):1287-92.
38. Arostegui JI, Solis P, Aldea A, Cantero T, Rius J, Bahillo P, et al. Etanercept plus colchicine treatment in a child with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome abolishes auto-inflammatory episodes without normalising the subclinical acute phase response. Eur J Pediatr. 2005;164(1):13-6.

39. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, Singh H, He DY, Muenz LR, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. Arthritis and rheumatism. 2012;64(3):908-13.
40. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, Isaacs JD, Powell RJ. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. Rheumatology (Oxford). 2003;42(2):235-9.
41. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. Medicine. 2002;81(5):349-68.
42. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Arthritis and rheumatism. 2008;58(5):1516-20.
43. Simon A, Bodar EJ, van der Hilst JC, van der Meer JW, Fiselier TJ, Cuppen MP, et al. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps. Am J Med. 2004;117(3):208-10.
44. Jacobelli S, Andre M, Alexandra JF, Dode C, Papo T. Failure of anti-TNF therapy in TNF Receptor 1-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). Rheumatology (Oxford). 2007;46(7):1211-2.
45. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. Am J Hum Genet. 2002;71(1):198-203.
46. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nature genetics. 2001;29(3):301-5.
47. Muckle TJ, Wellsm. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. Q J Med. 1962;31:235-48.
48. Dinarello CA. Mutations in cryopyrin: bypassing roadblocks in the caspase 1 inflammasome for interleukin-1beta secretion and disease activity. Arthritis and rheumatism. 2007;56(9):2817-22.
49. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(4):615-20.
50. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, McGrath JA, Bybee A, Gallimore JR, et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. Arch Dermatol. 2006;142(12):1591-7.
51. Nazzari G, Desirello G, Crovato F. Recurrent urticarial skin eruption since infancy. Muckle-Wells syndrome (MWS). Arch Dermatol. 1995;131(1):81-2, 4-5.
52. De Cunto CL, Liberatore DI, San Roman JL, Goldberg JC, Morandi AA, Feldman G. Infantile-onset multisystem inflammatory disease: a differential diagnosis of systemic juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr. 1997;130(4):551-6.
53. Lequerre T, Vittecoq O, Saugier-Veber P, Goldenberg A, Patoz P, Frebourg T, et al. A cryopyrin-associated periodic syndrome with joint destruction. Rheumatology (Oxford). 2007;46(4):709-14.
54. Caroli F, Pontillo A, D'Osualdo A, Travan L, Ceccherini I, Crovella S, et al. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome. Rheumatology (Oxford). 2007;46(3):473-8.
55. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. Scand J Rheumatol Suppl. 1987;66:57-68.
56. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. The New England journal of medicine. 2006;355(6):581-92.
57. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. The New England journal of medicine. 2003;348(25):2583-4.
58. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, Roesler J, Felix SD, Jung T, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1beta mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). Arthritis Res Ther. 2011;13(1):R34.
59. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. The New England journal of medicine. 2009;360(23):2416-25.

60. Hoffman HM. Rilonacept for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). Expert Opin Biol Ther. 2009;9(4):519-31.
61. Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, Cochet E, Yu JW, Lackmy-Port-Lis M, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(5):1614-9.
62. Borghini S, Tassi S, Chiesa S, Caroli F, Carta S, Caorsi R, et al. Clinical presentation and pathogenesis of cold-induced autoinflammatory disease in a family with recurrence of an NLRP12 mutation. Arthritis and rheumatism. 2011;63(3):830-9.
63. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. J Pediatr. 1985;107(5):689-93.
64. Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, Nishikomori R, Nakata-Hizume M, Nagai S, et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation: common genetic etiology with Blau syndrome. Blood. 2005;105(3):1195-7.
65. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu S, Hafner R, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. Nature genetics. 2001;29(1):19-20.
66. van Duist MM, Albrecht M, Podswiadek M, Giachino D, Lengauer T, Punzi L, et al. A new CARD15 mutation in Blau syndrome. European journal of human genetics : EJHG. 2005;13(6):742-7.
67. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 2001;411(6837):599-603.
68. Yao Q. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2: structure, function, and diseases. Semin Arthritis Rheum. 2013;43(1):125-30.
69. Rose CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, Davey MP, Rosenbaum JT, et al. Pediatric granulomatous arthritis: an international registry. Arthritis and rheumatism. 2006;54(10):3337-44.
70. Arostegui JI, Arnal C, Merino R, Modesto C, Antonia Carballo M, Moreno P, et al. NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort. Arthritis and rheumatism. 2007;56(11):3805-13.
71. Yao Q, Zhou L, Cusumano P, Bose N, Piliang M, Jayakar B, et al. A new category of autoinflammatory disease associated with NOD2 gene mutations. Arthritis Res Ther. 2011;13(5):R148.
72. Yao Q, Su LC, Tomecki KJ, Zhou L, Jayakar B, Shen B. Dermatitis as a characteristic phenotype of a new autoinflammatory disease associated with NOD2 mutations. J Am Acad Dermatol. 2013;68(4):624-31.
73. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. Mayo Clin Proc. 1997;72(7):611-5.
74. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(23):13501-6.
75. Yeon HB, Lindor NM, Seidman JG, Seidman CE. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome maps to chromosome 15q. Am J Hum Genet. 2000;66(4):1443-8.
76. Cortis E, De Benedetti F, Insalaco A, Cioschi S, Muratori F, D'Urbano LE, et al. Abnormal production of tumor necrosis factor (TNF) -- alpha and clinical efficacy of the TNF inhibitor etanercept in a patient with PAPA syndrome [corrected]. J Pediatr. 2004;145(6):851-5.
77. Dierselhuis MP, Frenkel J, Wulffraat NM, Boelens JJ. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. Rheumatology (Oxford). 2005;44(3):406-8.
78. Majeed HA, Kalaawi M, Mohanty D, Teebi AS, Tunjekar MF, al-Gharbawy F, et al. Congenital dyserythropoietic anemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in three related children and the association with Sweet syndrome in two siblings. J Pediatr. 1989;115(5 Pt 1):730-4.
79. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, Ochoa L, Leal SM, Pelet A, et al. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). J Med Genet. 2005;42(7):551-7.
80. Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, Kamel B, Al-Khalaileh F. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review. Eur J Pediatr. 2001;160(12):705-10.
81. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. The New England journal of medicine. 2009;360(23):2426-37.
82. Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Costa L, Atteno M, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. Int J Rheumatol. 2013;2013:513782.

83. Krause K, Weller K, Stefaniak R, Wittkowski H, Altrichter S, Siebenhaar F, et al. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist rilonacept in Schnitzler syndrome: an open-label study. Allergy. 2012;67(7):943-50.
84. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr. 1987;110(1):43-6.
85. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(17):7148-53.
86. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. Pediatrics. 2009;124(4):e721-8.
87. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. J Pediatr. 1999;135(1):98-101.
88. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(4 Suppl 30):S35-7.
89. Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quellec AL, Picco P, et al. MEFV mutations in Behcet's disease. Hum Mutat. 2000;16(3):271-2.
90. Saadoun D, Wechsler B. Behcet's disease. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:20.
91. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-2.
92. Nepom BS, Glass DN. Juvenile rheumatoid arthritis and HLA: report of the Park City III workshop. J Rheumatol Suppl. 1992;33:70-4.
93. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis--from pathophysiology to treatment. Rheumatology (Oxford). 2008;47(2):121-5.
94. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med. 2005;201(9):1479-86.
95. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2006;65(5):564-72.
96. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. Clin Exp Immunol. 2007;147(2):227-35.
97. Asahina A, Sakurai N, Suzuki Y, Narushima K. Schnitzler's syndrome with prominent neutrophil infiltration misdiagnosed as Sweet's syndrome: a typical example of urticarial neutrophilic dermatosis. Clin Exp Dermatol. 2010;35(4):e123-6.
98. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. Medicine. 2009;88(1):23-31.
99. Cascavilla N, Bisceglia M, D'Arena G. Successful treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra after failure of rituximab trial. Int J Immunopathol Pharmacol. 2010;23(2):633-6.
100. Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:34.
101. Sweet RD. An Acute Febrile Neutrophilic Dermatosis. Br J Dermatol. 1964;76:349-56.
102. Kluger N, Gil-Bistes D, Guillot B, Bessis D. Efficacy of anti-interleukin-1 receptor antagonist anakinra (Kineret(R)) in a case of refractory Sweet's syndrome. Dermatology. 2011;222(2):123-7.
103. Ferguson PJ, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Curr Rheumatol Rep. 2012;14(2):130-41.
104. Tlougan BE, Podjasek JO, O'Haver J, Cordova KB, Nguyen XH, Tee R, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome with associated neutrophilic dermatoses: a report of seven cases and review of the literature. Pediatr Dermatol. 2009;26(5):497-505.

พยาธิสภาพของหัวใจในโรคหนังแข็ง (Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis)

พิมพ์ชนก ตันติวงส์ *
ชิงชิง ฟูเจริญ **
รัตนวดี ณ นคร ***

โรคหนังแข็ง (systemic sclerosis; SSc) จัดอยู่ในกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) ที่มีลักษณะทางพยาธิสรีระวิทยาที่สำคัญ 4 อย่าง คือ ภาวะภูมิต้านตนเอง (autoimmunity) การอักเสบ (inflammation) ความผิดปกติของหลอดเลือด (vasculopathy) และการเกิดพังผืด (fibrosis)[1] โดยระยะแรกเริ่มจากมีการอักเสบและการบาดเจ็บของหลอดเลือด (vascular injury) ต่อมาภายหลังจึงเกิดพังผืดสะสมตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย เช่นที่ผนังหลอดเลือด ผิวหนัง และอวัยวะภายใน จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคหนังแข็งชนิดที่เป็นบริเวณกว้าง (diffuse cutaneous systemic sclerosis, dcSSc) พบว่าอวัยวะภายที่เกิดพยาธิสภาพรุนแรงจากโรคหนังแข็งได้บ่อยได้แก่ ไต (ร้อยละ 19) ปอด (ร้อยละ 16) หัวใจ (ร้อยละ 15) และทางเดินอาหาร (ร้อยละ 8)[(2)]

พยาธิสภาพของหัวใจ (cardiac involvement)

พยาธิสภาพของหัวใจที่เกิดจากโรคหนังแข็งมีความชุกอยู่ระหว่างร้อยละ 15-29[(23)] ในระยะแรกมักจะก่อให้เกิดพยาธิสภาพโดยไม่มีอาการ (asymptomatic cardiac involvement)[(4)] มีเพียงส่วนน้อยที่ทำให้เกิดอาการตั้งแต่ระยะแรกซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะหนังแข็งอย่างรวดเร็ว (rapid skin-thickness progression)[(5)] ซึ่งถือเป็นพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ปัจจัยที่สามารถพยากรณ์การเกิดพยาธิสภาพของหัวใจได้คือ การที่มีผิวหนังแข็งตึงมากโดยดูจาก modified Rodnan skin score (mRSS) และระยะเวลาการเกิดโรคที่เป็นมาไม่นาน[(4)] ในปี ค.ศ. 1973 มีรายงานอัตราการเสียชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วยหนังแข็งที่มีพยาธิสภาพของหัวใจสูงถึงร้อยละ 70[(6)] จากการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง 2691 คน พบว่าอัตราตายที่ปรับฐานอายุ (standardized mortality ratio) สูงเป็น 3.53 เท่าของประชากรทั่วไป โดยสาเหตุเกือบหนึ่งในสามของการเสียชีวิตเกิดจากพยาธิสภาพของหัวใจ รองลงมาคือพยาธิสภาพของปอด[(7)] พยาธิสภาพของหัวใจในผู้ป่วยโรคหนัง-

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

แข็งนั้นสามารถพบได้ในทุกตำแหน่งของหัวใจ จึงทำให้เกิดอาการทางคลินิกได้หลายชนิด ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 พยาธิสภาพของหัวใจที่พบในโรคหนังแข็ง (ดัดแปลงจาก Parks JL และคณะ)[8]

อาการทางคลินิกของหัวใจที่พบในโรคหนังแข็ง	
เยื่อหุ้มหัวใจ	เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบที่เกิดจากพังผืด (fibrous pericarditis), เยื่อหุ้มหัวใจยึดติด (pericardial adhesions), น้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) แต่น้อยมากที่จะรุนแรงถึงขนาดเป็น pericardial tamponade หรือ constrictive pericarditis
กล้ามเนื้อหัวใจ	กล้ามเนื้อหัวใจคลายและบีบตัวได้ไม่ดี (diastolic and systolic dysfunction), พังผืดแทรกกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial fibrosis), กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis)
ระบบนำไฟฟ้าหัวใจ (Conduction system)	ระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ (autonomic dysfunction), หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะจาก heart block, supraventricular dysrhythmia, ventricular dysrhythmia
หลอดเลือดหัวใจ	ความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension; PAH), โรคหลอดเลือดหัวใจ, ความผิดปกติของหลอดเลือดฝอย (microvascular dysfunction; MVD)[a]

[a]defined as reduced coronary flow reserve (CFR<2) in the absence of significant stenosis (fractional flow reserve>0.75)[9]

จากการศึกษาพบว่าการตรวจประเมินพยาธิสภาพของหัวใจโดยอาศัยข้อมูลจากการตรวจร่างกาย ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest x-ray; CXR) และการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography; EKG) นั้นมีความไวต่ำ[10] นักวิจัยจึงพยายามพัฒนาเครื่องมือที่มีความไวสูงกว่าเพื่อใช้ตรวจวินิจฉัยและค้นหาพยาธิสภาพของหัวใจที่เกิดจากโรคหนังแข็งในระยะแรก ได้แก่ การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiogram; ECHO) ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หัวใจ (cardiac computed tomography), single-photon emission CT (SPECT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET), และ radionuclide ventriculography[10-13] แต่การตรวจที่ใช้ในทางปฏิบัติมากที่สุดคือการส่งตรวจ ECHO

โรคของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial disease)

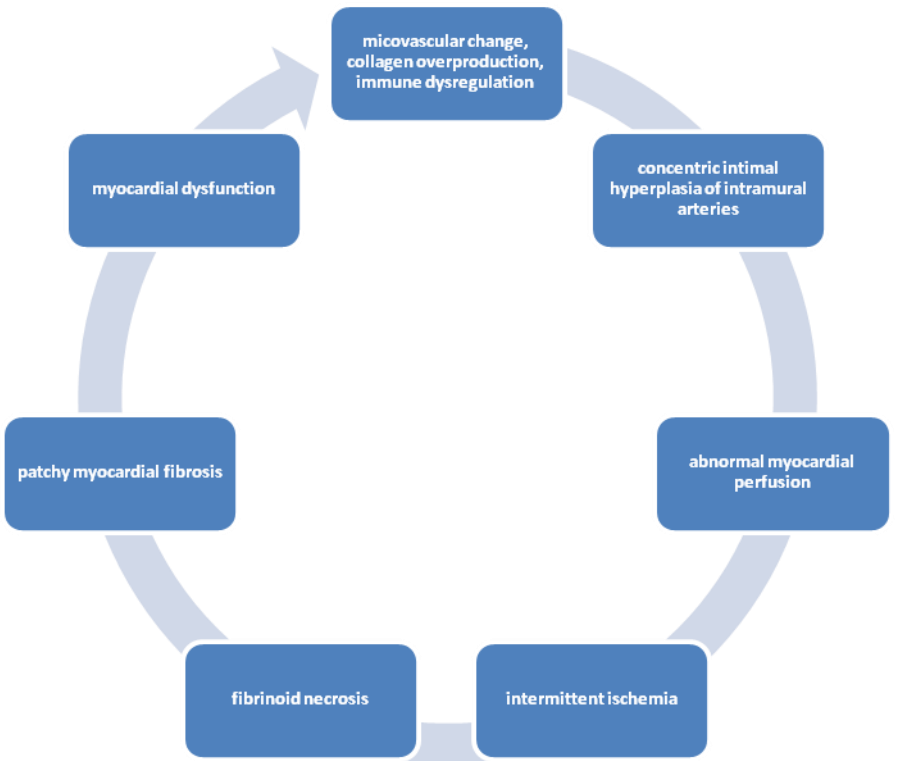
กล้ามเนื้อหัวใจเป็นตำแหน่งที่ตรวจพบพยาธิสภาพของโรคหนังแข็งได้บ่อยที่สุด จากผลการชันสูตรศพในผู้ป่วยโรคหนังแข็งพบว่าร้อยละ 80-90 ตรวจพบพยาธิสภาพที่กล้ามเนื้อหัวใจโดยมีลักษณะเป็นแถบเนื้อตาย (contraction band necrosis) ที่มีพังผืดแทรกโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและ/หรือพังผืดแทรกกล้ามเนื้อหัวใจ[14-15] ตามตารางที่ 2[16] พยาธิ

สภาพดังกล่าวเป็นลักษณะจำเพาะของโรคหนังแข็งที่ต่างไปจากพยาธิสภาพที่พบในโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดตายที่เกิดจากภาวะหลอดเลือดแดงหัวใจแข็ง (coronary artherosclerosis)

ตารางที่ 2 ลักษณะพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อหัวใจในโรคหนังแข็งที่แตกต่างจากโรคหลอดเลือดหัวใจ (คัดลอกจาก Ferri C และคณะ)[16]

Characteristic features
Microvascular ischemia
Patchy fibrosis, unrelated to coronary epicardial artery distribution
Involvement of immediate subendocardium, which is spared in atherosclerosis
Contraction band necrosis
Concentric intimal hypertrophy associated with fibrinoid necrosis of intramural coronary arteries
Hemosiderin deposits are not typically seen; they are evident in the atherosclerotic process

ปัจจุบันเชื่อว่าพยาธิกำเนิดของพยาธิสภาพที่กล้ามเนื้อหัวใจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในระดับหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular change) มีการผลิตสารคอลลาเจนเพิ่มขึ้น และมีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน เป็นเหตุให้เกิดภาวะขาดเลือด เกิดมีการอักเสบและพังผืดแทรกในชั้นกล้ามเนื้อหัวใจ[83] ตามรูปที่ 1[8] กลไกอื่นที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ หลอดเลือดแดงหัวใจขนาดเล็กหดเกร็งจากภาวะ cardiac Raynaud ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชั่วคราว การบาดเจ็บต่อโครงสร้างผนังหลอดเลือด (ischemia reperfusion injury) จะเกิดขึ้นในขณะที่มีการไหลกลับของเลือดภายหลังจากหลอดเลือดแดงคลายตัว ลักษณะดังกล่าวมักพบได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกของโรคโดยผู้ป่วยอาจมีหรือไม่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกก็ได้ และหากหลอดเลือดแดงหัวใจเกิดการหดเกร็งบ่อยครั้งเรื้อรังอาจทำให้เกิดภาวะพังผืดแทรกในกล้ามเนื้อหัวใจ ได้[17] จากการศึกษาของ Mizuno และคณะพบว่าภาวะ cardiac Raynaud นั้น เป็นปัจจัยทำนายการเกิดความผิดปกติในการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายได้ในอนาคต[18] พยาธิกำเนิดที่กล่าวมาแล้วข้างต้นสามารถอธิบายความผิดปกติที่กล้ามเนื้อหัวใจในระยะต่าง ๆ ได้ เริ่มตั้งแต่กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ มีพังผืดแทรกกล้ามเนื้อหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างคลายตัวผิดปกติ และกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างบีบตัวผิดปกติ ซึ่งในทางปฏิบัติเราไม่สามารถแยกแยะความผิดปกติต่าง ๆ เหล่านี้ออกจากกันอย่างเป็นขั้นตอนได้อย่างชัดเจน การวางแผนการรักษาที่เหมาะสมจำเป็นต้องอาศัยการส่งตรวจเพิ่มเติมต่อไป



รูปที่ 1 กลไกการเกิดพังผืดกล้ามเนื้อหัวใจในโรคหนังแข็ง (ดัดแปลงจาก Parks JL และคณะ)[8]

ความผิดปกติของชั้นกล้ามเนื้อหัวใจ

1. กล้ามเนื้อหัวใจคลายตัวผิดปกติ (diastolic dysfunction)

เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง พบร้อยละ 17-60[4,19-24] ส่วนใหญ่ไม่ทำให้เกิดอาการ พยาธิกำเนิดเชื่อว่าเกิดจากการมีพังผืดหรือการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่าง กล้ามเนื้อขาดความยืดหยุ่น (stiff ventricle) ทำให้คลายตัวออกรับเลือดจากหัวใจห้องบนได้ไม่เต็มที่ (impaired ventricular filling) จนอาจทำให้เกิดความผิดปกติในการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างตามมาในภายหลังได้ จากการตรวจประเมินด้วย ECHO มักจะพบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจคลายตัวผิดปกติพร้อมกันทั้งหัวใจห้องล่างขวาและห้องล่างซ้าย[25–27] นอกจากนี้ยังมีรายงานว่ากล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างขวาที่คลายตัวผิดปกติจะสัมพันธ์กับภาวะ PAH และ กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายที่คลายตัวผิดปกติด้วย[25,26] การรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจคลายตัวผิดปกติในผู้ป่วยโรคหนังแข็งจึงต้องมุ่งเน้นที่ต้นเหตุคือ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ หรือ PAH เป็นสำคัญ การใช้ยาในการรักษาภาวะนี้โดยตรงนั้นยังมีข้อมูลไม่มากพอ มีแต่รายงานในทางลบที่พบว่าการใช้ enalapril ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งนาน 3 เดือนนั้นไม่มีผลต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างทั้งด้านซ้ายและขวา[27]

2. กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวผิดปกติ (systolic dysfunction)

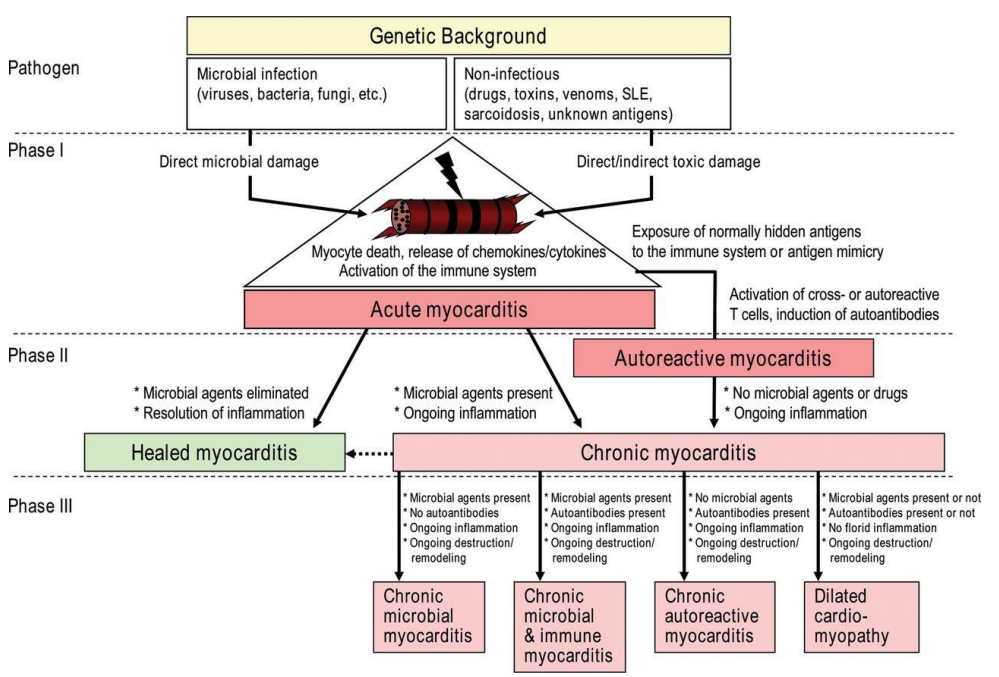
กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวผิดปกติที่พบในผู้ป่วยโรคหนังแข็งนั้นพบได้ทั้งหัวใจห้องล่างขวาและหัวใจห้องล่างซ้าย โดยนิยามมักหมายถึงค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) ที่น้อยกว่าร้อยละ 55 ความผิดปกติของการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจในผู้ป่วยโรคหนังแข็งนั้นพบได้น้อยกว่าการคลายตัวที่ผิดปกติโดยพบว่ามีความชุกอยู่ที่ร้อยละ 11-15[28] จากการรวบรวมผู้ป่วยโรคหนังแข็งของสหภาพยุโรป (EULAR Scleroderma Trial and Research group; EUSTAR)[29] จำนวน 7,073 คน ทั้งชนิด dcSSc (ร้อยละ 58.5) และชนิดที่เป็นจำกัด (limited cutaneous systemic sclerosis; lcSSc) (ร้อยละ 37.1) พบว่ามี LVEF ผิดปกติเพียงร้อยละ 5.4 (129 คน) จากการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับ LVEF ที่ต่ำกว่าร้อยละ 55 คือ การมีภาวะวิกฤตทางไตจากโรคหนังแข็ง (scleroderma renal crisis; SRC) (OR 3.60, 95% CI 2.14-6.07), แผลปลายนิ้ว (digital ulcer) (OR 2.05, 95% CI 1.59-2.64), เพศชาย (OR 1.98, 95% CI 1.46-2.68), และการมีกล้ามเนื้ออักเสบ (1.86, 95% CI 1.44-2.39) จากการที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดแผลปลายนิ้วกับความผิดปกติของหัวใจสะท้อนถึงการมีพยาธิสภาพของหลอดเลือดขนาดเล็กที่กระจายทั่วร่างกายซึ่งอาจบ่งบอกความรุนแรงของโรคได้ และพบว่าสัดส่วนผู้ป่วย dcSSc ที่ตรวจพบกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างบีบตัวผิดปกตินั้นมีมากกว่า dcSSc ที่ตรวจไม่พบความผิดปกติดังกล่าวและพบมากกว่ากลุ่ม lcSSc ด้วย นอกจากนี้มีรายงานที่พบว่า endothelin-1 (ET-1) และ N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) เป็น biomarkers ที่ช่วยแยกระหว่างภาวะกล้ามเนื้อหัวใจห้องขวาล่างคลายตัวผิดปกติจากภาวะหัวใจห้องล่างขวาโตจากภาวะน้ำเกิน (right ventricular overload) ได้[30,31] แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจที่ผิดปกติกับค่า asymmetric dimethylarginine (ADMA), endoglin, และ human tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1)

3. กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis)

จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบส่วนใหญ่จะมีอาการรุนแรงและเฉียบพลัน[32,33] แต่ยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบโดยที่ไม่มีอาการ ทั้งนี้นี้อาจเป็นเพราะการวินิจฉัยกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบนั้นอ้างอิงตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ European Society of Cardiology (ESC) คืออย่างน้อยต้องพบความผิดปกติจาก EKG, ECHO, ฉีดสีหลอดเลือดโคโรนารี (coronary angiogram) หรือ cardiac MRI[34] ซึ่งการตรวจบางอย่างมีราคาแพงทำให้ไม่สามารถทราบความชุกที่แน่ชัดได้ พบว่ากล้ามเนื้อหัวใจอักเสบในผู้ป่วยโรคหนังแข็งนั้นอาจมีความสัมพันธ์กับการอักเสบของกล้ามเนื้อแขนขา[35–37] ซึ่งสามารถให้วินิจฉัยได้ง่ายกว่าและอาจนำไปสู่การตรวจหาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบที่อาจเกิดร่วมกันได้

อาการของกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบอาจมีลักษณะคล้ายกับอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (acute coronary like syndrome) ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) ช็อคจากหัวใจ (cardiogenic shock) และเสียชีวิตจากโรคหัวใจกะทันหัน (sudden cardiac death)[34] จากกลไกการเกิดโรค (รูปที่ 2) แสดงให้เห็นถึงการอักเสบทั้ง 3 ระยะคือ “ระยะเฉียบพลัน (acute)” “ระยะกึ่งเฉียบพลัน (subacute)” และ “ระยะเรื้อรัง (chronic)” โดยทั่วไปกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบใช้ระยะเวลาในการดำเนินโรคทั้งสิ้น 3-6 เดือนก่อนที่จะเกิดเป็นโรคกล้ามเนื้อ

หัวใจขยาย (dilated cardiomyopathy) ส่วนในผู้ป่วยหนังแข็งระยะเวลาในการดำเนินโรคตั้งแต่เริ่มมีกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเฉียบพลันจนถึงระยะเรื้อรังจนกลายเป็นพังผืดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าการอักเสบเกิดขึ้นใหม่สะสมตลอดระยะเวลาการดำเนินโรคจนถึงระยะที่มีพังผืด ดังนั้นการตรวจพบกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบในระยะเริ่มแรกแล้วให้การรักษาโดยเร็วจึงอาจมีส่วนช่วยยั้งยั้งการดำเนินโรคไม่ให้เข้าสู่ระยะที่มีพังผืดแทรกได้ มีการศึกษาที่ตรวจพบกล้ามเนื้อหัวใจบวม (myocardial edema) จากการทำ cardiac MRI ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ไม่มีอาการ และได้ให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์ขนาดสูงทันที ด้วยยา methylprednisolone (MP) หยดทางหลอดเลือดดำ 1 กรัม/วัน เป็นเวลา 3 วัน แล้วตามด้วย MP 20 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อต่ออีกเป็นเวลา 30 วัน เมื่อติดตาม MRI ที่ 3 และ 6 เดือนหลังรักษาไม่พบว่ากล้ามเนื้อหัวใจบวมหรือมีพังผืดแทรกกล้ามเนื้อหัวใจ ปริมาตรและการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลง[38] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Pieroni และคณะในผู้ป่วยโรคหนังแข็งจำนวน 181 คน พบว่ามี 7 คนที่มีอาการของหัวใจล้มเหลว แน่นหน้าอก ใจสั่น และตรวจพบหลักฐานของการมีกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากการตรวจเอนไซม์กล้ามเนื้อหัวใจ, EKG, cardiac MRI, การฉีดสีหลอดเลือดโคโรนารี, และการตัดตรวจตัวอย่างเยื่อบุและกล้ามเนื้อหัวใจ (endomyocardial biopsy) ผู้ป่วยดังกล่าวได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน cyclophosphamide หรือ azathioprine หลังการรักษา 12 เดือนพบว่า ผู้ป่วย 6 ในจำนวน 7 คน มีอาการดีขึ้นและค่า เอนไซม์กล้ามเนื้อหัวใจลดลง มีเพียง 1 คนที่เสียชีวิต[33] แสดงให้เห็นว่า



รูปที่ 2 กลไกพยาธิกำเนิดของกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและการพัฒนาไปสู่โรคกล้ามเนื้อหัวใจชนิดขยาย (คัดลอกจาก Caforio ALP และคณะ)[34]

การให้การรักษาทันทีหลังจากตรวจพบกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบอาจมีส่วนช่วยให้ได้ผลการรักษาที่ดีและมีพยากรณ์โรคดีขึ้น การตรวจค้นหาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบในระยะแรกจึงมีความสำคัญเพื่อช่วยในการวางแผนการรักษาและปรับเปลี่ยนการพยากรณ์โรคให้เป็นไปในทางที่ดีขึ้น การตรวจคัดกรองด้วยการส่งเลือดตรวจเอนไซม์กล้ามเนื้อหัวใจ เช่น troponin-T และ/หรือ CK-MB อาจมีส่วนช่วยในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบได้เร็วขึ้น[39] ก่อนที่จะพิจารณาส่งตรวจละเอียดเพิ่มเติม

การตรวจสืบค้นอื่น ๆ เพื่อค้นหาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ได้แก่

การตรวจ cardiac MRI สามารถตรวจพบพยาธิสภาพของหัวใจในผู้ป่วยโรคหนังแข็งได้ถึงร้อยละ 75 ขณะที่การตรวจ ECHO สามารถตรวจพบความผิดปกติได้เพียงร้อยละ 48[40] และ cardiac MRI ยังสามารถใช้เป็นเครื่องมือในการตรวจความผิดปกติทั้งทางโครงสร้างและการทำงานของหัวใจได้ด้วย โดยเฉพาะการแยกระหว่าง “การอักเสบ” และ “พังผืด” ของกล้ามเนื้อหัวใจ เกณฑ์การการวินิจฉัยกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจาก cardiac MRI ปัจจุบันอ้างอิงตาม Lake Louise Cardiac MRI Diagnostic Criteria ตามตารางที่ 3 ส่วนลักษณะต่างๆจากภาพถ่าย MRI ที่สามารถตรวจพบได้แยกตามพยาธิสภาพ รวมถึงข้อจำกัดของการตรวจแสดงในตารางที่ 4[13]

ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากภาพถ่ายรังสีแม่เหล็ก (คัดลอกจาก Caforio ALP และคณะ)[34]

Lake Louise Cardiac MRI Diagnostic Criteria for Suspected Myocarditis
Cardiac MRI finding are consistent with myocardial inflammation if at least 2 of the following criteria are present
1. Regional or global myocardial signal intensity increase in T2-weighted images 2. Increased global myocardial early enhancement ratio between myocardium and skeletal muscle in gadolinium-enhanced T1-weighted images 3. There is at least 1 focal lesion with nonischemic regional distribution in inversion-recovery prepared gadolinium-enhanced T1-weighted images (delayed enhancement)
Cardiac MRI study is consistent with myocyte injury or scar caused by myocardial inflammation if the third criterion is present
A repeat cardiac MRI study between 1 and 2 wk after the initial cardiac MRI study is recommended if - None of the criteria are present but onset of symptoms is very recent and there is strong clinical evidence for myocardial inflammation - One of the criteria is present
The presence of left ventricular dysfunction or pericardial effusion provides additional supportive evidence for myocarditis

ตารางที่ 4 การประเมินกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากการตรวจ cardiac MRI (คัดลอกจาก Greulich S และคณะ)[13]

CMR technique	Pros	Cons
Early gadolinium enhancement (EGE)	Hyperemia	Image quality/artifacts Scarce validation against histology Mechanism unclear
T2-weighted images	Edema, free water	Image quality/artifacts Scarce validation against histology No prognostic data
Late gadolinium enhancement (LGE)	Scar / necrosis Best validation against histology Widely available/usually good quality Prognostic impact	Indicating irreversible damage but not specific for inflammation Only focal processes Correct inversion time important
T1 mapping native		Not clinical routine Variety of sequences Different normal ranges High T1 not specific
Extracellular volume (ECV) quantification	Expansion of extracellular space: edema, fibrosis, amyloid deposition	Not clinical routine Motion artifacts
T2 mapping	Edema, free water No contrast agent Short acquisition protocol	Not clinical routine Interindividual variability
PET/MR	Combining detection of inflammation (PET) with high-resolution tissue characterizing (MR)	Expensive Not widely available Radiation exposure

การตรวจ tissue doppler imaging (TDI) สามารถตรวจพบค่า LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 55 ได้มากกว่า การทำ ECHO ปกติถึง 2 เท่า[3,41-43] จากการศึกษาในผู้ป่วยหนังแข็ง 101 คน ตรวจพบ LVEF ต่ำจากการตรวจ ECHO ได้เพียงร้อยละ 7 ขณะที่ TDI สามารถตรวจพบความผิดปกติของหัวใจห้องล่างขวาได้สูงถึงร้อยละ 14

Radionuclide ventriculography เป็นอีกวิธีหนึ่งที่ช่วยในการค้นหาความผิดปกติของหัวใจห้องล่างซ้าย จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง 19 คนพบว่ามี LVEF น้อยกว่าร้อยละ 55 ขณะพัก 2 คน (ร้อยละ 10.5) หลังจากให้ออกแรงพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจพบความผิดปกติ เพิ่มขึ้นเป็น 7 คน (ร้อยละ 36.8)[44]

Thallium scintigraphy เป็นอีกวิธีที่สามารถค้นหาความผิดปกติได้ง่าย จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคหนังแข็งทั้งที่มีอาการและไม่มีอาการของโรคกล้ามเนื้อหัวใจ พบความผิดปกติของเลือดหล่อเลี้ยงหัวใจ (cardiac perfusion) ได้มากถึงร้อยละ 70[45]

โรคของเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial disease)

พยาธิสภาพของเยื่อหุ้มหัวใจในผู้ป่วยโรคหนังแข็งพบได้ร้อยละ 8.6-16[23,28] พบในโรคหนังแข็งชนิด lcSSc (ร้อยละ 30) มากกว่า dcSSc (ร้อยละ 16)[46] พยาธิสภาพของเยื่อหุ้มหัวใจที่พบมีหลายรูปแบบ ได้แก่ fibrinous pericarditis, pericardial adhesions, น้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ และที่พบได้ไม่บ่อย คือ pericardial tamponade[47] และ constrictive pericarditis กรณีที่ผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีอาการแสดงของ cardiac tamponade ควรหาสาเหตุอื่นก่อนที่จะให้การวินิจฉัยว่าเป็นจากโรคหนังแข็ง โดยสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด cardiac tamponade ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ที่มีรายงานไว้คือ วัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (tuberculous pericarditis)[47] ผู้ป่วยโรคหนังแข็งร้อยละ 17-37 สามารถตรวจพบน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ จากการตรวจ ECHO ได้[48–50] อาการและอาการแสดงของพยาธิสภาพของเยื่อหุ้มหัวใจที่พบบ่อยได้แก่หัวใจเต้นเร็ว (ร้อยละ 65) และหัวใจห้องขวาวาย (ร้อยละ 30) ผู้ป่วยมีอาการของเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจะตรวจพบน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจจากการทำ ECHO ได้สูงถึงร้อยละ 41[51] และพบได้มากขึ้นจากการชันสูตรศพโดยพบได้ร้อยละ 33-72[52] การตรวจพบน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจปริมาณเล็กน้อยส่วนใหญ่ไม่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการและไม่มีผลต่อการพยากรณ์โรค[46] มีรายงานผู้ป่วยที่ตรวจพบน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจปริมาณมากจนเกิด cardiac tamponade ก่อนที่จะมีการแข็งตึงของผิวหนังและก่อนที่จะให้การวินิจฉัยโรคหนังแข็งได้อีกด้วย[46,53] แม้ว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจจะไม่มีอาการ แต่ควรเฝ้าระวังการเกิด cardiac tamponade อันเนื่องมาจากการสะสมของน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจอย่างรวดเร็ว เนื่องจากเยื่อหุ้มหัวใจของผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีขีดจำกัดในการยืดขยายจากการแทรกของพังผืด

พยาธิกำเนิดของการเกิดน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเชื่อว่ามีความแตกต่างจากโรคระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น ๆ เนื่องจากหลักฐานพบว่าน้ำจากเยื่อหุ้มหัวใจที่พบในโรคหนังแข็งไม่ค่อยพบว่ามีการอักเสบและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ขนาดสูง[54] การตรวจเนื้อเยื่อทางพยาธิวิทยาจะพบเยื่อหุ้มหัวใจหนามีพังผืดและ/หรือร่วมกับตรวจพบเซลล์อักเสบแทรกอยู่ในเยื่อหุ้มหัวใจ[28,47] จึงเชื่อว่ากลไกหลักน่าจะเกิดจากการมีพังผืดของเยื่อหุ้มหัวใจ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจอาจเป็นผลจากการมี PAH หรือภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง (chronic kidney disease) ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง[28]

เนื่องจากลักษณะอาการแสดงทางคลินิกของภาวะ constrictive pericarditis และ restrictive cardiomyopathy ที่เกิดจากการมีพังผืดแทรกในกล้ามเนื้อหัวใจมีลักษณะคล้ายกันคลึง การตรวจวินิจฉัยแยกโรค constrictive pericarditis และ restriction cardiomyopathy จึงต้องอาศัยผลตรวจหลายทางร่วมกัน ได้แก่ ECHO, cardiac MRI และการส่งเลือดตรวจวัดระดับ NT-proBNP (ซึ่งหลั่งมาจากเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจขณะที่มีการขยายของห้องหัวใจ) กรณีที่มีพยาธิสภาพของ

กล้ามเนื้อหัวใจจะพบว่าระดับ NT-proBNP มีค่าสูง ขณะที่ระดับของ NT-proBNP ใน constrictive pericarditis มักต่ำหรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ การรักษาทั้งสองภาวะเหมือนกันคือการให้ยาขับปัสสาวะร่วมกับลดการรับประทานเกลือ ส่วนการผ่าตัดเลาะเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardiectomy) เพื่อบรรเทาอาการของ constrictive pericarditis ให้พิจารณาตามลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละราย[10] ทั้งนี้เพราะผู้ป่วยอาจมีพยาธิสภาพของทั้งสองอย่างและมีโรคร่วมที่แตกต่างกันไป[10] อีกทั้งการผ่าตัดเลาะเยื่อหุ้มหัวใจเป็นการผ่าตัดที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 7.9[55] และยังไม่มีข้อมูลเพียงพอถึงความคุ้มค่าและประสิทธิภาพของการผ่าตัดชนิดนี้ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง

ระบบนำไฟฟ้าหัวใจ (cardiac conduction system)

ความผิดปกติในระบบนำไฟฟ้าหัวใจพบได้ร้อยละ 11-50[23,56] หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias) และความผิดปกติของการนำไฟฟ้าของหัวใจเป็นผลจากการที่มีพังผืดแทรกที่แผงวงจรนำไฟฟ้าหัวใจ[46,53] และในกล้ามเนื้อหัวใจ[57] เชื่อว่าการเกิดพังผืดและ/หรือร่วมกับภาวะหดเกร็งของหลอดเลือดแดงหัวใจเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดการนำไฟฟ้าหัวใจลัดวงจร ทำให้เกิดการหมุนวนของการนำไฟฟ้าที่เกิดขึ้นเอง (reentry automaticity) และส่งผ่านกระแสไฟฟ้าไปกระตุ้นส่วนอื่นของหัวใจต่อไป ความผิดปกติดังกล่าวอาจทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบเร็ว (tachyarrhythmias) หรือแบบช้า (bradyarrhythmias) ก็ได้ การเต้นผิดจังหวะแบบเร็วของหัวใจห้องบนและห้องล่างมักมีสาเหตุจากพังผืดแทรกกล้ามเนื้อหัวใจ ขณะที่ การเต้นผิดจังหวะแบบช้า มักเกิดจากพังผืดแทรกบริเวณแผงวงจรนำไฟฟ้ามากกว่า[10] มีรายงานจากการชันสูตรศพในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่สงสัยว่าอาจมีความผิดปกติของแผงวงจรนำไฟฟ้ามักจะพบว่ามีความผิดปกติของ sinoartrial node ด้วย[58,59] อาการที่พบจากการมีความผิดปกติของระบบการนำไฟฟ้าหัวใจ ได้แก่ ใจสั่น (palpitation) หมดสติ (syncope) และเสียชีวิตกะทันหัน[60] แต่โดยทั่วไปความผิดปกติของระบบการนำไฟฟ้าพบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยหนังแข็งและมักไม่ใช่อาการสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์[58,59]

จากการตรวจ ECHO ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งพบว่า มากกว่าร้อยละ 50 มีหัวใจเต้นผิดจังหวะขณะออกกำลังกาย[57] และจากทำ ECHO ขณะพัก พบไฟฟ้าถูกสะกัดกั้นบริเวณ left anterior fascicular ได้ร้อยละ 16 และการสกัดกั้นไฟฟ้าระหว่างหัวใจห้องบนกับห้องล่างแบบไม่รุนแรง (first-degree atrio-ventricular heart block) ได้ร้อยละ 8 มีรายงานว่าการพบการสะกัดกั้นการนำไฟฟ้าแบบ left bundle branch block หรือ right bundle branch block ร่วมกับ left anterior fascicular block มีความสัมพันธ์กับความผิดของการทำงานของหัวใจห้องล่างขวา แต่ถ้าพบ right bundle branch block หรือ left anterior fascicular block อย่างใดอย่างหนึ่งการทำงานของหัวใจห้องล่างขวามักจะปกติดี[57] การศึกษาความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจโดยใช้เครื่องติดตาม EKG อย่างต่อเนื่องตลอด 24 ชั่วโมงพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจสูงถึงร้อยละ 62 ความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ supraventricular tachycardias ร้อยละ 32 รองลงมา ได้แก่ conduction disturbances ร้อยละ 14, coupled ventricular extrasystoles ร้อยละ 20 และ ventricular tachycardia ร้อยละ 10 ตามลำดับ[61]

ความผิดปกติของ EKG ที่น่าสนใจอีกอย่างหนึ่งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่สามารถตรวจพบได้บ่อย คือค่า QTc ยาว (QT prolongation; QTc ≥ 440ms) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 25 ของผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ไม่มีอาการทางหัวใจ[62] จากการทำ cohort study แบบสหสถาบันโดยติดตามผู้ป่วยโรคหนังแข็งจำนวน 689 คน[62] พบว่าภาวะที่มี QTc ยาว ไม่ได้สัมพันธ์กับการตรวจพบ anti-Ro antibodies แต่สัมพันธ์กับการตรวจพบ anti-RNA polymerase III antibodies ระยะเวลาที่เป็นโรคมานาน และความรุนแรงของโรคที่มากขึ้น รายงานอื่นที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะที่มี QTc ยาว และลักษณะทางคลินิกของโรคหนังแข็งพบว่า ภาวะที่มี QTc ยาวมีความสัมพันธ์กับการตรวจหลอดเลือดจมูกเล็บที่มีลักษณะเป็น late capillaroscopic pattern การมีแผลปลายนิ้ว และผิวหนังที่แข็งมากประเมินจาก mRSS[63] ดังนั้นผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีอาการแสดงทางคลินิกและตรวจพบ autoantibody ดังกล่าวจึงมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะที่อาจทำให้ถึงแก่ชีวิตกระทันหันได้ หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดอื่น ๆ ที่มีรายงานว่าสามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง ได้แก่ atrial fibrillation, premature contractions ที่กำเนิดจากหัวใจห้องบน (artrium) หรือรอยต่อระหว่างหัวใจห้องบนกับห้องล่าง (junction), ventricular tachycardia และ multifocal ventricular premature contractions[64]

การประเมินความผิดปกติของการนำไฟฟ้าหัวใจในโรคหนังแข็งแนะนำให้ติด Holter monitoring ในรายที่มีอาการที่อาจเกิดจากหัวใจเต้นผิดจังหวะได้แก่ ใจสั่น วิงเวียนศีรษะ เป็นลม หมดสติ การตรวจ EKG ขณะวิ่งสายพานเป็นอีกวิธีหนึ่งที่ช่วยตรวจหาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะขณะออกกำลัง กรณีที่พบการนำไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแนะนำให้รักษาโดยอิงจากแนวทางการรักษาของแพทย์โรคหัวใจ[10]

ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension; PAH)

ความชุกของ PAH แตกต่างกันในแต่ละการศึกษาโดยขึ้นอยู่กับวิธีที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะ PAH หากวินิจฉัยจากการสวนหัวใจห้องขวา (right heart catheterization; RHC) โดยอิงจากค่า mean pulmonary arterial pressure (mPAP) มากกว่าเท่ากับ 25 มม.ปรอท พบว่าความชุกจะอยู่ที่ร้อยละ 7-9[53,65] แต่หากใช้การตรวจ ECHO โดยอิงเกณฑ์การวินิจฉัย PH จากค่า right ventricular systolic pressure (RVSP) ที่มากกว่า 40 มม.ปรอท จะพบความชุกสูงถึงร้อยละ 27[65–68]

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะ PAH ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งประกอบด้วย ปัจจัยจากผู้ป่วยเองและชนิดของ autoantibody ที่ตรวจพบ[69] ดังแสดงในตารางที่ 5 PAH ที่เกิดร่วมกับโรคหนังแข็งมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต 2.9 เท่าเมื่อเทียบกับ PAH ที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic PAH; iPAH) แต่ปัจจัยที่พยากรณ์ผลการรักษาจะคล้ายคลึงกันทั้ง 2 กลุ่ม[70] จากการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตของ PAH ในโรคหนังแข็งที่ 3 ปีอยู่ที่ร้อยละ 50-60[70,71] โดยปัจจัยเสี่ยงของการเสียชีวิตคือ เพศชาย อายุมากกว่า 60 ปี ความดันโลหิตต่ำ ความทนต่อการออกกำลังกายต่ำ (ประเมินจากระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที หรือ six minutes walk distance; 6MWD) และมีการเพิ่มขึ้นของ mPAP มากกว่า 10 มม.ปรอทภายใน 1 ปี[72]

ตารางที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในโรคหนังแข็ง (Yaqub A และคณะ)[69]

Clinical risk factors	Autoantibodies risk factors
- Long-standing disease	- Absence of anti-Scl 70 antibodies
- Older age at scleroderma onset	- Anticentromere antibodies
- Post-menopausal period	- Anti-U1-ribonucleoprotein antibodies
- Severe Raynaud's phenomenon	- Nucleolar pattern of antinuclear antibodies
- Severe digital ischemia	- Anti-Th/To antibodies
- Cutaneous telangiectasias	- Anti-U3-ribonucleoprotein antibodies
- Isolated low DLCO < 50 %	- Anti-B23 antibodies
- Decrease in DLCO/alveolar volume (V_A) < 70 %	- Antiphospholipid antibodies
	- Anti-endothelial cell antibodies
- FVC/DLCO > 1.6	- Anti-4-sulfated N-acetyllactosamine antibodies
- Increasing RVSP > 2 mmHg/year	

DLCO, diffusion capacity of carbon monoxide; FVC, forced vital capacity; RVSP, right ventricular systolic pressure

พยาธิกำเนิดของ PAH

พยาธิกำเนิดของ PAH ยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจาก vascular remodeling ของหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary artery) เป็นผลจากการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน (proliferation) และยับยั้งการตาย (apoptosis) ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดแดงปอด นอกจากนี้ยังเชื่อว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับการทำงานที่ผิดปกติของ potassium channel และเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial cell)[73–75]

เซลล์บุหลอดเลือดเป็นเซลล์ที่มีความสำคัญต่อการธำรงดุลของผนังหลอดเลือด (vascular wall homeostasis) ในภาวะปกติหลอดเลือดมักอยู่ในลักษณะคลายตัว (relaxed vascular tone) และมี oxidative stress ในระดับต่ำ ซึ่งถูกควบคุมโดยสารที่สำคัญ ได้แก่ nitric oxide (NO) prostacyclin-2 (PGI2) endothelin (ET-1) และการทำงานของ angiotensin II activity[74,76] หาก ET-1 จับกับ ET_B receptors บนผนังเซลล์บุหลอดเลือดจะทำให้หลอดเลือดขยาย (vasodilatation) ในทางตรงกันข้ามหาก ET-1 จับกับ ET_A และ ET_B receptors บนเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle cells) ในผนังหลอดเลือดจะทำให้หลอดเลือดเกร็งและทำให้เซลล์บุหลอดเลือดแบ่งตัวเพิ่มจำนวน[77] ในผู้ป่วย PAH จะมีทั้งการสร้าง ET-1 เพิ่มขึ้นและการลดการขับ ET-1 ออกจากร่างกาย ผลที่ได้คือทำให้มีระดับของ ET-1 เพิ่มขึ้นในกระแสเลือดส่งผลให้มีการสร้าง thromboxane เกิดการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์และลดการสร้างสารที่ช่วยขยายหลอดเลือด (vasodilator) เช่น สารใน

กลุ่ม NO และ PGI2 ยิ่งส่งผลให้หลอดเลือดแดงเกร็งอย่างต่อเนื่อง[77] นอกจากนี้ยังมีสารที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการธำรงดุลของหลอดเลือดอีกตัวหนึ่งคือ vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งมีส่วนที่ทำให้เกิดการอักเสบและทำให้เซลล์บุหลอดเลือด ทำงานผิดปกติมากขึ้น จนเกิดความดันโลหิตหลอดเลือดแดงสูงตามมา[74,75] ตามหลักฐานจากการวิจัยพบว่าสารไซโตไคน์ (cytokine) ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการเกิด PAH คือ IL-6, TNF-alfa, IL-17, และ interferon type 1[78–81]

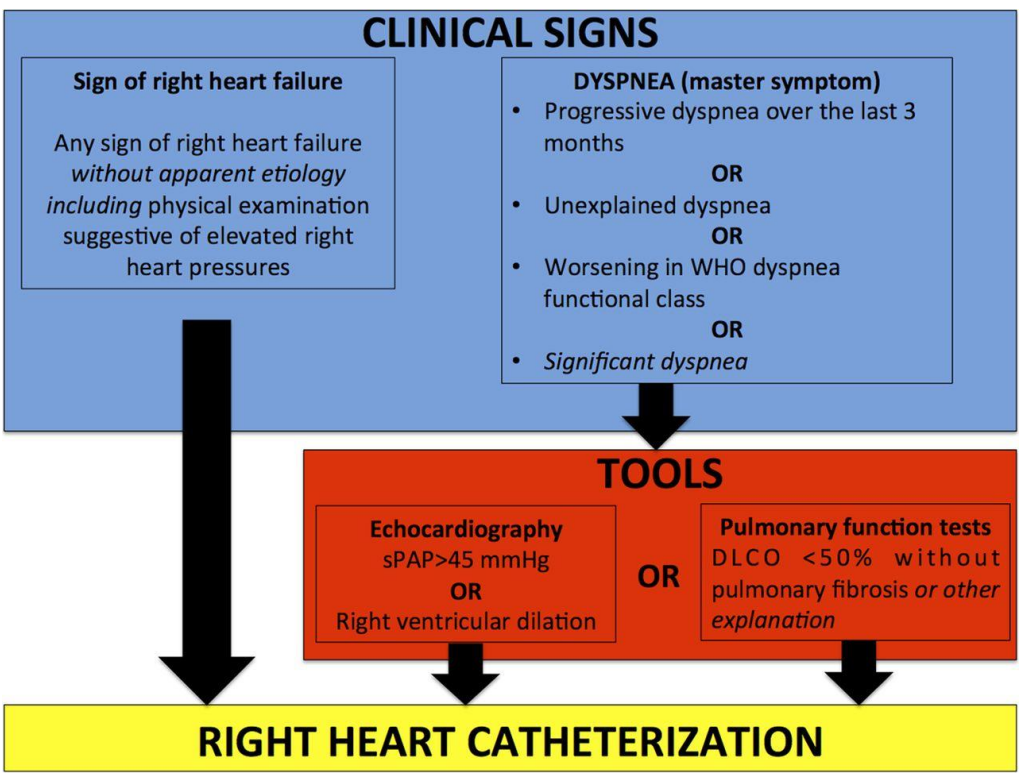
แนวทางการวินิจฉัย

อาการและอาการแสดงของ PAH ได้แก่ เหนื่อยง่ายขณะออกแรง (dyspnea on exertion; DOE) เจ็บหน้าอก อ่อนเพลีย ใจสั่น และภาวะบวมน้ำ (edema) ตรวจร่างกายพบเสียงลิ้นหัวใจพูลโมนิก (pulmonic valve) ดังขึ้น อาจพบเสียงฟู่ของหัวใจชนิด pansystolic murmur จากลิ้นหัวใจไตรคาสปิดรั่ว (tricuspid regurgitation) กรณีที่โรครุนแรงจะตรวจพบอาการแสดงของภาวะหัวใจห้องขวาล้มเหลว (right sided heart failure)[82] การวินิจฉัยภาวะ PAH เบื้องต้นอิงจากการตรวจ CXR, EKG, ECHO และต้องยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจ RHC ซึ่งถือเป็น gold standard ในการวินิจฉัย PAH ตามเกณฑ์การวินิจฉัย PAH ต้องมีทั้ง 3 ข้อร่วมกัน คือ mPAP มากกว่าเท่ากับ 25 มม.ปรอท pulmonary venous resistance (PVR) มากกว่า 3 Wood units และ pulmonary capillary wedge pressure (PWP) น้อยกว่าเท่ากับ 15 มม.ปรอท[83,84] โดยต้องไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบายความผิดปกติดังกล่าว เช่น โรคปอด thromboembolism และโรคหัวใจ

ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งทุกรายแม้ไม่มีอาการของ PAH ควรได้รับการตรวจคัดกรองหาภาวะ PAH โดยการทำ ECHO ทุกปีตามคำแนะนำของ American College of Cardiology Foundation, American Heart Association (ACC/AHA), European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)[82,83,85] ส่วน RHC จะพิจารณาทำเพื่อยืนยันการวินิจฉัยและทดสอบ vasoreactive test เพื่อพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม calcium channel blocker โดยเกณฑ์การตอบสนองคือ mPAP ลดลงมากกว่าเท่ากับ 10 มม.ปรอท และ mPAP น้อยกว่าเท่ากับ 40 มม.ปรอท โดยไม่มีการลดลงของ cardiac output และเรียกผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การตอบสนองว่า “responder” แม้ว่า World Symposium of Pulmonary Hypertension guideline 2013 แนะนำให้ทำ RHC ทดสอบ vasoreactive test เพื่อหากลุ่ม responder ก็ตาม แต่ภาวะ PAH ที่สัมพันธ์กับโรคหนังแข็งส่วนใหญ่เป็นกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์ responder[86]

ปัจจุบันได้มีความพยายามพัฒนาหาแนวทางในการตรวจคัดกรอง PAH อย่างเป็นลำดับขั้นตอน (algorithm) เพื่อให้การวินิจฉัยและรักษาโรคตั้งแต่เนิ่น ๆ ที่มีอาการไม่มาก ตามรูปที่ 3[87] คณะผู้เชี่ยวชาญ (Expert Panel on Outcomes Measures in PAH related to Systemic Sclerosis; EPOSS) ได้หาข้อสรุปเกี่ยวกับเกณฑ์การในการส่งตรวจ RHC ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มี PAH โดยวิธี Delphi consensus methods ซึ่งประกอบด้วย 3 มิติที่สำคัญ คือ 1) อาการหลัก ประกอบด้วยอาการเหนื่อยที่เป็นรุนแรงมากขึ้นเรื่อย ๆ (progressive dyspnea) เหนื่อยง่ายโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained dyspnea) WHO functional class (FC) drop หรืออาการเหนื่อยอย่างชัดเจน

(significant dyspnea) 2) มีอาการแสดงที่เข้าได้กับภาวะหัวใจห้องขวาล้มเหลว ทั้งจากการตรวจร่างกาย หรือการตรวจ ECHO โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบายได้ และ 3) ผลการตรวจวัดการทำงานของปอด (pulmonary function test; PFT) พบ DLCO น้อยกว่า 50 โดยไม่มีภาวะพังผืดแทรกปอด (pulmonary fibrosis) อย่างไรก็ตามเครื่องมือดังกล่าวยังคงต้องได้รับการประเมินความแม่นยำและทำการศึกษาต่อไปในอนาคต

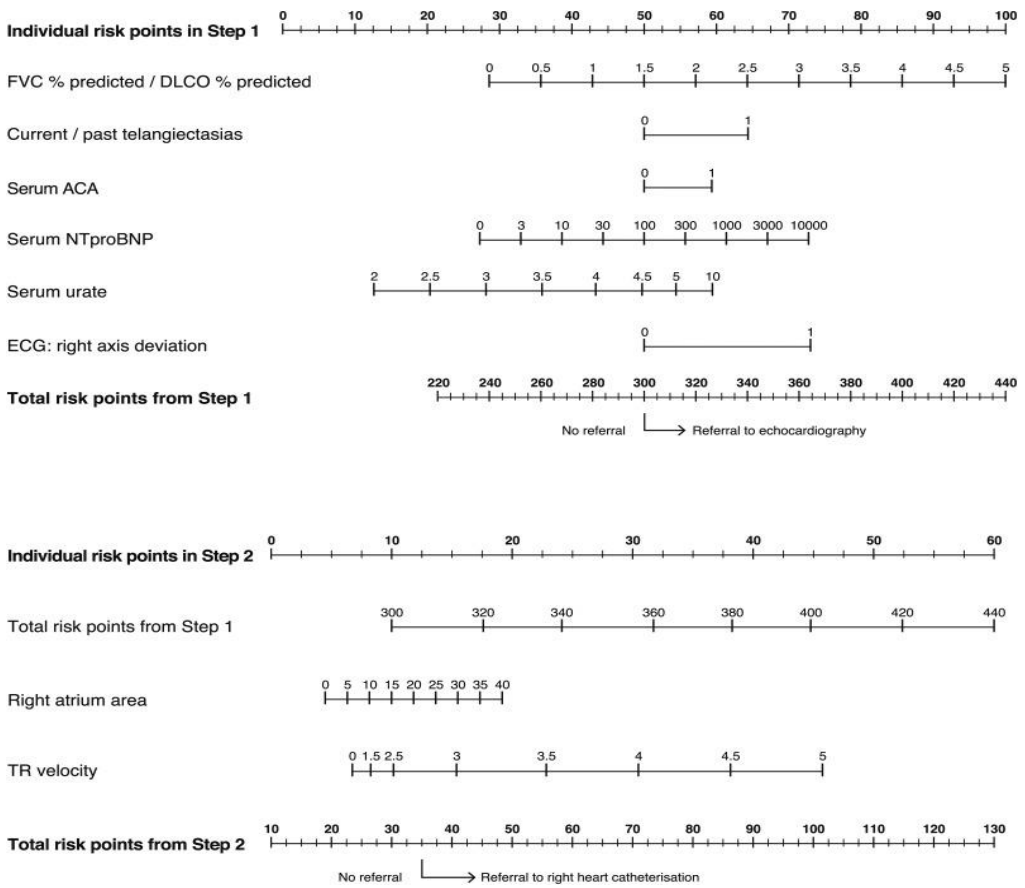


DLCO, diffusion lung capacity for carbon monoxide; sPAP, systolic pulmonary artery pressure

รูปที่ 3 EPOSS instrument: pragmatic expert guideline for the detection of PH–SSc based on validated consensus methods (คัดลอกจาก Coghlan JG และคณะ)[87]

การศึกษาที่ชื่อว่า “The DETECT study”[88] เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง ทำในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีความเสี่ยงในการเกิด PAH 466 คน จาก 62 ศูนย์ในอเมริกาเหนือ ยุโรป และ เอเชีย ทุกคนได้รับการตรวจประเมินการทำงานของหัวใจด้วยวิธี non-invasive ทุกชนิด ร่วมกับการทำ RHC ผลการศึกษาได้สรุปและแสดงเป็นภาพดังรูปที่ 4 รูปดังกล่าวแบ่งเป็น 2 ขั้นตอนดังนี้ ขั้นแรกคือการตรวจคัดกรองเพื่อพิจารณาส่งผู้ป่วยเพื่อปรึกษาทำ ECHO (หากได้ค่าคะแนนมากกว่า 300) และขั้นที่สองคือการตรวจคัดกรองเพื่อพิจารณาตรวจ RHC (หากได้ค่าคะแนนมากกว่า 35) พบว่า

จากการคัดกรองในแบบฉบับของ DETECT screening มีอัตราการส่งผู้ป่วยเพื่อรับการตรวจ RHC ร้อยละ 60 โดยเกิดผลลบลวง (false negative) เพียงร้อยละ 4 เมื่อเทียบกับแนวปฏิบัติของ European Society of Cardiology/European Respiratory guidelines[85] ที่พบว่ามีอัตราการส่งผู้ป่วยไปตรวจ RHC เพียงร้อยละ 40 และมีอัตราการเกิดผลลบลวงสูงถึงร้อยละ 29



รูปที่ 4 DETECT screening algorithm (คัดลอกจาก Coghlan JG และคณะ)[88]

อย่างไรก็ตามในประเทศไทยการตรวจคัดกรอง PAH โดยการทำ ECHO ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งสามารถทำได้ง่ายและมีข้อจำกัดที่น้อยกว่า ในเวชปฏิบัติจริงจึงมีการทำ ECHO ในผู้ป่วยหนังแข็งทั้งที่มีอาการและไม่มีอาการเป็นสัดส่วนมากกว่าในต่างประเทศ จากการศึกษาในประเทศไทย การทำ ECHO ในผู้ป่วยหนังแข็ง 143 คน พบว่าเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางปอดหรือหัวใจตลอดระยะการติดตามการรักษาถึง 75 คน (ร้อยละ 52.4) โดยมีเพียง 1 คนที่พบว่ามี PAH จากการทำ ECHO และ RHC คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิด PAH โดยการทำ ECHO เพียง 0.2 ต่อร้อยคนปี (95% CI, 0.006 - 0.01) แต่ในกลุ่มที่มีอาการเหนื่อยมากขึ้น (declined FC) 25 คน (ร้อยละ 17.5) พบว่ามี PAH 4 คน คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิด PAH โดยการทำ ECHO มากกว่าถึง 3.7 ต่อร้อยคนปี (95%

CI, 2.0-6.2)[89] ดังนั้นการทำ ECHO ทุกปีเพื่อคัดกรองการเกิด PAH ในผู้ป่วยหนังแข็งที่ไม่มีอาการนั้นมีประโยชน์น้อย จึงแนะนำให้ทำ ECHO ในรายที่มีอาการเหนื่อยมากขึ้น (declined FC)

การตรวจ CT scan เป็นการตรวจทางภาพรังสีที่สามารถประเมินพยาธิสภาพของปอดซึ่งอาจพบร่วมกับภาวะ PAH จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพังผืดแทรกปอด (interstitial lung disease; ILD) กับ PAH ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งพบว่าขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary artery diameter, MPAD) ที่มากกว่า 2.9 ซม. จากการตรวจ CT scan สัมพันธ์กับ mPAP ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มี ILD[90] การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective) พบว่า ค่า MPAD 3.08 cm. มีค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ในการวินิจฉัยภาวะ PAH ร้อยละ 81.3 และ 87.5 ตามลำดับ[91] จึงสรุปว่า ค่า MPAD มากกว่า 2.9 cm. จาก CT scan สามารถพยากรณ์การเกิด PAH ได้

การศึกษาถึง biomarkers ในการวินิฉัยภาวะ PAH ในโรคหนังแข็งพบว่า ค่า NT-proBP ที่สูงช่วยบ่งบอกถึงความรุนแรงของความผิดปกติของการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างและสัมพันธ์อัตราการรอดชีวิตและการมี haemodynamics ที่ไม่ดี[92,93] biomarkers อื่นที่ยังให้ผลไม่แน่ชัดและต้องรอการศึกษาต่อไป ได้แก่ ระดับกรดยูริกในเลือด, hepatocyte growth factor และ von Willebrand factor[66] มีการศึกษาที่พบว่าภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กพบในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มี PAH มากกว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ไม่มี PAH และความผิดปกติดังกล่าวสัมพันธ์กับความทนต่อการออกกำลังกาย (exercise tolerance) ที่ลดลง[94] จากผลการศึกษาอธิบายได้ว่าความสัมพันธ์ที่พบดังกล่าวอาจเป็นเพราะการมี hepcidin และ IL-6 ที่สูงขึ้นในโรคหนังแข็งที่มี PAH แต่อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องรอการศึกษาต่อไปว่า การให้เสริมธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคหนังแข็งจะช่วยเพิ่มความทนต่อการออกกำลังกาย หรืออัตราการรอดชีวิตได้หรือไม่

การรักษา

การรักษา PAH ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง ปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่มากพอ แนวทางการรักษาจึงอาศัยแนวทางการรักษาของ iPAH เป็นหลัก ซึ่งประกอบด้วยยา 3 กลุ่มหลัก ได้แก่ 1) endothelin receptor antagonist (ERA) 2) phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitor และ soluble guanylate cyclase stimulators และ 3) prostanoids and prostacyclin receptor agonist ดังสรุปในตารางที่ 6

เป็นที่ทราบกันว่ายาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) มีประโยชน์ในการรักษาภาวะ iPAH แต่การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในการรักษาภาวะ PAH ที่สัมพันธ์กับโรคหนังแข็งนั้นยังไม่มีหลักฐานชัดเจนถึงประโยชน์และความคุ้มค่าของการให้ยาดังกล่าว[112] แต่จากการศึกษาแบบ meta-analysis ที่รวบรวมงานวิจัยจาก 9 การศึกษา (การศึกษาแบบไปข้างหน้า 2 การศึกษาและการศึกษาแบบย้อนหลัง 7 การศึกษา)[113] จำนวนผู้ป่วยที่มี PAH 1730 คน พบว่าการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ลดความเสี่ยงในการเสียชีวิต (mortality risk reduction) ลงร้อยละ 31

ตารางที่ 6 Recommendations for PAH-specific therapies according to WHO FC* (ดัดแปลงจาก Lambova S และคณะ)[95]

Treatment	WHO FC II	WHO FC III	WHO FC IV	Dosage	Comment
ERA					
Ambrisentan[96]	I-A/B	I-A/B	IIa-C	2.5-10 mg	
Bosentan[97]	I-A/B	I-A/B	IIa-C	62.5 mg bid for 4 wk before titration up to 125-250 mg bid	- Long-term experience - Bosentan is an inducer of CYP3A4 and CYP2C9 and is metabolized by CYP3A4
Macitentan[98]	I-A/B	I-A/B	IIa-C	3mg, 10 mg	- Confirmed efficacy when added to background PAH therapy (add on sequential therapy)
PDE-5 inhibitors and soluble guanylate cyclase stimulators PDE degrades cGMP, which mediates the effect of NO -a potent vasodilator and an inhibitor of platelet activation and vascular smooth muscle					
Sildenafil oral	I-A/B	I-A/B	IIa-C	20 mg tid	- Sildenafil is metabolized CYP3A4 and CYP2C9. - Significant interaction with bosentan (sildenafil levels decrease 50%; bosentan levels increase 50%, but might not require dose adjustment)
Tadalafil[99]	I-A/B	I-A/B	IIa-C	20 mg, 40 mg	
Vardenafil				Not currently approved	
Riociguat[100]	I-A/B	I-A/B	IIa-C	2.5 mg tid	- Proven efficacy as add-on combination therapy
Prostanoids and prostacyclin receptor agonist					
Epoprostenol I.V.[101,102]		I-A/B	I-A/B	Starting dose is 1-2 ng/kg per minute, gradually increased up to 25-40 ng/kg per minute	- Only PAH therapy with survival benefit clearly demonstrated in severe PAH - Therapy of choice for the most severe forms of PAH, but short half life of 6 min
Iloprost inhaled[103]		I-A/B	IIa-C	2.5 or 5.0 μg 6-9 times/d; median inhaled dose, 30 μg/d	- Longer half-life (20-25 mins) compared with epoprostenol
Iloprost I.V.		IIa-C	IIa-C	0.5-3.0 ng/kg per minute	
Treprostinil subcutaneous		I-A/B	IIa-C		- Longer half-life (4.5hours) compared with epoprostenol
Treprostinil I.V.		IIa-C	IIa-C	10-20 ng/kg per minute	
Treprostinil inhaled		I-A/B	IIa-C		
Treprostinil oral[104]				oral prostanoid	
Selixipag[105]				Not currently approved	- highly selective prostacyclin receptor agonist
Others					
Oxygen therapy					
Influenzae and pneumococcal immunization[106]					
immunosuppressive drugs	not a common treatment in SSC-PAH[107,108] However, immunosuppressive treatment has led to improvements in some cases of PAH in other connective tissue diseases (*e.g.*, SLE, MCTD)				
Anticoagulation therapy	May be harmful in SSC[109,110]				
Surgical options	atrial septostomy, single and double lung transplantation and combined heart and lung transplantation are ultimate therapeutic options in patients with end-stage disease[83,111]				

Recommendations are based on evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, and effective (class I) ; or conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure, although the weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy (class IIa).

The level of evidence include data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses (A), data derived from a single randomized clinical trial or large nonrandomized studies (B) or consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, or registries (C). CYP, cytochrome P450; ERA, endothelin receptor antagonist; I.V., intravenous; PAH, pulmonary arterial hypertension; PDE-5, phosphodiesterase type 5; WHO FC, World Health Organization functional class.

* Based on the updated treatment algorithm proposed from the Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension.[106]

(HR 0.69; 95% confidence interval, 0.57-0.82; I^2 = 28%) แต่จากการลงทะเบียนผู้ป่วยเพื่อดูผลของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่อภาวะ PAH (COMPERA registry: Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension) พบว่าแม้ว่าการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดใน ผู้ป่วย iPAH จะมีอัตราการเสียชีวิตที่ 3 ปีน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้ยา (HR 0.79; 95% CI, 0.66–0.94) แต่เมื่อพิจารณาเฉพาะ PAH ที่สัมพันธ์กับโรคหนังแข็งแล้วจะพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลับมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา (HR, 1.82; 95% CI, 0.94 to 3.54; P = 0.08)[109,110] ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้สั่งจ่ายยายาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มี PAH ปัจจุบันมีการศึกษาแบบสหสถาบันเพื่อศึกษาประโยชน์ของการใช้ apixaban (direct factor Xa inhibitor) ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มี PAH ซึ่งอยู่ในระหว่างทำการศึกษา มีชื่อการศึกษาว่า The Scleroderma-Pulmonary arterial Hypertension Intervention with ApiXaban (SPHInX), National Health and Medical Research Council-funded study คาดว่าจะเสร็จสิ้นในปี พ.ศ. 2562[114]

การรักษาอื่น ๆ เช่น การปลูกถ่ายปอด (lung transplantation) พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ได้รับการปลูกถ่ายปอดมีอัตราการรอดชีวิตสะสม (cumulative survival) ที่ 6 เดือน (ร้อยละ 69) ต่ำกว่าในกลุ่ม ผู้ป่วยโรคพังผืดแทรกปอดที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) (ร้อยละ 80) และ iPAH (ร้อยละ 79) แต่อย่างไรก็ตามอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม (ร้อยละ 64)[111]

สรุป

พยาธิสภาพที่หัวใจในโรคหนังแข็งพบได้ไม่น้อย ส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ แต่เมื่อพบพยาธิสภาพของหัวใจแล้ว ผู้ป่วยมักมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลจึงควรตระหนักและให้ความสำคัญกับพยาธิสภาพของหัวใจโดยตรวจคัดกรองทันทีเมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยน่าจะมีพยาธิสภาพของหัวใจ และพิจารณาให้การรักษาตั้งแต่เนิ่นรวมทั้งติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดเพื่อยับยั้งหรือชะลอการดำเนินโรคที่อาจมีส่วนเพิ่มอัตราการรอดชีวิตอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Kelley WN. Etiology and Pathogenesis of Scleroderma. Kelley's textbook of rheumatology [Internet]. 9th ed. St. Louis: Mosby; 2012 [cited 2015 Mar 14]. p. 1343. Available from: http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20091625429
2. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum. 2000 Nov 1;43(11):2437–44.
3. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. Rheumatology. 2009 Jun 1;48(suppl 3):iii45–8.
4. Foocharoen C, Pussadhamma B, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Asymptomatic cardiac involvement in Thai systemic sclerosis: prevalence and clinical correlations with non-cardiac manifestations (preliminary report). Rheumatol Oxf Engl. 2015 Apr 10;

5. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. Ann Rheum Dis. 2011 Jan 1;70(1):104–9.
6. Medsger Jr. TA, Masi AT. Survival with scleroderma—II: A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. J Chronic Dis. 1973 Oct;26(10):647–60.
7. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatol Oxf Engl. 2012 Jun;51(6):1017–26.
8. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, Silver RM. Systemic Sclerosis and the Heart. Rheum Dis Clin N Am. 2014 Feb 1;40:87–102.
9. KöltŐ G, Faludi R, Aradi D, Bartos B, Kumánovics G, Minier T, et al. Impact of cardiac involvement on the risk of mortality among patients with systemic sclerosis: a 5-year follow-up of a single-center cohort. Clin Rheumatol. 2014 Feb;33(2):197–205.
10. Varga J, Denton CP, Wigley FM, editors. Scleroderma: from pathogenesis to comprehensive management. 2nd ed. New York: Springer; 2012. 361-371; 373-395 p.
11. Ferri C, Emdin M, Nielsen H, Bruhlmann P. Assessment of heart involvement. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(3 Suppl 29):S24–8.
12. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. Rheumatol Oxf Engl. 2006 Oct;45 Suppl 4:iv14–7.
13. Greulich S, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Mahrholdt H. Myocardial Inflammation—Are We There Yet? Curr Cardiovasc Imaging Rep [Internet]. 2015 [cited 2015 May 10];8(3). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4330458/
14. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. Am J Med. 1969 Mar;46(3):428–40.
15. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. Circulation. 1976 Mar;53(3):483–90.
16. Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M. Heart involvement and systemic sclerosis. Lupus. 2005;14(9):702–7.
17. Alexander EL, Firestein GS, Weiss JL, Heuser RR, Leitl G, Wagner HN, et al. Reversible Cold-Induced Abnormalities in Myocardial Perfusion and Function in Systemic Sclerosis. Ann Intern Med. 1986 Nov;105(5):661–8.
18. Mizuno R, Fujimoto S, Saito Y, Nakamura S. Cardiac Raynaud's phenomenon induced by cold provocation as a predictor of long-term left ventricular dysfunction and remodelling in systemic sclerosis: 7-year follow-up study. Eur J Heart Fail. 2010 Mar;12(3):268–75.
19. Valentini G, Vitale DF, Giunta A, Maione S, Gerundo G, Arnese M, et al. Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. Ann Rheum Dis. 1996 Jul 1;55(7):455–60.
20. Armstrong GP, Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, Flett SM, Tan PLJ, et al. Left Ventricular Function in Scleroderma. Rheumatology. 1996 Oct 1;35(10):983–8.
21. Deswal A, Follansbee WP. CARDIAC INVOLVEMENT IN SCLERODERMA. Rheum Dis Clin N Am. 1996 Nov 1;22(4):841–60.
22. Aguglia G, Sgreccia A, Bernardo ML, Carmenini E, De Marle MG, Reali A, et al. Left ventricular diastolic function in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2001;28(7):1563–7.
23. Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. Ann Rheum Dis. 2012 Aug;71(8):1355–60.
24. Muangchan C, Canadian Scleroderma Research Group, Baron M, Pope J. The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review. J Rheumatol. 2013 Sep;40(9):1545–56.
25. D'Alto M, Cuomo G, Romeo E, Argiento P, Iudici M, Vettori S, et al. Tissue Doppler imaging in systemic sclerosis: a 3-year longitudinal study. Semin Arthritis Rheum. 2014 Apr;43(5):673–80.
26. Giunta A, Tirri E, Maione S, Cangianiello S, Mele A, Luca AD, et al. Right ventricular diastolic abnormalities in systemic sclerosis. Relation to left ventricular involvement and pulmonary hypertension. Ann Rheum Dis. 2000 Feb 1;59(2):94–8.

27. Bi‡an A, Chibowska M, Makaruk B, Palusi‰ski R, Weglarz J, Ostrowski S, et al. Enalapril (10 mg/day) in systemic sclerosis. One year, double blind, randomised study (ESS-1): echocardiographic substudy--three months follow-up. Adv Exp Med Biol. 1999;455:279–83.
28. Champion HC. The heart in scleroderma. Rheum Dis Clin North Am. 2008 Feb;34(1):181–90; viii.
29. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):218–21.
30. Ciurzy‰ski M, Bienias P, Lichodziejewska B, Kurnicka K, Szewczyk A, Gli‰ska-Wielochowska M, et al. Non-invasive diagnostic and functional evaluation of cardiac involvement in patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2008 Aug;27(8):991–7.
31. Ciurzy‰ski M, Bienias P, Irzyk K, Kostrubiec M, Bartoszewicz Z, Siwicka M, et al. Serum endothelin-1 and NT-proBNP, but not ADMA, endoglin and TIMP-1 levels, reflect impaired right ventricular function in patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2014 Jan;33(1):83–9.
32. Clemson BS, Miller WR, Luck JC, Feriss JA. Acute myocarditis in fulminant systemic sclerosis. Chest. 1992 Mar;101(3):872–4.
33. Pieroni M, De Santis M, Zizzo G, Bosello S, Smaldone C, Campioni M, et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. Semin Arthritis Rheum. 2014 Feb;43(4):526–35.
34. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013 Sep;34(33):2636.
35. West SG, Killian PJ, Lawless OJ. Association of myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1981 May;24(5):662–8.
36. Carette S, Turcotte J, Mathon G. Severe myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis. J Rheumatol. 1985 Oct;12(5):997–9.
37. Kerr LD, Spiera H. Myocarditis as a complication in scleroderma patients with myositis. Clin Cardiol. 1993 Dec;16(12):895–9.
38. Pingitore A, Guiducci S, Conforti ML, De Marchi D, Gargani L, Moggi-Pignone A, et al. Early detection of myocardial and pulmonary oedema with MRI in an asymptomatic systemic sclerosis patient: successful recovery with pulse steroid. Rheumatol Oxf Engl. 2013 Oct;52(10):1920–1.
39. Vasta B, Flower V, Bucciarelli-Ducci C, Brown S, Korendowych E, McHugh NJ, et al. Abnormal cardiac enzymes in systemic sclerosis: a report of four patients and review of the literature. Clin Rheumatol. 2014 Mar;33(3):435–8.
40. Hachulla A-L, Launay D, Gaxotte V, de Groote P, Lamblin N, Devos P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. Ann Rheum Dis. 2009 Dec;68(12):1878–84.
41. Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. Arthritis Rheum. 2008 Jun;58(6):1803–9.
42. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. Arch Cardiovasc Dis. 2010 Jan;103(1):46–52.
43. Allanore Y, Meune C, Kahan A. Outcome measures for heart involvement in systemic sclerosis. Rheumatol Oxf Engl. 2008 Oct;47 Suppl 5:v51–3.
44. Handa R, Gupta K, Malhotra A, Jain P, Kamath PK, Aggarwal P, et al. Cardiac involvement in limited systemic sclerosis: non-invasive assessment in asymptomatic patients. Clin Rheumatol. 1999;18(2):136–9.
45. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA, Steen VD, Uretsky BF, Owens GR, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. N Engl J Med. 1984 Jan 19;310(3):142–8.
46. Gowda RM, Khan IA, Sacchi TJ, Vasavada BC. Scleroderma pericardial disease presented with a large pericardial effusion--a case report. Angiology. 2001 Jan;52(1):59–62.
47. Kitchongcharoenying P, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Pericardial fluid profiles of pericardial effusion in systemic sclerosis patients. Asian Pac J Allergy Immunol Launched Allergy Immunol Soc Thail. 2013 Dec;31(4):314–9.
48. Ciszewski A, Kochanowski J. [Electrocardiographic and echocardiographic evaluation of cardiac changes in systemic scleroderma]. Pol Arch Med Wewn‚trznej. 1989 Feb;81(2):70–9.

49. Gottdiener JS, Moutsopoulos HM, Decker JL. Echocardiographic identification of cardiac abnormality in scleroderma and related disorders. Am J Med. 1979 Mar;66(3):391–8.
50. Thompson AE, Pope JE. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. Br J Rheumatol. 1998 Dec;37(12):1320–3.
51. Morelli S, Sgreccia A, De Marzio P, Perrone C, Ferrante L, Gurgo AM, et al. Noninvasive assessment of myocardial involvement in patients with systemic sclerosis: role of signal averaged electrocardiography. J Rheumatol. 1997 Dec;24(12):2358–63.
52. Morelli S, Piccirillo G, Fimognari F, Sgreccia A, Ferrante L, Morabito G, et al. Twenty-four hour heart period variability in systemic sclerosis. J Rheumatol. 1996 Apr;23(4):643–5.
53. Langley RL, Treadwell EL. Cardiac tamponade and pericardial disorders in connective tissue diseases: case report and literature review. J Natl Med Assoc. 1994 Feb;86(2):149–53.
54. Subramanian SR, Akram R, Velayati A, Chadow H. New development of cardiac tamponade on underlying effusive-constrictive pericarditis: an uncommon initial presentation of scleroderma. BMJ Case Rep. 2013;2013.
55. Vistarini N, Chen C, Mazine A, Bouchard D, Hebert Y, Carrier M, et al. Pericardiectomy for Constrictive Pericarditis: 20 Years of Experience at the Montreal Heart Institute. Ann Thorac Surg [Internet]. [cited 2015 May 24]; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497515002623
56. Nordin A, Björnådal L, Larsson A, Svenungsson E, Jensen-Urstad K. Electrocardiography in 110 patients with systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with population-based controls. Scand J Rheumatol. 2014;43(3):221–5.
57. Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS, Medsger TA, Lavine SJ, Owens GR, et al. The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. Am J Med. 1985 Aug;79(2):183–92.
58. Lubitz SA, Goldbarg SH, Mehta D. Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemachromatosis. Prog Cardiovasc Dis. 2008 Aug;51(1):58–73.
59. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis. Clinical and pathologic features of 35 patients. Am J Med. 1976 Sep;61(3):361–6.
60. Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2011 Jul;63(7):2078–90.
61. Roberts NK, Cabeen WR, Moss J, Clements PJ, Furst DE. The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis. Ann Intern Med. 1981 Jan;94(1):38–40.
62. Massie C, Hudson M, Tatibouet S, Steele R, Huynh T, Fritzler MJ, et al. Absence of an association between anti-Ro antibodies and prolonged QTc interval in systemic sclerosis: a multicenter study of 689 patients. Semin Arthritis Rheum. 2014 Dec;44(3):338–44.
63. Rosato E, Gigante A, Liberatori M, Gasperini ML, Sardo L, Amoroso A, et al. QTc interval prolongation in systemic sclerosis: Correlations with clinical variables. Int J Cardiol. 2015 Mar 1;182:20–2.
64. Clements PJ, Furst DE, Cabeen W, Tashkin D, Paulus HE, Roberts N. The relationship arrhythmias and conduction disturbances to other manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic sclerosis (PSS). Am J Med. 1981 Jul;71(1):38–46.
65. Wigley FM, Lima JAC, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). Arthritis Rheum. 2005 Jul;52(7):2125–32.
66. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. Ann Rheum Dis. 2003 Nov;62(11):1088–93.
67. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. Arthritis Rheum. 2005 Dec;52(12):3792–800.
68. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. Arthritis Rheum. 2009 Jun;60(6):1831–9.
69. Yaqub A, Chung L. Epidemiology and risk factors for pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Curr Rheumatol Rep. 2013 Jan;15(1):302.
70. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. Chest. 2003 Feb;123(2):344–50.

71. Foocharoen C, Nanagara R, Kiatchoosakun S, Suwannaroj S, Mahakkanukrauh A. Prognostic factors of mortality and 2-year survival analysis of systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension in Thailand. Int J Rheum Dis. 2011 Aug 1;14(3):282–9.
72. Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM, et al. Unique Predictors of Mortality in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Sclerosis in the REVEAL Registry. Chest. 2014 Dec;146(6):1494–504.
73. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):13S – 24S.
74. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. Atherosclerosis. 2012 Oct;224(2):309–17.
75. Murdaca G, Spanò F, Cagnati P, Puppo F. Free radicals and endothelial dysfunction: potential positive effects of TNF-α inhibitors. Redox Rep Commun Free Radic Res. 2013;18(3):95–9.
76. Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. Am J Med. 2003 Dec 8;115 Suppl 8A:99S – 106S.
77. Braun-Moscovici Y, Nahir AM, Balbir-Gurman A. Endothelin and pulmonary arterial hypertension. Semin Arthritis Rheum. 2004 Aug;34(1):442–53.
78. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 1995 May;151(5):1628–31.
79. Wang Q, Zuo X, Wang Y, Xie W, Wang H, Zhang M. Monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension is attenuated by TNF-α antagonists via the suppression of TNF-α expression and NF-κB pathway in rats. Vascul Pharmacol. 2013 Jan;58(1-2):71–7.
80. Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. The role of Th17 lymphocytes in the autoimmune and chronic inflammatory diseases. Intern Emerg Med. 2011 Dec;6(6):487–95.
81. George PM, Oliver E, Dorfmuller P, Dubois OD, Reed DM, Kirkby NS, et al. Evidence for the involvement of type I interferon in pulmonary arterial hypertension. Circ Res. 2014 Feb 14;114(4):677–88.
82. Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J, Celermajer D. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. Intern Med J. 2007 Jul;37(7):485–94.
83. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol. 2009 Apr 28;53(17):1573–619.
84. Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC, Shinnar M, Shindler DM, Wilson JE, et al. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. J Rheumatol. 2008 Mar;35(3):458–65.
85. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009 Oct;30(20):2493–537.
86. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42–50.
87. Avouac J, Huscher D, Furst DE, Opitz CF, Distler O, Allanore Y, et al. Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):191–7.
88. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis. 2014 Jul;73(7):1340–9.
89. Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Pussadhamma B, Netwijitpan S, Suwannaroj S, Nanagara R. Incidence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and no pulmonary symptoms: is annual echocardiographic screening necessary? J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis. 2014 Aug;20(5):268–74.

90. Zompatori M, Leone MB, Giannotta M, Galiè N, Palazzini M, Reggiani MLB, et al. Pulmonary hypertension and systemic sclerosis: the role of high-resolution computed tomography. Radiol Med (Torino). 2013 Dec;118(8):1360–72.
91. McCall RK, Ravenel JG, Nietert PJ, Granath A, Silver RM. Relationship of main pulmonary artery diameter to pulmonary arterial pressure in scleroderma patients with and without interstitial fibrosis. J Comput Assist Tomogr. 2014 Apr;38(2):163–8.
92. Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, Boyce D, Lechtzin N, Le Pavec J, et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2010 Jan;35(1):95–104.
93. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. [Treatment goals of pulmonary hypertension]. Türk Kardiyol Derneği Arş Türk Kardiyol Derneğinin Yayın Organıdır. 2014 Oct;42 Suppl 1:95–105.
94. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, van der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. Rheumatol Oxf Engl. 2014 Feb;53(2):285–92.
95. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. World J Cardiol. 2014 Sep 26;6(9):993–1005.
96. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation. 2008 Jun 10;117(23):3010–9.
97. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. The Lancet. 2008 Jun 27;371(9630):2093–100.
98. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):809–18.
99. Oudiz RJ, Brundage BH, Galiè N, Ghofrani HA, Simonneau G, Botros FT, et al. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. J Am Coll Cardiol. 2012 Aug 21;60(8):768–74.
100. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J. 2015 May;45(5):1303–13.
101. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. Ann Intern Med. 1990 Apr 1;112(7):485–91.
102. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1996 Feb 1;334(5):296–301.
103. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002 Aug 1;347(5):322–9.
104. Jing Z-C, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. Circulation. 2013 Feb 5;127(5):624–33.
105. Skoro-Sajer N, Lang IM. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Expert Opin Pharmacother. 2014 Feb;15(3):429–36.
106. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2013 Dec 24 [cited 2015 May 14];62(25_S). Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.031
107. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. Chest. 2006 Jul;130(1):182–9.
108. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. Arthritis Rheum. 2008 Feb;58(2):521–31.
109. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). Circulation. 2014 Jan 7;129(1):57–65.

110. Said K. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: Contemporary data from COMPERA registry. Glob Cardiol Sci Pract. 2014 Jun 18;2014(2):48–52.
111. Schachna L, Medsger TA, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. Arthritis Rheum. 2006 Dec;54(12):3954–61.
112. Nikpour M, Stevens W, Proudman SM, Buchbinder R, Prior D, Zochling J, et al. Should patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension be anticoagulated? Intern Med J. 2013 May;43(5):599–603.
113. Caldeira D, Loureiro MJ, Costa J, Pinto FJ, Ferreira JJ. Oral Anticoagulation for Pulmonary Arterial Hypertension: Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2014 Aug;30(8):879–87.
114. Thakkar V, Nikpour M, Stevens WM, Proudman SM. Prospects for improving outcomes in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension. Intern Med J. 2015 Mar 1;45(3):248–54.

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2559 - 2561

แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	นายกสมาคมฯ
นายแพทย์วรวิทย์ เลาห์เรณู	นายกรับเลือก
แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร	อุปนายกบริหาร
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	อุปนายกฝ่ายวิชาการ
นายแพทย์วรวิทย์ เลาห์เรณู	อุปนายกฝ่ายฝึกอบรมและสอบฯ
แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ	อุปนายกฝ่ายวิจัย
นายแพทย์ศิรภพ สุวรรณโรจน์	เลขาธิการ
นายแพทย์พุทธิรัต ลิ่วเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์วิรัตน์ ภิญโญพรพานิช	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงพันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล	กรรมการกลาง
นายแพทย์พรชัย เดชานุวงษ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูรย์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงโสมรัชช์ วิไลยุค	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงภัทริยา มาลัยศรี	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา วาระปี พ.ศ. 2559 – 2561

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธิ์
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์
นายแพทย์อุดม วิศิษฏสุนทร
พลโทศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรฑิตา ชัยอำนวย
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ฐิตเวทย์ ตุมราศวิน
ศาสตราจารย์คลินิกนายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานุวงศ์
รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์
พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวธนบดี
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	ประธาน
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวธนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	อนุกรรมการ
นายแพทย์ชยวี เมืองจันทร์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพิณทิพย์ งามจรรยาภรณ์	อนุกรรมการ

คณะอนุกรรมการฝ่ายฝึกอบรมและสอบ อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม

นายแพทย์วรวิทย์ เลาห์เรณู	ประธาน
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวธนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฎชน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงเอมวลี อารมย์ดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงประภาพร พิสิษฐ์กุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ
นายแพทย์พรชัย เดชานุวงษ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงสิริพร มานวธงชัย	อนุกรรมการ
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงปริฉัตร เอื้ออารีวงศา	อนุกรรมการ
นายแพทย์ภาสกร แสงสว่างโชติ	อนุกรรมการ
นายแพทย์ศิรภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการและเลขานุการ
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	อนุกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ
นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธิ์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงพรฑิตา ชัยอำนวย	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานุวงศ์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์	ที่ปรึกษา

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิจัย

แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ	ประธาน
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฎชน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอรรจนี มหรรฆานุเคราะห์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงสิริพร มานวธงชัย	อนุกรรมการ
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	อนุกรรมการ
นายแพทย์วีระพงศ์ ผู้มีธรรม	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงปารวี ชีวะอิสระกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกิตติวรรณ สุเมธกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงดวงกมล เอี่ยวเรืองสุรัติ	อนุกรรมการ