

บทที่ 5

โรคที่เกี่ยวข้องกับการเกิด ANCA

ANCA เป็นแอนติบอดีที่เฉพาะต่อส่วนประกอบภายในของนิวโทรฟิล และโมโนไซต์ พบในกระแสเลือดในคนไข้ในหลายโรคของกลุ่มโรคหลอดเลือดอักเสบ ที่มีลักษณะทางคลินิก ขนาดของหลอดเลือดที่อักเสบ และอวัยวะที่เกิดความผิดปกติแตกต่างกันออกไปในปัจจุบันมีการตรวจพบ ANCA ในหลายโรคของกลุ่มโรคหลอดเลือดอักเสบนี้เช่น Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa, Churg-Strauss syndrome และ idiopathic crescentic glomerulonephritis เป็นต้น และยังมีงานวิจัยประเภทนี้ออกมาอีกเรื่อย ๆ แสดงว่าโรคเหล่านี้มีความสัมพันธ์ซึ่งกันและกัน และมีพยาธิกำเนิดที่คล้ายคลึงกัน จากการประชุม International Workshop on ANCA ได้มีการจัดแบ่งกลุ่มโรคที่ความเกี่ยวข้องกับการเกิด ANCA ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 การจัดกลุ่มโรคหลอดเลือดอักเสบที่ตรวจพบ ANCA (ANCA-associated vasculitis, AAV)

Wegener's syndrome (WS)

 Wegener's granulomatosis (WG)

 limited Wegener's granulomatosis (LWG)

 Wegener's vasculitis (WV)

Small vessel vasculitis (SVV)

 Microscopic polyarteritis nodosa (MPAN)

 Leukocytoclastic angiitis (LCA)

Necrotizing and crescentic glomerulonephritis (NCGN)

Churg-Strauss syndrome (CSS)

Classic polyarteritis nodosa (CPAN)

Note Each diagnosis is preceded by a prefix indicating the ANCA status (eg, ANCA-positive, ANCA-negative, P-ANCA-positive, C-ANCA-positive, PR3-ANCA-positive, MPO-ANCA-positive, etc)

จาก Working version of a Classification System for ANCA-Associated Vasculitides being considered by the Ad Hoc nomenclature Committee of The Third International Workshop on ANCA

โดยจะขอยกตัวอย่างบางโรคที่มีการตรวจพบ ANCA ดังนี้

Wegener's granulomatosis (WG)

ได้มีรายงานครั้งแรกโดย Klinger (Klinger, 1931) และ Wegener (Wegener, 1936) และได้ตั้งชื่อโรคนี้โดย Churg และคณะ ปี 1954 ประกอบด้วยเหตุการณ์ต่าง ๆ ต่อไปนี้

1. เกิด necrotizing systemic vasculitis
2. เกิด necrotizing granulomatous inflammation ของระบบหายใจส่วนบน และหรือ ส่วนล่าง

3. พบ necrotizing crescentic glomerulonephritis

ถ้าตรวจไม่พบว่ามีคามผิดปกติที่ไต เราจะจัดคนไข้ไว้ในกลุ่ม limited form การวินิจฉัยโรคนี้เมื่อก่อนทำได้ยาก ขึ้นอยู่กับการตัดชิ้นเนื้อของ อวัยวะที่เกิดความผิดปกติเท่านั้น ซึ่งในบางครั้งคนไข้มีอาการทางคลินิกไม่ชัดเจน แยกได้ยากกับการติดเชื้อจุลชีพ หรือมีข้อห้ามในการตรวจชิ้นเนื้อ ทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยได้ การตรวจพบ ANCA จึงช่วยทั้งในด้านการวินิจฉัย การเฝ้าติดตาม การรักษา และใช้พยากรณ์โรคได้เป็นอย่างดี

เมื่อนำน้ำเหลืองของคนไข้มาตรวจหา ANCA จะพบว่าเป็นชนิด C-ANCA เป็นส่วนใหญ่ พบ P-ANCA ได้เพียง 2 % ของคนไข้เท่านั้น

Polyarteritis nodosa (PAN)

โรคนี้ยังสามารถแยกออกเป็นกลุ่มย่อยดังในตารางที่ 4 คือ Classic polyarteritis nodosa , Allergic angiitis and granulomatous (Churg-Strauss disease) และ overlap syndrome ซึ่งในโรคหลังนี้มีลักษณะทางคลินิกคาบเกี่ยวกันระหว่างโรคทั้งสองข้างต้น

สาเหตุของการเกิดโรค PAN นี้อาจเป็น

1. ไม่ทราบสาเหตุ

2. การติดเชื้อไวรัส เช่น โรคตับอักเสบ B (Sergent และคณะ, 1976), HIV (Berg และคณะ, 1986)

3. การใช้ยาผิด เช่น การฉีด amphetamine เข้าเส้น (Citron และคณะ, 1970)

4. Serous otitis media (Sergen และ Christain, 1974)

5. โรคเนื้อเยื่อสัมพันธ์รวมทั้ง Rheumatoid arthritis (Ball, 1954)

6. Hairy cell leukemia (Elkon, 1979)

7. Hyposensitization therapy (Phanuphak, 1980)
อายุที่เป็นส่วนใหญ่จะอยู่ในช่วงวัยกลางคน เป็นชายมากกว่าหญิง มักมาด้วยอาการปวดเมื่อย อ่อนแรง มีไข้ น้ำหนักลด อาการของโรคนี้จะเป็นจากความผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ คือ

1. ไต พบความผิดปกติของไตประมาณ 70 % จะตรวจพบโปรตีนและเซลล์ต่าง ๆ ในปัสสาวะ มีความดันโลหิตสูง (Cohen และคณะ, 1980) เมื่อตรวจพยาธิสภาพของไตจะเห็นเป็น crescentic formation ของ necrotizing glomerulonephritis ถ้าคนไข้มีอาการและพบพยาธิสภาพเฉพาะบริเวณที่ไต พบมีการอักเสบของหลอดเลือดที่ arteriole เราเรียกว่า microscopic polyarteritis (Davson, 1948)

2. ระบบประสาทส่วนปลาย จะเกิดได้ 60 % ของคนไข้พบเป็น peripheral neuropathy (Frohnert และ Sheps, 1967) อาจเกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางได้ (Fork และ Seihert, 1965)

3. ระบบทางเดินอาหาร มักมาด้วยอาการปวดท้อง อาจพบเลือดออกในกระเพาะอาหาร ลำไส้ อาจทะลุได้

4. หัวใจ อาจเกิดการอักเสบของหลอดเลือด coronary กล้ามเนื้อหัวใจตาย หัวใจล้มเหลว

5. ระบบการหายใจ พบว่าไม่เกิดความผิดปกติเหมือนในโรคหลอดเลือดอักเสบอื่น ๆ

6. ผิวหนัง พบผื่นผิวหนังได้ 50 % ของคนไข้ เป็นลักษณะ

cutaneous หรือ subcutaneous nodules ตามแขนขา เกิดขึ้นมาพร้อมกันแล้วค่อย ๆ จางหายไป ถ้าคนไข้มาด้วยอาการที่ผิวหนังโดยไม่มี ความผิดปกติในอวัยวะภายในเราเรียกว่า cutaneous PAN (Borrie, 1972)

คนไข้ PAN นี้เมื่อนำมาตรวจหา ANCA จะพบได้ทั้ง C-ANCA และ P-ANCA

Allergic Angiitis and Granulomatosis (Churg-Strauss Syndrome, CSS)

เป็นโรคที่จัดอยู่ในกลุ่ม PAN แต่สามารถพบ granulomatous lesion ในพยาธิสภาพ อาการประกอบไปด้วยลักษณะดังต่อไปนี้

1. มีประวัติการเป็นหอบหืด หรือภูมิแพ้
2. x-rays พบ pulmonary infiltrate
3. พบ eosinophils มากขึ้นทั้งในกระแสเลือดและในพยาธิสภาพ
4. พบการอักเสบของหลอดเลือดเป็นแบบ granulomatous vasculitis

5. พบมีการอักเสบของไตน้อยมาก

6. พบผื่นที่ผิวหนัง

อาการอื่น ๆ ที่อาจพบได้ก็คือ

1. mononeuritis multiplex พบมากกว่า 60% ของคนไข้ (Leavit และ Fauci, 1986)

2. เกิด granuloma ในระบบทางเดินอาหารรวมทั้งเกิดผลที่เยื่ออ่อน pseudopolyp และลำไส้ทะลุได้ (Chumbly, 1977)

3. เกิด granuloma ที่หัวใจ เกิด pericarditis (Sokolov, 1962) การอักเสบของหลอดเลือด coronary (Lanham และคณะ, 1984) ความดันโลหิตสูง ความผิดปกติที่หัวใจนี้ทำให้เป็นสาเหตุของการตายได้ถึง 48 % ของคนไข้

เมื่อนำมาตรวจหา ANCA พบว่ามีลักษณะเช่นเดียวกับ PAN

Pauci-immune Necrotizing and Crescentic glomerulonephritis

เป็นการอักเสบของหลอดเลือดไต โดยไม่ทราบสาเหตุ และไม่พบว่าการอักเสบของหลอดเลือดในบริเวณอื่น ๆ (Godman และ Churg, 1954) (Falk และ Jennette, 1988) (Jennette และคณะ, 1989) (Weiss และ Crissman, 1985) จะพบมีความผิดปกติของไต อาจมาด้วยการอักเสบอย่างรุนแรงจนมีการเสื่อมการทำงานของไตได้ เมื่อทำการตรวจพยาธิสภาพพบว่า เกิดการอักเสบเป็นลักษณะ crescentic formation แยกไม่ได้จากการอักเสบของไตจากโรค WG และ PAN อาจพบ granulomatous lesion รอบ ๆ glomeruli ได้ เมื่อตรวจพยาธิสภาพด้วย Immunofluorescent และ Electron microscope ไม่พบว่ามี immune complex เกาะอยู่ โรคนี้จัดอยู่เป็นหนึ่งในสามโรคของ Crescentic glomerulonephritis ที่แบ่งออกตามพยาธิกำเนิดคือ

1. Pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis ซึ่งเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด เชื่อว่ามีความสัมพันธ์กับ P-ANCA

2. Immune complex mediated glomerulonephritis ตัวอย่างเช่น lupus GN, poststrep GN, cryoglobulinemic GN, other immune complex GN สาเหตุของโรคเกิดจากการที่มี immune complex ไปเกาะอยู่

3. Antiglomerular basementmembrane (GBM) antibody-mediated glomerulonephritis ตัวอย่างเช่น Goodpasture's Syndrome และ antiGBM GN สาเหตุของโรคเกิดจากการที่มีแอนติบอดีต่อ basement membrane ของ glomeruli

Pulmonary -Renal Syndrome

เป็นโรคที่มีอักเสบของหลอดเลือดไต และ ปอด ที่ไตจะพบการอักเสบเป็นแบบ glomerulonephritis ส่วนที่ปอดจะมีอาการของ

massive pulmonary hemorrhage เมื่อตรวจพยาธิสภาพจะพบเป็นแบบ necrotizing alveolar capillaritis ในโรคนี้สามารถตรวจพบทั้ง C-ANCA และ P-ANCA

Hypersensitivity vasculitis

รายละเอียดของโรคนี้ได้กล่าวไปแล้วในบทที่ 3 การตรวจพบว่าเป็น ANCA ชนิดใดนั้นยังไม่มีข้อมูลที่แน่นอน

โรคต่าง ๆ ที่ได้กล่าวมาแล้วนั้นเป็นโรคที่มีข้อมูลความสัมพันธ์กับ ANCA ที่แน่นอน ยังมีโรคกลุ่มหลอดเลือดอักเสบอีกมากมายที่กำลังมีการวิจัยหาความสัมพันธ์ระหว่างโรคหลอดเลือดอักเสบต่าง ๆ เหล่านี้กับการตรวจพบ ANCA อย่างเช่น Henoch-Schoenlein Syndrome, Primary sclerosing cholangitis, Ulcerative colitis, Primary CNS vasculitis, Polymyalgia rheumatica, Behcet's disease, Felty's syndrome, Psoriasis arthritis, Rheumatoid arthritis, SLE, Dermatomyositis และอื่น ๆ อีกมากมาย

การเฝ้าติดตามและการรักษาของคนไข้ที่ตรวจพบ ANCA

พบว่า ANCA เป็นเครื่องมือที่ดีเชื่อถือได้ในการเฝ้าติดตามโรค ANCA จะมีระดับต่ำลงเมื่อโรคเข้าสู่ระยะสงบ หรือเมื่อได้ยา immunosuppressive อย่างเพียงพอ และพบว่าระดับของ ANCA จะสูงขึ้นก่อนที่พบว่าโรคกลับมารุนแรงขึ้นใหม่ การตรวจพบ ANCA ในโรค glomerulonephritis สามารถใช้เป็นตัวตัดสินใจในการให้ยา immunosuppressive อย่างเพียงพอ สามารถป้องกันการเกิดการเสื่อมการทำงานของไตได้ ถ้าคนไข้ที่เคยตรวจพบ ANCA มีการติดเชื้ออื่น ๆ หรือป่วยด้วยโรคอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดอักเสบพบว่าระดับของ

ANCA จะไม่มีการเปลี่ยนแปลง (Jennette และ Falk, 1990) (Nolle และคณะ , 1989)

ความไว ความจำเพาะ และ predictive value ของ ANCA

ได้มีผู้วิจัยมากมายทั้งทางด้านคลินิกและทางห้องปฏิบัติการ หาความไวและความจำเพาะของการตรวจหา ANCA ในกลุ่มโรคหลอดเลือดอักเสบ ดังได้รวบรวมมาไว้ในตารางที่ 7 ส่วนใหญ่พบว่า ANCA มีความไวและความจำเพาะสูงในโรค WG , PAN , CSS , ICGN และกำลังทำการวิจัยในโรคหลอดเลือดอักเสบอื่น ๆ เพิ่มเติม โดยจะขอล่าวในบางโรคที่มีการศึกษามาก

Wegener's granulomatosis

การตรวจหา ANCA ในโรคนี้ปัจจุบันถือว่าเป็นสิ่งสำคัญยิ่งในการวินิจฉัย การเฝ้าติดตามและดูแลการรักษา การตรวจหา C-ANCA สามารถนำมาทดแทนข้อกำหนดในการวินิจฉัยโรค แทนการตรวจหาพยาธิสภาพที่เป็น granulomatous vasculitis ในระบบทางเดินหายใจ ซึ่งมักเป็นส่วนที่ยากลำบากในการวินิจฉัย การตรวจหา ANCA สามารถตรวจพบได้มากกว่า 90 % ของคนไข้ WG ในระยะเฉียบพลันที่ไม่ได้รับการรักษา ส่วนในคนไข้ที่เป็น limited form จะตรวจพบได้น้อยกว่าเพียง 60-70 % (Nolle และคณะ, 1989) ในระยะเฉียบพลัน พบได้ 30-35 % ในระยะสงบ

Polyarteritis nodosa

สามารถตรวจพบได้ทั้ง C-ANCA และ P-ANCA แต่ความไวของการตรวจในโรคนี้ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน เนื่องจาก PAN สามารถมีพยาธิกำเนิดได้หลายสาเหตุที่ไม่ได้เกิดจาก ANCA โดยตรงอย่างเช่นในรายที่มีการตรวจพบ immune complex อยู่ในพยาธิสภาพ ถ้าไม่พบพยาธิสภาพดัง

กล่าวแล้วสามารถตรวจพบ ANCA ได้ประมาณ 80 % ของคนไข้ (Jennette และ Falk, 1990)

ส่วนใน microscopic PAN ซึ่งเกิดจากการอักเสบของหลอดเลือดที่ไตเท่านั้น และเกิดในหลอดเลือดที่มีขนาดเล็กกว่าที่ตรวจพบใน PAN โดยทั่วไปเชื่อว่าสามารถตรวจพบ ANCA ได้มากกว่า และมีความไวสูงกว่าใน PAN โดยจะพบ P-ANCA มากกว่า C-ANCA (Feehally และคณะ, 1987) (Wathen และ Harrison, 1987)

Churg-Strauss Syndrome

เป็นโรคที่พบได้น้อย และมีรายงานออกมายังไม่มากนัก คาดว่าสามารถตรวจพบ ANCA ได้ประมาณ 50 % เป็นแบบ P-ANCA (Venning และคณะ, 1987) (Wathen และ Harrison, 1987) (Jennette และ Falk, 1987)

Hypersensitivity vasculitis

ยังไม่มีตัวเลขทางการวิจัยออกมา เนื่องจากกลุ่มนี้มีพยาธิกำเนิดอยู่มากมาย ตามสาเหตุที่เกิดโรค โดยเชื่อว่าพยาธิกำเนิดส่วนใหญ่น่าจะเกิดจาก ANCA

Idiopathic crescentic glomerulonephritis

ถ้าไม่นับในส่วนที่พยาธิกำเนิดเกิดจาก immune complex และการมีแอนติบอดีต่อ glomerular basement membrane แล้ว สามารถตรวจพบ ANCA ได้ถึง 90 % ขึ้นไป (Jennette และ Falk, 1990) (Jennette และ Wiikman, 1989) (Naasberger และคณะ, 1989)

Kawasaki's disease

มีรายงานเพียง 1 รายงานว่าเป็นแบบ P-ANCA (Savage และคณะ ,1989)

จากการศึกษาน้ำนำเหลืองของคนไข้ 200 รายที่มาตรวจหา ANCA มาคำนวณหา positive และ negative predictive values พบว่าถ้าคนไข้ตรวจพบ ANCA ไม่ว่าจะเป็ C-ANCA หรือ P-ANCA ในอนาคต 96 % ของคนไข้เหล่านี้จะเกิด โรคหลอดเลือดอักเสบในระบบใดระบบหนึ่ง ถ้าตรวจไม่พบแล้วพบว่า 93 % จะไม่เกิดโรคต่าง ๆ เหล่านี้ แสดงให้เห็นว่า การตรวจหา ANCA น่าจะมีประโยชน์อย่างมากในอนาคต (Jennette และ Falk,1990)

เมื่อให้ง่ายแก่ความเข้าใจจึงขอรวบรวมรายงานที่มีผู้วิจัยได้ตรวจพบ ANCA ในโรคต่าง ๆ และได้สรุปถึงความไวและความจำเพาะไว้ในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดง sensitivity และ specificity ของ ANCA

| Reference | % sens | % spec | Type of ANCA | Disease gr(s) studied |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------------|------------------------------|
| van der Woude et al, 1985 | 92 | 100 | C | Active WG |
| | 13 | | | Inactive WG |
| Ludemann et al, 1987 | 56 | 100 | C | WG, all stages |
| Nassberger et al, 1989 | 72 | NS | C and P | WG, PAN, ICGN, HSP |
| Savage et al, 1987 | 96 | 96 | C | Active WG, MPA |
| Venning et al, 1987 | 100 | 88 | C | Active WG |
| | 80 | 88 | C | Active MPA |
| Specks et al, 1989 | 84 | NS | C | Active, generalize WG |
| Harrison et al, 1989 | 78 | 86 | C | WG, all stages |
| Goeken et al, 1990 | 83 | 90 | C and P | WG, MPA all stages |
| Nolle et al, 1989 | 96 | 99 | C | Active, generalize |
| | 65 | | | Active, limited |
| | 35 | | | Inactive WG |
| Cohen Tervaert et al, 1989 | 93 | 97 | C | Active WG |
| Cohen Tervaert et al, 1990 | 92 | 99 | C and P | WG, polyarteritis or ICGN |

NS = not state

HSP = Henoch-schoenlein purpura

ICGN = Idiopathic crescentic glomerulonephritis

MPA = microscopic polyarteritis