



บทที่ 3

กลไกพยาธิสรีรวิทยาของกลุ่มอาการเนโฟรติก

กลุ่มอาการเนโฟรติกเป็นกลุ่มอาการที่พบได้ค่อนข้างบ่อย ประกอบด้วยภาวะโปรตีนในปัสสาวะสูง, ระดับโปรตีนในเลือดต่ำ, ไขมันในเลือดสูง และอาการบวม (Cameron, 1992a) มีการจำแนกตามพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัสในไตออกไปได้หลายชนิด บางครั้งจึงใช้คำแทนกลุ่มอาการเนโฟรติกนี้ว่า โกลเมอรูโลเนโฟริติส (glomerulonephritis) อันหมายถึง โรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบของโกลเมอรูลัส ตัวอย่างเช่น minimal change, focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS)

กลไกพยาธิสรีรวิทยาของกลุ่มอาการเนโฟรติกเป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (Eddy และ Michael, 1989) โดยมีข้อสนับสนุนหลายประการ เช่น เมื่อจากศึกษาจากชั้นเนื้อไตด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบการย้อมติดของภูมิคุ้มกันในโกลบูลิน, คอมพลีเมนต์ และพบ electron dense deposits ซึ่งเข้าได้กับการมีภูมิคุ้มกันคอมเพล็กซ์ไปสะสมอยู่, อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยซึ่งเข้าได้กับโรคทางระบบภูมิคุ้มกันรวมทั้งการตอบสนองต่อการใช้ยากดภูมิคุ้มมาใช้รักษา แต่หลักฐานดังกล่าวเป็นเพียงหลักฐานโดยอ้อมเท่านั้น ต่อมาการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยใช้สารต่างๆ ทำให้สัตว์ทดลองเกิดรอยโรคคล้ายกับในมนุษย์ พบหลักฐานสนับสนุนว่า กลไกเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันเช่นกัน จึงเป็นข้อสนับสนุนกลไกพยาธิสรีรวิทยาทางภูมิคุ้มกันมากขึ้น และจากการศึกษาต่อมาพบว่า พันธุกรรม ก็มีผลสำคัญเช่นกัน (Couser, 1993)

เราอาจแบ่งกลไกทางภูมิคุ้มกันในการเกิดโรคเนโฟรติกออกได้เป็น

- (1) Humoral Mechanism
- (2) Cellular Mechanism

1. Humoral Mechanism

(ก) แอนติบอดี

แอนติบอดีที่ทำให้เกิดการทำลายไตเป็นได้ตั้งแต่ autoantibody, polyclonal antibody ที่สร้างขึ้นจำเพาะต่อแอนติเจนแปลกปลอม หรือเป็น monoclonal antibody ที่ได้จากภายนอก ร่างกายเข้าไป แอนติเจนของไต ได้แก่ ส่วน GBM, เซลล์มีแซงเกียล (Makker, 1993), goodpasture antigen, ลามินิน, เฮพาแรนซัลเฟต หรือเซลล์เอพิทีเลียล เป็นต้น ลักษณะของแอนติบอดีอาจจับกับแอนติเจนบนไตโดยตรง กลายเป็นภูมิคุ้มกันคอมเพล็กซ์, จับกับแอนติเจนอื่นในกระแสเลือด กลายเป็นภูมิคุ้มกันคอมเพล็กซ์ก่อนแล้วค่อยมาสะสมในไต หรือจับกับแอนติเจนแปลกปลอมแต่มาติดอยู่บริเวณไตก็ได้ หลักฐานในปัจจุบันเชื่อว่า แอนติเจนเป็นส่วนของเนื้อไตเอง และร่างกายสร้างแอนติบอดีขึ้นมาต่อต้านเนื้อเยื่อไตของตนเอง

โรคไตที่เกิดจากการสร้างแอนติบอดีนี้ ตัวอย่างเช่น FSGS, anti-GBM disease ซึ่งในกรณีหลังจะพบ anti-GBM antibody แอนติบอดีนี้จะทำให้เกิดการทำลายต่อเซลล์เอพิทีเลียล เกิดการหลุดลอกของเซลล์นี้จากฐานของมัน ทำให้โปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะ นอกจากนี้แอนติบอดีบางชนิด เช่น ต่อเซลล์มีแซงเกียลจะกระตุ้นให้เซลล์หลังสาร mediator ออกมาทำลาย GBM ได้ด้วย (Chen, 1987)

(ข) คอมพลีเมนต์

เมื่อแอนติบอดีจับกับแอนติเจนแล้ว อาจเกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์หรือไม่ก็ได้ ถ้ามีการกระตุ้นจะมีการสร้างกลุ่มคอมพลีเมนต์อันดับท้าย ๆ หรือที่เรียกว่า C_{5b-9} (membrane attack complex) ซึ่งจะก่อให้เกิดการทำลายไตได้ ตัวอย่างโรคในรูปแบบนี้คือ membranous glomerulonephritis (MBGN) กลไกที่ C_{5b-9} ทำอันตรายต่อไต เชื่อว่ามันกระตุ้นให้เซลล์เอพิทีเลียลของโกลเมอรูลัส (glomerular epithelial cell, GEC) สร้างเมทริกซ์ออกมา ซึ่งจะทำให้โครงสร้างของ GBM ผิดปกติ เกิดการเปลี่ยนแปลงในการซึมผ่านของสารต่างๆ ได้ นอกจากนี้ C_{5b-9} ยังกระตุ้นให้ GEC หลั่งสารที่เป็นอันตรายต่อ GBM และกลไกอันสุดท้าย คือ การที่ GEC หลุดจาก GBM เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรค membranous glomerulonephritis ด้วย

2. Cellular Mechanism

บทบาทของ T-cells ในการเกิดการทำลายโกลเมอรูลัสเป็นที่ทราบกันดี เพราะจากการศึกษาทางพยาธิวิทยา พบเซลล์หลายชนิดในบริเวณรอยโรคในไต เช่น นิวโตรฟิล, แมคโครฟาจ เป็นต้น ซึ่งบทบาทของเซลล์เหล่านี้ขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่อิมมูนคอมเพล็กซ์เกาะติดอยู่ เช่น ถ้าเกาะติดบริเวณไตต่อเซลล์เอนโดทีเลียล และเซลล์มีแซงเกียลจะกระตุ้นการรวมตัวของเซลล์อื่นได้ง่าย ในขณะที่ถ้าอิมมูนคอมเพล็กซ์เกาะที่ไตต่อเซลล์เอพิทีเลียลจะถูกกั้นจากกระแสเลือดโดย GBM ทำให้กระตุ้นเซลล์อื่นได้ยากกว่า กลไกของโรคในกลุ่มที่มีอิมมูนคอมเพล็กซ์อยู่ที่บริเวณนี้ (เช่น MBGN) จึงมีกลไกผ่านทาง C_{5b-9} แต่ประการเดียว

เซลล์ต่างๆ ที่บทบาททำให้เกิดกลุ่มอาการเนโฟรติก ได้แก่

(ก) ลิมโฟซัยต์

minimal change disease มีกลไกเกิดจากความผิดปกติของ T ลิมโฟซัยต์ โดย T-cell ที่ผิดปกติจะหลั่งลิโฟโคไนด์ออกมาทำลายไต ทั้งนี้เพราะมีข้อสนับสนุนหลายประการ เช่น โรคนี้จะดีขึ้นถ้าได้ยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งจะกีดการทำงานของ T ลิมโฟซัยต์ด้วย และใน Hodgkin's disease พบอุบัติการณ์ของ minimal change สูงขึ้น บทบาทของ T ลิมโฟซัยต์ยังพบในสัตว์ทดลองอีกด้วย กล่าวคือ ในรูปแบบ nephrotoxic serum nephritis ในสัตว์ทดลอง ถ้าให้ monoclonal antibody ต่อ T ลิมโฟซัยต์จะป้องกันการเกิดโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะได้

(ข) นิวโตรฟิล

เมื่อมีการทำลายไต เซลล์ที่ถูกทำลายจะหลั่งสารออกมาหลายชนิด เช่น C_{5a}, platelet derived growth factor (PDGF), leukotriene B₄ เป็นต้น ซึ่งจะกระตุ้นให้นิวโตรฟิลมาสะสมใน

บริเวณที่มีการทำลายของเซลล์ นิวโทรฟิลเองจะหลั่งสารที่เป็นอันตรายเพิ่มขึ้นไปอีก ได้แก่ โปรตีเนส (proteinase) และ ออกซิแดนซ์ (oxidant) สารทั้ง 2 กลุ่มจะทำลาย GBM

(ค) แมคโครฟาจ และโมโนไซต์

สามารถพบแมคโครฟาจและโมโนไซต์ได้ในรูของหลอดเลือดฝอย, มีแชนเกลียม และ ส่วน crescents เมื่อเกิดการทำลายไตขึ้น (Nikolic-Paterson และคณะ, 1994) และเซลล์เหล่านี้เองจะหลั่งสารที่เป็นอันตรายต่อไตได้อีก ได้แก่ พรอสตาแกลนดิน, คอมพลีเมนต์, tumor necrosis factor และ coagulation factors เป็นต้น (Baud และ Ardaillou, 1994) การที่มีแมคโครฟาจสะสมที่อินเตอร์สตีเชียมมากมีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง แมคโครฟาจยังมีบทบาทเกี่ยวกับการทำลายไตในระยะยาวด้วย โดยจะกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์มีแชนเกลียม และ ทำให้เกิด glomerulosclerosis

(ง) เกล็ดเลือด

เชื่อว่ามียบทบาทในกลุ่มอาการเนโฟรติคชนิดที่มีการแบ่งตัวของเซลล์มีแชนเกลียม (mesangial proliferative glomerulonephritis) เช่น IgM หรือ IgA nephropathy เพราะมีหลักฐานพบแอนติเจนของเกล็ดเลือดที่โกลเมอรูลัสของผู้ป่วยโรคดังกล่าว และยังพบสารที่หลังจากเกล็ดเลือดในพลาสมาด้วย การลดระดับเกล็ดเลือดในสัตว์ทดลองชนิด concanavalin A - anticoncanavalin A จะลดการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะลงได้อย่างมาก กลไกของเกล็ดเลือดเชื่อว่า เกิดจากสาร PDGF จากเกล็ดเลือดนี้ทำให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์มีแชนเกลียม ส่วนการเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะอาจเป็นเพราะเกล็ดเลือดหลั่งสารต่างๆ ออกมา เช่น thromboxane A₂, PDGF, IL-1, transforming growth factors หรือโปรตีนอื่นๆ ที่มีประจุบวก ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการซึมผ่านสาร เกิดโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะตามมาได้