

Immunoglobulin A Vasculitis Nephritis

อังคณีย์ ชะนะกุล

บทนำ

Immunoglobulin A vasculitis (IgAV) หรือเดิมเรียกว่า Henoch-Schönlein purpura เป็นโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็ก โดยเฉพาะในช่วงอายุต่ำกว่า 10 ปี โดยมีอาการและอาการแสดงของหลอดเลือดอักเสบตามอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ ผื่นหนัง ระบบข้อ ระบบทางเดินอาหาร ไต ปอดและระบบประสาท การวินิจฉัยโรค IgAV อาศัยลักษณะทางคลินิก และเกณฑ์การวินิจฉัยตาม European League Against Rheumatism, Pediatric Rheumatology International Trial Organization and Pediatric European Society (EULAR/PRINTO/PRES)¹ ดังกล่าวในบท Updated in IgA Vasculitis ผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่มีการพยากรณ์โรคดีและหายได้เอง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางไต

IgA vasculitis nephritis (IgAVN) เป็นภาวะแทรกซ้อนทางไตที่พบในผู้ป่วย IgAV และเป็นปัจจัยสำคัญในการพยากรณ์โรคในระยะยาว แม้ว่า IgAV จะมีการพยากรณ์โรคที่ดี แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตอักเสบรุนแรงร่วมด้วยอาจมีการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) และโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage kidney disease) ดังนั้นผู้ป่วย IgAV ควรได้รับการตรวจติดตามอาการทางไตอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้ได้การวินิจฉัยและได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ IgAV แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา ในผู้ป่วยเด็กพบอุบัติการณ์ต่อปีประมาณ 3-26.7 ต่อ 100,000 ประชากร และอุบัติการณ์ในผู้ใหญ่ประมาณ 0.8-1.8 ต่อ 100,000 ประชากร² อาการทางไตพบได้ร้อยละ 20-80 ของผู้ป่วย IgAV³ การศึกษาอุบัติการณ์ IgAVN ที่ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยเด็ก IgAV ที่ประเทศญี่ปุ่นพบอุบัติการณ์ 1.32 ต่อ 100,000 ประชากรเด็กต่อปี⁴ ซึ่งต่ำกว่าในอดีตที่เคยศึกษาในเมือง Fukushima ประเทศญี่ปุ่นพบอุบัติการณ์ของ IgAVN 3.5-3.6 ต่อ 100,000 ประชากรต่อปี⁵ หรือที่ประเทศอังกฤษ และประเทศอิตาลีพบอุบัติการณ์ IgAVN เท่ากับ 2.7 ต่อ 100,000 ประชากรเด็กต่อปี และ 1.9 ต่อ 100,000 ประชากรเด็กต่อปีตามลำดับ^{6,7}

พยาธิกำเนิด

IgAVN และ IgA nephropathy (IgAN) มีลักษณะของอาการแสดงและพยาธิสภาพที่คล้ายคลึงกัน ได้แก่ ปัสสาวะปนเลือด (hematuria) ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน (proteinuria) ร่วมกับการเกิดสารเชิงซ้อนทางอิมมูนของอิมมูโนโกลบูลินเอ (IgA) สะสมที่ไตในบริเวณ glomerular mesangium

IgAN มีอาการแสดงเฉพาะที่ไต พบได้บ่อยในเด็กอายุมากกว่า 10 ปีและวัยผู้ใหญ่ ผู้ป่วยเด็กมักมาด้วยอาการปัสสาวะปนเลือดโดยไม่มีอาการ (asymptomatic hematuria) อุตการณ์ IgAN ไม่มีการเปลี่ยนแปลงตามฤดูกาลเหมือน IgAV ผู้ป่วยเด็ก IgAN มีพยากรณ์โรคที่แยกว่า IgAVN คือ ประมาณร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยจะมีการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในเวลา 20-30 ปีภายหลังจากเริ่มแสดงอาการ⁸ ในขณะที่ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย IgAVN พบโปรตีนในปัสสาวะได้ชั่วคราว และมีแนวโน้มหายได้เอง เพียงร้อยละ 5-20 ของผู้ป่วย IgAVN ที่มีพยาธิสภาพทางไตรุนแรง มีการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรัง และมีการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 1-7^{3,9}

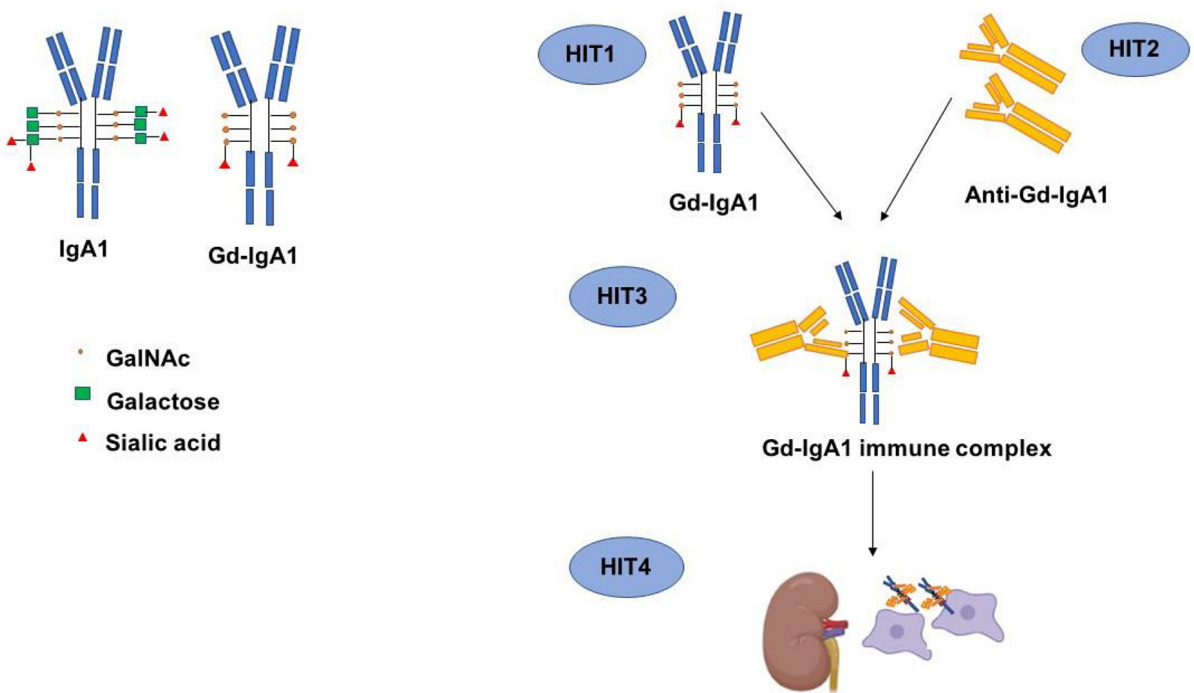
พยาธิสภาพของ IgAVN มีความคล้ายคลึงกับ IgAN คือ มีการสะสมของสารเชิงซ้อนทางอิมมูนของอิมมูโนโกลบูลินเอชนิด subclass 1 (IgA1) ที่บริเวณ mesangium โดยมีแบบจำลองพยาธิกำเนิดหลายขั้นตอน (multi-hit pathogenesis models)^{10,11} ดังนี้ (รูปที่ 1)

Hit 1: เริ่มต้นจากความบกพร่องของกระบวนการ glycosylation ที่บริเวณ hinge region ของโมเลกุล IgA1 ทำให้มีการขาดหายไปของ galactose บริเวณ O-glycans ทำให้ N-Acetylgalactosamine (GalNAc) มีตำแหน่งว่าง โดยอาจจับกับ sialic acid หรือไม่ก็ได้ เกิดเป็น galactose-deficiency IgA1 (Gd-IgA1) จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย IgAVN มีระดับ Gd-IgA1 ในเลือดสูงกว่าในผู้ป่วย IgAV ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางไต¹²

Hit 2: ร่างกายสร้างแอนติบอดีชนิดอิมมูโนโกลบูลินจี (immunoglobulin G) ซึ่งเป็น anti-glycan antibody ต่อ Gd-IgA1 (anti-Gd-IgA1 autoantibody)

Hit 3: แอนติบอดีที่สร้างขึ้นจะมาจับกับ epitope บน GalNAc เกิดเป็นสารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกันของ Gd-IgA1 (Gd-IgA1 immune complexes) จัดเป็นสารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกันขนาดใหญ่ และไม่สามารถถูกทำลายที่ตับ เนื่องจากไม่ถูกจับกับ asialoglycoprotein receptor ที่จะนำเข้าสู่กลไกการสลาย (catabolism) ในตับ¹⁰

Hit 4: เกิดการสะสมของสารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกันของ Gd-IgA1 ในบริเวณ mesangium โดยจับกับ transferrin receptor (CD71) ซึ่งเป็น IgA1 receptor ที่อยู่บนผิวเซลล์ mesangial¹⁵ ทำให้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ mesangial เกิดกระบวนการอักเสบและบาดเจ็บต่อโกลเมอรูลัส ร่วมกับมีการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ผ่าน alternative, lectin และ terminal complement pathways



GalNAc, N-Acetylgalactosamine; IgA1, immunoglobulin A subclass 1

รูปที่ 1 แบบจำลองพยาธิกำเนิดหลายขั้นตอน (multi-hit pathogenesis models) ใน IgAVN (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10 และ 11)

ปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีบทบาทต่อการเกิดโรค IgAV และ IgAVN ส่งผลให้อุบัติการณ์ความชุกของโรคแตกต่างกันไปในแต่ละท้องถิ่นและเชื้อชาติ ดังเช่น อุบัติการณ์ของโรค IgAV พบสูงสุดในชนชาติเอเชียตะวันออก รองลงมา คือ ชาวยุโรป และพบได้น้อยในเชื้อสายแอฟริกัน¹ จากความก้าวหน้าในการศึกษา genome-wide association studies (GWAS) ในปัจจุบัน พบความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิกำเนิดของ

โรค IgAV กับยีนในกลุ่ม human leucocyte antigen (HLA) class II ได้แก่ *HLA-DQA1* และ *DQB1*, *HLA-DRB1*11* และ *DRB1*13* หรือยีนในกลุ่ม non-HLA ได้แก่ cytokines genes (*IL18*, *ILRN*2*, *TGFb1*), chemokines genes (*MCP1*), adhesion molecules genes (*SELP*), renin-angiotensin system genes (*Agt*, *ACE*), *C1GALT1*, *NOS2A*, *eNOS*, *PON1* และ *MEFV* โดยพบยีน *IL18* และ *ILRN*2* สัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรง¹⁴

อาการและอาการแสดง

อาการแสดงทางไตที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ภาวะปัสสาวะปนเลือดที่มองไม่เห็นด้วยตาเปล่า และสามารถตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์ (microscopic hematuria) โดยอาจพบภาวะปัสสาวะมีโปรตีนร่วมด้วยได้ถึงร้อยละ 60 หรืออาจพบภาวะปัสสาวะปนเลือดที่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (gross hematuria) ได้ร้อยละ 25 ในผู้ป่วยบางรายอาจพบภาวะความดันเลือดสูง ภาวะไตอักเสบ หรือกลุ่มอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome) ในรายที่รุนแรงอาจพบภาวะการอักเสบของโกลเมอรูลัสร่วมกับมีการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN)

อาการแสดงทางไตมักปรากฏในระยะแรกของโรค ร้อยละ 85 พบในช่วงเดือนแรกหลังจากผู้ป่วยเริ่มมีอาการทางระบบอื่นของ IgAV ร้อยละ 91 พบในระยะเวลา 6 สัปดาห์แรก และร้อยละ 97 พบในช่วง 6 เดือนหลังจากผู้ป่วยเริ่มมีอาการของโรค IgAV โดยอุบัติการณ์ทางไตพบได้น้อยในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี¹⁵

การทบทวนวรรณกรรมจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ¹⁶ พบปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วย IgAV ได้แก่ เพศชาย อายุที่เริ่มเป็นมากกว่า 10 ปี มีอาการและอาการแสดงทางระบบทางเดินอาหารที่รุนแรง ได้แก่ อาการปวดท้อง มีเลือดออกในทางเดินอาหาร และภาวะลำไส้ขาดเลือด อาการของข้ออักเสบหรือปวดข้อ มีผื่น purpura ที่เป็นอยู่นานหรือกลับเป็นซ้ำ ผลการตรวจเลือดพบจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงกว่า 15,000 เซลล์/ลบ.มม. เกล็ดเลือดมากกว่า 500,000/ลบ.มม. ระดับ anti-streptolysin O (ASO) titer ที่สูง และระดับคอมพลีเมนต์ C3 ต่ำ ดังนั้นจึงควรติดตามและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนทางไต โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยต่าง ๆ ดังกล่าว เพื่อให้การวินิจฉัยและรักษาภาวะแทรกซ้อนทางไตได้แต่เนิ่น ๆ

การวินิจฉัยโรค

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัย IgAV ควรได้รับการตรวจหาภาวะแทรกซ้อนทางไตเสมอ จากคำแนะนำโดยคณะผู้เชี่ยวชาญ The European initiative SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe)⁹ แนะนำให้ตรวจวัดความดันเลือด ประเมินอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate, GFR) และส่งตรวจปัสสาวะเพื่อมองหาภาวะเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ และภาวะ

ปัสสาวะมีโปรตีน โดยประเมินจากอัตราส่วนระหว่างโปรตีนต่อครีเอทีนินในปัสสาวะ (urine protein creatinine ratio, UPCR) หรืออัตราส่วนระหว่างแอลบูมินต่อครีเอทีนินในปัสสาวะ (urine albumin creatinine ratio, UACR) และใช้เกณฑ์การวินิจฉัยอาการทางไตในผู้ป่วย IgAV ตามเกณฑ์ EULAR/PRINTO/PRES¹ ดังนี้

- ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 0.3 กรัมในปัสสาวะที่เก็บ 24 ชั่วโมง หรือ UACR มากกว่า 30 มก./มิลลิโมล โดยตรวจจากปัสสาวะแรกหลังตื่นนอน
- หรือ ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะมากกว่า 5 เซลล์/high power field หรือตรวจพบ red blood cell casts หรือตรวจจากการใช้แถบตรวจปัสสาวะได้ผล blood มากกว่าหรือเท่ากับ 2+

นอกจากนี้ SHARE ได้แนะนำให้ประเมินความรุนแรงของอาการทางไตในผู้ป่วย IgAVN ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ระดับความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วย IgAVN (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

ระดับความรุนแรง	คำจำกัดความ
เล็กน้อย (mild)	• GFR อยู่ในเกณฑ์ปกติ ^a และภาวะปัสสาวะมีโปรตีนปริมาณเล็กน้อย ^b หรือปานกลาง ^c
ปานกลาง (moderate)	• มี crescents น้อยกว่าร้อยละ 50 จากการตรวจชิ้นเนื้อไต ร่วมกับมี GFR ผิดปกติ ^d หรือภาวะปัสสาวะมีโปรตีนปริมาณมากอย่างต่อเนื่อง ^e
รุนแรง (severe)	• มี crescents มากกว่าร้อยละ 50 จากการตรวจชิ้นเนื้อไต ร่วมกับมี GFR ผิดปกติ ^d หรือภาวะปัสสาวะมีโปรตีนปริมาณมากอย่างต่อเนื่อง ^e
ภาวะปัสสาวะมีโปรตีนอย่างต่อเนื่อง (persistent proteinuria)	UPCR > 250 มก./มิลลิโมล เป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ UPCR > 100 มก./มิลลิโมล เป็นเวลานาน 3 เดือน UPCR > 50 มก./มิลลิโมล เป็นเวลานาน 6 เดือน

GFR, glomerular filtration rate; UPCR, urine protein creatinine ratio

^aGFR ปกติ หมายถึง GFR มากกว่า 80 มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม.

^bภาวะปัสสาวะมีโปรตีนปริมาณเล็กน้อย หมายถึง UPCR น้อยกว่า 100 มก./มิลลิโมล โดยตรวจจากปัสสาวะแรกหลังตื่นนอน

^cภาวะปัสสาวะมีโปรตีนปริมาณปานกลาง หมายถึง UPCR เท่ากับ 100-250 มก./มิลลิโมล โดยตรวจจากปัสสาวะแรกหลังตื่นนอน

^dGFR ผิดปกติ หมายถึง GFR น้อยกว่า 80 มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม.

^eภาวะปัสสาวะมีโปรตีนปริมาณมากอย่างต่อเนื่อง หมายถึง UPCR มากกว่า 250 มก./มิลลิโมล เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์

การเปรียบเทียบหน่วย: UPCR 100 มก./มิลลิโมลที่ตรวจจากปัสสาวะแรกหลังตื่นนอนเทียบเท่ากับปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 1 กรัม/วันของปัสสาวะที่เก็บในเวลา 24 ชั่วโมง

ผู้ป่วยที่มีภาวะปัสสาวะมีโปรตีนปริมาณปานกลาง หรือมี GFR ผิดปกติควรส่งปรึกษากุมารแพทย์โรคไต เพื่อดูแลรักษาต่อเนื่องและการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม เช่น การเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

ข้อบ่งชี้ในการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วย IgAVN^{9,15}

1. ภาวะปัสสาวะมีโปรตีนปริมาณมาก (UPCR มากกว่า 250 มก./มิลลิโมล) เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์
2. ภาวะปัสสาวะมีโปรตีนปริมาณปานกลางอย่างต่อเนื่อง (UPCR 100-250 มก./มิลลิโมล) เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน หรือ UPCR มากกว่า 50 มก./มิลลิโมล เป็นเวลานาน 6 เดือน
3. อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสผิดปกติ (GFR น้อยกว่า 80 มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม.)
4. ผู้ป่วยที่มีอาการไตอักเสบ และการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (RPGN)
5. กลุ่มอาการไตอักเสบ (nephritic syndrome) หรือกลุ่มอาการเนโฟรติก

การตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตถือเป็นวิธีตรวจมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยโรค IgAVN โดยพบการสะสมของอิมมูโนโกลบูลินเอทีโกลเมอรูลัสบริเวณ mesangium จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์วิธีอิมมูโนเรืองแสง (immunofluorescence microscopy) ร่วมกับลักษณะทางพยาธิวิทยาอื่น ๆ โดยเฉพาะมีการเพิ่มขึ้นของเซลล์ mesangial (mesangial hypercellularity) การจำแนกลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตนิยมใช้การจำแนกตาม International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) classification แบ่งเป็น grade I-VI โดยอาศัยจำนวนร้อยละของ crescents และการเปลี่ยนแปลงบริเวณ mesangium เป็นหลักในการจำแนก ข้อจำกัดของ ISKDC classification พบว่า การจำแนกแบบนี้ไม่ได้พิจารณาถึงการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด พยาธิสภาพของโกลเมอรูลัส และเนื้อเยื่อ tubulointerstitium ซึ่งทั้งพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัสที่เป็นลักษณะ sclerotic การฝ่อของหลอดไตฝอย (tubular atrophy) และการเกิดพังผืดของบริเวณ interstitium (interstitial fibrosis) เป็นส่วนสำคัญในการบอกการพยากรณ์โรคในระยะยาวที่ไม่ดี¹⁵

The Oxford classification ได้แบ่งพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วย IgAN เป็น 5 ส่วน และให้คะแนนตาม MEST-C score (Mesangial hypercellularity, Endocapillary hypercellularity, Segmental glomerulosclerosis, Tubular atrophy/interstitial fibrosis, Cellular/fibrocellular crescents) การใช้ลักษณะทางคลินิก ร่วมกับผลทางพยาธิวิทยาและ MEST-C score สามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์โรค และช่วยตัดสินใจในการรักษาเฉพาะในผู้ป่วย IgAN อย่างไรก็ตามคณะทำงาน Oxford classification ไม่แนะนำการใช้ MEST-C score นี้ในผู้ป่วย IgAVN เนื่องจากการศึกษาเพื่อยืนยันความถูกต้องของตัวแปรต่าง ๆ (validation cohort) ไม่ได้มีกลุ่มประชากรของ IgAVN เข้าร่วมในการศึกษา¹⁷

Semiquantitative classification (SQC) จำแนกลักษณะทางพยาธิสภาพเป็นคะแนนโดยพิจารณาจากพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัส และ mesangium, ชนิดของ crescents, รอยโรค sclerosis, พยาธิสภาพบริเวณ

tubulointerstitium และพยาธิสภาพของหลอดเลือด การศึกษาเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิสภาพทางไตกับการพยากรณ์โรค โดยใช้การจำแนกลักษณะทางพยาธิสภาพด้วย classification ต่าง ๆ พบว่า SQC สามารถใช้พยากรณ์โรคทางไตในผู้ป่วยเด็ก IgAVN ได้ดีที่สุด รองลงมา คือ Oxford classification¹⁸ อย่างไรก็ตาม การใช้ SQC ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมโดยเฉพาะการเพิ่มจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยเพื่อยืนยันความถูกต้องของ classification¹⁹

การตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ³ (biomarkers) การศึกษาปัจจุบันเกี่ยวกับตัวบ่งชี้ทางชีวภาพทางคลินิกที่ช่วยประเมินความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนทางไต ได้แก่ ความเข้มข้นของปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ เป็นตัวบ่งชี้ที่ดีในทางคลินิก (clinical biomarkers) ที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของพยาธิสภาพในไต นอกจากนี้ยังมีการศึกษา pre-clinical biomarkers อื่น ๆ เช่น kidney injury molecule-1 (KIM-1), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), N-acetyl-beta-glucosaminidase (NAG), urinary angiotensinogen (UAGT) ที่พบว่าอาจมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการทางไต²⁰ ซึ่งยังคงต้องการการศึกษาต่อไปในอนาคต

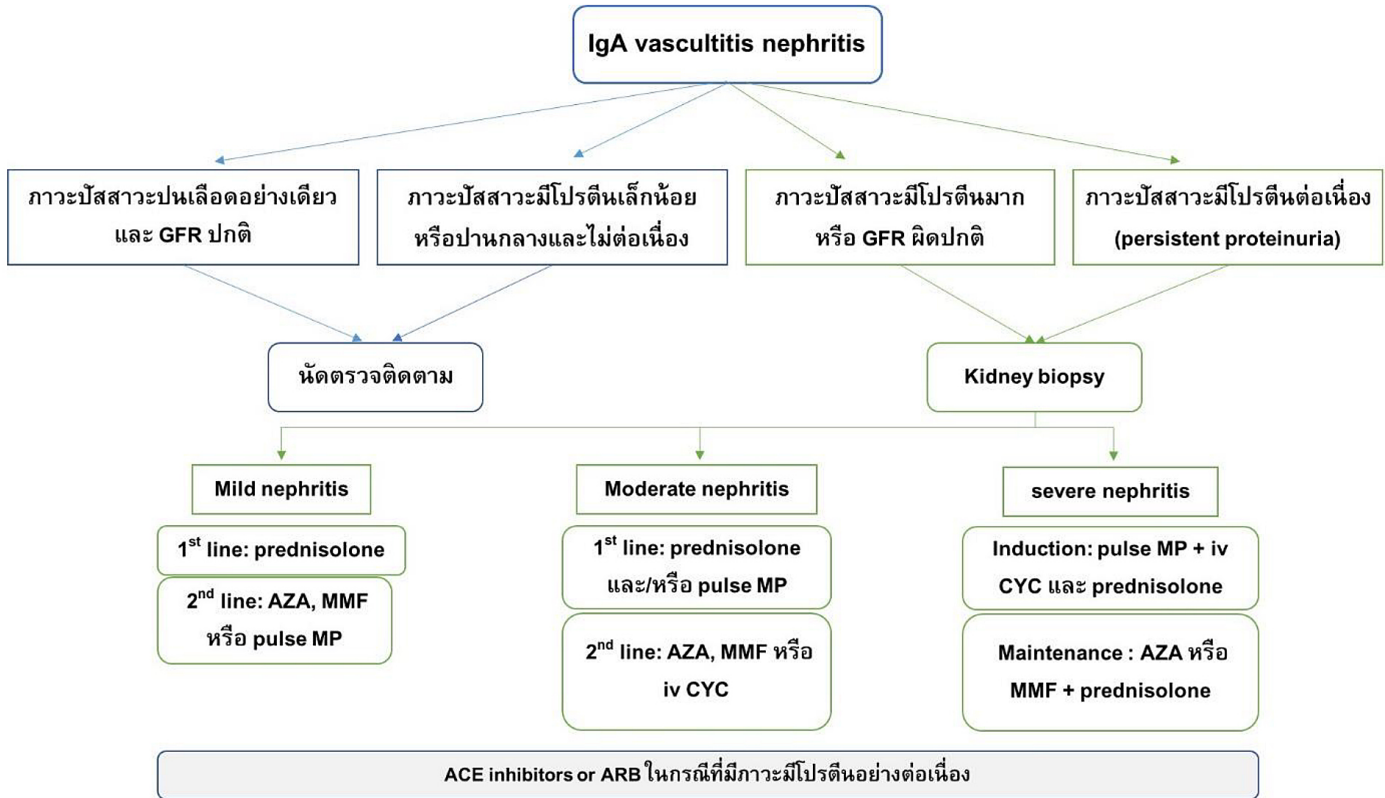
การดูแลรักษา

แนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วย IgAV ที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไต โดย SHARE⁹ และ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)²¹ พ.ศ. 2564 ให้คำแนะนำ ดังนี้

1. ไม่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการป้องกันไตอักเสบในผู้ป่วย IgAV ที่ไม่มีอาการทางไต เนื่องจากหลักฐานจากหลากหลายงานวิจัย การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (randomized controlled trial) ที่แสดงให้เห็นถึงการใช้ยาสเตียรอยด์ในผู้ป่วยเด็ก IgAV ไม่สามารถป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตที่ระยะเวลา 6 เดือน และ 12 เดือนหลังจากอาการแสดงของโรค IgAV²²

2. การรักษาผู้ป่วย IgAVN โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อการป้องกันการเสื่อมของไต โดย SHARE ให้คำแนะนำการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตตามระดับความรุนแรง ดังนี้ (รูปที่ 2)

- 1) แนะนำให้ยาในกลุ่ม renin-angiotensin system blockade ได้แก่ angiotensin-converting enzyme inhibitor หรือ angiotensin receptor blocker ในผู้ป่วยที่มีภาวะปัสสาวะมีโปรตีนอย่างต่อเนื่องนานกว่า 3 เดือน
- 2) ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของอาการทางไตระดับเล็กน้อย (ภาวะปัสสาวะมีโปรตีนน้อยกว่า 2.5 กรัม/วัน และมีค่า GFR ปกติ) ให้พิจารณาใช้ยา prednisolone รับประทานเป็นลำดับแรก (first-line treatment) ในกรณีที่ผู้ป่วยยังคงมีภาวะปัสสาวะมีโปรตีนอย่างต่อเนื่อง อาจพิจารณายาควบคุมอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF) หรือ cyclosporine



ACE; angiotensin converting enzyme, ARB; angiotensin receptor blocker, AZA; azathioprine, CYC; cyclophosphamide, GFR; glomerular filtration rate, iv; intravenous, MMF; mycophenolate mofetil, MP: methylprednisolone

รูปที่ 2 แนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็ก IgA vasculitis nephritis (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 9 และ 23)

- 3) ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของอาการทางไตระดับปานกลาง (มีจำนวน crescents น้อยกว่าร้อยละ 50 จากการตรวจชิ้นเนื้อไตร่วมกับมีค่า GFR น้อยกว่า 80 มล./นาที/1.73 ตร.ม. หรือมีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 2.5 กรัม/วัน นานกว่า 4 สัปดาห์) ให้ใช้ยา prednisolone รับประทาน หรือ pulse methylprednisolone และอาจให้ร่วมกับยากดภูมิอื่น ๆ เช่น azathioprine, MMF หรือให้ cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ ไม่แนะนำให้ใช้ยา cyclosporine หรือ cyclophosphamide แบบรับประทานในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้
- 4) ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของอาการทางไตระดับรุนแรง (มีจำนวน crescents มากกว่าร้อยละ 50 จากการตรวจชิ้นเนื้อไตร่วมกับมีค่า GFR น้อยกว่า 80 มล./นาที/1.73 ตร.ม. หรือมีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 2.5 กรัม/วัน นานกว่า 4 สัปดาห์) ให้การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยกลุ่ม antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis ด้วยการให้ pulse methylprednisolone

lone ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1 กรัม/วัน ร่วมกับยา cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 6 เดือน (induction phase) หลังจากนั้นให้การรักษาต่อเนื่องด้วยยา prednisolone รับประทานในขนาดต่ำร่วมกับ azathioprine หรือ MMF (maintenance phase)

3. การรักษาอื่น ๆ ได้แก่ แนะนำให้ควบคุมน้ำหนัก ออกกำลังกายอย่างเหมาะสม ควบคุมความดันเลือด ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ และควรได้รับการประเมินความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างสม่ำเสมอ

ในปัจจุบัน ความก้าวหน้าของการศึกษาเกี่ยวกับกลไกพยาธิกำเนิดส่งผลให้เกิดกลยุทธ์ใหม่ในการรักษา แบบมุ่งเป้ามากขึ้น²³ เช่น การลดการสังเคราะห์ Gd-IgA1 ที่ Peyer's patch บริเวณ ileum ด้วยยา budesonide หรือการใช้ยา bortezomib ซึ่งจัดเป็น proteasome inhibitor ที่มีผลต่อการลดการสร้าง autoantibody ต่อ อิมมูโนโกลบูลินจี หรือการใช้ยา rituximab ออกฤทธิ์โดยจับกับ CD20 แอนติเจนบนผิวเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิด B cell เพื่อลดการสร้าง autoantibody และ Gd-IgA1 หรือยาในกลุ่ม complement inhibitors เช่น eculizumab, APL-2, CCX168, LNP023, OMS721 ที่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่ม IgAN ในอนาคตอาจมีการนำมาใช้รักษาในผู้ป่วย กลุ่ม IgAVN ซึ่งยังคงต้องศึกษาต่อไป

การพยากรณ์โรค

ภาวะแทรกซ้อนทางไตส่วนใหญ่ในผู้ป่วยเด็ก IgAV มักมีการพยากรณ์โรคทางไตระยะยาวดีกว่าในผู้ใหญ่ ร้อยละ 10-30 ของผู้ป่วย IgAVN ในผู้ใหญ่ดำเนินเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเทียบกับในผู้ป่วยเด็กที่มีโอกาส ดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 1-7 ดังกล่าวข้างต้น

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคไตในผู้ป่วย IgAVN^{24,25} ได้แก่ อายุมากเมื่อเริ่มเป็นโรค มี GFR ที่ต่ำ อาการทางไตเริ่มต้นมีลักษณะกลุ่มอาการเนโฟรติก หรือมีกลุ่มอาการไตอักเสบร่วมด้วย ผลชิ้นเนื้อไตมี crescents มากกว่า ร้อยละ 50 และผลพยาธิวิทยาที่บ่งบอกถึงความเสียหายเรื้อรัง ได้แก่ glomerular sclerosis, fibrous crescent, tubular atrophy และ interstitial fibrosis สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการปัสสาวะปนเลือดร่วมกับมีโปรตีนในปัสสาวะ เล็กน้อยมักมีการพยากรณ์โรคที่ดี และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังน้อยกว่าร้อยละ 5

การตรวจติดตามผู้ป่วย IgAV ทุกคนแม้ว่าในระยะเริ่มต้นของผู้ป่วยจะไม่มีอาการทางไต แนะนำให้ ตรวจติดตามความดันเลือด และตรวจปัสสาวะอย่างสม่ำเสมอเป็นระยะเวลา 6-12 เดือน อาจพิจารณาตรวจติดตาม ในระยะยาวโดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต เช่น ผู้ป่วยเด็กโตที่มาด้วยอาการ ทางระบบทางเดินอาหารรุนแรง ผู้ป่วยที่มีรอยโรคทางผิวหนังรุนแรง (ulceration, necrosis) และเป็นอยู่นาน (persistent purpura)¹⁴

สรุป

ภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วย IgAV เป็นปัจจัยสำคัญในการพยากรณ์โรคระยะยาว ควรมีการเฝ้าระวังหรือตรวจติดตามในผู้ป่วย IgAV ทุกรายที่ยังไม่มีอาการทางไตในระยะแรก สำหรับผู้ป่วย IgAVN ควรได้รับการประเมินความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนทางไต เพื่อการพิจารณาแนวทางการดูแลรักษา ผู้ป่วย IgAVN ควรได้รับการรักษาเบื้องต้นอย่างทันทั่วถึงโดยไม่ต้องรอผลจากการตรวจชิ้นเนื้อไตโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี เช่น กลุ่มอาการเนโฟรติก หรือกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เพื่อป้องกันการเสื่อมของไต หรือการดำเนินโรคสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

เอกสารอ้างอิง

- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798-806.
- Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 171-8.
- Xu L, Li Y, Wu X. IgA vasculitis update: epidemiology, pathogenesis, and biomarkers. *Front Immunol* 2022; 13: 921864.
- Terano C, Hamada R, Tatsuno I, et al. Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: a nationwide survey in Japan. *PLoS One* 2022; 17: e0270796.
- Kawasaki Y, Suyama K, Yugeta E, et al. The incidence and severity of Henoch-Schönlein purpura nephritis over a 22-year period in Fukushima Prefecture, Japan. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 1023-9.
- Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B. Long term renal prognosis of Henoch-Schönlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 113-5.
- Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 293-7.
- Lai KN, Tang SC, Schena FP, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16001.
- Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 1607-16.
- Lau KK, Suzuki H, Novak J, Wyatt RJ. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 19-26.

11. Hastings MC, Rizk DV, Kiryluk K, et al. IgA vasculitis with nephritis: update of pathogenesis with clinical implications. *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 719-33.
12. Pillebout E, Jamin A, Ayari H, et al. Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children. *PLoS One* 2017; 12: e0188718.
13. Haddad E, Moura IC, Arcos-Fajardo M, et al. Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger disease and Henoch-Schönlein nephritis: association between CD71 expression and IgA deposits. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 327-37.
14. Jelusic M, Sestan M, Giani T, Cimaz R. New insights and challenges associated with IgA vasculitis and IgA vasculitis with nephritis – Is it time to change the paradigm of the most common systemic vasculitis in childhood? *Front Pediatr* 2022; 10: 853724.
15. Dyga K, Szczepanska M. IgA vasculitis with nephritis in children. *Adv Clin Exp Med* 2020; 29: 513-9.
16. Chan H, Tang YL, Lv XH, et al. Risk factors associated with renal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0167346.
17. Yu B, Shi S, Hou W, et al. Evaluation of the Oxford classification in immunoglobulin A vasculitis with nephritis: a cohort study and meta-analysis. *Clin Kidney J* 2020; 14: 516-25.
18. Kifer N, Bulimbasic S, Sestan M, et al. Semiquantitative classification (SQC) and Oxford classifications predict poor renal outcome better than The International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) and Haas in patients with IgAV nephritis: a multicenter study. *J Nephrol* 2023; 36: 441-9.
19. Jelusic M, Sestan M, Cimaz R, Ozen S. Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: Which one should be used? *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17: 10.
20. Williams CEC, Toner A, Wright RD, Oni L. A systematic review of urine biomarkers in children with IgA vasculitis nephritis. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 3033-44.
21. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021; 100: S1-276.
22. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: CD005128.
23. Sestan M, Jelusic M. Diagnostic and Management Strategies of IgA Vasculitis Nephritis/Henoch-Schönlein Purpura Nephritis in Pediatric Patients: Current Perspectives. *Pediatric Health Med Ther* 2023; 14: 89-98.
24. Shi D, Chan H, Yang X, et al. Risk factors associated with IgA vasculitis with nephritis (Henoch-Schönlein purpura nephritis) progressing to unfavorable outcomes: a meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14: e0223218.
25. Clavé S, Sordet M, Tsimaratos M, et al. Association of kidney biopsy findings with short- and medium-term outcomes in children with moderate-to-severe IgA vasculitis nephritis. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 3209-18.

