

Pediatric Red Flags of Red Urine: Glomerular Hematuria Part II

อังคนีย์ ชะนะกุล

ภาวะปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) แบ่งออกได้เป็นปัสสาวะเป็นเลือดที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (gross hematuria) หรือปัสสาวะเป็นเลือดที่ไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าต้องใช้การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ (microscopic hematuria) ภาวะปัสสาวะเป็นเลือดในเด็ก ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมหาสาเหตุ เพื่อให้ได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป

สาเหตุของภาวะปัสสาวะเป็นเลือดเกิดได้จากหลายสาเหตุ หากจำแนกสาเหตุตามตำแหน่งของพยาธิสภาพที่พบ แบ่งได้เป็นพยาธิสภาพที่โกลเมอรูลัส (glomerular hematuria) และพยาธิสภาพในส่วนอื่นของระบบทางเดินปัสสาวะที่ไม่ใช่โกลเมอรูลัส (extraglomerular hematuria) ในบทนี้ จะกล่าวถึงภาวะปัสสาวะเป็นเลือดที่มีสาเหตุจากพยาธิสภาพที่โกลเมอรูลัส ได้แก่ ภาวะไตอักเสบ IgA nephropathy, IgA vasculitis nephritis, hemolytic uremic syndrome รวมถึงภาวะไตอักเสบที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ได้แก่ Alport syndrome และ thin basement membrane nephropathy

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN)

ภาวะไตอักเสบชนิด IgA เป็นโรคไตอักเสบปฐมภูมิ (primary glomerular disease) ที่พบได้บ่อยทั่วโลก โดยเฉพาะประเทศในแถบเอเชีย และยังเป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage kidney disease) ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่¹ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมีภาวะปัสสาวะเป็นเลือดโดยอาจจะตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

พยาธิสรีรวิทยา

IgAN เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันโดยเชื่อว่าเกิดการสร้าง autoantibody ต่อ IgA ในลักษณะของการเกิดเป็นสารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกัน (immune complex) แล้วไปสะสมที่โกลเมอรูลัส เป็นผลทำให้เกิดความเสียหายต่อไต

IgA เป็นอิมมูโนโกลบูลินที่มีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันบริเวณเยื่อต่างๆ (mucosal immunity) IgA มี 2 ชนิด ได้แก่ IgA subclass 1 (IgA1) และ IgA subclass 2 (IgA2) โดยถูกสร้างจาก plasma cell ในรูปแบบ monomeric IgA และหลั่งออกมาบริเวณเยื่อผิว (secretory IgA) ในรูปแบบ polymeric IgA ซึ่งมี J-chain เป็นส่วนเชื่อมระหว่าง monomeric IgA2 โมเลกุลเข้าด้วยกัน โดยทั่วไปในซีรัมส่วนใหญ่ร้อยละ 90 จะพบ IgA1 ในรูปแบบ monomeric โดยปกติ IgA1 มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 5 วัน และถูกกำจัดที่ตับโดยส่วนปลายของ IgA1 ในตำแหน่งของ galactose จะจับกับ asialoglycoprotein receptor ในเซลล์ตับเพื่อนำเข้าสู่กลไกการสลาย (catabolism) ภายในตับ

ยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดของ IgAN อย่างแน่ชัด แต่จากหลักฐานผลพยาธิวิทยาทางไตในผู้ป่วย IgAN พบการสะสมของสารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกันของ polymeric IgA1 ที่บริเวณ glomerular mesangium โดยมีแบบจำลองกลไกการเกิด IgAN ที่เป็นผลจากความผิดปกติหลายขั้นตอน (multi-hit pathogenesis models)² ดังนี้

Hit 1: การเพิ่มขึ้นของ galactose-deficient circulating IgA1

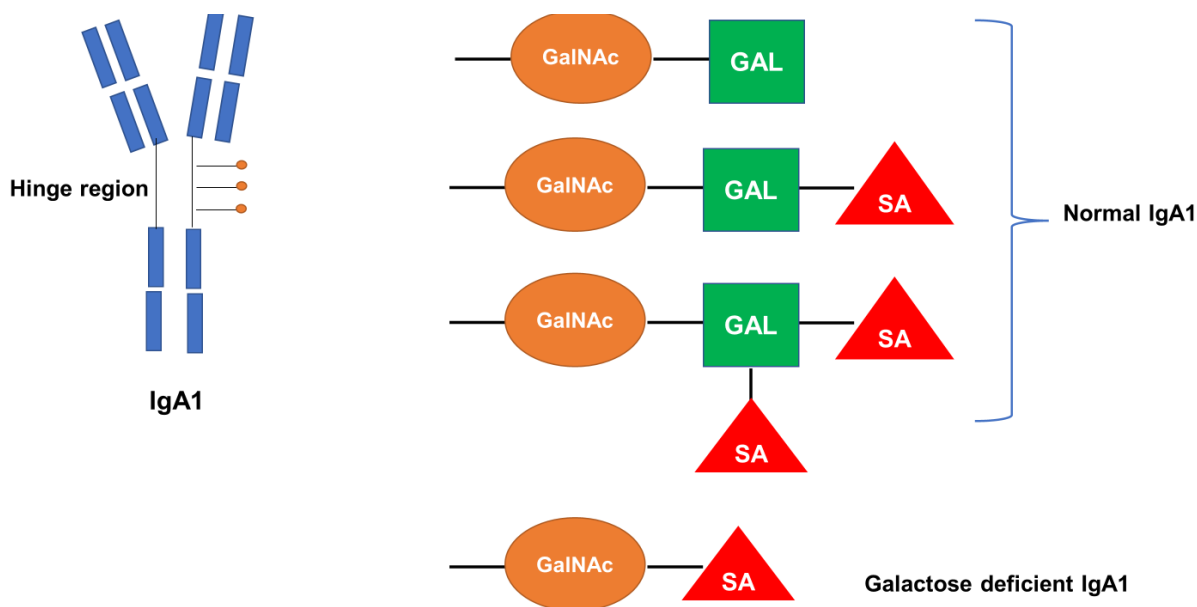
เริ่มต้นจากความบกพร่องในกระบวนการ glycosylation ที่บริเวณ hinge region ของโมเลกุล IgA1 ทำให้มีการขาดหายไปของ galactose บริเวณตำแหน่ง O-glycans ผลทำให้ N-acetylgalactosamine (GalNAc) มีตำแหน่งว่าง ซึ่งอาจมี sialic acid มาจับหรือไม่ก็ได้ เกิดเป็น galactose-deficiency IgA1 (Gd-IgA1) ดังแสดงในภาพที่ 1

Hit 2: แอนติบอดีต่อ galactose-deficient IgA1

ร่างกายสร้างแอนติบอดีชนิด IgG และ IgA1 ต่อตำแหน่ง GalNAc epitope บน galactose-deficient hinge region o-glycans ของ IgA1 (anti-Gd-IgA1 autoantibody)

Hit 3: การเกิดสารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกัน

แอนติบอดี IgG และ IgA1 ที่สร้างขึ้นจะมาจับกับ epitope ที่อยู่บน GalNAc รวมกันเกิดเป็นสารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกันของ Gd-IgA1 (Gd-IgA1 immune complexes) ซึ่งเป็นสารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกันที่มีขนาดใหญ่ (มากกว่า 800 กิโลดาลตัน) ทำให้ไม่สามารถผ่านเข้าไปถูกกำจัดที่ตับได้ ร่วมกับการขาดหายของตำแหน่ง galactose ทำให้ไม่ถูกจับกับ asialoglycoprotein receptor ที่จะนำเข้าสู่กลไกการสลายในตับ



GAL, galactose; GalNAc, N-Acetylgalactosamine; IgA1, immunoglobulin A subclass 1, SA, sialic acid

ภาพที่ 1 ภาพจำลองแสดง galactose-deficiency IgA1 ที่เกิดขึ้นจากความบกพร่องในกระบวนการ glycosylation (รูปประกอบโดย ผศ. พญ.อังคณีย์ ชะนะกุล รวบรวมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

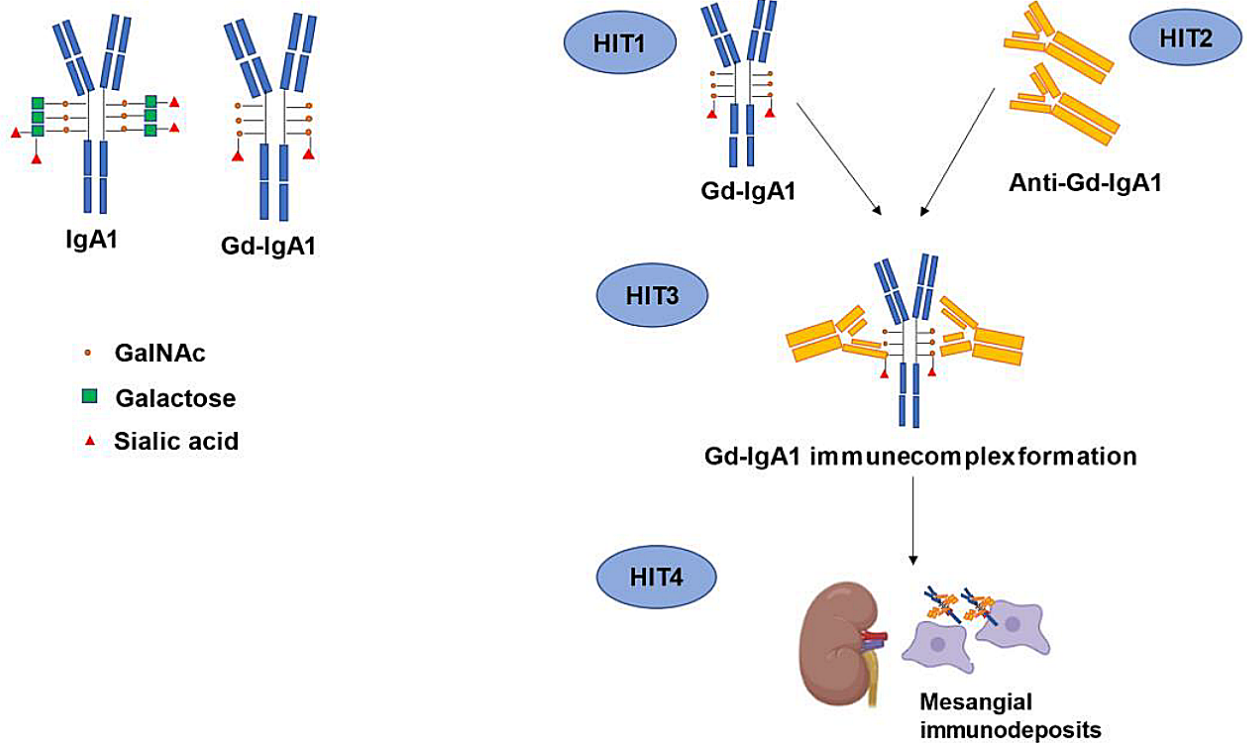
Hit 4: การสะสมของ Gd-IgA1 immune complexes ในไต

สารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกันของ Gd-IgA1 ที่เกิดขึ้นจะไปสะสมในบริเวณ mesangium (ภาพที่ 2) โดยจะไปจับกับ transferrin receptor (CD71) ซึ่งเป็น IgA1 receptor ที่อยู่บนผิวเซลล์ mesangial ทำให้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ mesangial และ extracellular matrix เพิ่มขึ้น รวมถึงมีการเพิ่มการผลิต cytokine และ chemokine ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบและบาดเจ็บต่อโกลเมอรูลัส ร่วมกับมีการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ผ่านทาง alternative และ lectin complement pathway ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อทั้งโกลเมอรูลัสและ tubulointerstitium

อาการและอาการแสดง³⁻⁵

IgAN พบได้บ่อยในช่วงวัยเด็กและผู้ใหญ่ตอนต้นในช่วงอายุ 20-30 ปี พบได้น้อยในผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี³ พบในเพศชายได้บ่อยกว่าเพศหญิงประมาณ 2:1⁴

ผู้ป่วย IgAN มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่หลากหลาย ตั้งแต่ไม่มีอาการร่วมกับตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดง (asymptomatic microscopic hematuria) หรืออาจมีโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วย (proteinuria)



GalNAc, N-Acetylgalactosamine; Gd-IgA1, galactose-deficient IgA1; IgA1, immunoglobulin A subclass 1

ภาพที่ 2 แบบจำลองกลไกการเกิดหลายขั้นตอน (multi-hit pathogenesis models) ใน IgAN (รูปประกอบโดย ผศ. พญ.อังคนีย์ ชะนะกุล รวบรวมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

หรือมาด้วยอาการบวม ปวดศีรษะ ความดันเลือดสูงในภาวะไตอักเสบเฉียบพลัน (acute nephritic syndrome) หรืออาจพบอาการรุนแรงจากภาวะการอักเสบของโกลเมอรูลัสร่วมกับมีการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (rapidly progressive glomerulonephritis) ผู้ป่วยส่วนน้อยอาจมาด้วยกลุ่มอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome) หรือมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็ก (thrombotic microangiopathy) หรืออาจมาด้วยอาการแสดงของภาวะไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) อาการทางคลินิกที่พบบ่อย คือ ปัสสาวะเป็นเลือดที่เป็นลักษณะ gross hematuria พบได้ประมาณร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วย IgAN โดยจะมีปัสสาวะเป็นเลือดตามหลังจากมีอาการติดเชื้อทางระบบทางเดินหายใจส่วนต้นประมาณ 1-2 วัน (synpharyngitic hematuria) อาจพบมีอาการไข้ต่ำ ๆ ร่วมด้วย ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการปวดบริเวณบั้นเอวเนื่องจากมีการยืดขยายของเยื่อหุ้มไต (renal capsule) ประวัติปัสสาวะเป็นเลือดแบบเกิดขึ้นซ้ำ ๆ ตามหลังการติดเชื้อทางระบบทางเดินหายใจส่วนต้น ถือเป็นลักษณะที่สำคัญของโรค IgAN ในเด็ก⁵

การวินิจฉัยโรค^{3,5}

ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการทางไตที่สงสัยโรค IgAN ได้แก่ ประวัติ gross hematuria โดยเฉพาะเกิดร่วมกับการติดเชื้อทางระบบทางเดินหายใจ หรือ ตรวจพบมี persistent microscopic hematuria อาจพบมี proteinuria ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ หรือมีหน้าที่การทำงานของไตเสียไป ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาสาเหตุ ดังนี้

1. การตรวจปัสสาวะ เป็นการตรวจเบื้องต้นเพื่อช่วยบ่งชี้ภาวะปัสสาวะเป็นเลือดที่มีพยาธิสภาพที่โกลเมอรูลัส โดยจะพบเม็ดเลือดแดงมีลักษณะรูปร่างผิดปกติ (dysmorphic red blood cells) หรือ พบ red blood cell casts นอกจากนี้ อาจพบมีโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วย แนะนำให้เก็บปัสสาวะแรกหลังตื่นนอนตอนเช้า (first morning voided urine) ในรายที่ตรวจปัสสาวะเบื้องต้นพบโปรตีนในปัสสาวะ ควรตรวจหาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะโดยหาค่าอัตราส่วนโปรตีนต่อครีเอตินิน (urine protein to creatinine ratio, UPCR) เพื่อช่วยประเมินความรุนแรงของโรคและใช้ในการติดตามการรักษา

2. การตรวจหาค่าครีเอตินินและยูเรียในเลือด เพื่อประเมินการทำงานของไต เพื่อช่วยประเมินความรุนแรงเมื่อวินิจฉัยและตรวจติดตามระหว่างการรักษา

3. การตรวจชิ้นเนื้อไต (kidney biopsy) เป็นการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย โดยจะพบมีการเพิ่มขึ้นของเซลล์ mesangial (mesangial proliferation) และ mesangial matrix อาจพบลักษณะของ cellular หรือ fibrocellular crescents ร่วมด้วยได้โดยเฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรง การตรวจย้อมชิ้นเนื้อไตด้วยวิธีภูมิคุ้มกันเรืองแสง (immunofluorescence) จะพบมีการสะสมของ IgA ที่บริเวณ mesangium เป็นส่วนใหญ่ หรือพบที่ผนังของหลอดเลือดฝอยได้ อาจพบมี IgG หรือ คอมพลีเมนต์ C3 ร่วมด้วยได้แต่จะไม่พบการติดของคอมพลีเมนต์ C1q การตรวจพยาธิสภาพทางไตด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน จะพบการสะสมของสารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกันในลักษณะ electron-dense ที่บริเวณ mesangium เป็นส่วนใหญ่ อาจพบมีการเชื่อมติดกันของ podocyte foot process ในรายที่มีกลุ่มอาการเนโฟรติกส์ร่วมด้วย การแบ่งระดับพยาธิสภาพทางไตของ IgAN โดย the Oxford Classification แบ่งพยาธิสภาพทางไตเป็น MEST-C score (M: mesangial proliferation, E: endocapillary proliferation, S: segmental glomerulosclerosis, T: tubular atrophy/interstitial fibrosis, C: glomerular crescent) โดยที่ MEST-C score ในส่วนของ M1 คือมี mesangial hypercellularity มากกว่าร้อยละ 50 มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาและการพยากรณ์โรคทางไตในเด็ก⁶

การวินิจฉัยแยกโรค

เนื่องจากประวัติ อาการและอาการแสดงที่หลากหลาย รวมถึงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่ไม่มีความจำเพาะต่อผู้ป่วยโรค IgAN ดังนั้น ควรให้การวินิจฉัยแยกโรคอื่นในผู้ป่วยโรค IgAN ที่อาจมีสาเหตุจาก

ความผิดปกติอื่น ๆ (secondary IgAN) เช่น โรคตับเรื้อรัง การติดเชื้อ HIV, celiac disease, monoclonal gammopathy, granulomatosis with polyangiitis, IgA-dominant Staphylococcus-associated glomerulonephritis, IgA vasculitis, lupus nephritis, Alport syndrome

การดูแลรักษา⁷

การให้การรักษาผู้ป่วยโรค IgAN ควรพิจารณาทั้งจากอาการทางคลินิกและผลทางพยาธิสภาพทางไต เพื่อประเมินความรุนแรงของโรค ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางคลินิกและตรวจพบเฉพาะมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะร่วมกับการทำงานของไตเป็นปกติและผลพยาธิวิทยาทางไตไม่รุนแรง ควรให้การรักษาแบบประคับประคองและตรวจติดตามผู้ป่วยต่อเนื่อง ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วยมากกว่า 200 มก./วัน หรือ UPCR มากกว่า 0.2 กรัม/กรัม แนะนำให้ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) หรือ angiotensin II receptor blocker (ARB) ร่วมกับให้คำแนะนำการปรับรูปแบบการดำเนินชีวิต (lifestyle modification) ได้แก่ จำกัดการรับประทานอาหารที่มีโซเดียมสูง ลดน้ำหนักในคนที่มีภาวะอ้วน ควบคุมความดันเลือดให้ระดับความดันเลือดซิสโตลิกน้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 90 ของค่าความดันตามตารางบรรทัดฐานตามอายุ เพศ และส่วนสูง

การให้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัม/วัน หรือ UPCR มากกว่า 1 กรัม/กรัม โดยให้ร่วมกับยาในกลุ่ม ACEi หรือ ARB ขนาดยาของสเตียรอยด์ที่ให้เท่ากับ 1-2 มก./กก./วัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ลดยาลงเป็นวันเว้นวันและลดขนาดยาลงเรื่อย ๆ จนหยุดยาในระยะเวลา 4-6 เดือน ในผู้ป่วยที่มาด้วยกลุ่มอาการเนโฟรติก ให้พิจารณาการรักษาแบบเดียวกับกลุ่มอาการเนโฟรติกที่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ (steroid-sensitive nephrotic syndrome) สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงแบบ rapidly progressive glomerulonephritis ให้พิจารณาใช้ methylprednisolone ขนาดสูง (pulse methylprednisolone) ร่วมกับยากดภูมิต้านทานชนิดอื่น เช่น cyclophosphamide

การพยากรณ์โรค⁸

การพยากรณ์โรคทางไตในผู้ป่วย IgAN จากรายงานการศึกษาพบว่า ประมาณร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยโรค IgAN เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ 20 ปีหลังวินิจฉัยโรค ปัจจัยเสี่ยงต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ ภาวะโปรตีนในปัสสาวะ การทำงานของไตที่ไม่ดีตั้งแต่แรกเริ่มวินิจฉัย ภาวะความดันเลือดสูง ซึ่งปัจจัยเหล่านี้สัมพันธ์กับการสูญเสียหน้าที่การทำงานของไตและผลพยาธิวิทยาทางไตที่มีความรุนแรง ดังนั้น ในผู้ป่วยเด็กที่สงสัยโรค IgAN ควรได้รับการตรวจพยาธิวิทยาทางไตเพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยและได้รับการรักษาที่เหมาะสมอย่างทันท่วงที เพื่อช่วยชะลอการเสื่อมของไตเมื่อเข้าสู่วัยผู้ใหญ่

IgA vasculitis nephritis (IgAVN)

IgAVN เป็นภาวะแทรกซ้อนทางไตที่พบในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบชนิด IgA vasculitis (IgAV) หรือเดิมเรียกชื่อว่า Henoch-Schönlein purpura อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วย IgAV พบได้ประมาณร้อยละ 20-80 ขึ้นกับการศึกษา ภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วย IgAV เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการพยากรณ์โรคในระยะยาว แม้ว่าโรค IgAV จะมีการพยากรณ์โรคที่ดี แต่ในผู้ป่วยที่มีอาการไตอักเสบรุนแรงร่วมด้วยอาจมีการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังและโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ดังนั้น ผู้ป่วย IgAV ควรได้รับการตรวจติดตามอาการทางไตอย่างสม่ำเสมอเพื่อให้ได้การวินิจฉัยและได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว

พยาธิสรีรวิทยา

พยาธิสภาพของ IgAVN มีความคล้ายคลึงกับ IgAN คือ มีการสะสมของสารเชิงซ้อนทางอิมมูนของ IgA1 ที่บริเวณ mesangium โดยมีแบบจำลองกลไกการเกิดหลายขั้นตอนเช่นเดียวกัน ดังแสดงในภาพที่ 2

ปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม (epigenetic) เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีบทบาทต่อการเกิดโรคทั้ง IgAV และ IgAVN ส่งผลให้อุบัติการณ์ความชุกของโรคแตกต่างกันไปในแต่ละท้องถิ่นและเชื้อชาติ โดยพบอุบัติการณ์สูงสุดในชนชาติเอเชียตะวันออก รองลงมาคือ ชาวยุโรป และพบได้น้อยในเชื้อสายแอฟริกัน

อาการและอาการแสดง

อาการแสดงทางไตที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ภาวะ microscopic hematuria โดยอาจพบภาวะปัสสาวะมีโปรตีนร่วมด้วยได้ถึงร้อยละ 60 หรืออาจพบภาวะ gross hematuria ได้ร้อยละ 2 ในผู้ป่วยบางรายอาจพบภาวะความดันเลือดสูง ภาวะไตอักเสบหรือกลุ่มอาการเนโฟรติก ในรายที่รุนแรงอาจพบภาวะ rapidly progressive glomerulonephritis

อาการแสดงทางไตมักปรากฏในระยะแรกของโรค ร้อยละ 85 พบในช่วงเดือนแรกหลังจากผู้ป่วยเริ่มมีอาการทางระบบอื่นของ IgAV ร้อยละ 91 พบในระยะเวลา 6 สัปดาห์แรกและร้อยละ 97 พบในช่วง 6 เดือนหลังจากผู้ป่วยเริ่มมีอาการของโรค IgAV โดยอุบัติการณ์ทางไตพบได้น้อยในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี⁹

การวินิจฉัยโรค

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัย IgAV ควรได้รับการตรวจหาภาวะแทรกซ้อนทางไตเสมอ โดยตรวจวัดความดันเลือด ประเมินอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate, GFR) และส่งตรวจปัสสาวะเพื่อมอง

หาเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะและภาวะปัสสาวะมีโปรตีนโดยประเมินจากอัตราส่วนระหว่างโปรตีนต่อครีเอทีนินในปัสสาวะ หรืออัตราส่วนระหว่างแอลบูมินต่อครีเอทีนินในปัสสาวะ (urine albumin creatinine ratio, UACR) และใช้เกณฑ์การวินิจฉัยอาการทางไตในผู้ป่วย IgAV ตามเกณฑ์ EULAR/PRINTO/PRES¹⁰ ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

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

ผู้ป่วยที่มีภาวะปัสสาวะมีโปรตีนปริมาณปานกลาง (UPCR เท่ากับ 100-250 มก./มิลลิโมล โดยตรวจจากปัสสาวะแรกหลังตื่นนอน) หรือมี GFR ผิดปกติควรส่งปรึกษากุมารแพทย์โรคไตเพื่อการตรวจติดตามต่อเนื่อง และพิจารณาการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม เช่น การเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา โดยมีข้อบ่งชี้¹¹ ดังนี้

- 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
(การเปรียบเทียบหน่วย: UPCR 100 มก./มิลลิโมล ที่ตรวจจากปัสสาวะแรกหลังตื่นนอน เทียบเท่ากับ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 1 กรัม/วัน ของปัสสาวะที่เก็บในเวลา 24 ชั่วโมง)
- 3) อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสผิดปกติ (GFR น้อยกว่า 80 มล./นาที/พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม.)
- 4) ผู้ป่วยที่มีอาการไตอักเสบและการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (RPGN)
- 5) กลุ่มอาการไตอักเสบ (nephritic syndrome) หรือ กลุ่มอาการเนโฟรติก

ลักษณะพยาธิวิทยาทางไตในผู้ป่วย IgAVN ไม่แตกต่างจากพยาธิวิทยาในผู้ป่วย IgAN คือ พบการเพิ่มขึ้นของเซลล์ mesangium และ interstitial cell infiltration มีการสะสมของ IgA ที่บริเวณ mesangium เป็นส่วนใหญ่ อาจพบมีการติดของ IgG, IgM หรือคอมพลีเมนต์ C3 ร่วมด้วยจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์วิธีอิมมูโนเรืองแสง รวมถึงพบการสะสมของสารเชิงซ้อนทางอิมมูโนในลักษณะ electron-dense ที่บริเวณ mesangium เป็นส่วนใหญ่จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พยาธิสภาพของโกลเมอรูลัสที่เป็นลักษณะ sclerotic การฝ่อของหลอดไตฝ่อ (tubular atrophy) และการเกิดพังผืดของบริเวณ interstitium (interstitial fibrosis) เป็นส่วนสำคัญในการทำนายการพยากรณ์โรคในระยะยาวที่ไม่ดี

การดูแลรักษา^{7,11}

แนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วย IgAVN โดย Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) พ.ศ. 2564 และ SHARE ให้คำแนะนำ ดังนี้

1. ไม่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการป้องกันไตอักเสบในผู้ป่วย IgAV ที่ไม่มีอาการทางไต เนื่องจากหลักฐานจากหลากหลายงานวิจัยการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (randomized controlled trial) แสดงให้เห็นถึงการใช้น้ำยาสเตียรอยด์ในผู้ป่วยเด็ก IgAV ไม่สามารถป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ที่ระยะเวลา 6 เดือนและ 12 เดือนภายหลังจากอาการแสดงของโรค IgAV

2. แนะนำให้ยาในกลุ่ม renin-angiotensin system blockade ได้แก่ ACEi หรือ ARB ในผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 0.5 กรัม/วัน

3. ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของอาการทางไตระดับน้อย (UPCR น้อยกว่า 100 มก./มิลลิโมล) อย่างต่อเนื่อง ให้พิจารณาใช้ยา prednisolone รับประทานเป็นลำดับแรก (first-line treatment) ในกรณีที่ผู้ป่วยยังคงมีภาวะปัสสาวะมีโปรตีนอย่างต่อเนื่องทั้ง ๆ ที่ได้รับยา prednisolone ร่วมกับ ACEi หรือ ARB แล้ว อาจพิจารณายากดภูมิต้านทานอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF) หรือ cyclosporine

4. ผู้ป่วยที่มีอาการทางไตรุนแรงระดับปานกลาง (มีจำนวน crescents น้อยกว่าร้อยละ 50 จากการตรวจชิ้นเนื้อไตร่วมกับมีค่า GFR น้อยกว่า 80 มล./นาที/1.73 ตร.ม. หรือมีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 2.5 กรัม/วัน นานกว่า 4 สัปดาห์) แนะนำให้ใช้ยา prednisolone รับประทาน หรือ pulse methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำและพิจารณาให้ร่วมกับยากดภูมิต้านทานอื่น ๆ เช่น azathioprine, MMF หรือ cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ ไม่แนะนำให้ใช้ยา cyclosporine หรือ cyclophosphamide แบบรับประทานในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

5. ผู้ป่วยที่มีอาการทางไตระดับรุนแรง (มีจำนวน crescents มากกว่าร้อยละ 50 จากการตรวจชิ้นเนื้อไต ร่วมกับมีค่า 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 ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1 กรัม/วัน ร่วมกับยา cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 6 เดือน (induction phase) หลังจากนั้นให้การรักษาต่อเนื่องด้วยยา prednisolone รับประทานในขนาดต่ำร่วมกับ azathioprine หรือ MMF ในช่วง maintenance phase

6. การรักษาอื่น ๆ ได้แก่ แนะนำให้ควบคุมความดันโลหิต ออกกำลังกายอย่างเหมาะสม ควบคุมความดันเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ และควรได้รับการประเมินความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างสม่ำเสมอ

การพยากรณ์โรค¹²

ภาวะแทรกซ้อนทางไตส่วนใหญ่ในผู้ป่วยเด็ก IgAV มักมีการพยากรณ์โรคทางไตระยะยาวดีกว่าในผู้ใหญ่ ร้อยละ 10-30 ของผู้ป่วย IgAVN ในผู้ใหญ่ดำเนินเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเทียบกับในผู้ป่วยเด็กที่มีโอกาสดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 1-7

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคไตในผู้ป่วย IgAVN ได้แก่ เริ่มเป็นโรคเมื่ออายุมาก มี GFR ที่ต่ำ อาการทางไตเริ่มต้นมีลักษณะกลุ่มอาการเนโฟรติกหรือมีกลุ่มอาการไตอักเสบร่วมด้วย ผลชิ้นเนื้อไตมี crescents มากกว่า ร้อยละ 50 และผลพยาธิวิทยาที่บ่งบอกถึงพยาธิสภาพทางไตเรื้อรัง ได้แก่ glomerular sclerosis, fibrous crescent, tubular atrophy และ interstitial fibrosis สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการปัสสาวะปนเลือดร่วมกับมีโปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย มักมีการพยากรณ์โรคดีและมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังน้อยกว่าร้อยละ 5

โรค IgAV ในเด็กมีการพยากรณ์โรคดีโดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางไต อย่างไรก็ตาม ควรตรวจติดตามผู้ป่วย IgAV ทุกรายแม้ว่าในระยะเริ่มต้นของผู้ป่วยจะไม่มีอาการทางไต แนะนำให้ตรวจติดตามความดันเลือด และตรวจปัสสาวะอย่างสม่ำเสมอเป็นระยะเวลา 6-12 เดือน อาจพิจารณาตรวจติดตามในระยะยาวโดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต เช่น ผู้ป่วยเด็กโตที่มาด้วยอาการทางระบบทางเดินอาหารรุนแรง ผู้ป่วยที่มีรอยโรคทางผิวหนังรุนแรง เช่น เป็นแผล (ulceration), มีเนื้อตาย (necrosis) และเป็นจ้ำเลือดอยู่นาน (persistent purpura)

Hemolytic uremic syndrome (HUS)

HUS จัดเป็นโรคในกลุ่ม thrombotic microangiopathy (TMA) ที่มีลักษณะอาการทางคลินิกที่สำคัญ คือ ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก (microangiopathic hemolytic anemia) ร่วมกับมีเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และไตเสียหายเฉียบพลัน (acute kidney injury) เนื่องจากการมีพยาธิสภาพของผนังหลอดเลือดฝอย ทำให้มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular thrombosis) สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในเด็กเป็นผลจากการติดเชื้อ โดยเฉพาะจาก Shiga toxin (typical HUS) สาเหตุอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ ความผิดปกติทางพันธุกรรมของระบบคอมพลีเมนต์ (atypical HUS) โรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) โรคทางพันธุกรรม (genetic disease) โรคมาเร็ง หรือจากยา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการทางไตรุนแรง ทำให้ต้องได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตในระยะแรก การให้การวินิจฉัยโรคที่รวดเร็วมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการให้การรักษาที่เหมาะสมและทันที่

พยาธิสรีรวิทยา

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของกลุ่มโรค TMA เกิดขึ้นที่หลอดเลือดขนาดเล็ก ได้แก่ capillaries, arterioles และ venules โดยเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) เกิดความเสียหายจากสาเหตุต่าง ๆ ทำให้มีการกระตุ้นเกล็ดเลือดและเกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet microthrombi) ในตำแหน่งที่มีความผิดปกติของหลอดเลือด ผลทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดฝอยและมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำซึ่งเป็นผลจาก platelet consumption การอุดตันจากลิ่มเลือดในหลอดเลือดส่งผลให้เกิด vascular shear stress ทำให้เกิดการเสียหายต่อหลอดเลือดมากขึ้นและมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจาก mechanical shearing ในตำแหน่งที่เม็ดเลือดแดงผ่านบริเวณลิ่มเลือดเหล่านี้

Infection-associated HUS

Shiga toxin-producing *E. coli* HUS¹³

การติดเชื้อที่เป็นสาเหตุของ HUS ที่พบบ่อยที่สุด คือ *Escherichia coli* ที่สร้าง Shiga toxin (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, STEC) serotype ของเชื้อ STEC ที่เป็นสาเหตุ HUS ที่พบบ่อยคือ serotype O157:H7 ปัจจุบันมีรายงานการเกิด HUS จาก non-O157 serotypes อื่น ๆ มากขึ้น Shiga toxin จากเชื้อ *Shigella dysenteriae* ก่อให้เกิดโรคได้เช่นเดียวกับ STEC และมีอาการรุนแรงกว่าการติดเชื้อส่วนใหญ่เกิดจากการรับประทานอาหารที่มีการปนเปื้อนของเชื้อเข้าไป เชื้อ STEC เข้าไปในทางเดินอาหารรูกล้ำเยื่อบุผิวลำไส้และหลัง Shiga toxin เข้าสู่กระแสเลือด หลังจากนั้น Shiga toxin ทำอันตรายต่อเซลล์โดยจับกับ receptor คือ globotriaosylceramide 3 (Gb3) ซึ่งอยู่บนเซลล์เอนโดทีเลียมของอวัยวะต่าง ๆ เช่น สมอง ตับ ตับอ่อน ทางเดินอาหาร หัวใจ เซลล์เม็ดเลือด และโดยเฉพาะที่ไกลเมอรูลัสซึ่งพบ Gb3 ได้มากที่สุด จากนั้น Shiga toxin เข้าสู่เซลล์โดยกระบวนการ endocytosis ผ่านเข้าสู่ endoplasmic reticulum แล้วไปยับยั้งไรโบโซมในการสังเคราะห์โปรตีนภายในเซลล์ ส่งผลทำให้เกิด apoptosis ของเซลล์และเพิ่มการหลั่ง inflammatory cytokines หลังจากนั้นจะมีเกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดมาเกาะบริเวณผนังหลอดเลือดที่เสียหาย ผลทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันขึ้นเช่นเดียวกับพยาธิสภาพของ TMA นอกจากนี้ ยังพบว่า Shiga toxin สามารถกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ผ่านทาง alternative pathway โดยจับกับคอมพลีเมนต์ factor H ทำให้ C3 convertase ไม่ถูกกำจัดโดย factor H ส่งผลให้เซลล์เอนโดทีเลียมถูกทำลายเพิ่มขึ้น

Pneumococcal-associated HUS^{13,14}

ผู้ป่วย HUS ที่เกิดจากการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* มักพบในเด็กเล็กโดยเฉพาะอายุต่ำกว่า 2 ปี ส่วนใหญ่มีอาการติดเชื้อชนิดรุนแรง (invasive pneumococcal disease, IPD) ร้อยละ 60 มักมาด้วยภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง เช่น pulmonary empyema รองลงมาคือ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ

เชื้อ *Streptococcus pneumoniae* หลังเอนไซม์ neuraminidase ไปตัดแยก (cleavage) กรด N-acetylneuraminic ออกจากไกลโคโปรตีนซึ่งอยู่บนผิวเซลล์ของเม็ดเลือดแดง เกล็ดเลือด และเซลล์เอนโดทีเลียม เช่น glomerular endothelial cells, renal epithelial cells ทำให้เกิดการเผยแพร่แอนติเจน Thomsen-Friedenreich (T-antigen) ที่อยู่บนผิวเซลล์เหล่านี้ จากนั้นแอนติบอดีชนิด IgM จะมาจับกับ T-antigen แล้วกระตุ้นกลไกภูมิคุ้มกัน เป็นผลทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเซลล์ที่มีการแสดงออกของ T-antigen นอกจากนี้ เชื้อ pneumococci จับกับ plasminogen โดยอาศัย pneumococcal surface protein C (PspC) บนผิวของเชื้อแบคทีเรีย กระตุ้น plasmin ทำให้เกิด fibrinogen degradation และทำให้เซลล์เอนโดทีเลียมเสียหาย PspC ยังสามารถจับกับคอมพลีเมนต์ factor H ทำให้คอมพลีเมนต์ factor H ไม่สามารถแข่งที่กับคอมพลีเมนต์ factor B ในการจับกับ C3 convertase ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ alternative pathway ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์เอนโดทีเลียม ยิ่งขึ้น

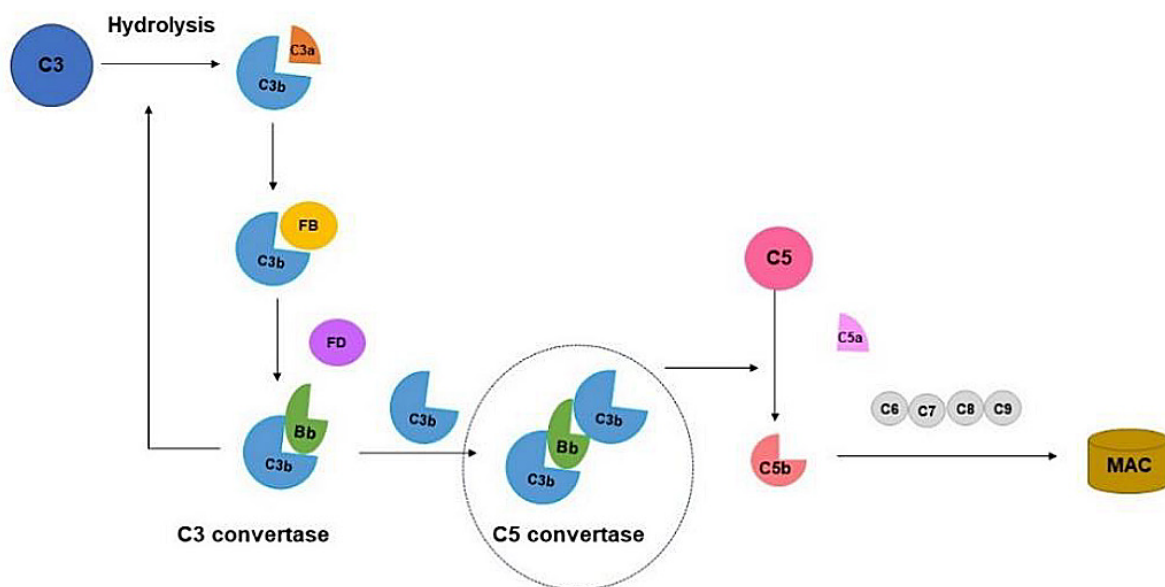
Atypical HUS (aHUS)^{15, 16}

Genetic forms of complement-mediated aHUS

ระบบคอมพลีเมนต์เป็นส่วนสำคัญของระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (innate immune system) การกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์เกิดได้ 3 ทาง คือ classical pathway, lectin pathway และ alternative pathway ร้อยละ 60 ของผู้ป่วย aHUS พบมีความผิดปกติทางพันธุกรรมในกลุ่มยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนในระบบคอมพลีเมนต์ alternative pathway

การกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ alternative pathway เริ่มจากคอมพลีเมนต์ C3 ถูกแยกสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) ได้เป็น C3a และ C3b โดย C3b จะรวมตัวกับคอมพลีเมนต์ factor B (CFB) แล้วถูกแยกออกโดยคอมพลีเมนต์ factor D เป็น Bb และ Ba จากนั้น Bb จับกับ C3b เกิดเป็น C3bBb (หรือเรียกว่า C3 convertase) ซึ่ง C3bBb สามารถกลับไปแยกสลายโมเลกุลของ C3 ตัวต่อมาให้เป็น C3a และ C3b ได้อีกเป็นวงจรต่อเนื่อง (C3 amplification) นอกจากนี้ C3bBb จะรวมกับ C3b เป็น C3bBbC3b (หรือเรียกว่า C5 convertase) ซึ่งตัดแยก C5 เป็น C5a และ C5b โดยโมเลกุล C5b จะรวมกับ C6, C7, C8 และ C9 เกิดเป็น C5b-9 membrane attack complex (ภาพที่ 3) ซึ่งจะทำลายผนังเซลล์โดยตรงและทำให้เกิดการแตกสลายของเซลล์ (osmotic lysis)

ในภาวะปกติ ร่างกายจะมีการควบคุมระบบคอมพลีเมนต์ไม่ให้ทำลายเซลล์ร่างกาย โดย complement factor I (CFI) ร่วมกับ complement factor H (CFH) และ membrane cofactor protein (MCP) ทำหน้าที่ในการแตกตัว C3b ให้เป็น inactive C3b ทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์ C3 convertase ต่อไปได้ ดังนั้น การกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้ยีนเสียหายหายไป (loss-of-function mutation) ของยีน CFI, CFH หรือ MCP (CD46) ส่งผลให้เกิด C3



FB, factor B; FD, factor D; MAC, membrane attack complex

ภาพที่ 3 ขั้นตอนการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ alternative pathway

(รูปประกอบโดย ผศ. พญ.อังคณีย์ ชะนะกุล รวบรวมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่ 15)

convertase และ C5 convertase ปริมาณมาก หรือการกลายพันธุ์ที่มีการแสดงออกของยีนเพิ่มขึ้น (gain-of-function mutation) เช่น *CFB* mutation ทำให้เพิ่มความสามารถในการจับของ factor B ต่อ C3b เพิ่มขึ้น หรือ *C3* mutation ทำให้ความสามารถในการจับ C3b ของ CFH ลดลง ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ C3 convertase ทำให้มีการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ใน alternative pathway อย่างมากและต่อเนื่อง

นอกจากนี้ thrombomodulin ซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์เยื่อหลอดเลือด ทำหน้าที่ในการยับยั้งการเกิดลิ่มเลือด และยังช่วยการทำงานของ factor I ในการเปลี่ยน C3b เป็น inactive C3b การกลายพันธุ์ของยีน thrombomodulin (*THBD*) พบได้ร้อยละ 5 ของผู้ป่วยกลุ่ม atypical HUS

Genetic forms of aHUS unrelated to complement¹⁶

ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของ aHUS ที่ไม่เกี่ยวข้องกับระบบคอมพลีเมนต์ ได้แก่ cobalamin C (*cb1C*), diacylglycerol kinase epsilon (*DGKE*), plasminogen (*PLG*)

- **Cobalamin C deficiency-associated aHUS**

CblC deficiency เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein (*MMACHC*) โดยมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive) การกลายพันธุ์ของยีนมีผลต่อการเมแทบอลิซึมของวิตามิน บี 12 ทำให้เกิดการคั่งของ

กรด methylmalonic และ homocysteine ร่วมกับการสังเคราะห์ methionine ลดลง เป็นผลให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์เอนโดทีเลียมและเกิดการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด ทำให้เกิดพยาธิสภาพแบบ TMA ผู้ป่วยส่วนใหญ่ มักมีอาการแสดงในช่วงอายุขวบปีแรกด้วยอาการทางสมอง เช่น อ่อนแรง ชัก อาการแสดงเริ่มต้นในวัยผู้ใหญ่พบได้น้อย

- **DGKE-associated aHUS^{16,17}**

DGKE-associated aHUS ส่วนใหญ่พบในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี มักมีอาการแสดงของ TMA ภายหลังจากการติดเชื้อ มีภาวะปัสสาวะมีโปรตีนและดำเนินเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในช่วงระยะเวลา 20-30 ปี การกลายพันธุ์ของยีน *DGKE* มีผลทำให้เกิดการกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (prothrombotic factors) และเกล็ดเลือด นอกจากนี้ ยังกระตุ้นการอักเสบของเซลล์เอนโดทีเลียมโดยรบกวนการสังเคราะห์ prostaglandin E2 ซึ่งมีผลต่อ angiogenesis และเพิ่มการตายของเซลล์แบบ apoptosis

- **Plasminogen-associated aHUS¹⁶**

Plasminogen เป็นสารที่อยู่ในขบวนการสลายลิ่มเลือด (fibrinolytic system) โดย plasminogen เปลี่ยนเป็น plasmin ทำหน้าที่ย่อย fibrin ให้กลายเป็น fibrin degradation product เพื่อเป็นการป้องกันไม่ให้มีลิ่มเลือดเกิดขึ้นมากเกินไปจนทำให้หลอดเลือดอุดตัน การกลายพันธุ์ของยีน plasminogen (*PLG*) ทำให้ระดับ plasmin ในเลือดลดลง เป็นผลให้เกิดลิ่มเลือดและพยาธิสภาพของ TMA

อาการและอาการแสดง^{13, 18}

กลุ่มอาการที่สำคัญของ HUS (classical triad) คือ ภาวะซีด ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน ผู้ป่วยมักมีปัสสาวะออกลดและภาวะความดันเลือดสูงร่วมด้วย ผู้ป่วยเด็กที่เป็น STEC-HUS มักมีอาการนำมาก่อน ได้แก่ ปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน ถ่ายเหลว อาจพบลักษณะอุจจาระมีมูกเลือดปนได้ร้อยละ 60-90 ของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ STEC ผู้ป่วยมีอาการของ HUS ตามมาภายหลังจากอาการถ่ายเหลวโดยเฉลี่ย 3-10 วัน นอกจากนี้ อาจมีอาการของระบบอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น อาการทางระบบประสาทพบได้ร้อยละ 10-25 อาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดพบได้ร้อยละ 2-5 อาการทางระบบกล้ามเนื้อ อาการของเบาหวานจากภาวะตับอ่อนอักเสบซึ่งมักพบในรายที่มีอาการรุนแรง สำหรับผู้ป่วยในกลุ่ม atypical HUS มีลักษณะอาการทางคลินิกที่สำคัญเช่นเดียวกับ HUS จากสาเหตุอื่น ๆ อาจพบมีการติดเชื้อนำมาก่อนโดยเฉพาะการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบนหรือระบบทางเดินอาหาร อาจพบอาการของระบบอื่น ๆ ร่วมด้วยได้เช่นกัน

การวินิจฉัยโรค^{13, 18}

ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิก classical triad ที่เข้าได้กับ HUS ดังกล่าว ควรได้รับการตรวจเพื่อหาสาเหตุของโรคเพิ่มเติม การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นจะพบความผิดปกติ ดังนี้

1. ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก การส่งตรวจ complete blood count (CBC) พบค่าฮีมาโทคริตและฮีโมโกลบินต่ำ เซลล์เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างผิดปกติในลักษณะ schistocyte ร่วมกับจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ โดยที่มีค่า coagulogram ปกติ direct antiglobulin (Coombs) test ให้ผลลบ (ยกเว้นในผู้ป่วย pneumococcal HUS) พบค่า reticulocyte count, indirect bilirubin และ lactate dehydrogenase เพิ่มขึ้น ระดับ haptoglobin ในเลือดต่ำลง

2. ภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน ตรวจพบค่าครีเอตินินและยูเรียในเลือดสูง ส่วนใหญ่ตรวจพบเม็ดเลือดแดงและโปรตีนในปัสสาวะ

3. ADAMTS13 activity assay ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกเช่นเดียวกับภาวะ TMA ร่วมกับค่า ADAMTS 13 activity ที่ต่ำกว่าร้อยละ 10 ช่วยบ่งชี้ถึงภาวะ thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

4. การตรวจหาเชื้อ STEC ในอุจจาระ การเพาะเชื้อ *E. coli* O157:H7 จากอุจจาระต้องใช้อาหารเลี้ยงเชื้อที่มีประสิทธิภาพในการแยกเชื้อ คือ sorbitol MacConkey agar การตรวจหาพิษของเชื้อที่สังเคราะห์ Shiga toxin ด้วยเทคนิค polymerase chain reaction ร่วมกับการตรวจหา Shiga toxin ด้วยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) หรือการส่งตรวจเลือดเพื่อหา anti-lipopolysaccharide antibody ต่อเชื้อ

5. การตรวจหาเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ในรายที่มีอาการรุนแรงด้วยการเพาะเชื้อจากเลือด เสมหะ ปัสสาวะ หรือ น้ำไขสันหลัง

6. ระดับคอมพลีเมนต์ การตรวจพบระดับคอมพลีเมนต์ C3 ต่ำ ช่วยบ่งชี้ถึงภาวะ complement-mediated HUS อย่างไรก็ตาม การกลายพันธุ์แบบ missense mutation ทำให้หน้าที่การทำงานของคอมพลีเมนต์ผิดปกติโดยที่มีระดับคอมพลีเมนต์ในเลือดเป็นปกติได้ ดังนั้น การที่มีระดับคอมพลีเมนต์ในเลือดปกติ ก็ยังไม่สามารถตัดภาวะนี้ออกไปได้ การตรวจระดับคอมพลีเมนต์อื่น ๆ เช่น factor H, factor B, factor I, thrombomodulin หรือการตรวจหา factor H antibody รวมถึงการตรวจทางพันธุกรรมเพื่อหาการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องต่อไปนี้ได้แก่ *CFH*, *MCP*, *CFI*, *C3*, *CFB*, *THBD*, *CFHR1*, *CFHR5*, และ *DGKE* ซึ่งควรพิจารณาส่งตรวจในผู้ป่วย atypical HUS ทุกราย ผู้ป่วยที่มีการกำเริบของ HUS (recurrent HUS) ผู้ป่วยที่อายุน้อยโดยเฉพาะช่วงขวบปีแรก หรือมีประวัติ HUS ของคนในครอบครัว

7. การตรวจพบระดับ homocysteine และ methylmalonic acid สูงในเลือด ระดับวิตามินบี 12 อยู่ในเกณฑ์ปกติถึงค่อนข้างสูง ร่วมกับตรวจปัสสาวะพบ methylmalonic aciduria และ homocystinuria ในผู้ป่วยกลุ่ม CblC deficiency associated-aHUS

การวินิจฉัยแยกโรค

ควรให้การวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อคจากเม็ดเลือดแดงแตก ภาวะเกล็ดเลือดต่ำและภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน ที่อาจมีสาเหตุจากความผิดปกติอื่น ๆ เช่น

- **ภาวะที่มีลิ่มเลือดเกิดขึ้นในหลอดเลือดขนาดเล็กทั่วร่างกาย (disseminated intravascular coagulation)** ผู้ป่วยมีความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด โดยสาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะติดเชื้อที่รุนแรง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แตกต่างจากภาวะ HUS คือ ผลตรวจการแข็งตัวของเลือด (coagulogram) โดยผู้ป่วย DIC จะพบค่า prothrombin time และ partial thromboplastin time ยาวนานขึ้น ระดับ fibrinogen ต่ำ ระดับ fibrin degradation product และ D-dimers สูงขึ้น
- **Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)** ซึ่งเป็นความบกพร่องของ von Willebrand factor cleaving protease ที่มีสาเหตุจากการกลายพันธุ์ของยีน *ADAMTS13* หรือเกิดจากการมี autoantibody ต่อ *ADAMTS13* (anti-*ADAMTS13* antibodies) การแยกโรคออกจากภาวะ HUS โดยการตรวจพบค่า *ADAMTS13* activity ต่ำผิดปกติโดยเฉพาะต่ำกว่าร้อยละ 10
- **Secondary TMA** ที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพของเซลล์เอนโดทีเลียมและเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดได้ เช่น กลุ่มโรคภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตนเอง (autoimmune disease) กลุ่มโรคหลอดเลือดอักเสบ (antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis) ภาวะความดันเลือดสูงร้ายแรง (malignant hypertension) โรคมะเร็ง การปลูกถ่ายอวัยวะและไขกระดูก หรือจากยา

การดูแลรักษา

การรักษาประคับประคอง เป็นการดูแลเบื้องต้นที่สำคัญในผู้ป่วย HUS ดังนี้

1. ประเมินปริมาตรสารน้ำและแก้ไขภาวะเกลือแร่และดุลสารน้ำที่ผิดปกติ
2. รักษาภาวะความดันเลือดสูงรวมถึงความผิดปกติของระบบอื่นร่วมด้วย เช่น ภาวะชัก ภาวะตับอ่อนอักเสบ ภาวะหัวใจล้มเหลว
3. หลีกเลี่ยงยาที่เป็นพิษต่อไต และหยุดยาที่เป็นสาเหตุของ HUS
4. พิจารณาให้การบำบัดทดแทนไตตามข้อบ่งชี้ เช่น ภาวะของเสียคั่ง (ระดับยูเรียในเลือดมากกว่า 80 มก./ดล.) หรือมีภาวะน้ำเกินหรือมีความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่ที่ไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยยา
5. พิจารณาให้เลือดเมื่อผู้ป่วยมีอาการรุนแรงจากภาวะช็อคหรือเมื่อระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 6 กรัม/ดล. ระวังภาวะน้ำเกินและภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจากการให้เลือด

6. หลีกเลียงการให้เกล็ดเลือดเนื่องจากทำให้หลอดเลือดอุดตันเพิ่มขึ้น ยกเว้นกรณีผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกรุนแรง (significant clinical bleeding)
7. ให้การดูแลโภชนาการที่เพียงพอ

การรักษาจำเพาะ

การรักษา STEC-HUS¹³

การรักษาเบื้องต้นด้วยการให้สารน้ำให้เพียงพอในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสารน้ำจากการถ่ายเหลวหรืออาเจียน จะช่วยลดอัตราการบำบัดทดแทนไต และอัตราการตายเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำร่วมด้วย¹⁸ ควรเฝ้าระวังสมดุลน้ำและปริมาณปัสสาวะขณะให้การรักษาด้วยสารน้ำ เมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะสมดุลของสารน้ำแล้ว ให้ลดปริมาณการให้สารน้ำเท่ากับ insensible water loss บวกกับปริมาณปัสสาวะในแต่ละวัน ร่วมกับเฝ้าติดตามสมดุลน้ำ น้ำหนักตัวและสัญญาณชีพอย่างสม่ำเสมอ

ไม่แนะนำให้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มีอาการถ่ายเหลวจากการติดเชื้อ STEC รวมถึงให้หลีกเลียงการใช้ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ (antimotility drug) เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด HUS สูงขึ้น

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงทางระบบประสาทร่วมด้วย เช่น ภาวะชัก ภาวะสมองขาดเลือดหรือมีเลือดออกในสมอง (stroke) หรือมีอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ อาจพิจารณาการรักษาอื่นร่วมด้วย ได้แก่ การทำ plasma exchange (plasmapheresis) หรือใช้ยา eculizumab ซึ่งเป็น anti-C5 monoclonal antibody ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการกระตุ้นของคอมพลีเมนต์ factor C5 จึงทำให้ไม่เกิด C5b-9 membrane attack complex อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย STEC-HUS ส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการให้การรักษาแบบประคับประคอง ดังนั้น การพิจารณาใช้ยา eculizumab ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรคำนึงทั้งความคุ้มค่าและความเสี่ยงจากผลข้างเคียงของยาที่รุนแรง เช่น การติดเชื้อแบคทีเรียรุนแรง (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) รวมถึงยา eculizumab มีค่าใช้จ่ายที่สูงมากและยังไม่มีใช้ในประเทศไทย

การรักษา pneumococcal-associated HUS¹⁴

การรักษาผู้ป่วย HUS ที่เกิดจากการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* อาศัยการรักษาประคับประคอง เช่นเดียวกับผู้ป่วย HUS จากสาเหตุอื่น ร่วมกับการให้ยาต้านจุลชีพ ปัจจุบันพบว่าเชื่อมีการดื้อยามากขึ้น American Academy of Pediatrics แนะนำให้เลือกใช้ vancomycin ร่วมกับ third generation cephalosporins จากนั้นปรับยาตามผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ

เนื่องจาก anti-T IgM antibody เป็นกลไกหนึ่งในการก่อโรค ดังนั้น ควรหลีกเลียงการให้ fresh frozen plasma (FFP) เนื่องจาก IgM ที่มีอยู่ในพลาสมาจะกระตุ้นให้ภาวะ HUS รุนแรงขึ้น ในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับ

เลือดหรือเกล็ดเลือด ควรใช้เลือดที่ผ่านกระบวนการล้างแล้วเพื่อขจัดพลาสมาออกให้มากที่สุด (washed red blood cells หรือ washed platelets)

การทำ plasmapheresis ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มีอาการรุนแรง มีรายงานว่าได้ผลดีแต่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ FFP ให้พิจารณาใช้แอลบูมิน หรือ low-titer anti-T antibody FFP แทน

สำหรับยาการใช้ยา eculizumab ในผู้ป่วย pneumococcal-associated HUS ที่มีอาการรุนแรงเพื่อยับยั้งการกระตุ้นกลไก terminal complement pathway และช่วยลดความเสียหายของเซลล์จากกระบวนการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ พบว่าระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นได้เร็วและลดระยะเวลาในการบำบัดทดแทนไต อย่างไรก็ตาม ยังไม่ได้ใช้เป็นมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยกลุ่ม pneumococcal-associated HUS ให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไปโดยเฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรง

การรักษา cblC deficiency-associated HUS

แนะนำให้การรักษาด้วยการให้ยา hydroxycobalamin ทางหลอดเลือดดำหรือทางกล้ามเนื้อ เป็นการรักษาหลัก แนะนำให้ร่วมกับยาอื่น ได้แก่ betaine เพื่อเสริมฤทธิ์ของ hydroxycobalamin การให้ folic acid เพื่อช่วยลดระดับ homocysteine และให้ carnitine เสริม เพื่อช่วยลดระดับ methylmalonic acid

การรักษา atypical HUS (aHUS)^{16,19}

การรักษาเบื้องต้นในผู้ป่วย aHUS นอกจากการรักษาประคับประคองแล้ว การให้การรักษาด้วย plasma therapy ได้แก่ plasma exchange (plasmapheresis) และ plasma infusion จัดเป็นมาตรฐานการดูแลรักษาสำหรับผู้ป่วย aHUS โดยมีจุดมุ่งหมายในการกำจัดโปรตีนที่ทำหน้าที่ผิดปกติหรือแอนติบอดีออกจากผู้ป่วย และทดแทนโปรตีนในระบบคอมพลีเมนต์ที่ขาดไปให้แก่ผู้ป่วย โดยแนะนำให้เริ่มการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกที่เข้าได้กับการวินิจฉัย aHUS ด้วยการทำ plasma therapy โดยไม่ต้องรอผลตรวจยืนยันทางพันธุกรรม ในขนาด 1.5 เท่าของปริมาตรพลาสมา วันละครั้ง อย่างน้อย 5 วันจนกว่าเกล็ดเลือดจะมากกว่า 100,000/ลบ.มม. หรือ ปริมาณ schistocytes น้อยกว่าร้อยละ 2 เป็นเวลา 2 วัน แล้วจึงปรับลดการทำ plasma therapy ตามการตอบสนองของผู้ป่วย ร้อยละ 78 ของผู้ป่วยเด็ก aHUS ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการทำ plasma therapy โดยช่วยให้ระดับฮีโมโกลบินและระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นรวมถึงการทำงานของไตดีขึ้น อย่างไรก็ตาม เมื่อตรวจติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องในระยะยาว พบว่าผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่มีการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตระยะสุดท้ายสูงถึงร้อยละ 48 และร้อยละ 67 ตามลำดับ นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีความผิดปกติของยีน MCP และ DGKE ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย plasma therapy

สำหรับการรักษาด้วย eculizumab ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการรักษาด้วยพลาสมา ดังนั้น ในปัจจุบันจึงมีคำแนะนำให้การรักษาผู้ป่วย atypical HUS ด้วย eculizumab เป็นตัวเลือกแรกภายใน 24-48 ชม. หลังการวินิจฉัย

โดยไม่ต้องรอผลตรวจทางพันธุกรรม และควรให้ยาต่อเนื่องเพื่อป้องกันการกำเริบของโรค ในกรณีที่ไม่สามารถเข้าถึงการใช้ยา eculizumab ได้ จึงพิจารณาให้การรักษาด้วย plasma therapy

สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม DGKE-associated aHUS ไม่พบการตอบสนองต่อการรักษาโดยเฉพาะการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะไม่ว่าจะรักษาด้วยวิธี plasma therapy หรือการให้ยา eculizumab

ผู้ป่วยกลุ่ม anti-CFH antibody-associated aHUS ให้การตอบสนองต่อการรักษาด้วย plasma exchange เพื่อกำจัดแอนติบอดีออกจากร่างกาย ร่วมกับการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิ ได้แก่ cyclophosphamide, rituximab หรือ mycophenolate mofetil เพื่อกีดการสร้างแอนติบอดีขึ้นใหม่

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยกลุ่ม STEC-HUS ส่วนใหญ่มีการพยากรณ์โรคที่ดี ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่อาจมีความผิดปกติของไตเล็กน้อยในระยะยาว ได้แก่ ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน (ส่วนใหญ่น้อยกว่า 1,000 มก.ต่อวัน) ผู้ป่วยที่ต้องทำการบำบัดทดแทนไตเป็นระยะเวลานาน หรือผลการตรวจชิ้นเนื้อไตพบความผิดปกติของหลอดเลือดในโกลเมอรูลัส (glomerular microangiopathy) มากกว่าร้อยละ 50 ของโกลเมอรูลัส หรือพบ cortical necrosis เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรัง

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วย aHUS มีความแตกต่างขึ้นกับชนิดของความผิดปกติทางพันธุกรรมโดยผู้ป่วย CFH mutation มีอัตราการเสียชีวิตหรือมีการดำเนินเข้าสู่โรคไตระยะสุดท้ายรวมถึงมีอัตราการเกิดโรคซ้ำหลังปลูกถ่ายไตได้สูงถึงมากกว่าร้อยละ 90

Alport syndrome

Alport syndrome หรือ hereditary nephritis เป็นกลุ่มโรคทางพันธุกรรมที่มีอาการของโรคไตอักเสบ สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ในระดับยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์ type IV collagen เป็นผลให้มีอาการแสดงต่าง ๆ ได้แก่ ปัสสาวะมีเลือดปน ปัสสาวะมีโปรตีน การทำงานของไตลดลง การสูญเสียการได้ยินชนิดประสาทรับเสียงบกพร่อง (sensorineural hearing loss) และความผิดปกติทางตา

พยาธิสรีรวิทยา²⁰

Type IV collagen เป็นส่วนประกอบหนึ่งของโครงสร้างของเยื่อฐานโกลเมอรูลัส (glomerular basement membrane, GBM) โดยที่ type IV collagen ประกอบไปด้วยสายแอลฟา (α chain) ซึ่งมี 6 ชนิด คือ $\alpha 1(IV)$ ถึง

$\alpha 6(\text{IV})$ ซึ่งถูกควบคุมโดยยีน *COL4A1 - COL4A6* ตามลำดับ type IV collagen ประกอบขึ้นด้วยสายแอลฟา 3 สายพันกันเป็นเกลียวในลักษณะของ triple-helical protomer ทำให้เกิด protomer เป็น 3 รูปแบบ คือ $\alpha 1\alpha 1\alpha 2(\text{IV})$, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5(\text{IV})$, และ $\alpha 5\alpha 5\alpha 6(\text{IV})$ ซึ่งแต่ละ protomer จะมีการเชื่อมต่อกันเกิดเป็นโครงสร้างแบบตาข่าย (network) ได้ 3 รูปแบบ ได้แก่ $\alpha 1\alpha 1\alpha 2(\text{IV})$ - $\alpha 1\alpha 1\alpha 2(\text{IV})$ network, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5(\text{IV})$ - $\alpha 3\alpha 4\alpha 5(\text{IV})$ network และ $\alpha 1\alpha 1\alpha 2(\text{IV})$ - $\alpha 5\alpha 5\alpha 6(\text{IV})$ network

$\alpha 1\alpha 1\alpha 2(\text{IV})$ - $\alpha 1\alpha 1\alpha 2(\text{IV})$ network พบได้ที่ชั้นเยื่อฐานในระยะเอ็มบริโอ ต่อมาเมื่อมีการพัฒนาและการเจริญของเอ็มบริโอ $\alpha 1\alpha 1\alpha 2(\text{IV})$ - $\alpha 1\alpha 1\alpha 2(\text{IV})$ network จะถูกแทนที่ด้วย $\alpha 3\alpha 4\alpha 5(\text{IV})$ - $\alpha 3\alpha 4\alpha 5(\text{IV})$ network และ $\alpha 1\alpha 1\alpha 2(\text{IV})$ - $\alpha 5\alpha 5\alpha 6(\text{IV})$ network ดังนั้น ถ้ามีการกลายพันธุ์ของยีน *COL4A3*, *COL4A4* หรือ *COL4A5* ทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์สาย $\alpha 3(\text{IV})$, $\alpha 4(\text{IV})$ หรือ $\alpha 5(\text{IV})$ ได้ตามลำดับ ผลทำให้โครงสร้าง GBM ผิดปกติเนื่องจากไม่เกิดการพัฒนาของ $\alpha 3\alpha 4\alpha 5(\text{IV})$ network แทนที่ $\alpha 1\alpha 1\alpha 2(\text{IV})$ network

ความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์ type IV collagen จำแนกออกได้เป็น 3 รูปแบบ คือ X-linked form, autosomal recessive form และ autosomal dominant form

1. X-linked Alport syndrome (XLAS) เกิดจากความผิดปกติของยีน *COL4A5* ที่ควบคุมการสังเคราะห์สาย $\alpha 5(\text{IV})$ ถ่ายทอดผ่านโครโมโซม X มักพบสัมพันธ์กับประวัติมีภาวะปัสสาวะปนเลือดหรือไตวายในครอบครัว ผู้ป่วยเพศชายมักมีอาการรุนแรงร่วมกับการสูญเสียการได้ยิน สำหรับผู้ป่วยหญิงมีอาการได้หลายรูปแบบ ตั้งแต่ตรวจไม่พบความผิดปกติจนถึงโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ความรุนแรงของอาการทางคลินิกใน heterozygous XLAS เพศหญิงขึ้นกับ X-inactivation ของโครโมโซม X

2. Autosomal recessive Alport syndrome (ARAS) เกิดจากความผิดปกติของยีน *COL4A3* หรือ *COL4A4* ในลักษณะ homozygous หรือ compound heterozygous ผู้ป่วย ARAS มีอาการของโรคที่รุนแรงคล้ายกับ XLAS ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร่วมกับการสูญเสียการได้ยิน โดยไม่พบความแตกต่างระหว่างเพศ

3. Autosomal dominant Alport syndrome (ADAS) เกิดจากความผิดปกติของยีน *COL4A3* หรือ *COL4A4* ในลักษณะ heterozygous ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ อาจพบเพียงตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดง (asymptomatic hematuria) ไม่ค่อยพบอาการผิดปกติทางหูและทางตาาร่วมด้วย

อาการและอาการแสดง²¹

อาการแสดงทางไต

1. ภาวะปัสสาวะปนเลือด เป็นอาการแสดงที่สำคัญในผู้ป่วย Alport syndrome และพบได้ตั้งแต่นั้น

ระยะแรกโดยเฉพาะในเด็กผู้ชาย XLAS ที่อาจตรวจพบภาวะปัสสาวะปนเลือดได้ตั้งแต่แรกเกิด เช่นเดียวกับผู้ป่วย ARAS ทั้งเพศชายและหญิง อาจพบ macroscopic hematuria ตามหลังการติดเชื้อทางเดินหายใจหรือการออกกำลังกาย ร้อยละ 95 ของ heterozygous XLAS เพศหญิงและร้อยละ 50 ของ ADAS จะตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ

2. ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน ส่วนใหญ่มักไม่พบภาวะนี้ในระยะแรก แต่เมื่อโรคดำเนินไปจะพบภาวะ proteinuria ในผู้ป่วย XLAS เพศชายทุกคนและผู้ป่วย ARAS ทั้งชายและหญิง ภาวะ proteinuria รุนแรงมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยอายุมากขึ้น

3. ภาวะความดันเลือดสูง พบอุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะความดันเลือดสูงเพิ่มขึ้นตามอายุ มักพบในผู้ป่วย XLAS เพศชายมากกว่า heterozygous XLAS เพศหญิง แต่ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์ภาวะความดันเลือดสูงระหว่างชายและหญิงในผู้ป่วย ARAS

4. ภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ร้อยละ 70 ของผู้ป่วย XLAS เพศชาย พบว่ามีการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายก่อนอายุ 30 ปี และร้อยละ 90 ของผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่อายุ 40 ปี สำหรับ heterozygous XLAS เพศหญิง พบภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 12 ที่อายุ 45 ปี ร้อยละ 30 ที่อายุ 60 ปี และร้อยละ 40 ที่อายุ 80 ปี โดยมีภาวะ proteinuria เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ผู้ป่วยกลุ่ม ARAS มีการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเหมือนกับผู้ป่วย XLAS เพศชาย ส่วนผู้ป่วย ADAS ร้อยละ 50 จะมีการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในช่วงอายุ 50 ปี

อาการสูญเสียการได้ยิน

อาการสูญเสียการได้ยินชนิดประสาทรับฟังเสียงบกพร่อง (sensorineural hearing loss) เป็นอาการที่พบได้บ่อย ความบกพร่องทางการได้ยินเริ่มตรวจพบช่วงวัยเด็กตอนปลายหรือวัยรุ่นตอนต้น โดยในระยะแรกเริ่มสูญเสียการได้ยินในช่วงคลื่นเสียงความถี่สูง (2,000-8,000 เฮิรตซ์) หลังจากนั้นความบกพร่องทางการได้ยินรุนแรงขึ้นจนสูญเสียการได้ยินในช่วงคลื่นความถี่ของระดับการสนทนา ภาวะหูหนวกพบได้ร้อยละ 50 ในผู้ป่วย XLAS เพศชายที่อายุ 15 ปี อุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 75 และ 90 ที่อายุ 25 ปีและ 40 ปีตามลำดับ ภาวะหูหนวกพบได้น้อยใน heterozygous XLAS เพศหญิง ภาวะหูหนวกเป็นปัจจัยหนึ่งในการพยากรณ์การดำเนินโรคไปสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

อาการทางตา

ความผิดปกติทางตาที่พบ ได้แก่ ความผิดปกติของกระจกตา เช่น แผลกระจกตา (corneal ulcer), posterior polymorphous corneal dystrophy ความผิดปกติของเลนส์ตา เช่น anterior lenticonus, posterior

subcapsular cataract ความผิดปกติของจอตา เช่น central fleck retinopathy, peripheral coalescing retinopathy, temporal retinal thinning ความผิดปกติทางตาที่เป็น anterior lenticonus เป็นลักษณะเฉพาะของ Alport syndrome โดยไม่พบในระยะแรกเกิด ส่วนใหญ่มักพบในช่วงอายุที่เกิน 10 ปีและสัมพันธ์กับการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรัง การตรวจหาความผิดปกติทางตาจะช่วยในการยืนยันการวินิจฉัยโรค Alport syndrome โดยเฉพาะถ้าตรวจพบ lenticonus, central และ peripheral retinopathy

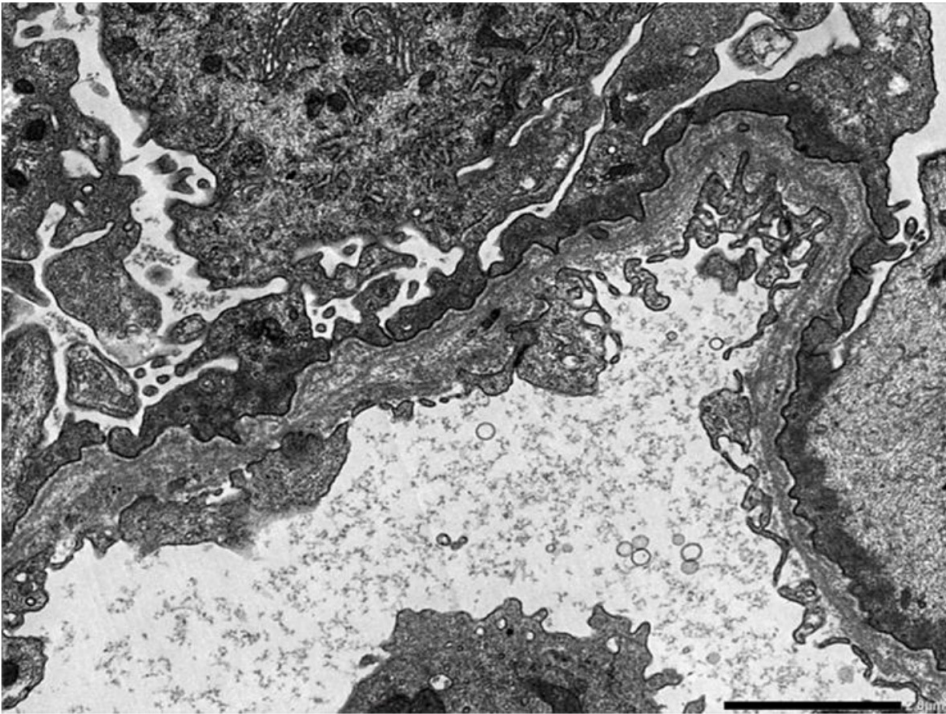
การวินิจฉัยโรค^{21,22}

การวินิจฉัยโรคอาศัยการซักประวัติ การประเมินลักษณะทางคลินิก อาการทางระบบอื่น ๆ ที่พบร่วม ประวัติปัสสาวะปนเลือดหรือโรคไตเรื้อรังในครอบครัว การส่งตรวจการได้ยินอาจมีประโยชน์ในการช่วยการวินิจฉัยโดยเฉพาะในเด็กผู้ชายที่อายุมากกว่า 6-8 ปี การส่งตรวจประเมินความผิดปกติทางตาที่อาจพบร่วม การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ผลตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยา ร่วมกับการตรวจทางพันธุกรรม เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค

การตรวจพยาธิวิทยาทางไตในผู้ป่วย Alport syndrome เมื่อตรวจชิ้นเนื้อไตด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา (light microscopy) มักไม่พบความผิดปกติในระยะแรกโดยเฉพาะในช่วงอายุน้อยกว่า 5 ปี สำหรับในเด็กโตหรือวัยรุ่นจะพบมีการเพิ่มขึ้นของจำนวนเซลล์ mesangial และ mesangial matrix เพิ่มขึ้น ลักษณะของ podocyte มีขนาดใหญ่ พบ red blood cell cast ในหลอดไตฝอย หรือพบ foam cell บริเวณ interstitium ซึ่งเห็นได้ชัดเจนยิ่งขึ้นในผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะ เมื่อการดำเนินโรคเข้าสู่ระยะเรื้อรัง จะพบพังผืดเกิดขึ้นในบางส่วน (segmental) ของบางโกลเมอรูลัส (focal) หรือพบพังผืดเกิดขึ้นทั้งโกลเมอรูลัส (global glomerulosclerosis) ร่วมกับพบ interstitial fibrosis และ tubular atrophy การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์วิธีภูมิเรืองแสง (immunofluorescence microscopy) มักไม่พบความผิดปกติ แต่อาจพบการติดสีเรืองแสงของ IgG, IgM, C3 และ C1q การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscopy) เพื่อประเมินพยาธิสภาพของ GBM พบว่าในระยะแรกของโรคนั้น GBM มีความบางกว่าปกติ เมื่อโรครุนแรงมากขึ้น GBM จะมีการหนาตัวสลับกับส่วนที่บางและพบมีการแตกแยกแบ่งซ้อนเป็นชั้น ๆ (lamellation) ของชั้น lamina densa ลักษณะคล้ายลายตะกร้าสาน (basket weave) (ภาพที่ 4)

การดูแลรักษา

เป้าหมายของการดูแลรักษาผู้ป่วยโรค Alport syndrome คือ การชะลอความเสื่อมของไตเพื่อประวิงเวลาในการบำบัดทดแทนไต การยับยั้งระบบ renin-angiotensin ถือเป็นหลักสำคัญของการรักษา เนื่องจากช่วยลดการกรองของโกลเมอรูลัสที่สูงกว่าปกติ (glomerular hyperfiltration) และยับยั้งขบวนการเกิดพังผืดภายในไต



ภาพที่ 4 พยาธิสภาพของชั้น lamina densa ของ GBM จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน มีลักษณะซ้อนเป็นชั้น ๆ (lamellation) คล้ายลายตะกร้าสาน (basket weave) (รูปถ่ายโดย ผศ. พญ.อังคณีย์ ชะนะกุล)

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย Alport syndrome ในปัจจุบัน แนะนำให้การรักษาด้วยยา ACEi เป็นลำดับแรกในผู้ป่วย XLAS เพศชาย และ ARAS ทั้งชายและหญิงตั้งแต่แรกวินิจฉัยเมื่ออายุมากกว่า 1-2 ปี สำหรับผู้ป่วย ADAS และ XLAS เพศหญิง ให้เริ่มการรักษาด้วยยา ACEi เมื่อเริ่มมีอัตราส่วนของไมโครแอลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะมากกว่า 30 มก./มก. ผู้ป่วยที่มีอัตราส่วนโปรตีนต่อครีเอตินินในปัสสาวะมากกว่า 1 มก./มก. ทั้งที่ได้รับยา ACEi ในขนาดสูงสุดแล้ว ให้พิจารณาใช้ยาในกลุ่ม angiotensin receptor blocker (ARB) หรือ ยาในกลุ่ม aldosterone antagonist ร่วมด้วย การใช้ยาร่วมกันทั้ง 2 กลุ่ม สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 60 อย่างไม่จำกัดตาม ควรเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากการใช้ยาร่วม โดยเฉพาะภาวะโพแทสเซียมสูงในเลือด

ผู้ป่วย Alport syndrome ควรได้รับการควบคุมความดันเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย ควบคุมน้ำหนักตัวให้มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กก./ตร.ม. แนะนำให้ตรวจประเมินการได้ยินทุกปี โดยในผู้ป่วย XLAS เพศชายและผู้ป่วย ARAS ควรเริ่มตรวจประเมินการได้ยินตั้งแต่อายุ 5 ปี สำหรับผู้ป่วย XLAS เพศหญิงหรือผู้ป่วย ADAS แนะนำให้ตรวจประเมินการได้ยินเมื่อเริ่มมีโปรตีนในปัสสาวะหรือมีอาการทางคลินิกที่สงสัยความผิดปกติของการได้ยิน แนะนำให้หลีกเลี่ยงสิ่งแวดล้อมที่มีระดับเสียงดัง เช่น ในโรงงานอุตสาหกรรม อาการของการสูญเสียการได้ยินจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ ผู้ป่วยควรได้รับการช่วยเหลือด้วยการใช้เครื่องช่วยฟัง สำหรับอาการทางตา แนะนำให้ตรวจตาเป็นประจำเพื่อประเมิน anterior lenticonus ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการมองเห็น เช่น ความคมชัดของภาพ สายตาสั้น สายตาเอียง ให้พิจารณาแก้ไขโดยการผ่าตัดเปลี่ยนเลนส์

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วย XLAS เพศชายมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายก่อนอายุ 25 ปี ร้อยละ 90 ก่อนอายุ 40 ปี และร้อยละร้อยที่อายุ 60 ปี ความรุนแรงของโรคสัมพันธ์กับชนิดของการกลายพันธุ์ (genotype-phenotype correlation)

ผู้ป่วย XLAS เพศหญิงมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า โอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 12 ที่อายุ 45 ปี ร้อยละ 30 ที่อายุ 60 ปี และร้อยละ 40 ที่อายุ 80 ปี โดยไม่มี genotype-phenotype correlation เนื่องจากอิทธิพลของ X-inactivation

ผู้ป่วย ARAS มีการพยากรณ์โรคคล้ายกับผู้ป่วย XLAS เพศชาย มีโอกาสการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายก่อนอายุ 30 ปีโดยไม่มี ความแตกต่างกันระหว่างเพศ พบมี genotype-phenotype correlation ในผู้ป่วยบางราย

ผู้ป่วย ADAS มีการพยากรณ์โรคดีที่สุด ไม่พบว่ามี genotype-phenotype correlation อาการทางคลินิกแตกต่างกันตั้งแต่ไม่มีความผิดปกติของปัสสาวะไปจนถึงเกิดภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

Thin basement membrane nephropathy (TBMN)

TBMN หรือ benign familial hematuria เป็นสาเหตุของ persistent hematuria ที่พบได้บ่อยในเด็กและผู้ใหญ่ ส่วนใหญ่มักไม่มีอาการนอกจากตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ อาจพบอาการปัสสาวะเป็นเลือดได้ โดยเฉพาะตามหลังการติดเชื้อหรือการออกกำลังกาย ผู้ป่วยเด็กมักไม่ค่อยพบโปรตีนในปัสสาวะหรือพบเพียงเล็กน้อย ส่วนใหญ่มีการทำงานของไตเป็นปกติและไม่พบความดันเลือดสูง

พยาธิสรีรวิทยา

TBMN เป็นความผิดปกติในระดับยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์ type IV collagen เช่นเดียวกับ Alport syndrome โดย TBMN เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนในลักษณะ heterozygous mutation ของ COL4A3 หรือ COL4A4 โดยมีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยไม่พบประวัติความผิดปกติในครอบครัวโดยอาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของผู้ป่วยเอง (de novo mutation) หรือยีนมีการแสดงออกไม่สมบูรณ์ (incomplete penetrance) เนื่องจากความผิดปกติในลักษณะ heterozygous ของยีน COL4A3 หรือ COL4A4 ทำให้การสังเคราะห์ของ $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$ network ในชั้น lamina densa ของ GBM ลดลง เป็นผลให้ GBM มีความบางทั่ว ๆ อย่างสม่ำเสมอแต่ไม่มีการแยกชั้นและขนาดตัวอย่างที่พบในผู้ป่วย Alport syndrome

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรค อาศัยการซักประวัติและลักษณะอาการทางคลินิก ประวัติตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะต่อเนื่องหรือเป็น ๆ หาย ๆ โดยไม่พบโปรตีนในปัสสาวะ ร่วมกับการทำงานของไตปกติ มีประวัติคนในครอบครัวตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะเช่นเดียวกันและไม่มีประวัติโรคไตเรื้อรังในครอบครัว

การตรวจทางพยาธิวิทยาทางไตในผู้ป่วย TBMN เมื่อตรวจชิ้นเนื้อไตด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา มักไม่พบความผิดปกติ อาจมีการเพิ่มขึ้นของเซลล์ mesangial และ mesangial อาจพบมีพังผืดเกิดขึ้นเพียงบางส่วนของโกลเมอรูลัส ร่วมกับ tubular fibrosis การตรวจย้อมด้วยวิธีอิมมูโนเรืองแสง มักไม่พบความผิดปกติ แต่อาจพบการติดสีเรืองแสงของ IgM หรือ C3 โดยไม่ค่อยพบการติดสีของ IgA หรือ IgG การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบลักษณะเฉพาะของ GBM โดย GBM มีความบางกว่าปกติ อย่างไรก็ตาม ลักษณะ GBM ที่บางไม่สามารถแยกจากโรค Alport syndrome ที่มี GBM บางในระยะแรกได้ การย้อมพิเศษด้วยวิธี immunohistochemistry เพื่อตรวจการติดสีของ $\alpha 3(IV)$, $\alpha 4(IV)$, $\alpha 5(IV)$ ที่โกลเมอรูลัส จะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง TBMN จาก Alport syndrome โดยจะพบการย้อมติดสีของ $\alpha 3-\alpha 5(IV)$ ที่โกลเมอรูลัสได้ปกติในผู้ป่วย TBMN

การวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยแยกโรคที่มาด้วยการตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น IgA nephropathy, C3 glomerulopathy, postinfectious glomerulonephritis, Alport syndrome โดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็น heterozygous *COL4A3/COL4A4*

การพยากรณ์โรค²³

ผู้ป่วย TBMN มีการพยากรณ์โรคที่ดี อย่างไรก็ตาม การตรวจติดตามผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากพบผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีอาการรุนแรงมากขึ้น เกิดภาวะโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายตามมาได้ ซึ่งอาจเกิดจากโรคร่วมที่พบได้บ่อย เช่น focal segmental glomerulosclerosis หรือ IgA nephropathy หรือเป็นผู้ป่วย Alport syndrome ดังนั้น ผู้ป่วย TBMN ควรได้รับการตรวจติดตามระดับความดันเลือด โปรตีนในปัสสาวะ และการทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอ

เอกสารอ้างอิง

1. Ebbestad R, Sanaei Nurmi M, Lundberg S. Long-term outcomes of patients with IgA nephropathy categorized by the international IgAN risk prediction tool and by the degree of hematuria at diagnosis. *Nephron* 2022; 146: 573-83.
2. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1795-803.
3. Lai KN, Tang SC, Schena FP, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 1-20.
4. Zhou N, Wang H, Wang XY, et al. Characteristics of children with IgA nephropathy. *Pediatr Res* 2023; 93: 715-9.
5. Gutierrez E, Carvaca-Fontan F, Luzardo L, Morales E, Alonso M, Praga M. A personalized update on IgA nephropathy: A new vision and new future challenges. *Nephron* 2020; 144: 555-71.
6. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: An update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017; 91: 1014-21.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021; 100: S1-S276.
8. Paranhos RM, De Souza Figueiredo GA, De Abreu GR, Ferreira GC, Fonseca GG, Simoes E Silva AC. Immunoglobulin A nephropathy in paediatrics: An up-to-date. *Nephrology (Carlton)* 2022; 27: 307-17.
9. Dyga K, Szczepanska M. IgA vasculitis with nephritis in children. *Adv Clin Exp Med* 2020; 29: 513-9.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Kagami S, Dominik M, Malina M, Ashida A. Infection-related hemolytic uremic syndrome. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R, editors. *Pediatric Nephrology*. 8th ed. Gewerbestrasse: Springer Nature; 2022. p. 637-58.
14. Agarwal HS, Latifi SQ. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome in the era of pneumococcal vaccine. *Pathogens* 2021; 10: 727.
15. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of atypical uremic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26: 99-110.
16. Khursigara MR, Benoit S, Patriquin CJ, Lemaire M, Licht C. Thrombotic thrombocytopenic purpura, atypical hemolytic uremic syndrome, and spectrum of thrombotic microangiopathy. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R, editors. *Pediatric Nephrology*. 8th ed. Gewerbestrasse: Springer Nature; 2022. p. 595-635.

17. Zhu J, Chaki M, Lu D, et al. Loss of diacylglycerol kinase epsilon in mice causes endothelial distress and impairs glomerular Cox-2 and PGE2 production. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; 310: F895-908.
18. Grisaru S, Xie J, Samuel S, et al. Associations between hydration status, intravenous fluid administration, and outcomes of patients infected with Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 68-76.
19. Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2017; 390: 681-96.
20. Gubler M. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Rev Nephrol* 2008; 4 :24-37.
21. Lennon R, Ding J, Rheault MN. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R, editors. *Pediatric Nephrology*. 8th ed. Gewerbestrasse: Springer Nature; 2022. p. 327-50.
22. Lusco MA, Fogo AB. Hereditary nephritis and thin glomerular basement membrane lesion. *Glomerular Dis* 2021; 1: 135-44.
23. Tryggvason K, Patrakka J. Thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 813-22.

