

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน

สำนักงาน

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525
e-mail toojaisai@yahoo.co.uk

พิมพ์ที่ บริษัท ชิตีพรีนซ์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

บรรณาธิการแถลง	viii
กลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิด (Antiphospholipid Syndrome)	67
โรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน (Psoriatic Arthritis)	95

| บรรณาธิการแถลง |

วารสารโรคข้อฉบับหน้าร้อนประจำเดือนเมษายน ปี พ.ศ.2556 นี้ มีบทความวิชาการของแพทย์ประจำบ้านต่อยอดจำนวน 2 เรื่อง ได้แก่ กลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิด โดยแพทย์หญิงสรिता เลหาพันธุ์สวัสดิ์ จากโรงพยาบาลรามาริบัติ และ Psoriatic arthritis โดยแพทย์หญิงเสาวนีย์ เบญจมานุกูล จากโรงพยาบาลศิริราช ทั้งสองเรื่องมีเนื้อหาที่น่าสนใจ หวังว่าสมาชิกทุกท่านจะได้รับความรู้ที่ทันสมัยจากบทความเหล่านี้

สำหรับกิจกรรมทางวิชาการของสมาคมฯ เพื่อสมาชิกแพทย์ที่จะมีขึ้นในเร็วๆ นี้ คือ การประชุมภาคปฏิบัติ workshop “Rheumatology for non-rheumatologists” ในวันที่ 13 พฤษภาคม 2556 ณ ชั้น 12 อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลราชวิถี โดยจัดเป็นสถานที่ซึ่งมีอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มประจำแต่ละสถานีแสดงวิธีการตรวจร่างกายทางข้อและกระดูกในช่วงเช้า และสถานีสำหรับการอ่านภาพรังสีข้อและกระดูกเพื่อการวินิจฉัยโรคในช่วงบ่าย นับเป็นกิจกรรมทางวิชาการที่แพทย์ผู้เข้าประชุมจะได้ประโยชน์และสามารถนำความรู้ไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ขณะนี้ก็ใกล้กำหนดการสอบบอร์ดของแพทย์ประจำบ้านต่อยอด ของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยซึ่งจะมีขึ้นในช่วงปลายเดือนพฤษภาคม 2556 เข้าไปทุกที่ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดทุกคนคงกำลังอ่านหนังสือตำรากันอย่างขะมักเขม้น ยิ่งไปกว่านี้ก็รักษาสุขภาพ และขอเอาใจช่วยให้ผ่านการสอบครั้งนี้ไปด้วยคะแนนดี ๆ กันทุกคน

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี

กลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิด (Antiphospholipid syndrome)

สริดา เลหาพันธุ์สวัสดิ์ *
พัฒนพิทย์ งามจรรยาภรณ์ **

บทนำ

Antiphospholipid syndrome (APS) เป็นกลุ่มอาการที่มีภาวะหลอดเลือดอุดตันเนื่องจากมี autoantibody ต่อ phospholipid และ phospholipid binding protein โดยการอุดตัน เกิดได้ทั้งในหลอดเลือดดำซึ่งพบบ่อยที่สุด หลอดเลือดแดง หลอดเลือดฝอย และหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงรก⁽¹⁾ สำหรับการอุดตันในหลอดเลือดดำที่พบบ่อยที่สุดคือบริเวณขา (deep vein thrombosis of lower extremities) อาจจะพบร่วมกับการอุดตันของหลอดเลือดแดงที่ปอด (pulmonary embolism) ส่วนหลอดเลือดแดงตำแหน่งที่มีการอุดตันบ่อยที่สุดคือ cerebral artery นอกจากนั้นยังมีภาวะแทรกซ้อนทางสูติศาสตร์ เช่น ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ การแท้งบุตร การคลอดก่อนกำหนดและครรภ์เป็นพิษ

การทบทวนบทความนี้ได้รับรวมการศึกษาเกี่ยวกับ APS ในแง่ของพยาธิกำเนิด ลักษณะอาการทางคลินิกที่สำคัญรวมไปถึงแนวทางการวินิจฉัย catastrophic APS, seronegative APS และแนวทางการป้องกันและการรักษา APS ของ International Congress on Antiphospholipid Antibodies ครั้งที่ 13

ประวัติความเป็นมา

ค.ศ.1906 Wassermann และคณะ⁽²⁾ ได้รายงานการตรวจพบ antiphospholipid antibody (aPL) เป็นครั้งแรก ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยาต่อสารที่สกัดมาจากกล้ามเนื้อหัวใจวัว และพบ aPL ในพลาสมาของผู้ป่วยโรคซิฟิลิส ต่อมาแอนติเจนดังกล่าวได้รับการพิสูจน์ว่าเป็น cardiolipin ซึ่งเป็นฟอสฟอลิปิดที่พบมากในผนังไมโทคอนเดรีย⁽³⁾ จนได้มีการพัฒนาวิธีการตรวจเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคซิฟิลิสคือ VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) เมื่อการตรวจเลือดเพื่อคัดกรองโรคซิฟิลิสได้แพร่หลายมากขึ้น พบว่าในผู้ป่วย Systemic Lupus Erythematosus (SLE) มีผลการคัดกรองเป็นบวกสูงโดยที่ไม่มีอาการและเมื่อมีการตรวจยืนยันโรคซิฟิลิสพบว่าผลการตรวจเป็นลบ⁽⁴⁾ ผลบวกสูงที่เกิดขึ้นนั้นเป็นผลจากการ cross reactivity ระหว่าง aPL กับ cardiolipin ซึ่งใช้เป็นหนึ่งในแอนติเจนของ VDRL test⁽⁵⁾

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

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

ค.ศ.1952 Conley และ Hartmann⁽⁶⁾ ได้รายงานการตรวจพบสารต้านการแข็งตัวของเลือดในพลาสมาของผู้ป่วย SLE โดยสารดังกล่าวออกฤทธิ์ต้านการทำงานของฟอสโฟลิปิด ซึ่งต่อมาในปี ค.ศ.1972 Feinstein และ Rapaport⁽⁷⁾ ได้ตั้งชื่อสารนี้ว่า lupus anticoagulant (LA)

ค.ศ.1983 ได้มีการพัฒนาเทคนิค immunoassay เพื่อใช้ในการตรวจ anticardiolipin antibodies (aCL) ซึ่งมีความไวมากกว่าการตรวจ VDRL⁽⁸⁾

Hughes⁽⁹⁾ ได้ให้คำนิยาม antiphospholipid syndrome โดยกลุ่มอาการของโรคนี้จะมีอาการและอาการแสดงซึ่งประกอบด้วย ภาวะอุดตันในหลอดเลือด การแท้งโดยไม่ทราบสาเหตุ อาการทางระบบประสาท เกล็ดเลือดต่ำและผื่นที่มีลักษณะเป็นร่างแหร่วมกับมีผลบวกของ aCL และต่อมาทางสมาคมได้ตั้งชื่อกลุ่มโรคใหม่ว่า Hughes syndrome เพื่อเป็นเกียรติแก่ผู้นิยามคนแรก

ช่วงปี ค.ศ.1990 ได้มีการค้นพบโคแฟกเตอร์ของ aCL เพื่อใช้ในการจับกับ cardiolipin โคแฟกเตอร์นั้นคือ β 2-glycoprotein I (β 2-GPI) เป็น phospholipid-binding protein ชนิดหนึ่ง ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะที่พบใน aCL ในผู้ป่วย SLE หรือ antiphospholipid syndrome ไม่พบในผู้ป่วยโรคซีฟิไลสหรือจากการติดเชื้ออื่นๆ และยังพบว่า มี autoantibody ที่จับกับ β 2-GPI โดยตรงคือ anti β 2-GPI antibody⁽¹⁰⁻¹²⁾

ช่วงต้นของ ค.ศ.1990 Asherson และคณะ⁽¹³⁾ พบว่ามีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งมีการอุดตันในหลอดเลือดอย่างรุนแรงในหลายๆ ตำแหน่งและได้ตั้งชื่อว่า Catastrophic Antiphospholipid Syndrome

ปี 2000 McCarthy และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้พบว่า มีกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการจำเพาะต่อโรค APS แต่ตรวจไม่พบ aPL (aCL, anti- β 2-GPI และ LA) และได้ตั้งชื่อกลุ่มโรคดังกล่าวนี้ว่า Seronegative Antiphospholipid Syndrome (SNAPS)

อุบัติการณ์

ในประชากรทั่วไปตรวจพบ aPL (aCL และ LA) ได้ร้อยละ 1 - 5 โดยความชุกของ aPL นั้นจะเพิ่มขึ้นตามอายุ⁽¹⁵⁾ ในผู้ป่วย SLE จะพบความชุกของ aPL ได้สูงขึ้นโดยพบ aCL ร้อยละ 12 - 30⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ และพบ LA ร้อยละ 15 - 34⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ ข้อมูลความเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันในประชากรทั่วไปที่ตรวจพบ aPL นั้นมีค่อนข้างน้อย Bick และคณะ⁽¹⁹⁾ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการอุดตันในหลอดเลือดดำ 100 คน พบ aCL ร้อยละ 24 LA ร้อยละ 4 สำหรับความชุกของ aPL ในผู้ป่วยที่มีการอุดตันในหลอดเลือดแดงนั้นซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง พบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี ตรวจพบ aPL ได้ร้อยละ 18 - 46⁽²⁰⁻²¹⁾ นอกจากนั้น aPL ยังสัมพันธ์กับการสูญเสียทารกซ้ำๆ (recurrent pregnancy loss) จากการศึกษาแบบภาคตัดขวางในผู้ป่วยที่มาด้วยมีการสูญเสียทารกซ้ำๆ มีการตรวจพบ aPL (aCL หรือ LA) ได้เฉลี่ยร้อยละ 10 - 19⁽²²⁻²³⁾ และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง anti- β 2-GPI กับ การสูญเสียทารกซ้ำๆ⁽²⁴⁾ สำหรับผู้ป่วย SLE ที่มี aPL นั้นเมื่อติดตามผู้ป่วยไป 20 ปี มีโอกาสเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันได้ถึงร้อยละ 50 - 70 การศึกษา aPL ในผู้ป่วย SLE ในประเทศไทยพบ aCL ร้อยละ 45⁽²⁵⁾ LA ร้อยละ 17.5⁽²⁶⁾ ผู้ป่วย SLE ที่พบ aPL จะพบว่าสัมพันธ์กับภาวะเกล็ดเลือดต่ำ, Autoimmune hemolytic anemia (AIHA), อาการชักและการมีหลอดเลือดอุดตันตามอวัยวะต่างๆ อย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁵⁻²⁶⁾

เกณฑ์การวินิจฉัย

ประกอบด้วย 2 ส่วน โดยการวินิจฉัยจะต้องมีเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกอย่างน้อย 1 ข้อ ร่วมกับเกณฑ์การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ 1 ข้อ ปัจจุบันใช้เกณฑ์การวินิจฉัยปรับปรุงแก้ไขเมื่อปี 2006⁽¹⁾ ดังแสดง ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัย Antiphospholipid Syndrome ฉบับแก้ไขปี 2006

Clinical criteria
Vascular thrombosis : 1. One or more documented episodes of arterial, venous, or small vessel thrombosis in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria. For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall. 2. Pregnancy morbidity 2.1. One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10 th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus, or 2.2. One or more premature birth of a morphologically normal neonate before the 34 th week of gestation because of (i) eclampsia or severe pre-eclampsia defined according to standard definition, or (ii) recognized feature of placental insufficiency, or 2.3. Three or more unexplained consecutive spontaneous abortion before the 10 th week of gestation with maternal anatomic or hormone abnormalities and paternal and maternal chromosome causes excluded.
Laboratory criteria
1. Lupus anticoagulant (LAC) present in plasma, on two or more occasion at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2. Anticardiolipin antibodies (aCL) on IgG or IgM isotype, or both in serum or plasma, present in medium or high titers (i.e., >40 GPL or MPL, or > the 99 th percentile), on two or more occasions at least 12 weeks apart, measured by standardized ELISA. 3. Anti- β_2 -glycoprotein-I antibody (anti- β_2 -GPI Ab) of IgG or IgM isotype, or both in serum or plasma (in titers > the 99 th percentile), present on two or more occasions at least 12 weeks apart, measured by standardized ELISA, according to recommended procedures.

Antiphospholipid Syndrome

แบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ

1. Primary Antiphospholipid Syndrome คือกลุ่มอาการและอาการแสดงของ APS โดยไม่มีโรคอื่นร่วมด้วย
2. Secondary Antiphospholipid Syndrome คือกลุ่มอาการและอาการแสดงของ APS โดยพบว่า มีลักษณะของโรคอื่นร่วมด้วย ได้แก่

2.1 โรคทางระบบภูมิคุ้มกัน

- SLE ถือเป็นโรคทางระบบภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับ secondary APS มากที่สุด
- โรคอื่นๆ ได้แก่ Rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, Scleroderma, Vasculitis, Type 1 Diabetes Mellitus และ Crohn's disease.

2.2 โรคมะเร็ง

- โรคมะเร็งที่พบความสัมพันธ์กับ secondary APS ได้แก่
 Hematologic malignancy: leukemia, lymphoma
 Solid malignancy: lung cancer, ovarian cancer, cervix cancer และ prostate cancer

2.3 ยา

- ยาที่มีรายงานว่าสัมพันธ์กับ aPL ได้แก่ oral contraceptives, procainamide, phenothiazines, ethosuximide, phenytoin, quinine, chlorothiazide, hydralazine และ interferon-alpha.

2.4 การติดเชื้อ

- การติดเชื้อจะกระตุ้นให้มีการสร้าง aPL ได้โดยเฉพาะ aCL อาศัยทฤษฎี molecular mimicry แต่ส่วนใหญ่จะไม่พบอาการของ APS สำหรับเชื้อที่สัมพันธ์กับ aPL ได้แก่ HIV, HCV, CMV, EBV, adenovirus, leptospira และ leprosy

พยาธิกำเนิด

ปัจจุบันสาเหตุของการเกิดโรค APS ยังไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าเป็นผลรวมจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม (เช่น การติดเชื้อ) ฮอร์โมนเพศ (เนื่องจากมีความชุกสูงในเพศหญิง) และจากปัจจัยทางพันธุกรรม (มีความสัมพันธ์กับ HLA-DR4, -DR7, -DR53)

Antiphospholipid antibodies (aPL)

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและหลอดทดลอง พบว่ากลุ่มอาการดังกล่าวเป็นผลจากแอนติบอดีจับกับฟอสโฟไลปิดบนผิวเซลล์หรือโปรตีนในพลาสมา การจับตัวกันของแอนติเจนและแอนติบอดี (antigen-antibodies complex) มีผลไปกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาต่างๆ ตามมา

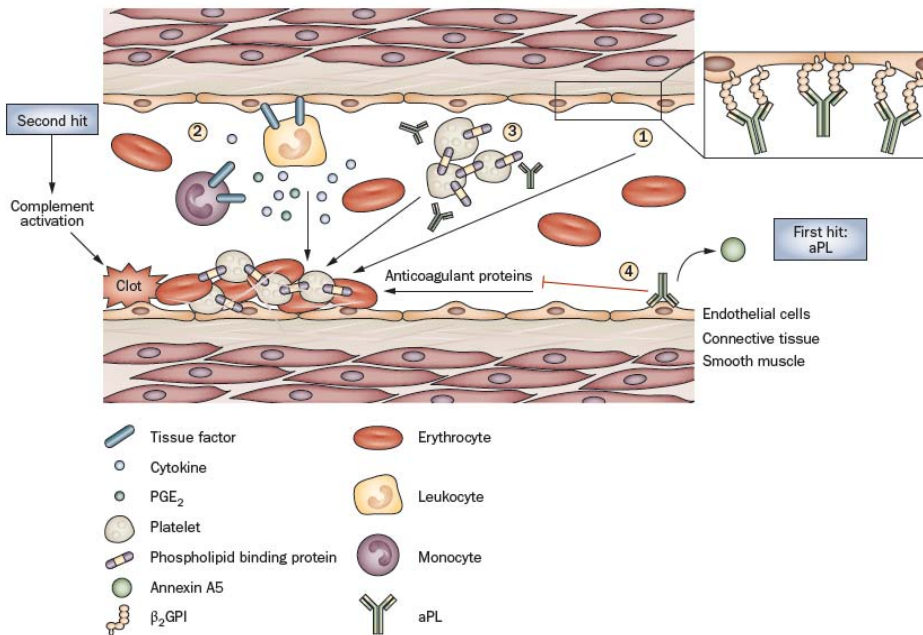
aPL เป็นอิมมูโนโกลบูลินชนิดหนึ่งที่สามารถทำปฏิกิริยากับโปรตีนหลายชนิดได้แก่ annexin V, prothrombin, protein C, protein S และอื่นๆ รวมทั้งพลาสมาโปรตีนที่มีชื่อว่า β_2 GPI เป็น glycosylated polypeptide chain ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 326 ตัว β_2 GPI มีส่วนประกอบ 5 domains แต่ละส่วนประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 60 ตัว binding site ของ β_2 GPI จะอยู่ที่ domain ที่ 5 ซึ่งจะจับกับฟอสโฟลิปิดที่มีประจุลบเช่น cardiolipin, phosphatidylserine และ phosphatidylinositol⁽²⁷⁾

aPL นั้นมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดภาวะอุดตันในหลอดเลือด โดยเมื่อ aPL จับกับ phospholipid binding protein ที่อยู่บนผิวเซลล์เยื่อหลอดเลือดจะทำให้เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (cell signaling) กระตุ้นให้มีการสร้าง transcription factor เพิ่มขึ้น [nuclear factor KB (NFkB) และ p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)] ทำให้เพิ่มการแสดงออกของ tissue factor บนผิวเซลล์เยื่อหลอดเลือด ซึ่ง tissue factor นี้เองจะทำปฏิกิริยากับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดทำให้เกิดภาวะอุดตันในหลอดเลือดตามมา⁽²⁸⁾

กลไกการเกิดภาวะอุดตันในหลอดเลือดที่ผ่านทาง aPL ประกอบด้วยหลายกลไก ได้แก่

1. aPL จะทำปฏิกิริยากับเซลล์เยื่อหลอดเลือดโดยจับกับ β_2 GPI ที่อยู่บนผิวเซลล์และจะกระตุ้นให้เซลล์เยื่อหลอดเลือดอยู่ในสภาวะ procoagulant และ proinflammatory
2. aPL จะทำให้มีการนำเสนอ tissue factor บนผิวของเซลล์เยื่อหลอดเลือดและโมโนไซต์เพิ่มมากขึ้น รวมทั้งกระตุ้นให้มีการสร้าง adhesion molecule, PGE₂ และมีการหลั่งไซโตไคน์มากขึ้น

3. aPL จะจับกับ phospholipid binding proteins ที่อยู่บนเกล็ดเลือดกระตุ้นให้เกิดเลือดเกาะกลุ่มกันมากขึ้น
4. aPL จะยับยั้งกระบวนการสลายลิ่มเลือด (fibrinolysis), protein C/S, annexin A5 ส่งผลกระทบต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือด



รูปที่ 1 กลไกการเกิดภาวะอุดตันในหลอดเลือดที่ผ่านทาง aPL (นำภาพมาจาก Meroni, pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. Nat. Rev. Rheumatol. 2011⁽²⁸⁾)

การกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ (complement activation)

การกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์เป็นอีกหนึ่งกลไกที่สำคัญของการเกิดภาวะอุดตันในหลอดเลือดและการสูญเสียทารกใน APS จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ขาดคอมพลีเมนต์หรือรีเซปเตอร์ของคอมพลีเมนต์จะปลอดภัยจาก thrombotic effect ของ aPL⁽²⁹⁻³¹⁾ เช่นเดียวกันกับหนูตั้งครรภ์ที่ขาดคอมพลีเมนต์ C3, C5 หรือ C5a receptor หรือได้รับ inhibitor of C3 convertase เมื่อได้รับการฉีด aPL ทางหน้าท้องจะไม่มีภาวะสูญเสียทารกในครรภ์เกิดขึ้น⁽³²⁻³⁴⁾

การศึกษาแบบย้อนหลังของ Shamoni⁽³⁵⁾ พบว่าในกรของผู้ป่วยที่มี aPL มีการสะสมของคอมพลีเมนต์ (C3b, C4d) อยู่ที่เซลล์โทรโพลาสต์มากกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่มี aPL อย่างมีนัยสำคัญ แต่จากการศึกษาจากรายงานผู้ป่วยของ Cavazzana⁽³⁶⁾ กลับไม่พบการสะสมของคอมพลีเมนต์ในทารกที่แท้งจากผู้ป่วย primary APS

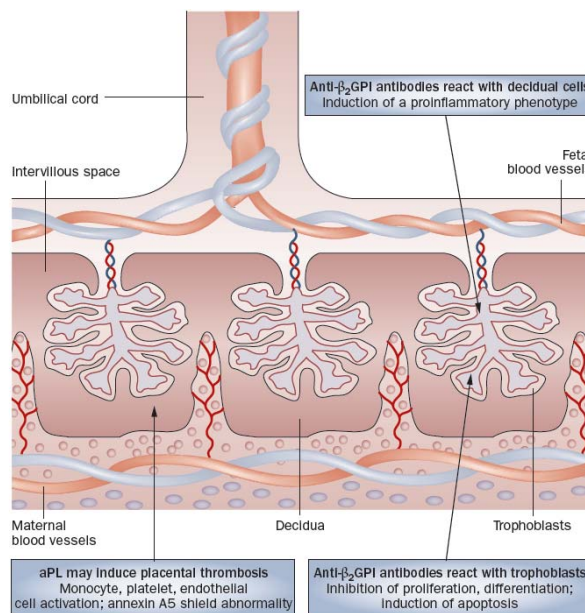
จากหลายการศึกษาได้สรุปว่าการกระตุ้นคอมพลีเมนต์เป็นกลไกที่สำคัญอีกกลไกหนึ่งที่มีผลต่อพยาธิกำเนิดของ APS ในการเกิดภาวะอุดตันในหลอดเลือดและการสูญเสียทารกในครรภ์

กลไกทั้งหมดส่งผลให้เกิดภาวะ procoagulant หรือ first hit ซึ่งเป็นภาวะที่มีความเสี่ยงต่อการอุดตันของหลอดเลือดแต่การเกิดภาวะอุดตันในหลอดเลือดนั้นจำเป็นจะต้องมีสภาวะที่ส่งเสริมให้มีการอุดตันด้วยหรือที่เรียกว่า second hit⁽³⁷⁾

จากการศึกษาของ Giron-Gonzalez JA และคณะ⁽³⁸⁾ พบว่าสภาวะที่ส่งเสริมให้มีการเกิดภาวะอุดตันในหลอดเลือดในผู้ป่วย APS ได้แก่ การผ่าตัดและการไม่ได้เคลื่อนไหวเป็นเวลานานจะสัมพันธ์กับการอุดตันในหลอดเลือดดำ ภาวะไขมันในเลือดสูงและความดันโลหิตสูงจะสัมพันธ์กับการอุดตันในหลอดเลือดแดง

การติดเชื้อเองก็ถือเป็น second hit ที่สำคัญของการเกิด APS จากการศึกษานี้ของ Fabio Fischetti และคณะ⁽³⁹⁾ พบว่าเมื่อหนูทดลองที่เตรียมโดยการฉีดสาร Lipopolysaccharide ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์แบคทีเรียแกรมลบเข้าทางเยื่อหน้าท้อง (Priming rats) ได้รับการฉีดสาร aPL เข้าทางหลอดเลือดแดง หลังจากนั้นเมื่อนำหลอดเลือดแดง Mesentary มาทำการตรวจด้วยเทคนิค Video-photomicrographs พบว่ามีการอุดตันและพบสาร fibrinogen จำนวนมากในหลอดเลือด

กลไกของการเกิดการสูญเสียทารกในครรภ์ผ่านทาง aPL ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 กลไกของการเกิดการสูญเสียทารกในครรภ์ผ่านทาง aPL (นำภาพมาจาก Meroni, pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. Nat. Rev. Rheumatol. 2011⁽²⁸⁾)

1. ภาวะอุดตันของหลอดเลือดในรก

aPL มีบทบาทสำคัญในการเกิดภาวะ procoagulant ผ่านหลายกลไกรวมไปถึง aPL (โดยเฉพาะ anti- β_2 GPI) จะรบกวนการทำงานของ annexin ซึ่งเคลือบอยู่บนผิวเซลล์เยื่อบุรกและหลอดเลือด annexin คือ phospholipid binding protein ซึ่งทำหน้าที่เป็นสารกันเลือดแข็งตัวทำให้เส้นเลือดที่รกไม่เกิดการอุดตัน การทำปฏิกิริยากันระหว่าง aPL และ annexin จะทำให้ annexin ที่

เคลือบอยู่บนผิวเซลล์ลดปริมาณลงและมีการนำเสนอฟอสโฟลิปิดบนผิวเซลล์และเร่งการเกิดปฏิกิริยาแข็งตัวของเลือดให้มากขึ้น⁽⁴⁰⁾ สนับสนุนโดยการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณ annexin A5 ที่เคลือบอยู่บนผิวรกของผู้ป่วยที่มี aPL เทียบกับรกของผู้ป่วยที่ไม่มี aPL พบว่าในรกจากผู้ป่วยที่มี aPL มี annexin A5 ที่เคลือบบนผิวน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มี aPL อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴¹⁾ และยืนยันด้วยการศึกษาทางพยาธิวิทยาเพื่อเปรียบเทียบพยาธิสภาพของรกในกลุ่มผู้ป่วย APS พบว่ามีการสะสมของไฟบรินและการอุดตันภายในหลอดเลือดของรก (villous vessels) มากกว่ารกของผู้ป่วยที่มีการตั้งครรภ์ปกติ (physiologic pregnancy) อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴²⁾

2. กระบวนการอักเสบ

การตั้งครรภ์จำเป็นต้องอาศัยความสมดุลระหว่าง proinflammatory และ anti-inflammatory mediators ใน APS จะมีภาวะ proinflammatory เพิ่มขึ้นและมีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรม จากการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยทำการฉีด aPL (IgG) เข้าไปในเยื่อช่องท้องของหนูที่ตั้งครรภ์ พบว่าตัวอ่อนในครรภ์มีการตายสูงขึ้นและมีการสร้าง proinflammatory mediators เพิ่มขึ้น เช่น tumor necrosis factor, chemokines⁽⁴³⁾ และจากการศึกษาของ Martinez ได้แสดงให้เห็นว่า aPL (IgG) อาจส่งผลให้เกิดการสลายตัวของตัวอ่อนและการเติบโตช้าในครรภ์ แต่เมื่อนำรกของตัวอ่อนมาทำการตรวจทางพยาธิกลับไม่พบลักษณะที่บ่งบอกถึงการอักเสบอย่างชัดเจน⁽⁴⁴⁾

3. ความผิดปกติของรก

จากสมมติฐานที่ว่าบทบาทของ aPL นอกจากจะส่งผลให้มีการอักเสบและการอุดตันในหลอดเลือดที่รกเพิ่มขึ้นแล้ว aPL เองจะทำปฏิกิริยาโดยตรงกับเซลล์เยื่อรกทั้งทาง trophoblast และ decidua ทำให้เกิด cell injury และ apoptosis นอกจากนั้นยังยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อรก ทำให้รกรมีการเจริญเติบโตช้าและอาจส่งผลให้สูญเสียทารกในครรภ์ไป⁽⁴⁵⁾ จากการศึกษาในหลอดทดลอง สำหรับฝั่ง trophoblast การจับกันระหว่าง aPL (โดยเฉพาะ anti-β₂GPI) และ trophoblast มีผลทำให้เกิด cell injury และ apoptosis รวมทั้งลดการผลิต human chorionic gonadotropin (hCG) ลงทำให้รกรมีการแบ่งตัวลดลง⁽⁴⁶⁾ นอกจากนั้นยังพบว่า aPL มีผลต่อการฝังตัวของตัวอ่อนฝั่ง decidua จากการศึกษาของ Julia และคณะ⁽⁴⁷⁾ พบว่าเยื่อโพรงมดลูกของผู้ป่วย APS ที่มีการแท้งเป็นอาจินจะมีการลดลงของ complement regulatory protein DAF/CD55 ซึ่งมีหน้าที่ป้องกัน complement mediated cell lysis อาจจะส่งผลกระทบในทางลบต่อการฝังตัวของตัวอ่อนและภาพรวมของการตั้งครรภ์

ลักษณะทางคลินิก

ภาวะหลอดเลือดอุดตัน

เป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุด โดยจะพบว่าเกิดการอุดตันที่หลอดเลือดดำมากกว่าหลอดเลือดแดง จากการศึกษาของ Cervera⁽¹⁷⁾ ทำในผู้ป่วย APS 1,000 คนพบว่าผู้ป่วยมาด้วยภาวะหลอดเลือดดำที่ขาอุดตันมากที่สุดถึงร้อยละ 31.7 การอุดตันในหลอดเลือดสมองร้อยละ 13 ภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอดร้อยละ 9 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 Clinical features at disease onset in 1,000 patients with antiphospholipid syndrome⁽¹⁷⁾

Manifestation	N (%)
Deep vein thrombosis	317 (31.7)
Thrombocytopenia	219 (21.9)
Livedo reticularis	204 (20.4)
Stroke	131 (13.1)
Superficial thrombophlebitis	91 (9.1)
Pulmonary embolism	90 (9.0)
Fetal loss	83 (8.3)
Transient ischemic attack	70 (7.0)
Hemolytic anemia	66 (6.6)
Skin ulcers	39 (3.9)
Epilepsy	34 (3.4)
Pseudovasculitic skin lesions	26 (2.6)
Myocardial infarction	28 (2.8)
Amaurosis fugax	28 (2.8)
Digital gangrene	19 (1.9)

จะเห็นได้ว่าอาการและอาการแสดงทางคลินิกของ APS มีเกือบทุกระบบในร่างกาย ลักษณะที่สำคัญคือ การอุดตันของหลอดเลือดทั้งหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดง โดยจะมีอาการจากหลอดเลือดอุดตันที่อวัยวะนั้น และความรุนแรงก็จะแตกต่างกันไปตั้งแต่น้อยมากจนถึงเสียชีวิต ลักษณะที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือมีความผิดปกติเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ เช่น การสูญเสียทารกในครรภ์ ภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ และภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) เป็นต้น ถ้าพิจารณาอาการของ APS ตามระบบต่างๆ อาจแบ่งได้ดังนี้

:: อาการทางระบบประสาทส่วนกลาง

ความผิดปกติทางระบบประสาทส่วนกลางที่พบใน APS คือ

โรคหลอดเลือดสมองและภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว

ถือเป็นอาการแสดงที่พบบ่อยของ APS พบเป็นสาเหตุสำคัญถึงร้อยละ 20 ของผู้ป่วยหลอดเลือดสมองที่มีอายุน้อยกว่า 45 ปี ในผู้ป่วย APS ที่มีอาการของหลอดเลือดสมองอุดตันจะมีอายุเฉลี่ยน้อยกว่าผู้ป่วยทั่วไป จากการศึกษาของ Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group⁽⁴⁸⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบ anticardiolipin มีความเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตันเท่ากับ 4.0 (95% CI; 3.0 to 5.5) เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ LUMINA⁽⁴⁹⁾ ได้แสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วย SLE นอกจากจะสัมพันธ์อายุ การสูบบุหรี่ ระยะเวลาการดำเนินโรคแล้วยังสัมพันธ์กับ aPL (aCL และ LA) OR 4.717 (1.675-13.158)

Sneddon's syndrome

คือกลุ่มอาการที่มีหลอดเลือดสมองอุดตันร่วมกับ Livedo reticularis มากกว่าร้อยละ 40⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾ ของผู้ป่วย Sneddon's syndrome ตรวจพบ aPL และผู้ป่วย Sneddon's syndrome ที่มี aPL จะสัมพันธ์กับอาการชัก ลิ้นหัวใจไมตรัลรั่วและเกล็ดเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มี aPL⁽⁵⁰⁾ สำหรับอาการทางผิวหนังพบได้ทั้ง livedo reticularis และ livedo Racemosca และมักจะเป็นอาการนำของโรคมาก่อนจะมีอาการของหลอดเลือดสมองประมาณ 10 ปี จากการศึกษาของ Feroni และคณะ⁽⁵²⁾ พบว่าอาการและลักษณะของการตรวจเอ็กซเรย์ด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมองใน

ผู้ป่วย Sneddon's syndrome เมื่อเทียบกับผู้ป่วย APS ทั่วไปจะมีความต่างกัน โดยมีการดำเนินของโรคแย่ลงมากกว่าและพบ lacunar infarct มากกว่า large vessel infarct

อาการปวดหัวเรื้อรังและไม่เกรน

เป็นอาการทางระบบประสาทที่พบบ่อยในผู้ป่วย APS Cervera และคณะ⁽⁵³⁾ ได้ศึกษาผู้ป่วย APS 1,000 คน พบว่ามีผู้ป่วยถึงร้อยละ 20 ที่มาด้วยอาการไมเกรน อย่างไรก็ตามยังมีข้อขัดแย้งกันอย่างมากในเรื่องของความสัมพันธ์ระหว่างอาการไมเกรนและ aPL หลายงานวิจัยรายงานว่าอาการไมเกรนสัมพันธ์กัน LA และ aCL⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾ ในขณะที่บางงานวิจัยไม่พบความสัมพันธ์กัน^(55, 57)

อาการทางระบบประสาทอื่นๆ ที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ aPL ได้แก่ transverse myelitis, multiple sclerosis⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾, seizure⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾, movement disorder⁽⁶²⁾, cognitive impairment⁽⁶³⁻⁶⁶⁾ และ peripheral neuropathy⁽⁶⁷⁾

:: อาการทางตา

เป็นอาการที่พบในผู้ป่วย APS ได้ร้อยละ 15 - 88⁽⁶⁸⁾ ผู้ป่วยอาจจะมาด้วยอาการ blurry vision, transient diplopia, transient field loss, amaurosis fugax และ photopsia.

อาการทางตาของผู้ป่วย APS แบ่งออกเป็น

อาการทาง anterior chamber ที่พบได้แก่ conjunctival telangiectasia หรือ conjunctival microaneurysms, episcleritis, limbal keratitis และ iritis⁽⁶⁹⁾

อาการทาง posterior chamber พบได้บ่อยกว่า anterior chamber ได้แก่ vitritis, retinal detachment, posterior scleritis, branch or central retinal vein occlusion, bilateral choroidal infarction, cilioretinal artery occlusion, venous tortuosity และ retinal hemorrhages⁽⁶⁹⁾

อาการทางจักษุประสาทได้แก่ monocular or bilateral transient visual loss, transient visual field loss, ischemic optic neuropathy และ progressive optic nerve atrophy⁽⁷⁰⁾

:: อาการทางผิวหนัง

ถึงแม้ว่าอาการทางผิวหนังจะไม่ได้เป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัย APS อย่างไรก็ตามอาการทางผิวหนังเป็นอาการที่พบได้บ่อยเป็นอันดับต้นๆ ของ APS^(17, 71) อาการทางผิวหนังที่พบบ่อยคือ livedo reticularis และ skin ulcer

Livedo reticularis (LR)

เป็นอาการทางผิวหนังที่พบบ่อยที่สุด ลักษณะที่ตรวจพบคือ dark purple mottling reticular pattern เกิดจากการตีบแคบลงของหลอดเลือดขนาดเล็กและกลางที่ dermo-epidermal junction นอกจากนั้น LR ยังมีความสัมพันธ์กับอาการทางระบบประสาท เช่น ไมเกรน อาการชักและโรคหลอดเลือดสมอง สัมพันธ์กับอาการทางระบบหัวใจ เช่น โรคหลอดเลือดโคโรนารีในผู้ป่วย APS⁽⁷²⁻⁷³⁾ Livedo racemosa คือผื่นอีกลักษณะหนึ่งที่คล้ายกับ LR ลักษณะที่ตรวจพบคือ striking violaceous netlike pattern แต่แตกต่างกันตรงที่ตำแหน่งจะกระจายทั่วไปตามลำตัว แขนขาและกัน รูปร่างของผื่นจะมีลักษณะไม่สม่ำเสมอและไม่ครบวง⁽⁷⁴⁾ มีความสัมพันธ์กับ pathologic condition มากกว่า LR

Skin ulcer and necrosis

พบได้ร้อยละ 5.5 ของผู้ป่วย APS และพบเป็นอาการแรกของโรคได้ถึงร้อยละ 4⁽¹⁷⁾ ลักษณะ

ของ ulcer ใน APS คือ painful, chronic, recurrent มักพบที่ข้อเท้า เท้าและขา บริเวณอื่นที่พบได้แก่ ใบหู แก้ม หน้าผากและอาจจะกระจายทั่วร่างกายได้ใน catastrophic APS ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบเป็น noninflammatory thrombosis of dermal vessels⁽⁷⁵⁾ แผลหายช้าและมักจะเหลือแผลเป็นไว้บริเวณตรงกลางของแผล skin ulcer มีความสัมพันธ์กับ aCL มีการรายงานถึงร้อยละ 43 ของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการแผลเรื้อรังที่ขา⁽⁷⁶⁾

อาการอื่นๆ ที่พบได้แก่ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 อาการทางผิวหนังอื่นๆ ใน antiphospholipid syndrome

- Sneddon's syndrome
- Necrotizing vasculitis
- Livedoid vasculitis
- Cutaneous gangrene
- Superficial thrombophlebitis
- Pseudovasculitic lesions: Nodules, papules, pustules, palmar-plantar erythema
- Subungual bleeding

:: อาการทางระบบโลหิต

การศึกษาในอดีตจนถึงปัจจุบันผู้ป่วย primary APS มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำร้อยละ 30 - 46 Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) ร้อยละ 4 และพบ EVAN syndrome ร้อยละ 10⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾ จาก Euro-Phospholipid project เก็บข้อมูลผู้ป่วย primary และ secondary APS 1,000 คน พบภาวะเกล็ดเลือดต่ำร้อยละ 29.6 และพบ AIHA ร้อยละ 9.7⁽⁵³⁾ ในขณะเดียวกันจากการรวบรวมผู้ป่วยที่มาด้วย Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) 742 คน พบว่าตรวจพบ aPL ได้ร้อยละ 25 - 67⁽⁸⁰⁾ จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า 5 ปีของ Reyhan⁽⁸¹⁾ พบว่าผู้ป่วย ITP ที่ตรวจพบ aPL มี thrombosis-free survival ที่ 5 ปี (ร้อยละ 39) น้อยกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบ aPL (ร้อยละ 97) อย่างมีนัยสำคัญ ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกของภาวะเกล็ดเลือดต่ำ จากการศึกษาของ Khamashta⁽⁸²⁾ พบว่าน่าจะเป็นผลจาก aPL mediated platelet destruction

:: อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด

พยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจทั้ง vegetation หรือ thickening เป็นอาการทางระบบหัวใจที่พบบ่อยที่สุดของ APS⁽⁸³⁾ พบพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจไมตรัลบอยที่สุตรองลงมาเป็นลิ้นหัวใจเอออดิกและมีความสัมพันธ์กับ aPL และโรค SLE จากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าในผู้ป่วย SLE ที่มีพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจตรวจพบ aPL ได้ตั้งแต่ร้อยละ 14 - 86⁽⁸⁴⁾ ในทางกลับกันการศึกษาของ Khamashta และคณะ⁽⁸⁵⁾ พบว่าในผู้ป่วย SLE ที่มี aPL ตรวจพบ vegetation ร้อยละ 16 พบ mitral regurgitation ร้อยละ 38 สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี aPL (ร้อยละ 1.2 และ 12 ตามลำดับ)

อาการทางระบบหัวใจอื่นๆ ที่พบใน APS ได้แก่ โรคหลอดเลือดโคโรนารี ภาวะความดันโลหิตเล็ดปอดสูงและลิ้มเลือดในหัวใจ

:: อาการทางระบบไต

เกิดจากการอุดตันของเส้นเลือดแดงและดำขนาดต่างๆ กัน ได้แก่ renal artery stenosis/

thrombosis, renal infarction, renal vein thrombosis, small vessel vaso-occlusive nephropathy หรือ antiphospholipid nephropathy (APSN)

antiphospholipid nephropathy (APSN) มีอาการสำคัญคือ มีความดันโลหิตสูง โปรตีนรั่วในปัสสาวะหรือปัสสาวะเป็นเลือดและการทำงานของไตลดลง APSN พบได้ทั้งใน primary และ secondary APS หลายการศึกษาในผู้ป่วย SLE ยืนยันว่าจากการตรวจพยาธิสภาพชิ้นเนื้อไตพบว่า 1 ใน 3 ที่มี glomerulonephritis จะตรวจพบพยาธิสภาพของ APSN ร่วมด้วย⁽⁸⁶⁾ APSN มีความสัมพันธ์กับ aCL และ LA และถือเป็น poor prognostic factor ที่สำคัญทำให้การทำงานของไตลดลง ภาวะความดันโลหิตสูงรุนแรง โปรตีนรั่วในปัสสาวะเรื้อรัง severe lupus nephritis และการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย SLE ที่ไม่มี APSN⁽⁸⁷⁾ เมื่อเจาะตรวจเนื้อไตพยาธิสภาพที่พบได้เช่น Thrombotic microangiopathy (TMA), fibrous intimal hyperplasia of interlobar arteries และ cortical atrophy ซึ่งลักษณะดังกล่าวพบได้ในโรคที่มีความผิดปกติของเส้นเลือดอื่นๆ (vasculopathy) เช่น thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, scleroderma renal crisis, malignant hypertension, ภาวะครรภ์เป็นพิษและจากการใช้ยา cyclosporine ดังนั้นในผู้ป่วยที่พยาธิสภาพจากชิ้นเนื้อไตสงสัย APSN ร่วมกับตรวจพบ aPL ควรแยกสาเหตุอื่นๆ ที่มีพยาธิสภาพคล้ายคลึงกันออกไปก่อนที่จะวินิจฉัย APSN⁽⁸⁴⁾

Catastrophic APS

เป็นรูปแบบที่รุนแรงที่สุดของ APS ประกอบด้วย

1. อวัยวะหลายส่วนของร่างกายทำงานล้มเหลวพร้อมกันซึ่งเกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาสั้นๆ
2. ลักษณะทางพยาธิวิทยาแสดงให้เห็นว่าการอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็ก
3. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ aPL (LA, aCL หรือ β 2GPI)⁽⁸⁸⁾

ในทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย Catastrophic APS นั้นค่อนข้างซับซ้อนเนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างมาเกี่ยวข้อง เช่น การตรวจพบ aPL อาจจะเป็นผลบวกลงได้จากภาวะการติดเชื้อหรือการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด และเป็นผลบวกลงได้จากในช่วงแรกที่มีการอุดตันฉับพลัน นอกจากนั้น APS เป็นเพียงหนึ่งในการวินิจฉัยแยกโรคของภาวะ Acute thrombotic microangiopathy ซึ่งพบได้ในหลายโรคเช่น thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), hemolytic uremic syndrome (HUS), HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome และ disseminated intravascular coagulation (DIC)⁽⁸⁹⁾

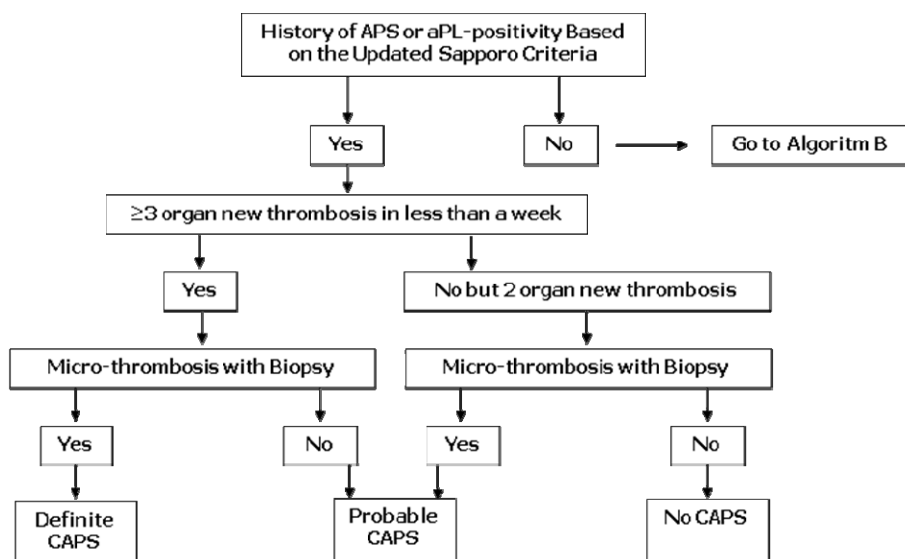
13th International Congress on aPL in Galveston, Texas, USA, in 2010 ได้จัดทำแนวทางในการวินิจฉัย APS โดยได้พิจารณาถึงแง่มุมที่สำคัญก่อนการวินิจฉัยดังนี้⁽⁸⁹⁾

1. มีประวัติการวินิจฉัย APS หรือมี persistent aPL-positivity ตามเกณฑ์ของ Sapporo APS classification criteria⁽¹⁾ หรือไม่ หากมีให้ใช้ Algorithm A และใช้ Algorithms B และ C เมื่อมีการอุดตันในหลอดเลือดหลายระบบแต่ไม่มีประวัติการวินิจฉัย APS หรือมี persistent aPL-positivity

2. มีการอุดตันของหลอดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 3 อวัยวะภายใน 1 สัปดาห์หรือไม่ แต่อย่างไรก็ตามหากมีการอุดตันของหลอดเลือด 2 อวัยวะสามารถวินิจฉัย probable APS ได้ถ้ามี micro -thrombosis และ persistent aPL - positivity
3. มีผลการตรวจทางพยาธิพบ micro - thrombosis
4. มีสาเหตุอื่นที่สามารถอธิบายการอุดตันของหลอดเลือดได้หรือไม่ หลายสภาวะที่เพิ่มความเสี่ยงของการอุดตันของหลอดเลือดได้เช่น postoperative period, thrombotic microangiopathies, infection with or without sepsis, DIC และ heparin-induced thrombocytopenia

Algorithm A.

Catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) diagnosis in patients with history of APS or persistent antiphospholipid antibody (aPL)-positivity



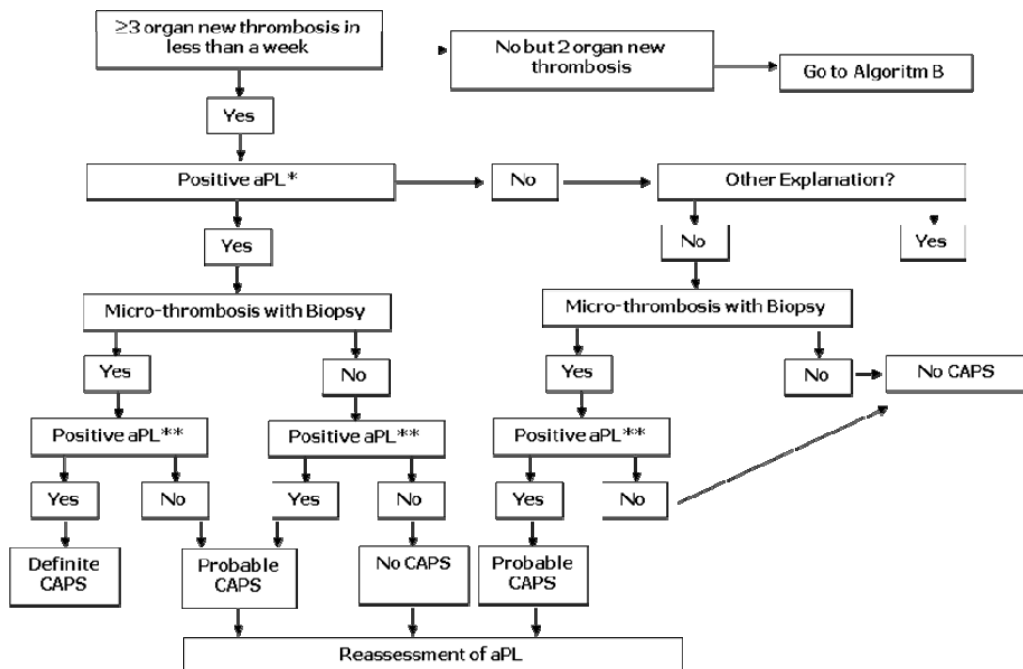
(ดัดแปลงมาจาก Doruk Erkan. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. *Autoimmunity Reviews* 10 (2010)⁽⁶⁹⁾)

Algorithm B.

Catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) diagnosis in patients without history of APS or persistent antiphospholipid antibody (aPL)-positivity.

"Positive aPL" * based on the guidelines of the updated Sapporo APS classification criteria⁽¹⁾

"Positive aPL" ** twice 12 weeks apart



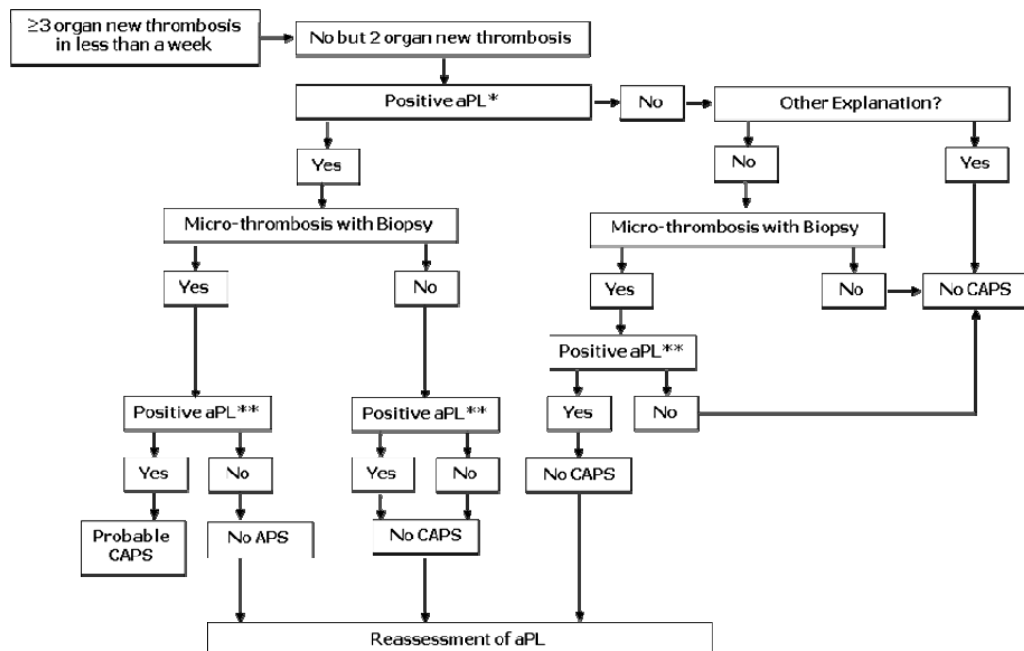
(ดัดแปลงมาจาก Doruk Erkan. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. Autoimmunity Reviews 10 (2010)⁽⁸⁹⁾)

Algorithm C.

Catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) diagnosis in patients without history of APS or persistent aPL-positivity (continued).

"Positive aPL" * based on the guidelines of the updated Sappora APS classification criteria 2006⁽¹⁾

"Positive aPL" ** twice 12 weeks apart



(ดัดแปลงมาจาก Doruk Erkan. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. *Autoimmunity Reviews* 10 (2010)⁽⁸⁹⁾)

ความผิดปกติเกี่ยวกับการตั้งครรภ์

เป็นอาการสำคัญอย่างหนึ่งของ APS และอาการที่พบบ่อยที่สุดคือ มีการแท้งบุตรตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไป (recurrent miscarriage) ซึ่งในประชากรทั่วไปจะเกิดเพียงร้อยละ 1 แต่ในผู้ป่วย APS พบได้ร้อยละ 10 - 15⁽⁹⁰⁻⁹¹⁾ จากการศึกษาแบบการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (metaanalysis) พบว่าการสูญเสียทารกในครรภ์หลัง 13 สัปดาห์ (late recurrent fetal loss) สัมพันธ์กับการตรวจพบ LA (OR: 7.79; 95%CI: 2.3-26.45) และ moderate to high titer aCL (IgG) (OR: 4.48; 95%CI: 2.96-7.40) แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับ anti β_2 GPI (IgG) (OR: 2.12; 95%CI: 0.69-6.53)⁽⁹²⁾ นอกจากนั้น aPL ยังเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดความดันโลหิตสูงที่เกิดจากการตั้งครรภ์ (pregnancy induce hypertension) และครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 Complications of the antiphospholipid syndrome in pregnancy⁽⁹³⁾

Maternal	• Thrombosis – venous, arterial or capillary • Early-onset preeclampsia/eclampsia • HELLP syndrome
Fetal	• Recurrent fetal loss • Small-for-gestational-age fetus or fetal growth restriction • Preterm delivery • Intrauterine fetal death/stillbirth

:: การสูญเสียทารกในครรภ์

เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดในช่วงแรกของการตั้งครรภ์ เป็นผลจากความผิดปกติของรกและระบบเลือดที่มาเลี้ยงรก โดยความสัมพันธ์ระหว่าง aPL และการสูญเสียทารกในครรภ์จะชัดเจนขึ้นเมื่อเกิดหลังจากอายุครรภ์ 10 สัปดาห์ นอกจากนั้น aPL ยังส่งผลให้เกิดภาวะทารกโตช้าในครรภ์อีกด้วย ภาวะแทรกซ้อนในช่วงหลังของการตั้งครรภ์คือ การตายคลอดหรือการเกิดไร้ชีพ (still birth) ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากรกลอกตัวก่อนกำหนด (placental abruption)⁽⁹⁴⁾

:: ภาวะแทรกซ้อนต่อมารดา

ปกติแล้วการตั้งครรภ์และภาวะหลังคลอดเป็นภาวะที่ก่อให้เกิดการแข็งตัวของเลือดง่ายผิดปกติ (hypercoagulable states) ในหญิงตั้งครรภ์จะมีปัจจัยส่งเสริมการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้นเช่น activated protein C resistance และ plasminogen activator inhibitors ร่วมกับการลดลงของ protein S นอกจากนั้น การขยายขนาดของมดลูกทำให้การไหลเวียนของเลือดในอุ้งเชิงกรานช้าลงส่งผลให้เกิดภาวะอุดตันในหลอดเลือดมากขึ้น⁽⁹⁵⁾ ในหญิงตั้งครรภ์ที่มี aPL ด้วยแล้วจะมีความเสี่ยงภาวะหลอดเลือดดำอุดตันมากขึ้น โดยความเสี่ยงเพิ่มขึ้นตลอดการตั้งครรภ์และอุบัติการณ์สูงสุดที่ไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์⁽⁹⁶⁾

นอกจากนั้นการตรวจพบ aPL จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดความดันโลหิตสูงระหว่างการตั้งครรภ์และภาวะครรภ์เป็นพิษ จากการทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review) ได้สรุปว่า aCL เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด preeclampsia (OR: 2.73; 95%CI: 1.65-4.51)⁽⁹⁷⁾ เช่นเดียวกับ HELLP มีรายงานพบได้บ่อยในผู้ป่วย APS และอาจจะเป็นอาการนำของ APS ได้

การตรวจหา antiphospholipid antibody ทางห้องปฏิบัติการ

aPL เป็นกลุ่มของ autoantibody ซึ่งทำปฏิกิริยากับ phospholipid binding protein หลายชนิด ซึ่งอาจตรวจโดย lupus anticoagulant โดยอาศัยหลักการของ prolongation of in vitro clotting test หรือ anticardiolipin test และ anti β_2 GPI Ab ด้วยวิธี Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

1. Lupus anticoagulant (LA) คือสารต้าน phospholipid ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ phospholipid ที่ใช้ในกระบวนการแข็งตัวของเลือดโดยวิธีการตรวจคัดกรองมีหลายชนิด ใช้หลักการตรวจของ intrinsic pathway เช่น kaolin clotting time (KCT), diluted partial thromboplastin time (DPTT) และการตรวจของ common pathway เช่น dilute Russell viper venom test (DRVVT)

เป็นต้น มีการศึกษาว่า LA ที่ทำให้ KCT ยาวกับ LA ที่ทำให้ DRVVT ยาวเป็นคนละตัวกัน⁽⁹⁸⁾ โดยอาจจะให้ผลผิดปกติเพียงหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งวิธีก็ได้ ขึ้นกับความไวของวิธีที่ใช้และความรุนแรงของสารต้าน ดังนั้นหากใช้การตรวจ 2 วิธีที่มีหลักการตรวจต่างกันจะเพิ่มความไวของการตรวจ สำหรับขั้นตอนการตรวจ LA⁽⁹⁹⁾ มี 4 ขั้นตอนดังนี้

1. การตรวจคัดกรอง ตรวจการแข็งตัวของเลือดพบว่ามีค่าการแข็งตัวของเลือดยาวนานผิดปกติ
2. การตรวจยืนยันว่าเป็น inhibitor โดยผสมพลาสมาผู้ป่วยและของคนที่ปกติแล้วตรวจการแข็งตัวของ เลือดอีกครั้ง (mixing test) พบว่ามีค่าการแข็งตัวของเลือดยาวนานผิดปกติเช่นเดิม
3. การตรวจยืนยัน (confirmatory test) โดยทำการตรวจในขั้นที่ 1 ซ้ำอีกครั้ง โดยการเติม phospholipids ลงไปมากกว่าเดิม จะพบว่าแก้ไขการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติได้
4. Factor assay เพื่อยืนยันว่าค่าการแข็งตัวของเลือดยาวนานผิดปกติไม่ได้เป็นผลจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดหรือเป็นสารต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (factor deficiency หรือ inhibitor)

ผลของยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่อ LA test⁽¹⁰⁰⁾

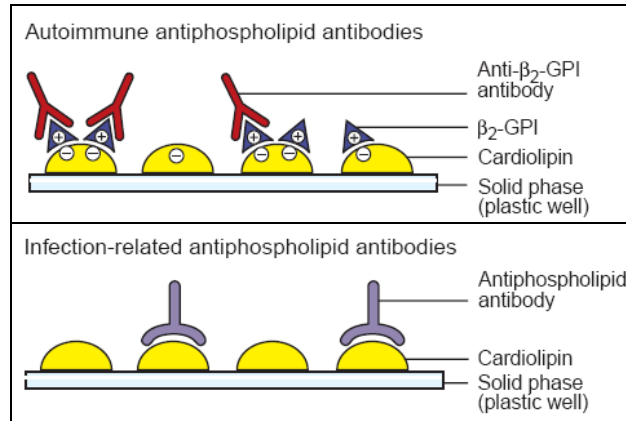
Unfractionated heparin: heparin จะรบกวนการแข็งตัวของเลือด อาจทำให้มีผลบวกลงได้ในผู้ป่วยบางราย โดยจะทำให้ aPTT มีค่ายาวขึ้นและเมื่อตรวจ mixing test จะมีผลผิดปกติเช่นเดิม ซึ่งจะแยกกับผู้ป่วยที่มี aPL ได้โดยการตรวจ thrombin time (TT) ถ้าผู้ป่วยได้รับ heparin จะมี TT ยาวมาก ปัจจุบันมี LA test kit ที่ผสม heparin neutralizers ทำให้สามารถตรวจ LA ได้แม้ในเลือดของผู้ป่วยมี heparin ปนอยู่ถึงระดับ 1U/ml⁽¹⁰¹⁾

Low molecular weight heparins (LMWH) หลังจากฉีดยาเข้าทางใต้ผิวหนังแล้ว การตรวจ aPTT จะยาวผิดปกติหรือไม่จะสัมพันธ์เวลาสุดท้ายที่ได้รับยา ดังนั้นหากจำเป็นต้องตรวจ LA test ในผู้ป่วยที่ได้รับ LMWH ควรตรวจก่อนได้รับยาครั้งถัดไป (trough level)

Warfarin จะมีผลต่อการตรวจการแข็งตัวของเลือดคือ การตรวจ aPTT จะปกติหรือยาวกว่าปกติเล็กน้อย dRVVT ยาวกว่าปกติ mixing test สามารถแก้ไขการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติได้

Fondaparinux คือ synthetic pentasaccharide ที่มีออกฤทธิ์เป็น antithrombin เหมือนกับ heparin ไม่มีผลต่อการตรวจ dRVVT และ TT การตรวจ aPTT จะปกติหรือยาวกว่าปกติเล็กน้อยเช่นเดียวกับ LMWH และสัมพันธ์กับเวลาได้รับยา ดังนั้นหากจำเป็นจะต้องตรวจ LA test ในผู้ป่วยที่ได้รับ Fondaparinux ควรตรวจก่อนได้รับยาครั้งถัดไป (trough level)

2. Anticardiolipin antibodies (aCL) แบ่งตามชนิดของ immunoglobulin ได้แก่ IgG, IgA, IgM และ IgG subclass1 - 4 IgG 2 มีความสัมพันธ์ต่อความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดอุดตันมากที่สุด ในกรณีที่เป็น aCL ที่เป็นผลจากการติดเชื้อจะจับกับฟอสโฟไลปิดที่มีประจุลบโดยตรงดังรูปที่ 3 พบในการติดเชื้อหลายชนิดเช่น ซิฟิลิส Epstein-Barr virus (EBV) human immunodeficiency virus (HIV) และจากการได้รับยาบางชนิด ส่วนใหญ่จะไม่สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดอุดตัน แต่ aPL ที่ก่อให้เกิด APS จะทำปฏิกิริยากับ β_2 GPI ซึ่งจับกับ cardiolipin บน plate⁽¹⁰⁾



รูปที่ 3 Antiphospholipid antibody determination by ELISA

3. Anti β_2 glycoprotein I Ab (β_2 GPI) β_2 GPI เป็นโปรตีนในซีรัมที่จะจับการโมเลกุลที่มีประจุลบเช่น ฟอสโฟไลปิด พบว่า β_2 -GPI จะทำหน้าที่เป็น cofactor โดย anticardiolipin จะจับกับ β_2 -GPI ก่อนแล้วจึงสามารถจับกับ cardiolipin หรือ phospholipid ตัวอื่นได้ นำไปสู่การพัฒนาการตรวจหา anti β_2 GPI immunoassay ขึ้น

LA จะสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดอุดตันมากกว่า anti β_2 GPI และ aCL⁽¹⁰²⁻¹⁰³⁾ จากการศึกษาแบบการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (meta-analysis) เพื่อหาความเสี่ยงของการอุดตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วย SLE พบว่าในผู้ป่วยที่มี LA และ aCL มี odd ratios เท่ากับ 5.6 และ 2.1 ตามลำดับ⁽¹⁰⁴⁾ และจากการศึกษาของ Pengo⁽¹⁰³⁾ ในผู้ป่วยที่มีการอุดตันในหลอดเลือด 618 คน พบว่าความเสี่ยงของภาวะอุดตันในเส้นเลือดนั้นสัมพันธ์กับการมี LA และ anti β_2 GPI โดยมี odd ratios 4.4 (Confidence Interval 1.5 - 13.3) และ 2.9 (Confidence Interval 1.1 - 7.5) ตามลำดับ แต่ความเสี่ยงไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกรณีที่ตรวจพบ aCL เพียงอย่างเดียว odd ratio 1.2 (95% CI 0.5 - 2.7) และหากตรวจพบทั้ง 3 ตัว (Triple positivity) จะทำให้ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นไปอีก odd ratio 33.3 (95% CI 7.0 - 157.6) ในส่วน aCL พบว่า Ig titer สูงจะสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดอุดตันมากกว่า titer ต่ำ จากการศึกษาแบบการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (meta-analysis) เพื่อหาความเสี่ยงของการอุดตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มี aPL แต่ไม่มีอาการพบว่ามีอัตราเสี่ยงต่อภาวะอุดตันในผู้ป่วยที่มี LA, aCL และ aCL ชนิด titer สูง เป็น 11, 1.6 และ 3.2 เท่าตามลำดับ⁽¹⁰⁵⁾ ดังนั้นการตรวจพบ LA หรือ triple positivity และ aCL ชนิด titer ปานกลางถึงสูงจึงถือว่ามีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการอุดตันในหลอดเลือด (ตารางที่ 5)⁽¹⁰⁶⁾

ตารางที่ 5 High and low risk serological features in patients with antiphospholipid antibodies

High risk :	LA positivity Triple positivity (LA + aCL + anti β_2 GPI) Isolated persistently positive aCL at medium-high titers *
Low risk :	Isolated, intermittently positive aCL or anti-b2-GPI at low-medium titers

* Only studied in patients with systemic lupus erythematosus

ปัจจุบันมีผู้ป่วยจำนวนมากที่มีลักษณะทางคลินิกจำเพาะต่อ APS แต่ตรวจไม่พบด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหา aPL ในเชิงปฏิบัติทั่วไปซึ่งมี 3 วิธีคือ LA, anti β_2 GPI Ab และ aCL (IgG หรือ IgM) McCarthy ได้ให้คำนิยามผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่าเป็น Senonegative Antiphospholipid Syndrome (SN-APS)⁽¹⁴⁾ อย่างไรก็ตามการวินิจฉัย SN - APS ยังเป็นที่ถกเถียงกันอย่างมากเนื่องจาก aPL-negative APS อาจเกิดได้จากหลายสาเหตุเช่น

1. การตรวจด้วยวิธี LA แล้วได้ผลลบอาจจะเป็นผลลบลงได้เนื่องจากพลาสมาที่นำมาตรวจไม่ได้เป็น complete platelet - free⁽⁹⁹⁾
2. ผู้ป่วย APS บางรายตรวจพบ IgA isotype ของ aCL และ anti β_2 GPI Ab แต่ไม่พบ IgM และ IgG isotype⁽¹⁰⁷⁾
3. ผู้ป่วย APS บางรายอาจมี Ab ต่อฟอสโฟไลปิดอื่นๆ เช่น phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylinositol รวมถึง Ab ต่อพลาสมาโปรตีนอื่นๆ เช่น prothrombin, protein c, protein s และ placental anticoagulant protein ซึ่งไม่สามารถตรวจได้ทางห้องปฏิบัติการทั่วไป⁽¹⁰⁸⁾
4. aCL หรือ LA อาจจะมีระดับต่ำลงหรือไม่สามารถตรวจได้ชั่วคราวในขณะที่มีการอุดตันในหลอดเลือดอาจเกิดจาก consumption process⁽¹⁰⁹⁾ จาก case series พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ตรวจไม่พบ aPL ในขณะที่อาการทางคลินิกและหลังจากนั้นเมื่อทำการตรวจ aPL ซ้ำพบว่า positive seroconversion และได้ตั้งชื่อผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่าเป็น “transient SN-APS”⁽¹¹⁰⁻¹¹¹⁾
5. ระดับของ aPL ลดลงในผู้ป่วย nephrotic syndrome จากการศึกษานี้ของ Perez⁽¹¹²⁾ พบว่าในผู้ป่วย SLE ที่มี aPL เมื่อมีอาการของ nephrotic syndrome จะมีระดับ aPL ลดลงและมีการสูญเสีย aPL (IgG) ทางปัสสาวะมากขึ้น

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นก่อนจะวินิจฉัย SN - APS ควรคำนึงถึง⁽¹¹³⁾

1. การตรวจ LA ควรใช้ platelet free - plasma โดยใช้เทคนิค ultracentrifugation และ plasma filtration
2. ตรวจ IgA isotype ของ aCL และ anti β_2 GPI Ab
3. ตรวจ antibodies ต่อ phosphatidylserine, phosphatidic acid, phosphatidylinositol, protein C, protein S และ aPT
4. ตรวจ aPL ซ้ำอีกครั้งที่ 3 - 6 เดือนหลังจากมีภาวะอุดตันในหลอดเลือด
5. คำนึงถึงผลของการมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

การรักษา antiphospholipid syndrome

ตามแนวทางของ 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies⁽¹⁰⁶⁾

ตารางที่ 6 American College of Chest Physicians grades of recommendation (ดัดแปลงจาก Guyatt GH, et al)⁽¹¹⁴⁾

Grade of recommendation	Benefit vs. risk And burdens	Methodological quality of supporting evidence	Implications	Effects of further research
1A Strong recommendation High-quality evidence	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Consistent evidence from RCTs without important limitations, or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate effect
1B Strong recommendation Moderate-quality evidence	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances	Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
1C Strong recommendation Low or very low-quality evidence	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Evidence from at least one critical outcome from observational studies, case series, or from RCTs with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances	Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate
2A Weak recommendation High-quality evidence	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Consistent evidence from RCTs without important limitations, or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patient or society values	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
2B Weak recommendation Moderate-quality evidence	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patient or society values	Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
2C Weak recommendation Low or very low-quality evidence	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Evidence from at least one critical outcome from observational studies, case series, or from RCTs with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable	Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate

1. วิธีการปฏิบัติทั่ว ๆ ไปสำหรับ aPL carriers

- 1.1 ควบคุมปัจจัยเสี่ยงทางระบบหัวใจและหลอดเลือดอย่างเคร่งครัดในผู้ที่มี high - risk aPL profile หรือเมื่อพบในผู้ป่วย SLE (Non - graded recommendation)
- 1.2 เมื่ออยู่ในภาวะที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการอุดตัน เช่น การผ่าตัด การไม่เคลื่อนไหวเป็นระยะเวลานานหรือระยะหลังคลอด แนะนำให้ได้รับ thromboprophylaxis โดย low molecular weight heparin (1C recommendation)

2. Primary prophylaxis ในผู้ป่วย SLE ที่มี aPL

- 2.1 ควรตรวจคัดกรอง aPL ในผู้ป่วย SLE อย่างสม่ำเสมอ (Non-graded recommendation) เนื่องจากในผู้ป่วย SLE ที่มี aPL จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะอุดตันในหลอดเลือด ส่งผลให้เกิด organ damage และมีอัตราการตายสูงขึ้น⁽¹¹⁵⁾
- 2.2 แนะนำ Primary prophylaxis ในผู้ป่วย SLE ที่มี high - risk aPL profile ด้วย hydroxy-chloroquine (1B recommendation) และ low dose aspirin (2B recommendation) จากการทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review) ศึกษาในผู้ป่วย SLE พบว่า antimalarials มี antithrombotic effects และลดอัตราการตายได้⁽¹¹⁶⁾ สำหรับ

aspirin เองมีการศึกษาที่สนับสนุนว่าสามารถลด thrombotic events ได้เมื่อเทียบกับ placebo จากการศึกษาระยะยาวของ Tekonidou และคณะ⁽¹¹⁷⁾ พบว่าผู้ป่วย SLE กลุ่มที่มี aPL มี thrombotic event (ร้อยละ 20) มากกว่ากลุ่มที่ไม่มี aPL (ร้อยละ 7.6; $P = 0.003$) การให้ low dose aspirin และ hydroxychloroquine จะลด thrombotic event ได้ (HR per month 0.98, $P = 0.05$ และ 0.99, $P = 0.05$ ตามลำดับ) แต่อย่างไรก็ตามใน APLASA study⁽¹¹⁸⁾ ทำการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบในผู้ป่วย aPL carrier ซึ่งผู้ป่วยร้อยละ 65 เป็นผู้ป่วย SLE ได้รับ aspirin 81 mg เทียบกับ placebo mean follow up period 2.30 ± 0.95 ปี พบว่า thrombotic event ไม่แตกต่างกัน

3. Primary prophylaxis ในกลุ่ม Asymptomatic aPL carriers (without SLE)

- 3.1 แนะนำ Primary prophylaxis ในผู้ที่มี aPL ร่วมกับมี high - risk aPL profile ด้วย low dose aspirin โดยเฉพาะกลุ่มที่มีความเสี่ยงอื่นๆ ของการเกิดหลอดเลือดอุดตันร่วมด้วย (2C recommendation)

ข้อมูลความเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดอุดตันในกลุ่ม asymptomatic aPL carriers มีน้อยและการศึกษาดังกล่าวได้รายงานไว้ว่า กลุ่ม asymptomatic aPL carriers มีความเสี่ยงต่ำและจาก APLASA study⁽¹¹⁹⁾ ได้ทำการศึกษาระยะยาวแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบในผู้ป่วย asymptomatic aPL carriers เปรียบเทียบ thrombotic event ระหว่างกลุ่มที่ได้ low dose aspirin กับ placebo พบ thrombotic event ไม่แตกต่างกัน (2.75 ต่อ 100 คนต่อปี และ 0 ต่อ 100 คนต่อปี ตามลำดับ) (hazard ratio 1.04, 95%CI 0.69 - 1.56) ($P = 0.83$) และในผู้ป่วยที่มี thrombotic event มักจะมีความเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดอุดตันอื่นๆ ร่วมด้วยเช่น การสูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง โรคอ้วนและโรคภูมิแพ้ตนเอง ดังนั้นจึงไม่แนะนำ Primary prophylaxis ในกลุ่ม Asymptomatic aPL carriers แต่อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่มี high risk serology และ/หรือมีความเสี่ยงอื่นร่วมด้วยควรพิจารณาเป็นรายๆ ไป

4. Secondary thromboprophylaxis

- 4.1 แนะนำให้การรักษาผู้ที่มีการอุดตันในหลอดเลือด และตรวจพบ aPL แต่ไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยเช่นเดียวกันกับผู้ป่วยที่มีการอุดตันในหลอดเลือดทั่วไป (1C recommendation)
- 4.2 ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย APS แนะนำให้ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยมีเป้าหมายของการรักษาคือ international normalized ratio (INR 2.0 - 3.0) (1B recommendation)

จากการศึกษาของ Finazzi G⁽¹²⁰⁾ and Crowther⁽¹²¹⁾ ได้ทำการศึกษาระยะยาวแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบพบว่า high intensity warfarin (INR 3.0 - 4.5) ไม่ได้เหนือไปกว่า conventional warfarin (INR 2.0 - 3.0) ในการป้องกัน recurrent thrombosis แต่มี minor bleeding เพิ่มขึ้นกว่า จากข้อมูลการศึกษาแบบ

ย้อนหลังของ Khamashta และคณะ⁽¹²²⁾ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ warfarin และควบคุม INR > 3.0 สามารถลดอัตราการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันซ้ำได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ warfarin INR < 3.0 และกลุ่มที่ได้รับ low dose aspirin อย่างมีนัยสำคัญ (อัตราการเกิดซ้ำต่อคนต่อปีเท่ากับ 0.013, 0.23 และ 0.18 ตามลำดับ) แต่มีภาวะแทรกซ้อนคือ เลือดออกผิดปกติเกิดขึ้น 0.071 ต่อคนต่อปี (95%CI: 0.047 - 0.102) ภาวะแทรกซ้อนทั้งหมดเกิดขึ้นในผู้ที่มี INR > 3.0

- 4.3 ในผู้ป่วย APS ที่มีการอุดตันของหลอดเลือดแดงแนะนำให้ได้รับ warfarin โดยมีเป้าหมายของการรักษาคือ INR > 3.0 หรือให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด (INR = 2.0 - 3.0) (Non - graded recommendation)

จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าของ Neville C⁽¹²³⁾ พบว่าเกิดการอุดตันในหลอดเลือดซ้ำในกลุ่มที่มีประวัติการอุดตันในหลอดเลือดแดงมากกว่ากลุ่มหลอดเลือดดำ (13 vs.8 events) Previous arterial events มี OR ของการเกิด new arterial events = 10.4 จากการทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่าผู้ป่วย APS ที่มี arterial thrombosis และ/หรือมี recurrent events มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการอุดตันในหลอดเลือดซ้ำมากกว่าผู้ป่วย APS ที่เคยมีการอุดตันในหลอดเลือดดำ และเมื่อเปรียบเทียบค่า INR ขณะเกิดการอุดตันในหลอดเลือดซ้ำ กลุ่มที่มี INR > 3.0 แล้ว จะมี recurrent rate ต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา กลุ่มที่ได้ aspirin และกลุ่มที่ได้ warfarin (INR < 3.0)⁽¹²⁴⁾

5. ระยะเวลาของการรักษา

- 5.1 ในผู้ป่วยที่วินิจฉัย APS แนะนำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไปตลอดชีวิต (1C recommendation)

จากการศึกษาย้อนหลังของ Khamashta และคณะ⁽¹²⁵⁾ พบว่ามีหลอดเลือดอุดตันซ้ำมากขึ้นหลังจากหยุดยา warfarin โดยอัตราการเกิดซ้ำสูงที่สุดในช่วง 6 เดือนแรกหลังจากหยุดยา (1.30 thrombotic events per year) แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากลิ่มเลือดอุดตันในประชากรทั่วไป และโรคหลอดเลือดดำอุดตันที่หาสาเหตุไม่ได้ แนะนำว่าควรให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดไปตลอดชีวิต ดังนั้นการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดระยะยาวนี้จึงนำมาปรับใช้กับผู้ป่วย APS ที่มีการอุดตันในหลอดเลือดด้วยเช่นกัน

- 5.2 ในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำครั้งแรก มี low risk aPL profile และมีปัจจัยกระตุ้นที่เกิดขึ้นชั่วคราว แนะนำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด 3 - 6 เดือน (non - graded recommendation)

จากแนวทางการรักษาภาวะหลอดเลือดดำอุดตันที่มีปัจจัยกระตุ้นที่เกิดขึ้นชั่วคราว แนะนำยาต้านการแข็งตัวของเลือด 3 - 6 เดือน แต่ในกลุ่มตรวจพบ not persistent, low - medium titers aCL หรือ anti - β_2 GPI ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนในเรื่องของระยะเวลาการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

6. Refractory and difficult cases

ในผู้ป่วยที่รักษายากเนื่องจากมีการอุดตันในหลอดเลือดซ้ำๆ ระดับ INR ไม่คงที่ มีภาวะเลือดออกรุนแรงหรือมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง มีการรักษาทางเลือก (alternative therapies) อื่นๆ เช่น low molecular weight heparin (LMWH), hydroxychloroquine⁽¹¹⁶⁾ หรือ ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statins (Non - graded recommendation)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปของการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีการอุดตันในหลอดเลือดซ้ำๆ แม้ว่าจะได้ดำเนินการแข็งตัวของเลือดในขนาดที่เหมาะสมแล้วก็ตาม อีกหนึ่งทางเลือกคือการปรับขนาด warfarin ให้สูงขึ้น (target INR > 3.0) แต่ประสิทธิภาพก็ไม่ได้แตกต่างไปจากขนาดปกติ จากการศึกษาของ Crowther⁽¹²¹⁾ และการศึกษาของ Finazzi⁽¹²⁰⁾ ได้ทำการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดการอุดตันในหลอดเลือดซ้ำระหว่างการให้ warfarin (INR 2.0 - 3.0) และ (INR 3.1 - 4.0) พบว่าการเกิดหลอดเลือดอุดตันซ้ำไม่แตกต่างกัน สำหรับการให้ low dose aspirin ร่วมกับ warfarin มีงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ของ Okuma⁽¹²⁶⁾ ที่แสดงให้เห็นว่าการได้รับ low dose aspirin (100 mg) ร่วมกับ warfarin (target INR: 2.0 - 3.0) มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำดีกว่ากลุ่มที่ได้ aspirin เพียงอย่างเดียว แต่ยังไม่มียานวิจัยที่เปรียบเทียบกันกับการให้ warfarin เพียงอย่างเดียว

การให้ LMWH อาจจะเป็นอีกหนึ่งการรักษาทางเลือกในผู้ป่วยที่เกิดการอุดตันในหลอดเลือดซ้ำ แม้ว่าได้รับ warfarin ในขนาดที่เหมาะสมแล้ว Vargas-Hitos และคณะ⁽¹²⁷⁾ ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังเกี่ยวกับการให้ LMWH ในระยะยาวเพื่อป้องกันการเกิดการอุดตันในหลอดเลือดซ้ำในผู้ป่วย 23 คน ที่ไม่สามารถทนหรือไม่ตอบสนองต่อ warfarin ได้แล้วเปลี่ยนมาใช้ LMWH พบว่ามีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นจนเป็นปกติหรือบางส่วนถึงร้อยละ 87 แต่อาจจะต้องระวังผลข้างเคียงในเรื่องของ heparin induced thrombocytopenia (HIT) และกระดูกพรุน

ยาลดไขมันกลุ่ม statin มีฤทธิ์ป้องกันภาวะเลือดแข็งตัว (antithrombotic effect) จากการศึกษาของ Meroni และคณะ⁽¹²⁸⁾ พบว่า fluvastatin ยับยั้งการจับกันระหว่าง DNA ของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและ NFkB ซึ่งเป็น transcription factor ของการสร้าง tissue factor ทำให้มีการนำเสนอสื่อ tissue factor ที่ผิวของเยื่อบุหลอดเลือดลดลง statins ยังลดการสร้าง adhesive molecule บนผิวเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้ป่วย APS จากการศึกษาของ Jajuria และคณะ⁽¹²⁹⁾ ทำในผู้ป่วย APS พบว่าหลังจากได้รับ fluvastatin 30 วันและตรวจวัดระดับ proinflammatory/prothrombotic markers ได้แก่ Vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble tissue factor (sTF), tumor necrosis factor-alpha (TNF - alpha), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM - 1), sE - selectin (E - sel), C - reactive protein (CRP), and soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM - 1) พบว่ามีระดับลดลงหลังได้ fluvastatin สำหรับการนำ statin มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย APS คงต้องรอ clinical trial เพื่อที่จะยืนยันผลการรักษาต่อไป

บทสรุป

Antiphospholipid syndrome เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองผิดปกติ (autoimmune disease) ชนิดหนึ่ง โดยมี autoantibody ต่อ phospholipid และ phospholipid binding protein ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด โมโนไซต์และเกล็ดเลือดให้อยู่ในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการอุดตัน (procoagulant phase) นอกจากนั้นการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ยังมีบทบาทที่สำคัญในการเกิดการอุดตันในหลอดเลือดและเกิดภาวะแทรกซ้อนทางสูติศาสตร์ อาการทางคลินิกขึ้นอยู่กับตำแหน่งของอวัยวะที่มีการอุดตันและพบความผิดปกติของการตั้งครรภ์ได้ เช่น การเกิดภาวะทารกโตช้าในครรภ์ การแท้งบุตร การคลอดก่อนกำหนดและครรภ์เป็นพิษ การตรวจหา antiphospholipid antibodies ในห้องปฏิบัติการทางเวชปฏิบัติทั่วไป ได้แก่ lupus anticoagulant anticardiolipin antibody และ anti β 2-glycoprotein I antibody ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาพบมีการค้นพบ antiphospholipid antibodies ใหม่ๆ หลายตัว อย่างไรก็ตามบทบาทการใช้งาน antiphospholipid antibodies เหล่านี้ยังจำกัดอยู่แค่งานวิจัย ทำให้เกิดปัญหาในเวชปฏิบัติทั่วไปในการวินิจฉัยกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับ APS แต่ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยเนื่องจากตรวจไม่พบ antiphospholipid antibodies ยาดำเนินการแข็งตัวของเลือดชนิดกินเป็นยาหลักในการรักษาระยะยาวเมื่อมีภาวะอุดตันในหลอดเลือด และให้ Primary prophylaxis ในผู้ที่มี antiphospholipid antibodies ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการอุดตันในหลอดเลือดด้วยแอสไพรินขนาดต่ำ ในผู้ป่วยที่รักษายากหรือเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันซ้ำๆ อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาดำเนินการแข็งตัวของเลือดในขนาดสูงหรือยาดำเนินการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ๆ และการให้ low molecular weight heparin (LMWH) ระยะยาว สำหรับยาในกลุ่ม statins หรือ hydroxychloroquine ปัจจุบันเริ่มบทบาทมากขึ้นในการรักษา antiphospholipid syndrome ซึ่งยังต้องรอนงานวิจัยในอนาคตเพื่อสนับสนุนเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306.
2. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Deutsche Med Wochenschr*. 1906;32:745-6.
3. Pangborn M. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1941;48:484-6.
4. Haserick JR, Long R. [Systemic lupus erythematosus preceded by false-positive serologic tests for syphilis: presentation of five cases]. *Ann Intern Med*. 1952 Sep;37(3):559-65.
5. Koike T, Sueishi M, Funaki H. Anti-phospholipid antibodies and biological false positive serological test for syphilis in patients with systemic lupus erythematosus. *clin exp immuno*. 1984;56:193-9.
6. Conley C, Hartmann R. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulants in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Lab Clin Invest*. 1952;31:621-2.
7. Feinstein D, Rapaport S. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemostas Thromb*. 1972;1:75-95.
8. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983 Nov 26;2(8361):1211-4.
9. Hughes GR. The Prosser-White oration 1983. Connective tissue disease and the skin. *Clin Exp Dermatol*. 1984 Nov;9(6):535-44.
10. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, de Baets MH, van Breda-Vriesman PJ, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet*. 1990 Jun 30;335(8705):1544-7.
11. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Jun;87(11):4120-4.

12. Hunt JE, McNeil HP, Morgan GJ, Cramer RM, Krilis SA. A phospholipid-beta 2-glycoprotein I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. *Lupus*. 1992 Feb;1(2):75-81.
13. Asherson R. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19:508-12.
14. McCarthy G. Seronegative APS (SNAPS) in 53 patients: seroconversion rate at 3.5 yrs [abstract]. *J Autoimmun* 2000;15:OC35.
15. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*. 2000;15:145-51.
16. Merkel P, Chang Y, Pierangeli S, Convery K, Harris E, Polissone R. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med Pediatr Oncol*. 1996;101:576-83.
17. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):1019-27.
18. Love P, Santoro S. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders: prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med*. 1990;112:682-98.
19. Bick R, Baker W. Antiphospholipid and thrombosis syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 1994;20:3-15.
20. Ferro D, Quintarelli C, Rasura M. Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patients with stroke. *Stroke* 1993;24:368-70.
21. Brey R, Hart R, Sherman D. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology*. 1990;40:1190-6.
22. Kumar K, Jyothy A, Prakash M. Beta2-glycoprotein I dependent anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in patients with recurrent pregnancy loss. *Jour of postgraduate medicine*. 2002;48:5-10.
23. Parazzini F, Acaia B, Faden D. Antiphospholipid antibodies and recurrent miscarriage. *Obstetrics Gynecology* 1991;77:854-8.
24. Arnold J, Holmes Z, Pickering W. anti-beta 2 glycoprotein 1 and anti-annexin V antibodies in women with recurrent miscarriage. *Br J Haematol*. 2001;113:911-4.
25. Wanchiwanawin W, Siripanyapinyo A, Piankijagum A. Preliminary study on the prevalence and clinical significance of anticardiolipin in SLE and autoimmune cytopenias. *Thai J Hematol Transfusion Med*. 1992;1:165-71.
26. Intragumtornchai T, Akkawat B, Mahasandana S, Watananukul P, Deesomchok U. Lupus anticoagulant in Thai systemic lupus erythematosus patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993;24(1):241-5.
27. Carlos A, Nuñez Á, Javier C. Pathogenic mechanisms of the anti-phospholipid antibodies. *Reumatol Clin*. 2011;7(1):72-6.
28. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. [10.1038/nrrheum.2011.52]. 2011;7(6):330-9.
29. Fischetti F. Thrombus formation induced by antibodies to β 2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood*. 2005;106:2340-6.
30. Thurman JM. A novel inhibitor of the alternative complement pathway prevents antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss in mice. *Mol Immunol*. 2005;42:87-97.
31. Girardi G, Yarinlin D, Thurman JM. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med*. 2003;203:2165-75.
32. Holers VM. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med*. 2002;195:211-20.
33. Girardi G, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2003;112:1644-54.
34. Thurman JM, et al. A novel inhibitor of the alternative complement pathway prevents antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss in mice. *Mol Immunol*. 2005;42:87-97.
35. Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, Baergen RN. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Feb;196(2):167 e1-5.
36. Cavazzana I, Manuela N, Irene C, Barbara A, Sara S, Orietta BM, et al. Complement activation in antiphospholipid syndrome: a clue for an inflammatory process? *J Autoimmun*. 2007 Mar-May;28(2-3):160-4.
37. Meroni PL, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Sep;13(5):377-82.
38. Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, Rodriguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1560-7.
39. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood*. 2005 Oct 1;106(7):2340-6.
40. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Taatjes DJ. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis. *Lupus*. 2010 Apr;19(4):460-9.
41. Rand JH, Wu XX, Guller S, Gil J, Guha A, Scher J, et al. Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Dec;171(6):1566-72.

42. Skrzypczak J, Jasinski P, Wirstlein P, Gozdiewicz T, Rajewski M. [Histologic changes in placenta and chorion of women with antiphospholipid syndrome and inherited thrombophilia]. *Ginekol Pol.* 2011 Sep;82(9):652-63.
43. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? *Semin Immunopathol.* 2007 Jun;29(2):95-113.
44. Martinez de la Torre Y, Buracchi C, Borroni EM, Dupor J, Bonecchi R, Nebuloni M, et al. Protection against inflammation- and autoantibody-caused fetal loss by the chemokine decoy receptor D6. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Feb 13;104(7):2319-24.
45. Park A. Placental pathology in antiphospholipid syndrome. . 2nd edn ed. London 2006.
46. Di Simone N, Raschi E, Testoni C, Castellani R, D'Asta M, Shi T, et al. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64(3):462-7.
47. Francis J, Rai R, Sebire NJ, El-Gaddal S, Fernandes MS, Jindal P, et al. Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2006 Jul;12(7):435-42.
48. Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group (APASS). *Neurology.* 1997 Jan;48(1):91-4.
49. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Jr., Alarcon GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec;50(12):3947-57.
50. Frances C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Bioussé V, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999 Jul;78(4):209-19.
51. Tourbah A, Piette JC, Iba-Zizen MT, Lyon-Caen O, Godeau P, Frances C. The natural course of cerebral lesions in Sneddon syndrome. *Arch Neurol.* 1997 Jan;54(1):53-60.
52. Fetoni V, Grisoli M, Salmaggi A, Carriero R, Girotti F. Clinical and neuroradiological aspects of Sneddon's syndrome and primary antiphospholipid antibody syndrome. A follow-up study. *Neurol Sci.* 2000 Jun;21(3):157-64.
53. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus.* 2009 Sep;18(10):889-93.
54. Cuadrado MJ, Sanna G. Headache and systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12(12):943-6.
55. Montalban J, Cervera R, Font J, Ordi J, Vianna J, Haga HJ, et al. Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 1992 Mar;42(3 Pt 1):681-2.
56. Tietjen GE, Day M, Norris L, Aurora S, Halvorsen A, Schultz LR, et al. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events: a prospective study. *Neurology.* 1998 May;50(5):1433-40.
57. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, Sanchez-Guerrero J, Gomez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 1989 Nov;68(6):353-65.
58. Cuadrado MJ, Khamashta MA, Ballesteros A, Godfrey T, Simon MJ, Hughes GR. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Analysis of 27 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2000 Jan;79(1):57-68.
59. JW IJ, Conti-Kelly AM, Greco P, Abedi M, Amos M, Provenzale JM, et al. Anti-phospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS? *Lupus.* 1999;8(2):109-15.
60. Peltola JT, Haapala A, Isojarvi JI, Auvinen A, Palmio J, Latvala K, et al. Antiphospholipid and antinuclear antibodies in patients with epilepsy or new-onset seizure disorders. *Am J Med.* 2000 Dec 15;109(9):712-7.
61. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, Blaser KU, Hughes GR. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr;37(4):568-71.
62. Tanne D, Hassin-Baer S. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2001 Aug;3(4):286-92.
63. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Apr;42(4):728-34.
64. Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, Hall-Craggs MR, Chinn R, Isenberg DA. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Apr;42(4):735-41.
65. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2005 Jan 25;64(2):297-303.
66. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, Venturini P, La Torre G, De Vita S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec 15;57(8):1461-72.
67. Santos MS, de Carvalho JF, Brotto M, Bonfa E, Rocha FA. Peripheral neuropathy in patients with primary antiphospholipid (Hughes') syndrome. *Lupus.* 2010 Apr;19(5):583-90.
68. Sanna G, D'Cruz D, Cuadrado MJ. Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006 Aug;32(3):465-90.
69. Miserocchi E, Baltatzis S, Foster CS. Ocular features associated with anticardiolipin antibodies: a descriptive study. *Am J Ophthalmol.* 2001 Apr;131(4):451-6.

-
70. Giorgi D, Gabrieli CB, Bonomo L. The clinico-ophthalmological spectrum of antiphospholipid syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 1998 Dec;6(4):269-73.
 71. Frances C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1785-93.
 72. Tietjen GE, Gottwald L, Al-Qasbi MM, Gunda P, Khuder SA. Migraine is associated with livedo reticularis: a prospective study. *Headache*. 2002 Apr;42(4):263-7.
 73. Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I, Blank M, Font J, von Landenberg P, et al. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2004 Jul;31(7):1344-8.
 74. Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2006 Dec;33(12):2379-82.
 75. Rossini J, Roverano S, Graf C, Paira S. Widespread cutaneous necrosis associated with antiphospholipid antibodies: report of four cases. *J Clin Rheumatol*. 2002 Dec;8(6):326-31.
 76. Marechal V, De Maistre E, Barbaud A, Albuissou E, Lecompte T, Gobert B, et al. [Activated protein C resistance and cardiolipin antibodies in leg ulcers]. *Ann Dermatol Venereol*. 2000 Jun-Jul;127(6-7):585-9.
 77. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1989 Apr;16(4):482-8.
 78. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*. 1989 Nov;68(6):366-74.
 79. Mackworth-Young CG, Loizou S, Walport MJ. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis*. 1989 May;48(5):362-7.
 80. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, Gonzalez EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):174-81.
 81. Diz-Kucukkaya R, Hacıhanefioglu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalcaci M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood*. 2001 Sep 15;98(6):1760-4.
 82. Khamashta A, Harris EN, Gharavi AE. Immune mediated mechanism for thrombosis: antiphospholipid antibody binding to platelet membranes. *Ann Rheum Dis*. 1988;47:849-54.
 83. Silbiger JJ. The cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome and their echocardiographic recognition. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Oct;22(10):1100-8; quiz 95.
 84. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, Gonzalez EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):165-73.
 85. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Coltart DJ, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1990 Jun 30;335(8705):1541-4.
 86. Daugas E, Nochy D, Huong DL, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jan;13(1):42-52.
 87. Cheunsuchon B, Rungkaew P, Chawanasantorapoj R, Pattaragarn A, Parichatikanond P. Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephropathy in Thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal biopsies. *Nephrology (Carlton)*. 2007 Oct;12(5):474-80.
 88. Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum*. 2003 Dec;48(12):3320-7.
 89. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev*. 2010 Dec;10(2):74-9.
 90. Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril*. 1996 Oct;66(4):540-6.
 91. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod*. 1995 Aug;10(8):2001-5.
 92. Opatrný L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006 Nov;33(11):2214-21.
 93. Soh MC. Antiphospholipid syndrome in pregnancy *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2010;5(6):741-61
 94. Stone S, Pijnenborg R, Vercruysse L, Poston R, Khamashta MA, Hunt BJ, et al. The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome. *Placenta*. 2006 Apr-May;27(4-5):457-67.
 95. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2 Suppl):S3-9.
 96. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, Lopez L, Lecumberri R, Gutierrez R, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2007 Feb;97(2):186-90.
 97. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006 Jan;132(2):171-96.
 98. Kandiah DA, Krilis SA. Heterogeneity of lupus anticoagulant (LA) antibodies: LA activity in dilute Russell's Viper Venom Time and dilute Kaolin Clotting Time detect different populations of antibodies in patients with the "antiphospholipid" syndrome. *Thromb Haemost*. 1998 Aug;80(2):250-7.
-

99. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1995 Oct;74(4):1185-90.
100. Ortel TL. Laboratory diagnosis of the lupus anticoagulant. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Feb;14(1):64-70.
101. Teruya J, West AG, Suell MN. Lupus anticoagulant assays: questions answered and to be answered. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Jun;131(6):885-9.
102. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood.* 2003 Mar 1;101(5):1827-32.
103. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2005 Jun;93(6):1147-52.
104. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus--a meta-analysis. *Lupus.* 1997;6(5):467-73.
105. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus.* 1998;7(1):15-22.
106. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011 Feb;20(2):206-18.
107. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GR. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis.* 1987 Jan;46(1):1-6.
108. Lopez-Soto A, Cervera R, Font J, Bove A, Reverter JC, Munoz FJ, et al. Isotype distribution and clinical significance of antibodies to cardiolipin, phosphatidic acid, phosphatidylinositol and phosphatidylserine in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 92 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1997 Mar-Apr;15(2):143-9.
109. Drenkard C, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Fall in antiphospholipid antibody at time of thromboocclusive episodes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989;16:614-7.
110. Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Fall in antiphospholipid antibody at time of thromboocclusive episodes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1989 May;16(5):614-7.
111. Miret C, Cervera R, Reverter JC, Garcia-Carrasco M, Ramos M, Molla M, et al. Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient 'seronegative' antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 1997 Sep-Oct;15(5):541-4.
112. Pérez-Vázquez ME, Cabiedes J, Cabral AR, Alarcón-Segovia D. Decrease in serum antiphospholipid antibody levels upon development of nephrotic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: Relationship to urinary loss of IgG and other factors. *The American Journal of Medicine.* [doi: 10.1016/0002-9343(92)90264-C]. 1992;92(4):357-62.
113. Cervera R, Conti F, Doria A, Iaccarino L, Valesini G. Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? *Autoimmun Rev.* 2011 Oct 22.
114. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schunemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):123S-31S.
115. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 2004 Jan 12;164(1):77-82.
116. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):20-8.
117. Tektonidou M, Laskari K, Panagiotakos D, Moutsopoulos H. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009;61:29-36.
118. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum.* 2007 Jul;56(7):2382-91.
119. Wahl DG, Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? A decision analysis. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 10;160(13):2042-8.
120. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost.* 2005 May;3(5):848-53.
121. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003 Sep 18;349(12):1133-8.

122. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995 Apr 13;332(15):993-7.
 123. Neville C, Rauch J, Kassis J, Solymoss S, Joseph L, Belisle P, et al. Antiphospholipid antibodies predict imminent vascular events independently from other risk factors in a prospective cohort. *Thromb Haemost*. 2009 Jan; 101(1):100-7.
 124. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1487-95.
 125. Khamashta M, Cuadrado M, Mujic F, Taub N, Hunt B, Hughes G. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
 126. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci*. 2009;7(1):15-8.
 127. Vargas-Hitos JA, Ateka-Barrutia O, Sangle S, Khamashta MA. Efficacy and safety of long-term low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1652-4.
 128. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Tincani A, Balestrieri G, Molteni R, et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2870-8.
 129. Jajoria P, Murthy V, Papalardo E, Romay-Penabad Z, Gleason C, Pierangeli SS. Statins for the treatment of antiphospholipid syndrome? *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:736-45.
-

โรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน (Psoriatic arthritis)

เสาวนีย์ เบญจมาหกุล *

ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ **

บทนำ

โรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน (Psoriatic arthritis) เป็นโรคข้ออักเสบที่มีความสัมพันธ์กับผื่นสะเกิดเงิน โรคนี้จัดอยู่ในกลุ่มโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบ (spondyloarthritis) เนื่องจากมีอาการและอาการแสดงคล้ายคลึงกัน ได้แก่ การตรวจพบข้อกระดูกสันหลังอักเสบ (spondylitis) ข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบ (sacroilitis) ข้อยางคัยอักเสบ (peripheral arthritis) ที่ยึดเกาะเส้นเอ็นกระดูกอักเสบ (enthesitis) และ นิ้วอักเสบคล้ายไส้กรอก (dactylitis)

อาการข้ออักเสบและผื่นสะเกิดเงินได้ถูกกล่าวถึงครั้งแรกในปี 1818 โดย Louis Aliberti⁽¹⁾ ในปี 1956 Prof. Verna Wright of Leeds ได้ตีพิมพ์เรื่องข้ออักเสบและผื่นสะเกิดเงิน และได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างภาวะนี้กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ต่อมา American Rheumatism Association ได้จัดให้โรคข้ออักเสบสะเกิดเงินเป็นโรคจำเพาะอีกโรคหนึ่งในปี 1964⁽²⁾ ต่อมา John Moll ได้ร่วมมือกับ Wright ในการหาหลักฐานสนับสนุนเกี่ยวกับแนวคิดโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน โดยรวบรวมจากลักษณะทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและภาพถ่ายรังสี รวมทั้งระบาดวิทยา เพื่อยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างผื่นสะเกิดเงินและภาวะข้ออักเสบ ในยุคแรกนั้น Moll ได้บรรยายถึงโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินว่าเป็นโรคที่มีความรุนแรงน้อย⁽³⁾ หลายสิบปีต่อมาพบว่าโรคนี้เป็นโรคที่มีความรุนแรงกว่าที่คิดไว้แม้ว่า Wright จะพบการเกิด arthritis mutilans เพียงร้อยละ 5 และส่วนใหญ่พบข้ออักเสบเพียง 2 - 3 ข้อ (oligoarthritis) แต่ในปี 1987 ได้มีการกล่าวถึงว่าโรคนี้น่าจะเป็นโรคที่รุนแรงโดยมีข้อมูลจากการศึกษาชนิด longitudinal observational cohort study ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 220 คน พบข้อฝุ่ร่อนจากภาพทางรังสีร้อยละ 67 ข้อผิดรูปร้อยละ 20 ส่งผลให้เกิดความพิการตามมา⁽⁴⁾ ในการติดตามผู้ป่วยในระยะเวลา 10 ปีต่อมาพบข้อผิดรูปมากกว่า 5 ข้อถึงร้อยละ 55⁽⁵⁾ McHugh และคณะพบว่าข้อฝุ่ร่อนมากขึ้นจากภาพถ่ายทางรังสีเมื่อติดตามไป 5 ปี⁽⁶⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าประชากรทั่วไป โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากระบบทางเดินหัวใจและหลอดเลือด⁽⁷⁾ โดยผู้ป่วยที่มีจำนวนข้ออักเสบมากหรือพบการฝุ่ร่อนจากภาพรังสีก็จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น⁽⁸⁾ ดังนั้นการวินิจฉัยโรคที่

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

** พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ถูกต้องตั้งแต่ระยะแรกของโรคและให้การรักษาที่เหมาะสมอย่างทันท่วงที ก็จะสามารถป้องกันความพิการและทุพพลภาพและอาจลดอัตราการเสียชีวิตได้

งานทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้ จึงได้จัดทำขึ้นเพื่อรวบรวมรายงานทางด้านระบาดวิทยา พยาธิกำเนิด ลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรค การประเมินความรุนแรงของโรค ภาพถ่ายทางรังสีรวมถึงการรักษาเพื่อเป็นแนวทางในการวินิจฉัยและประเมินความรุนแรงของโรคได้อย่างถูกต้อง ส่งผลให้แพทย์มีการตัดสินใจในการรักษาที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพเพื่อลดภาวะทุพพลภาพ และลดอัตราการตายโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคตั้งแต่ระยะแรกของโรค

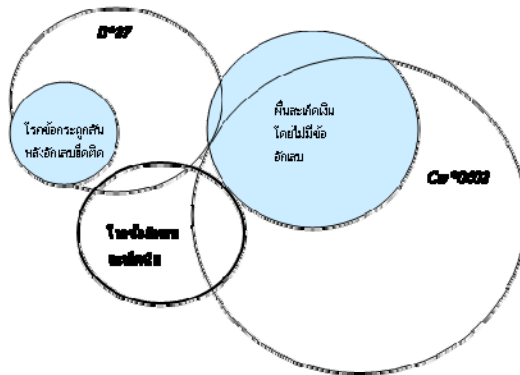
ระบาดวิทยา

รายงานความชุกของโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินพบแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา โดยพบความชุกประมาณร้อยละ 0.02 - 0.25⁽²⁾ ส่วนอุบัติการณ์ของโรคนี้พบประมาณ 0.1 - 23.1 รายต่อประชากร 100,000 ราย⁽⁹⁾ ความแตกต่างของอุบัติการณ์และความชุกที่พบนี้อาจเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ ความแตกต่างของเชื้อชาติ พันธุกรรมหรือภูมิศาสตร์ และเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยโรค ในประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศทางแถบทวีปยุโรปพบความชุกของโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินอยู่ในช่วงระหว่าง 20 - 420 รายต่อประชากร 100,000 ราย แต่พบความชุกในประเทศญี่ปุ่นมีเพียง 1 รายต่อประชากร 100,000 ราย⁽¹⁰⁻¹¹⁾ สำหรับในประเทศไทยได้มีการทำการศึกษาในโรงพยาบาลรามารับตีพบผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินร้อยละ 43 ในคลินิกผื่นสะเกิดเงิน⁽¹²⁾ สำหรับในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินร้อยละ 17.5 ในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบ (spondyloarthritis)⁽¹³⁾ นอกจากนี้การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าโรคนี้มีอุบัติการณ์สูงกว่าเมื่อ 20 ปีก่อนประมาณ 3 เท่า แตกต่างจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ซึ่งมีแนวโน้มลดลง สาเหตุเชื่อว่าอาจเกิดจากแพทย์มีความตระหนักในการวินิจฉัยโรคนี้เพิ่มขึ้น⁽¹¹⁾ โรคนี้พบได้ในเพศชายและเพศหญิงใกล้เคียงกัน มักพบในช่วงอายุประมาณ 40 ปี

พยาธิกำเนิด (Pathogenesis)

ในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน แต่มีสมมติฐานว่าน่าจะเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ทั้งปัจจัยทางด้านพันธุกรรมซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิด autoreactivity ของ T cell และปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม โดยปัจจัยทางด้านพันธุกรรมมีบทบาทสำคัญในโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินโดยพบว่าประมาณร้อยละ 15 ของญาติผู้ป่วยจะเป็นโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินและประมาณร้อยละ 30 - 45 ของญาติผู้ป่วยจะพบผื่นสะเกิดเงินร่วมด้วย⁽¹⁴⁾ มีการศึกษาพบว่าญาติสายตรงของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินลำดับแรกถึงลำดับที่ 4 มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินเท่ากับ 39, 12, 3.6 และ 2.3 เท่าตามลำดับ⁽¹⁵⁾ ส่วนความชุกของโรคผื่นสะเกิดเงินในกลุ่มที่มีญาติลำดับแรกเป็นโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินจะสูงกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป 19 เท่า⁽¹⁶⁾ โดยทั่วไปโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) มักสัมพันธ์กับ HLA-DR หรือ MHC class II ในขณะที่โรคข้ออักเสบสะเกิดเงินมีความสัมพันธ์กับยีนชนิด HLA ที่อยู่บน MHC class I มากกว่า โดยเฉพาะ alleles ที่อยู่บน HLA-B และ HLA-C โดยพบว่า HLA-C มีความสัมพันธ์กับผื่นผิวหนัง

สะเกิดเงินมากกว่าในขณะที่ HLA-B มีความสัมพันธ์กับอาการทางข้อมากกว่า⁽¹⁷⁾ แสดงดังรูปที่ 1 โดยที่ HLA-Cw*0602 มีความสัมพันธ์กับลักษณะการแสดงออกที่มีอาการทางผิวหนังที่ค่อนข้างรุนแรงและมีระยะเวลาในการเกิดผื่นสะเกิดเงินมาก่อนอาการทางข้อมากกว่า 10 ปี ส่วน HLA-B*27 หรือ B*39 พบว่าเกิดอาการทางผิวหนังและอาการทางข้อมาพร้อมๆ กัน นอกจากนี้ HLA-Cw*0602 และ HLA-DRB1*07 สัมพันธ์กับข้ออักเสบสะเกิดเงินที่มีโรคผื่นสะเกิดเงินชนิดที่ 1 ซึ่งมักเป็นโรคผื่นสะเกิดเงินก่อนอายุ 40 ปี⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า HLA-B27 สัมพันธ์กับข้อกระดูกสันหลังอักเสบ (axial PsA) ในขณะที่ HLA-B38 และ HLA-B39 สัมพันธ์กับข้อยางคักอักเสบ (peripheral PsA) มากกว่า⁽¹⁹⁾ นอกจากนี้ยังสามารถใช้ HLA antigen เป็นตัวที่ใช้พยากรณ์โรคได้ กล่าวคือ ผู้ป่วยที่พบ HLA-B39 เพียงอย่างเดียว หรือผู้ป่วยที่พบทั้ง HLA-B27 และ HLA-DR7 หรือผู้ที่พบ HLA-DQ3 แต่ไม่พบ HLA-DR7 จะสัมพันธ์กับการเกิดโรคที่รุนแรง ในขณะที่ผู้ป่วยที่พบทั้ง HLA-Cw*6 และ HLA-DRB1*07 จะสัมพันธ์กับการเกิดโรคที่ไม่รุนแรง⁽¹⁹⁾



รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง human leukocyte antigen (HLA) กับโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน (Psoriatic arthritis) โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบยึดติด (Ankylosing spondylitis) และผื่นสะเกิดเงิน (Psoriasis) (ดัดแปลงจาก Fitzgerald O, et al Arthritis Res Ther 2009;11:214)⁽¹⁴⁾

ส่วนยีนอื่นใน MHC region ที่สัมพันธ์กับโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน ได้แก่ MHC Class I related (MIC) genes, TNF- α และ PSORS1⁽¹⁹⁾ มีการศึกษาพบว่า MHC class I chain related A (MICA-A9) polymorphism สัมพันธ์กับอาการทางข้อที่แสดงออกชนิดหลายข้อ (polyartricular) ในผู้ป่วยผื่นสะเกิดเงินที่มี HLA-Cw*0602 อีกด้วย⁽²⁰⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า TNF- α promoter polymorphism หรือยีนที่มีการเชื่อมต่อที่ไม่สมดุลกับ TNF- α จะเพิ่มความเสี่ยงทำให้เกิดโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินเพิ่มขึ้น ส่วน Non-MHC ยีนอื่นที่สัมพันธ์กับโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน ได้แก่ Killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genes, IL-23R และ IL12B IL-1 gene cluster⁽¹⁹⁾

การค้นพบยีนที่ไวต่อการเกิดโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินน่าจะสามารถอธิบายระยะก่อนการมี อาการแสดงที่อาจพัฒนาไปเป็นโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินได้ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้ T cell บางกลุ่มเกิด กระบวนการ autoreactivity เมื่อถูกกระตุ้นโดยกระบวนการทางภูมิคุ้มกัน (immune process) ส่งผลให้ T cell เคลื่อนตัวมาที่บริเวณเยื่อข้อและจุดเกาะเอ็นทำให้เกิดกระบวนการอักเสบตามมา

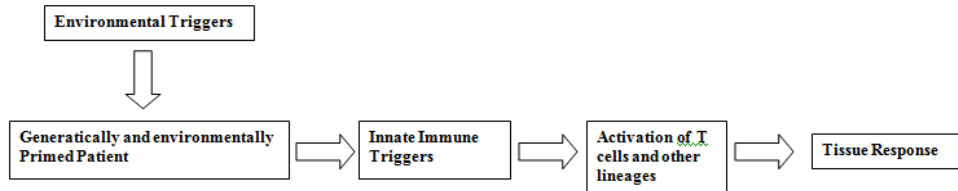
บทบาทของ T cell ที่เกี่ยวข้องน่าจะเกี่ยวกับ $CD8^+$ Tcell โดยมีการศึกษาพบ $CD8^+$ Tcell มากใน น้ำไขข้อและบริเวณจุดเกาะเอ็น⁽²¹⁻²²⁾ นอกจากนี้ยังพบโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินและโรคข้ออักเสบ รีเอคทีฟในผู้ป่วยโรค HIV ระยะที่มี $CD4^+$ ต่ำลงมากซึ่งแตกต่างจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และ โรคลูปัสซึ่งมักจะมีอาการดีขึ้นถ้ามี $CD4^+$ ต่ำลง โดย $CD8^+$ Tcell นี้จะรับสัญญาณจาก MHC class I ซึ่งน่าจะอธิบายได้จากการที่มีเอ็นที่ไวต่อการเกิดโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินที่ไคกล่าวไว้ข้างต้น⁽¹⁴⁾ โดย บริเวณเยื่อข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินจะพบการสะสมของ T cell และ B cell นอกจากนี้ ยังพบว่ามีความหนาแน่นของเซลล์ที่มากขึ้นบริเวณข้อมากกว่า แต่มีจำนวนชั้นเยื่อข้อที่น้อยกว่าโรคข้อ ออักเสบรูมาตอยด์⁽²³⁾ เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Kruithof และคณะ ซึ่งได้ทำการเปรียบเทียบผล ขึ้นเนื่องจากเยื่อข้อ พบว่า ผลขึ้นเนื้อข้ออักเสบสะเกิดเงินคล้ายกับโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบ ชนิดยึดติด (Ankylosing spondylitis) และโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบที่ไม่สามารถจัดกลุ่มได้ (Undifferentiated spondyloarthropathy) ซึ่งแตกต่างจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ กล่าวคือ จำนวน เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล, ปริมาณแมโครฟาจที่มี CD 163 และปริมาณเส้นเลือดที่มากขึ้น (vascularity) มากกว่าในขณะที่พบจำนวนชั้นเยื่อข้อที่น้อยกว่า และไม่พบโปรตีนจำพวกซิทรูลิน (citrullined protein)⁽²⁴⁾ อย่างไรก็ตาม van Kuijk และคณะ พบว่าไม่มีความแตกต่างของเยื่อข้อ ระหว่างโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในเรื่องของเม็ดเลือดขาวชนิด $CD4$ และ $CD8$, แมโครฟาจชนิด $CD 68$ และ $CD 163$, adhesion molecule, MMP-1, von willebrand factor, vascular endothelial growth factor, $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$ และ $IL-18$ ⁽²⁵⁾ อย่างไรก็ตามเมื่อ ได้รับการรักษาด้วย Methotrexate และ anti- $TNF\alpha$ พบว่า T cell, แมโครฟาจ, MMP, angiogenetic factors และ intracellular kinases มีระดับลดลง⁽²⁶⁻²⁸⁾

นอกจากนี้ยังพบว่า เยื่อข้อของโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินสร้าง cytokines ที่เกิดจาก T helper cell ได้แก่ IL-2 และ IFN- γ protein สูงกว่าเยื่อข้อของข้อเข่าเสื่อม⁽¹⁴⁾

มีการวิเคราะห์ทาง immunohistochemical จากบริเวณเยื่อข้อและบริเวณกระดูกใต้ กระดูกอ่อน พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ osteoclast และ Mononuclear cell บริเวณรอบหลอดเลือดที่มี receptor activator of nuclear factor-KB (RANK) นอกจากนี้ยังพบว่าการเพิ่มขึ้นอย่างมากของ Rank ligand ที่บริเวณเยื่อข้อในขณะที่พบ osteoprotegerin น้อยลง แม้ว่าพยาธิกำเนิดของการ เกิดการฟุกร่อนของข้อ น่าจะเกิดจาก osteoclast และเม็ดเลือดขาวที่ได้รับการกระตุ้นจาก $TNF-\alpha$ เคลื่อนย้ายมาที่เยื่อข้อและบริเวณกระดูกใต้กระดูกอ่อน ก่อให้เกิดกระบวนการ osteoclastogenesis แต่อย่างไรก็ตามการพบการแสดงออกของ Rank ligand ที่เพิ่มขึ้นและการพบ osteoprotegerin น้อยลงก็ไม่ได้มีความแตกต่างจากกลุ่มโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบกลุ่มอื่นและไม่แตกต่างจากโรค ข้ออักเสบรูมาตอยด์⁽²⁹⁾ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของ Rank ligand และ osteoprotegerin ไม่น่าจะ สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายรังสีได้เพียงอย่างเดียว ในแง่ของการสร้างกระดูกใหม่ (new bone formation) ยังมีการศึกษาอยู่ไม่มากนัก พบว่าอาจเกี่ยวข้องกับการกระตุ้น bone morphogenic pathway (BMP) ก่อให้เกิดการสร้างของกระดูก⁽³⁰⁾

กล่าวโดยสรุป พยาธิกำเนิดของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน เริ่มจากผู้ป่วยมี genetic susceptibility ทั้ง MHC และ non-MHC polymorphism เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิด autoreactivity ของ T

cell ซึ่งจะเกิดการ recognition ต่อ self-peptides ก่อให้เกิดการ express ต่อ target tissue ต่อไป เมื่อมีการกระตุ้นซึ่งอาจเป็นการติดเชื้อซ้ำหรือการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อ memory effector CD8⁺ T cell จะเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบโดยการแสดงออกของ transcription factor เช่น nuclear factor-KB และ activator protein -1 รวมทั้งไซโตไคน์และคีโมไคน์ ชักนำเซลล์ต่างๆ เข้ามาในบริเวณที่มีการอักเสบและกระตุ้นให้ก่อการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) เช่น บริเวณจุดเกาะเอ็น เป็นต้น ก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบเกิดขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงพยาธิกำเนิดของการเกิดโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน

ลักษณะทางคลินิก

ประมาณร้อยละ 60 - 80 ของผู้ป่วยมักมีอาการทางผิวหนังก่อนอาการทางข้อ⁽³¹⁻³²⁾ อย่างไรก็ตามก็ยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งอาจเกิดอาการทางข้อนำมาก่อนอาการทางผิวหนังพบร้อยละ 20 และมีอาการข้ออักเสบพร้อมกับอาการทางผิวหนังร้อยละ 20⁽³¹⁻³²⁾ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการทางข้อนำมาก่อนอาการทางผิวหนังได้ถึง 4 - 7 ปี⁽³³⁾ ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการวินิจฉัยช้า ลักษณะเด่นของอาการทางข้อคือ อาการอักเสบของข้อนิ้วมือส่วนปลาย (distal interphalangeal joint) อย่างไรก็ตามก็ยังมีผู้ป่วยมีอาการข้ออักเสบที่อื่นร่วมด้วย เช่น ข้ออักเสบจำนวนน้อยกว่า 4 ข้อ (oligoarthritis) ที่รยางค์ส่วนล่างมักเป็นข้อใหญ่ ได้แก่ ข้อเข่าและข้อเท้า นอกจากนี้ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะมีการอักเสบของกระดูกสันหลัง (spondylitis) โดยมีอาการปวดหลังชนิด inflammatory back pain อย่างไรก็ตามตามผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินนี้มักไม่ค่อยมีอาการปวดหลัง (asymptomatic spondylitis) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่ม Ankylosing spondylitis⁽³⁴⁾ ลักษณะอาการอักเสบนอกข้อ (extraarticular manifestation) ที่เป็นลักษณะจำเพาะและพบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ dactylitis, ที่ยึดเกาะเส้นเอ็น กระดูกอักเสบ เช่น บริเวณเอ็นร้อยหวาย, ฝ่าเท้า เป็นต้น

ในปีค.ศ.1973 Moll และ Wright ได้แบ่งลักษณะอาการทางข้อของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินเป็น 5 กลุ่ม⁽²⁻³⁾ ได้แก่

1. ข้ออักเสบจำนวนน้อยกว่า 4 ข้อและไม่สมมาตร (asymmetrical oligoarthritis) พบได้ร้อยละ 70 มักพบการที่ข้อขนาดใหญ่ ได้แก่ ข้อเท้าและข้อเข่า
2. ข้ออักเสบจำนวนตั้งแต่ 4 ข้อขึ้นไป และสมมาตร (symmetrical polyarthritis) ซึ่งคล้ายโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบได้ร้อยละ 15
3. ข้ออักเสบเด่นบริเวณข้อนิ้วส่วนปลาย (predominantly distal interphalangeal arthritis) พบได้ร้อยละ 5 มักพบความผิดปกติของเล็บร่วมกับปลายนิ้วและอาจพบ dactylitis ร่วมด้วย

4. ข้ออักเสบบริเวณกระดูกสันหลังและข้อกระดูกเชิงกราน (predominant axial disease) พบได้ร้อยละ 5
5. Arthritis mutilans ซึ่งเป็นชนิดที่มีความรุนแรงมากที่สุดโดยอาจพบการทำลายข้อจนทำให้เกิดความพิการ พบได้ร้อยละ 5 โดยลักษณะสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ถูกวินิจฉัยว่าไม่มี arthritis mutilans ได้แก่ พบข้ออักเสบจำนวนตั้งแต่ 4 ข้อขึ้นไป (polyarthritis) มักกระจายตัวแบบสมมาตร (symmetrical) มีระยะเวลาในการเป็นโรคนาน (long duration) การตรวจ CCP (cyclic citrullinated peptide) เป็นบวก ลักษณะภาพถ่ายทางรังสีที่ผิดปกติ ได้แก่ osteolysis, ankylosis, enthesal abnormalities และมักพบความผิดปกติของกระดูกสันหลังร่วมด้วย⁽³⁵⁾

จากการศึกษาในยุโรปและอเมริกาเหนือในเวลาต่อมาพบว่ารูปแบบของข้อดังกล่าวมีสัดส่วนที่แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 1⁽²⁾ กล่าวคือ การศึกษาของ Robert et al⁽³⁶⁾ และ Jone et al⁽³²⁾ ในอังกฤษ และ Gladman⁽⁴⁾ ในแคนาดาพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 48 - 78 มาด้วยอาการข้ออักเสบจำนวนตั้งแต่ 4 ข้อขึ้นไปและสมมาตร (symmetrical polyarthritis) ส่วนข้ออักเสบพิการ (arthritis mutilans) พบได้ร้อยละ 2 - 16 ส่วนการศึกษาในเอเชียพบความหลากหลายของลักษณะอาการทางข้อดังแสดงในตารางที่ 2⁽³⁷⁾ ซึ่ง Rajendren et al⁽³⁸⁾, Tam et al⁽³⁹⁾, Thumboo et al⁽⁴⁰⁾, Al-Awadhi et al⁽⁴¹⁾ และ Deesomchok et al⁽¹³⁾ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 34 - 90 มาด้วยอาการข้ออักเสบจำนวนตั้งแต่ 4 ข้อขึ้นไป และสมมาตร (symmetrical polyarthritis) เช่นกัน แต่ Baek et al⁽⁴²⁾, Prasad et al⁽⁴³⁾ และ Yamamoto et al⁽⁴⁴⁾ พบว่าข้ออักเสบจำนวนน้อยกว่า 4 ข้อ (oligoarthritis) เป็นกลุ่มที่พบบ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 31 - 76 ส่วน arthritis mutilans นั้นพบได้น้อยมากคือมีรายงานร้อยละ 0 - 5 ส่วน Jamshidi et al⁽⁴⁵⁾, Tsai et al⁽⁴⁶⁾, Deesomchok et al⁽¹³⁾ และ Elkayam et al⁽⁴⁷⁾ ไม่มีรายงานภาวะนี้เลย

ตารางที่ 1 รายงานลักษณะทางคลินิกและภาพถ่ายทางรังสีของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินจากการวิจัยในยุโรปและประเทศแคนาดา

	Roberts, 1976	Kammer, 1979	Gladman, 1987	Torre- Alonso, 1991	Veale, 1994	Jones, 1994
Site	Leeds	Boston	Toronto	Spain	Leeds	Bath
No.	168	100	220	180	100	10
M/F	67/101	45/55	104/116	98/81	59/52	43/57
Age, yrs	40	39	37	39	34	38
Joints before skin or arthritis before psoriasis	?	30	17	15	?	18
Sacroiliitis	NA	11	26	20	14	16
Arthritis						
Asymmetric	?	53	21	45	43	26
Symmetric	78	28	48	42	33	63
Distal	17	10	12	1	16	1
Back only	?	2	3	7	4	6
Arthritis mutilans	5	7	16	5	2	4

ดัดแปลงจาก GLADMAN DD. Psoriatic Arthritis from Wright's Era Until Today. *The Journal of rheumatology*. 2009 August 2009;83:4-8.

ความแตกต่างของอาการและอาการแสดงที่พบนี้อาจเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ ความแตกต่างของเชื้อชาติ พันธุกรรม หรือภูมิศาสตร์ นอกจากนี้อาจเกิดจากความแตกต่างในการใช้เกณฑ์ที่ใช้ในการจำแนกลักษณะอาการทางข้อ (classification criteria) เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา ขนาดประชากรศึกษาที่น้อยเกินไป และลักษณะทางคลินิกที่สามารถพบได้หลายลักษณะในผู้ป่วยรายเดียวกัน และข้ออักเสบที่เปลี่ยนแปลงไปตามระยะของโรค ทำให้การจำแนกกลุ่มอาการมีความซับซ้อน ส่งผลให้มีความแตกต่างกันในการจำแนกกลุ่มอาการในแต่ละการศึกษา^(2, 6, 48)

ตารางที่ 2 รายงานลักษณะทางคลินิกและภาพถ่ายทางรังสีของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเกิดเงินจากการวิจัยในเอเชียเปรียบเทียบกับรายงานจากงานวิจัยของประเทศแคนาดา

	Rajendran n = 116	Tam n = 102	Thumboo n = 80			Baek n = 32	Jamshidi n = 29	Prasad n = 40	Tsai N = 41	Al-Awadhi n = 51	Deesomchok n = 28	Elkayam n = 50	Yamamoto n = 21	Gladman n = 220
Ethnicity	Indian	Chinese	Chinese	Indian	Malay	Korea	Iranian	Indian	Chinese	Arab	Thai	Jewish	Japanese	Caucasian
Mean age, years	41	49	-	-	-	40	43	34 - 68	41	47	-	58	42	46
Male:Female	78 : 38	48 : 54	29 : 22	12 : 10	4 : 3	19 : 13	17 : 12	34 : 6	28 : 13	19 : 32	20 : 8	30 : 20	12 : 9	104 : 116
Age of onset of PsA	10 - 65	40	38	36	33	35	-	-	30	39	31	40	-	36
Arthritis after psoriasis, %	51	62	73	73	86	69	-	98	51	-	-	-	81	68
Polyarthritis, %	48	34	41	41	43	6	48	-	-	90	68	24	24	31
Oligoarthritis, %	37	28	14	9	14	31	-	43	-	10	27	76	48	16
Spondyloarthritis, %	11	30	39	50	43	50	17	18	34	20	46	36	10	2
DIP, %	2.6	8	6	0	0	6	14	18	27	0	-	63	14	12
Arthritis mutilans, %	0.86	1	4	0	0	0	-	0	-	0	-	-	5	16

ดัดแปลงจาก Tam L-S, Leung Y-Y, Li EK. Psoriatic arthritis in Asia. *Rheumatology*. 2009;48(12):1473-7.

ต่อมายังมีการจำแนกประเภทตามลักษณะทางคลินิกที่ต่างกันอีกหลายรูปแบบแล้วแต่นิยาม อย่างไรก็ตามสามารถจำแนกประเภทตามอาการทางข้อได้ 2 รูปแบบใหญ่ๆ ได้แก่ peripheral และ axial psoriatic arthritis

- *Peripheral psoriatic arthritis*

พบประมาณร้อยละ 78 ในผู้ป่วยที่แสดงอาการครั้งแรก โดยมีความแตกต่างจากข้ออักเสบรูมาตอยด์ คือมีจำนวนข้อที่อักเสบน้อยกว่า (oligoarthritis) และเป็นแบบอสมมาตร^(11,49) การพบข้ออักเสบบริเวณนิ้วส่วนปลาย (DIP arthritis) มักสัมพันธ์กับภาวะ dactylitis และมักพบความผิดปกติของเล็บร่วมด้วย⁽⁵⁰⁾ ในรายที่มีการอักเสบอย่างรุนแรง อาจทำให้เกิดกระดูกฝุ่ร่อนทั้งนิ้ว (arthritis mutilans) เกิดเป็นลักษณะนิ้วที่คล้ายกลองสองทางไกล เรียกนิ้วที่มีลักษณะเช่นนี้ว่า opera glass finger ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่ป่วยเป็นโรคนี้มานาน นอกจากนี้การพบข้ออักเสบมากกว่า 5 ข้อในครั้งแรกยังเป็นสัมพันธ์กับโรคที่รุนแรงมากกว่า

- *Axial psoriatic arthritis*

คือการอักเสบของกระดูกสันหลังและข้อกระดูกเชิงกราน โดยมีความแตกต่างจากโรคข้อกระดูกสันหลังยึดติด คือ ข้อกระดูกเชิงกรานมักเป็นข้างเดียวหรือข้างหนึ่งมากกว่าอีกข้าง การเกิด syndesmophyte เป็นแบบไม่สมมาตรและไม่ต่อเนื่อง Taylor และคณะได้ทำการศึกษาพบว่า จากผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะกิดเงินจำนวน 343 คน พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 94 คน ที่พบความผิดปกติของ

ภาพถ่ายทางรังสีทั้งบริเวณกระดูกสันหลังและกระดูกเชิงกราน ร้อยละ 32 พบความผิดปกติของภาพถ่ายทางรังสีของกระดูกสันหลังโดยไม่พบความผิดปกติของภาพถ่ายทางรังสีของกระดูกเชิงกราน ร้อยละ 50 พบความผิดปกติของภาพถ่ายทางรังสีบริเวณกระดูกเชิงกรานแต่ไม่พบความผิดปกติบริเวณกระดูกสันหลัง⁽⁵¹⁾ นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20 - 46 ที่อาจมีการอักเสบของกระดูกเชิงกรานและกระดูกสันหลังโดยไม่มีการได้⁽⁵¹⁻⁵³⁾ ดังนั้นการอาศัยประวัติปวดหลังและผิดติงบริเวณหลังร่วมกับการตรวจร่างกายที่มีการจำกัดการเคลื่อนไหวบริเวณหลังคงไม่เพียงพอ ต้องพิจารณาพร้อมกับภาพถ่ายทางรังสีทั้งบริเวณกระดูกสันหลังและกระดูกเชิงกรานด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมักเป็นโรคนานอย่างน้อย 8 ปีจึงจะพบการเปลี่ยนแปลงทางรังสีบริเวณข้อกระดูกเชิงกรานในภาพถ่ายรังสีปกติ (plain radiograph)⁽³⁵⁾

ส่วนอาการและอาการแสดงที่สำคัญอื่นได้แก่

Dactylitis ซึ่งเป็นลักษณะที่สำคัญ (hallmark) ของโรคนี้ โดยมีลักษณะนิ้ววมโตทั้งนิ้วเหมือนไส้กรอก พบความชุกร้อยละ 5.6 - 53⁽⁵⁴⁾ โดยพบบริเวณเท้าร้อยละ 65 บริเวณมือพบร้อยละ 24 พบทั้งบริเวณมือและเท้าร้อยละ 12 เกิดจากการวมของข้อ เส้นเอ็น บริเวณที่ยึดเกาะกระดูก เส้นเอ็นและเนื้อเยื่อบริเวณนิ้วแบ่งเป็นระยะที่มีอาการนับปล้นและระยะเรื้อรัง (พบนิ้ววมโตแต่ไม่มีอาการปวด)⁽⁵⁵⁾ การตรวจ MRI (Magnetic resonance imaging) พบการอักเสบของ flexor หรือ extensor tenosynovitis ข้ออักเสบและเนื้อเยื่อรอบมือวม⁽⁵⁶⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าอาการนิ้วอักเสบมีความสัมพันธ์กับข้ออักเสบที่รุนแรงกว่า โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับจำนวนข้ออักเสบที่มากกว่า เมื่อพิจารณาจากภาพถ่ายทางรังสีพบว่า ข้อที่มี dactylitis จะพบการกัดกร่อนของกระดูกข้อร้อยละ 50 มากกว่าข้อที่ไม่มีนิ้วอักเสบซึ่งจะพบการกัดกร่อนของกระดูกข้อเพียงร้อยละ 38⁽⁵⁵⁾

Enthesitis (ที่ยึดเกาะเส้นเอ็นกระดูกอักเสบ) ภาวะนี้ไม่พบจากการแบ่งกลุ่มของ Moll and Wright แต่มักพบในผู้ป่วยที่มีผื่นสะเก็ดเงินร่วมกับมีอาการเจ็บบริเวณจุดเกาะเอ็นในหลายตำแหน่ง โดยไม่พบการอักเสบของข้อ ที่ยึดเกาะเส้นเอ็นกระดูกอักเสบเป็นลักษณะที่สำคัญ (hallmark) ในกลุ่มโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบ (spondyloarthritis) โดยเฉพาะถ้าพบที่ยึดเกาะเส้นเอ็นกระดูกอักเสบบริเวณเอ็นร้อยหวายร่วมกับอาการนิ้วอักเสบของนิ้วเท้าจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยซึ่งอาศัยประวัติและการตรวจร่างกายอาจไม่มีความไวพอเนื่องจากอาจอยู่ในตำแหน่งที่ตรวจยาก ถ้าผู้ป่วยมีอาการอักเสบบริเวณที่ยึดเกาะเส้นเอ็นแต่อยู่ตำแหน่งที่ตรวจยาก การตรวจทางรังสี เช่นการใช้อัลตราซาวด์และ MRI อาจช่วยสนับสนุนในการวินิจฉัย⁽³⁵⁾

อาการและอาการแสดงนอกระบบข้อ

อาการทางผิวหนัง พบว่า psoriasis vulgaris เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินโดยพบที่หนังศีรษะร้อยละ 89 ถ้าอาการทางข้อและผื่นสะเก็ดเงินเกิดขึ้นภายในปีเดียวกัน พบว่าความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน โดยพบว่าคะแนน PASI จะสัมพันธ์กับจำนวนข้อที่อักเสบ จำนวนข้อที่ผิดปกติ Schober test และ

การที่มีความผิดปกติที่บริเวณคอร่วมด้วยในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีอาการทางผิวหนังและอาการทางข้อมาไม่พร้อมกัน⁽³³⁾

ความผิดปกติทางเล็บ พบได้ร้อยละ 40 - 45 ในผู้ป่วยที่มีผื่นสะเก็ดเงินโดยไม่มีอาการทางข้อและพบได้ถึงร้อยละ 87 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน⁽⁵⁷⁾ มักพบร่วมกับการอักเสบของข้อส่วนปลายของนิ้ว ในขณะที่โรคข้ออักเสบอื่นๆ พบผื่นสะเก็ดเงินร่วมด้วยโดยมีความชุกประมาณ 3: 10,000 ของประชากรโรคข้ออักเสบชนิดอื่นๆ โดยการพบหลุมบริเวณเล็บ (pitting nail) มากกว่า 20 หลุมขึ้นไปสามารถแยกโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินออกจากผู้ป่วยที่มีผื่นสะเก็ดเงินร่วมกับโรคข้ออักเสบอื่นๆ ได้⁽⁵⁸⁾ ลักษณะเล็บที่พบร่วมกับผื่นสะเก็ดเงิน ได้แก่ pitting nail, leukonychia, nail plate crumbling, red spots in the lanula, onycholysis, nail bed hyperkeratosis, splinter hemorrhage และ oil drop discoloration

ความผิดปกติทางตา ได้แก่ uveitis พบประมาณร้อยละ 2 - 25 มีลักษณะแตกต่างจากกลุ่มโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดอื่นๆ ได้แก่ มักเป็นตาสองข้างและอาการมักเกิดแบบค่อยเป็นค่อยไป⁽⁵⁹⁾ อาการทางตาอื่นๆ ได้แก่ เยื่อบุตาอักเสบ (conjunctivitis) อาจพบได้มากถึงร้อยละ 20⁽⁶⁰⁾

กลุ่มอาการระยะส่วนปลายบวมและกดบวม (Distal extremity swelling with pitting edema) พบว่าผู้ป่วยมาด้วยกลุ่มอาการนี้เป็นอาการแรกถึงร้อยละ 20 โดยมีบวมที่บริเวณระยะส่วนล่างและเป็นข้างเดียว แต่อาจพบอาการบวมที่มือส่วนปลายโดยมีลักษณะคล้ายนวมนักมวยได้ ภาวะนี้สัมพันธ์กับ lymphedema เกิดจากการบวมของเนื้อเยื่อโดยรอบ⁽⁵⁴⁾

กลุ่มอาการ SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteomyelitis) โดย acne มักเป็นชนิด acne conglobata หรือ fulminans ส่วน pustulosis มักพบที่บริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า และมักพบ hyperostosis บริเวณ sternoclavicular ส่วน osteomyelitis มักพบหลายตำแหน่งและไม่พบเชื้อ ภาวะนี้พบร่วมกับโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินได้บ่อย เชื่อว่าอาจเป็นกลุ่มย่อยของโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน ส่วนภาวะ Onychopachydermoperiostitis เป็นภาวะที่มีพยาธิสภาพที่ข้อนิ้วมือส่วนปลายมากกว่า 1 ข้อ และพบภาวะผิดปกติที่เล็บร่วมกับเนื้อเยื่อบริเวณข้อนิ้วส่วนปลายมีการอักเสบอย่างรุนแรงร่วมกับภาพถ่ายทางรังสีพบ periosteal reaction แต่มีรายงานการพบภาวะนี้ได้น้อย⁽⁶¹⁾

อาการอื่นๆ ที่พบได้แต่น้อยมาก ได้แก่ aortic insufficiency ส่วน secondary amyloidosis มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับระบบทางเดินอาหารและไต⁽⁶²⁾

การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน

ในปี 1973 Moll และ Wright ได้ให้นิยามการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินว่า เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะข้ออักเสบที่ไม่พบสารรูมาตอยด์ในเลือดร่วมกับพบผื่นสะเก็ดเงินที่ผิวหนังหรือเล็บในขณะวินิจฉัยหรือมีประวัติครอบครัวการมีผื่นสะเก็ดเงิน⁽³⁾ อย่างไรก็ตามพบข้อจำกัดหลายประการในการประเมินเกณฑ์การวินิจฉัยของ Moll และ Wright เนื่องจากมีความไวสูงแต่ความจำเพาะต่ำและการเปลี่ยนแปลงของข้อในเวลาเปลี่ยนแปลงไปเมื่อได้รับการรักษา⁽³²⁾ ต่อมาได้มีการพัฒนาเกณฑ์การวินิจฉัยอีกจำนวนมากซึ่งมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยที่แตกต่างกัน เช่น Bennett

ในปี 1979, Vasey ในปี 1984, Gladman ในปี 1987, ESSG ในปี 1991, McGonale ในปี 1999, Fournie ในปี 1999 ต่อมาในปี 2006 ได้มีการพัฒนาเกณฑ์การจำแนกโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน Classification criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) เกณฑ์นี้มีความไวร้อยละ 91.4 และมีความจำเพาะร้อยละ 98.7 ซึ่งมีความจำเพาะมากกว่าเกณฑ์อื่น⁽⁶³⁾ ประกอบด้วย

Inflammatory articular disease (joint, spine, or enthesal)

With 3 or more points from the following:

1. **Evidence of psoriasis** (one of a, b, c)
 - (a) Current psoriasis* : Psoriatic skin or scalp disease present today as judged by a rheumatologist or dermatologist
 - (b) Personal history of psoriasis : A history of psoriasis that may be obtained from patient, family doctor, dermatologist, rheumatologist or other qualified health-care provider
 - (c) Family history of psoriasis : A history of psoriasis in a first or second degree relative according to patient report
2. **Psoriatic nail dystrophy** : Typical psoriatic nail dystrophy including onycholysis, pitting and hyperkeratosis observed on current physical examination
3. **A negative test for rheumatoid factor** : By any method except latex but preferably by ELISA or nephelometry, according to the local laboratory reference range
4. **Dactylitis** (one of a, b)
 - (a) Current : Swelling of an entire digit
 - (b) History : A history of dactylitis recorded by a rheumatologist
5. **Radiological evidence of juxta-articular new bone formation**: Ill-defined ossification near joint margins (but excluding osteophyte formation) on plain x-rays of hand or foot

** Current psoriasis scores 2 whereas all other items score 1*

เกณฑ์การจำแนกโรคนี้ได้รับการประเมินความถูกต้องจากหลายการศึกษาในประเทศทางแถบทวีปยุโรปและอเมริกา พบความไวร้อยละ 91 ความจำเพาะร้อยละ 99⁽⁶³⁾ ส่วนในประเทศทางแถบเอเชีย มีการศึกษาในประเทศจีนพบความไวร้อยละ 98.2 ความจำเพาะร้อยละ 99.5⁽⁶⁴⁾ อย่างไรก็ตาม เกณฑ์นี้อาจไม่ครอบคลุมผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินระยะเริ่มต้น⁽⁶⁵⁾

การวินิจฉัยแยกโรค

โรคข้ออักเสบสะเกิดเงินแยกจากโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบอื่นๆ โดยการพบข้ออักเสบอักเสบร่วมกับพบกระดูกสันหลังอักเสบและข้อเชิงกรานอักเสบแบบไม่สมมาตร และพบที่ยึดเกาะ

เส้นเอ็นกระดูกอักเสบ ร่วมกับผื่นสะเก็ดเงิน ความแตกต่างของลักษณะอาการทางคลินิกของโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินแยกจากโรคข้อกระดูกอักเสบสันหลังชนิดอื่นได้ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินที่แตกต่างจากโรคข้อกระดูกอักเสบสันหลังอื่น

ลักษณะ	โรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน	โรคข้อกระดูกสันหลังยึดติด	โรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ	โรคไส้อักเสบ
ชาย : หญิง	1 : 1	3 : 1	8 : 1	1 : 1
อายุที่เริ่มเป็น	35 - 45	20	20	25
ข้ออักเสบ	96 %	25 %	90 %	7 - 16 %
Dactylitis	พบบ่อย	พบไม่บ่อย	พบบ่อย	พบไม่บ่อย
Enthesitis	พบบ่อย	พบบ่อย	พบบ่อย	พบไม่บ่อย
Sacroilitis	50 %	100 %	80 %	20 %
Syndesmophytes	Classic, paramarginal	Classic	Classic, paramarginal	Classic
HLA-B*27	50 %	>90 %	80 %	40 %
Psoriasis	พบบ่อย	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย	พบไม่บ่อย
ความผิดปกติที่ผิวหนังอื่นๆ	เล็บผิดปกติ	พบไม่บ่อย	Keratoderma blennorrhagica	Erythema nodosum Pyoderma gangrenosum

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินมักไม่พบสารรูมาตอยด์ในเลือดแต่อาจพบได้ในระดับไม่สูงกล่าวคือ พบสารรูมาตอยด์ในเลือดได้ร้อยละ 5 - 16 และตรวจพบ Anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) ร้อยละ 5.6 - 15.7⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾ และตรวจพบ Antinuclear antibody (ANA) ร้อยละ 14 การพบ Anti-CCP ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินจะสัมพันธ์กับโรคที่รุนแรงมากกว่า เช่น พบจำนวนข้ออักเสบมากกว่า ภาพทางรังสีพบการฝุกร่อนมากกว่า เป็นต้น⁽⁶⁶⁾ ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการประเมินความรุนแรงของโรค ได้แก่ Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) และ C-reactive protein (CRP) ซึ่งการเพิ่มขึ้นของผลเลือดเหล่านี้มักสัมพันธ์กับจำนวนข้ออักเสบที่มากขึ้น และเป็นตัวพยากรณ์โรคที่ไม่ดี⁽⁶⁸⁾ นอกจากนี้อาจพบภาวะซีดจากการอักเสบเรื้อรังหรือจากการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เป็นเวลานาน และอาจพบเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดที่สูงขึ้นจากการอักเสบเรื้อรังด้วยภาวะกรดยูริกในเลือดสูงสัมพันธ์กับการผลัดเปลี่ยน (turn over) ของเซลล์ผิวหนังหรือมีภาวะผิดปกติทางเมตาบอลิซึมซึ่งพบได้ร้อยละ 20 จึงอาจต้องระมัดระวังในการวินิจฉัยแยกโรคกับโรคเกาต์ในผู้ป่วยที่มีผื่นสะเก็ดเงินและมาด้วยข้ออักเสบข้อเดียว⁽⁶⁹⁾

Comorbidities

โรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจโดยพบว่าผู้ป่วยโรคนี้มีอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยที่สุด^(39, 70) นอกจากนี้ยังพบความชุกของโรคเบาหวาน ภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะความดันโลหิตสูง

และโรคอ้วนสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคนี้⁽⁷⁰⁾ พยาธิสภาพเชื่อว่าเกิดจากมี pro-inflammatory cytokines โดยเฉพาะ TNF α ซึ่งน่าจะมีส่วนทำให้เกิดในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน⁽⁷¹⁾ มีการศึกษาเกี่ยวกับความหนาของหลอดเลือดชั้น intima media ใน carotid artery และ flow-mediated endothelial-dependent vasodilatation ของ brachial artery พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของความหนาของหลอดเลือดชั้น intima media และมีการลดลงของ flow-mediated endothelial-dependent vasodilatation ของ brachial artery ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินที่ไม่พบหลักฐานของการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมเชื้อชาติเดียวกัน^(70, 72-73)

การประเมินความรุนแรงของโรค

ลักษณะสำคัญที่ใช้ในการประเมินโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินที่จะบ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรค และประสิทธิภาพของการรักษาได้แก่การอักเสบของข้ออย่างกว้าง การอักเสบของข้อต่อกระดูกสันหลัง ผื่นสะเกิดเงินที่ผิวหนังและเล็บ ที่ยึดเกาะเส้นเอ็นกระดูกอักเสบและ dactylitis⁽⁷⁴⁻⁷⁵⁾ เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินปรับปรุงจากเครื่องมือของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรคข้อกระดูกสันหลังยึดติดการรวมทั้งการใช้แบบประเมินคุณภาพชีวิต ได้แก่ SF-36, HAQ เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 4 เครื่องมือเหล่านี้สามารถนำมาใช้ในการติดตามการเปลี่ยนแปลงในการตอบสนองต่อการรักษาของโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินในหลายการศึกษา อย่างไรก็ตามเครื่องมือเหล่านี้ยังไม่เคยได้รับการประเมินความถูกต้องในโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินมาก่อน⁽⁷⁶⁾

ตารางที่ 4 แสดงเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾

อาการ	เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน
Peripheral arthritis	American College of Rheumatology (ACR) response criteria Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) 28-joint Disease Activity Score (DAS28) Tender /swollen joint count (78/76,68/66) Patient global assessment of disease activity
Spine	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) Improving criteria
Pain	Visual analogue scale
Enthesitis	Leeds Enthesitis Index (LEI) Spondyloarthritis Research Consortium of Canada enthesitis score (SPARCC) Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)
Dactylitis	Leeds Dactylitis Index (LDI)
Skin	Psoriatic Area and Severity Index (PASI) Body Surface Area (BSA) Physician Global Assessment (PGA)
Nail	Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)
Function /Quality of life/ disability indices	Health Assessment Questionnaire (HAQ) Short Form36 Health Survey (SF-36) Dermatology Life Quality Index (DLQI) Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) ASQoL (ankylosing spondylitis quality of life)
Acute- phase reactant	ESR, CRP
Radiography	Modified Sharp or van der Heijde-Sharp Modified Steinbrocker PsA Spondylitis Radiology Index (PASRI)

เนื่องจากโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินมีลักษณะทางคลินิกที่มีความผิดปกติหลายองค์ประกอบ และแต่ละองค์ประกอบมีความรุนแรงที่แตกต่างกันตั้งแต่เล็กน้อยถึงมาก การตรวจร่างกายบางระบบไม่สามารถประเมินความรุนแรงของการอักเสบได้ดี เช่น ข้อต่อกระดูกสันหลังประกอบกับความรุนแรงของโรคที่มีต่อผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับความสามารถในการปรับตัว การดูแลเอาใจใส่ของญาติรวมทั้งสิ่งแวดล้อมอื่นที่เอื้ออำนวย ทำให้ประเมินความรุนแรงของโรคได้ยาก การพัฒนาเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรค นอกจากอาศัยการตรวจของแพทย์แล้วยังต้องอาศัยการประเมินจากผู้ป่วยร่วมด้วย จึงจะทำให้เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรคมีความถูกต้องมากยิ่งขึ้นโดยครอบคลุมในทุกด้านซึ่งจะรวมทั้งความสามารถในการปรับตัวของผู้ป่วย ส่งผลให้แพทย์มีการตัดสินใจในการรักษาที่มีประสิทธิภาพและถูกต้องมากขึ้น เพื่อป้องกันและลดภาวะทุพพลภาพโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคตั้งแต่ระยะแรกของโรค คณะทำงานในนาม Group For Research in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) จึงได้พยายามพัฒนาเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงที่มีหลายองค์ประกอบ (composite disease activity) ได้เสนอ Grid system ที่แบ่งตามระดับความรุนแรง (น้อย ปานกลาง มาก)⁽⁷⁵⁾ ต่อมาในปี 2010 Aizad และคณะได้พัฒนาเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงต่อยอดจาก Grid system ชื่อว่า Composite psoriatic disease activity index (CPDAI) ดังแสดงในตารางที่ 5 ซึ่งได้ทำการประเมินแล้วว่ามีความสัมพันธ์ทั้ง Patient global disease activity assessment และ Physician global disease activity assessment⁽⁸⁰⁾ อย่างไรก็ตาม คงต้องมีการประเมินคุณภาพใน randomized controlled trials และ longitudinal observational studies ในอนาคตต่อไป

ตารางที่ 5 แสดงคะแนน Composite psoriatic disease activity index (CPDAI score)

อวัยวะที่เกี่ยวข้อง	Not involved (0)	Mild (1)	Moderate (2)	Severe (3)
ข้อส่วนรยางค์		≤ 4 ข้อ สามารถใช้งานได้ตามปกติ (HAQ < 0.5)	≤ 4 ข้อ แต่สูญเสียการใช้งาน หรือ > 4 ข้อแต่สามารถใช้งานได้ตามปกติ	> 4 ข้อ และสูญเสียการทำงาน
ผื่นสะเกิดเงิน		PASI ≤ 10 และ DLQI ≤ 10	PASI ≤ 10 แต่ DLQI >10 หรือ PASI >10 แต่ DLQI ≤ 10	PASI >10 และ DLQI >10
ที่ยึดเกาะเอ็นอักเสบ		≤ 3 ตำแหน่ง และทำงานได้ตามปกติ (HAQ < 0.5)	≤ 3 ตำแหน่ง แต่สูญเสียการทำงานหรือ > 3 ตำแหน่งแต่ทำงานได้ตามปกติ	>3 ตำแหน่งและสูญเสียการทำงาน
Dactylitis		≤3 นิ้ว และทำงานได้ตามปกติ (HAQ < 0.5)	≤ 3 นิ้ว แต่สูญเสียการทำงาน หรือ > 3 นิ้ว แต่ทำงานได้ตามปกติ	>3 นิ้ว และสูญเสียการทำงาน
ข้อกระดูกสันหลัง		BASDAI < 4 และทำงานได้ตามปกติ (ASQoL <6)	BASDAI > 4 แต่ทำงานได้ตามปกติหรือ BASDAI < 4 แต่สูญเสียการทำงาน	BASDAI > 4 และสูญเสียการทำงาน

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค

โรคข้ออักเสบสะเกิดเงินมีรูปแบบการแสดงออกทางคลินิกหลายรูปแบบและมีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบการดำเนินโรคที่หลากหลายและไม่สามารถคาดเดาได้ การทำลายข้อจากภาพรังสีสามารถพบได้ตั้งแต่สองปีแรกของการวินิจฉัยโรค⁽⁸¹⁾ Gladman และคณะ ได้ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 5 ปี พบว่าผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกและภาพถ่ายทางรังสีที่เปลี่ยนแปลงไป ได้แก่ จำนวนข้อที่มีการเคลื่อนไหวได้น้อยลง พบจำนวนข้อยึดติด (ankylosis) มากขึ้น หรือพบการหลวมของข้อมากขึ้น ส่วนภาพถ่ายทางรังสีที่เปลี่ยนแปลง ได้แก่ พบการฝุกร่อนของข้อ ความแคบของช่องระหว่างข้อ จำนวนข้อยึดติดมากขึ้น⁽⁸²⁾ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคนี้ ได้แก่ ค่าการตกตะกอนเม็ดเลือดแดง (ESR) สูง และตรวจภาพรังสีพบการฝุกร่อนของข้อตั้งแต่ครั้งแรกที่มาพบแพทย์⁽⁸³⁾ มีการศึกษาว่าปัจจัยที่สามารถพยากรณ์ความรุนแรงของโรคที่มีผลต่อการทำลายของข้อ ได้แก่ จำนวนข้อที่อักเสบมากกว่า 5 ข้อ การพบ dactylitis ค่า ESR สูง การไม่ตอบสนองต่อการรักษา ข้อผิดรูป การฝุกร่อนของข้อจากภาพถ่ายรังสี และการสูญเสียการทำงานหรือคุณภาพชีวิตที่แย่ลง นอกจากนี้ปัจจัยทางพันธุกรรมที่เป็นพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ พบผลบวกของ HLA B27, HLA-B39, HLA-DQ3⁽¹⁷⁾ และ single-nucleotide polymorphism ของยีน IL-4⁽⁸⁴⁾

ลักษณะภาพถ่ายทางรังสี

ภาพถ่ายรังสีพบการบวมของเนื้อเยื่อรอบข้อคล้ายกระดูกแสดงให้เห็นถึงการมีน้ำในข้อ นอกจากนี้ยังพบการบวมทั้งนิ้วคล้ายไส้กรอกซึ่งพบในภาวะ dactylitis โรคนี้มักไม่พบภาวะ osteopenia แม้ว่าข้อถูกทำลายไปมากซึ่งเป็นลักษณะสำคัญที่สามารถใช้แยกโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินออกจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ ส่วนช่องว่างระหว่างข้อมักพบการแคบแบบทั่วๆ (diffuse joint space narrowing) ส่วนการฝุกร่อนของข้อมักพบการฝุกร่อนบริเวณมุมข้อ โดยถ้าเป็นมากขึ้นอาจพบกระดูกมีลักษณะดินสอปลายแหลม ยื่นเข้าไปในฐานกระดูกด้านที่ติดกับที่มีการฝุกร่อนของข้อ เห็นลักษณะคล้าย pencil in cup ลักษณะที่สำคัญอีกประการหนึ่งของโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินได้แก่ การสร้างกระดูกใหม่ (new bone proliferation) เชื่อว่าสัมพันธ์กับกระบวนการซ่อมแซมที่มากเกินไปของกระดูกที่มีการอักเสบ ในการตรวจทางพยาธิวิทยาอาจพบ subperiosteal deposition ของกระดูกต่อมาเกิด subchondral bone sclerosis ส่วนกระบวนการ periostitis ที่บริเวณ metaphysis และ diaphysis โดยเห็นลักษณะขอบไม่เรียบคล้ายหนวดแมว (whiskered appearance) เกิดจากการสร้างกระดูกที่น่าจะสัมพันธ์กับกระบวนการ tenosynovitis นอกจากนี้ยังพบการสร้างกระดูกใหม่ที่ยึดเกาะเส้นเอ็น เช่น บริเวณ posterior และ inferior ของกระดูก calcaneus, femoral trochanters, ischial tuberosities, medial และ lateral malleoli, ulnar olecranon, anterior surface ของ patella, radial tuberosity และ condyles of the distal portion of femur และ proximal part ของ tibia ได้ การพบ condensation ของกระดูกบริเวณ periosteal และ endosteal ของกระดูก cortex ร่วมกับการหนาตัวของกระดูก trabecular ทำให้เกิด radiodense ของนี้ทั้งนี้ทั้งได้ คล้ายงาช้าง (ivory phalanx) มักพบที่ terminal phalanx มักพบในนิ้วที่มีเล็บผิดปกติ และไม่จำเป็นต้องมีข้อผิดรูป ส่วนการเชื่อมกันระหว่างข้อ (intraarticular osseous fusion) เกิดจาก bone proliferation ที่พบได้ในโรคข้ออักเสบ

สะกิดเงิน พบได้ทั้งข้อขนาดเล็กและใหญ่ อย่างไรก็ตามต้องแยกจากโรค inflammatory osteoarthritis และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยเฉพาะข้อมือและข้อเท้า ส่วนการสลายบริเวณกระดูกส่วนปลาย (Tuft resorption) มักพบบริเวณกระดูกส่วนปลายนิ้วมือและนิ้วเท้า มักพบการบวมของเนื้อเยื่อข้างเคียง และพบความผิดปกติของเล็บร่วมด้วย

ส่วนภาพถ่ายรังสีของกระดูกสันหลัง พบลักษณะ paravertebral ossification ที่บริเวณกระดูกสันหลังบริเวณอกส่วนล่างและกระดูก lumbar ส่วนบน เช่นเดียวกับโรคข้ออักเสบไรเตอร์ ในระยะแรกมักพบ ossification ที่มีทั้งลักษณะบางและรูปร่างโค้งงอหรือหนาและ fluffy มักพบขนานไปกับแนวกระดูกสันหลังและอาจพบเพียงด้านใดด้านหนึ่ง และไม่สมมาตรได้ ต่อมา ossification หนาและใหญ่มากขึ้นจนอาจเห็นเป็นเนื้อเดียวกับกระดูกรวมทั้งหมอนรองกระดูกที่อยู่บริเวณข้างเคียง ลักษณะของ paravertebral ossification ที่มีขนาดใหญ่ หนา มักพบเพียงด้านใดด้านหนึ่ง และไม่สมมาตร เป็นลักษณะที่สำคัญที่ใช้แยกจาก typical syndesmophytes ของโรคข้อกระดูกสันหลังยึดติดและข้อกระดูกสันหลังอักเสบในโรคไส้อักเสบ โรคข้ออักเสบสะกิดเงินมักไม่พบการอักเสบของ apophyseal joints จึงอาจเป็นเหตุผลว่าผู้ป่วยโรคนี้มีการเคลื่อนไหวของหลังที่ดีกว่าผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังยึดติด ความผิดปกติที่บริเวณกระดูกสันหลังส่วนคอพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะกิดเงิน รวมทั้งอาจพบ apophyseal joint แคบและเชื่อมติดกันได้ โดยมักพบร่วมกับความผิดปกติที่ข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบแต่อาจพบบริเวณกระดูกสันหลังส่วนอื่นอักเสบเพียงเล็กน้อย อาจพบ atlantoaxial subluxation ได้แต่มักไม่พบ lateral instability และ subaxial cervical instability จนทำให้เกิดการกดทับไขสันหลัง⁽⁸⁵⁾

ลักษณะภาพถ่ายทางรังสีที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นว่า มีลักษณะบางอย่างที่คล้ายคลึงและแตกต่างกับโรคข้ออักเสบไรเตอร์และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงความแตกต่างของภาพถ่ายรังสีของโรคข้ออักเสบสะกิดเงิน โรคข้ออักเสบไรเตอร์และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

	โรคข้ออักเสบ สะกิดเงิน	โรคข้ออักเสบ ไรเตอร์	โรคข้ออักเสบ รูมาตอยด์
ชนิดของข้อ และโครงสร้างรอบข้อ ที่เกี่ยวข้อง	Synovial joints Symphyses enthese	Synovial joints Symphyses enthese	Synovial joints
Distribution			
- Peripheral	- polyarticular or oligoarticular - Symmetric, asymmetric - Upper and lower extremities	- Polyarticular or oligoarticular - Asymmetric - Lower extremities	- Polyarticular - Symmetric - Upper and lower extremities
- Axial	- Sacroiliac joints and entire spine	- Sacroiliac joints and T-L spine involvement	- C-spine involvement มักไม่พบ Sacroiliac joints involvement
Osteoporosis	+	+	++
Soft tissue swelling	++	++	++
Joint space narrowing	+	+	++
Severe periarticular osteolysis	++	+	+
Intra-articular bony ankylosis	++	++	+
Bone proliferation and periostitis	++	++	-
Tuft resorption	++	-	-

การใช้อัลตราซาวด์เป็นเครื่องมือที่มีความไวสูง และ non invasive สามารถประเมินเนื้อเยื่อบริเวณรอบข้างได้ในผู้ป่วยกลุ่มโรคกระดูกสันหลังอักเสบ การใช้อัลตราซาวด์สามารถบอกความผิดปกติของที่ยึดเกาะเส้นเอ็นกระดูกอักเสบดีกว่าการวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกเพียงอย่างเดียว ร้อยละ 56 และร้อยละ 22 ตามลำดับ⁽⁸⁶⁾ อย่างไรก็ตาม การใช้อัลตราซาวด์ในการประเมินบริเวณข้ออักเสบรายงั้นนั้นจะมีความไว้น้อยกว่า MRI แต่เนื่องจากอัลตราซาวด์มีราคาที่ถูกลงและความจำเพาะที่ดีพอสมควรจึงสามารถใช้ประเมินบริเวณข้ออักเสบรายงั้นได้⁽⁸⁷⁾ ส่วน MRI จะมีบทบาทในการช่วยประเมินโรคกระดูกสันหลังอักเสบและโรคข้ออักเสบสะกิดเงินที่มีการอักเสบบริเวณข้อกระดูกสันหลัง (axial psoriatic arthritis) เด่น โดยเฉพาะในการประเมินบริเวณข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบ (sacroiliitis) ในระยะก่อนการผุกร่อนของข้อ (pre-erosive phase)⁽⁸⁸⁻⁸⁹⁾ ส่วน Computed tomography สามารถใช้ในการประเมินการผุกร่อนของข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบได้ แต่อาจใช้ในการแยกการอักเสบ synovial inflammation ได้ไม่ดีนัก⁽⁸⁸⁾

การรักษา

เนื่องจากโรคข้ออักเสบสะกิดเงินมีลักษณะทางคลินิกหลากหลายรูปแบบ นอกจากอาการทางข้อแล้วยังต้องคำนึงถึงอาการทางผิวหนัง เล็บ จุดเกาะเอ็น และ dactylitis ซึ่งมีผลกระทบต่อการทำงานและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต นอกจากนี้การรักษาโรคร่วม (comorbidities) เช่น โรค Metabolic syndrome ก็มีความสำคัญเนื่องจากอาจทำให้เกิด end organ damage และสัมพันธ์กับอัตราตายที่เพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นการรักษาจึงมีความสำคัญประกอบด้วยการรักษาแบบไม่ใช้ยา ได้แก่ rehabilitation ควบคู่กับการรักษาแบบใช้ยา ซึ่งยาแต่ละตัวจะมีประสิทธิภาพในการรักษาข้ออักเสบสะกิดเงินแตกต่างกัน ดังนี้

Nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) ใช้เป็นยาอันดับแรกที่ใช้ในการบรรเทาอาการอักเสบ⁽⁹⁰⁻⁹²⁾ ใช้ในโรคที่มีความรุนแรงไม่มาก มีการศึกษาเพียงเล็กน้อยที่ทำการศึกษถึงประสิทธิภาพของ NSAIDs ส่วนใหญ่มักใช้อ้างอิงจากการศึกษาของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบว่าสามารถใช้บรรเทาอาการปวดข้อส่วนรยางค์และข้อกระดูกสันหลังได้⁽⁹³⁾ ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบว่ายาตัวใดจะมีประสิทธิภาพดีกว่ากัน

Corticosteroids ไม่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trials ของยากลุ่มสเตียรอยด์ทั้งแบบ systemic และเฉพาะที่ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาสเตียรอยด์แบบ systemic เนื่องจากเมื่อหยุดยากลุ่มนี้จะทำให้ผื่นสะกิดเงินกำเริบได้โดยเฉพาะผื่นชนิดตุ่มหนอง (pustular)^(92, 94) สำหรับยาสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าข้อที่อักเสบหรือที่ยึดเกาะเส้นเอ็นกระดูกอักเสบเหมาะสำหรับผู้ที่ข้ออักเสบเพียง 2 - 3 ข้อ เนื่องจากสามารถลดอาการปวดข้อของผู้ป่วยได้แม้จะไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการยับยั้งการทำลายข้อ⁽⁹⁵⁾

Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) ใช้ในโรคที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง หรือไม่ตอบสนองต่อยาต้านการอักเสบที่มีใช้สเตียรอยด์หรือได้ยาสเตียรอยด์ชนิดฉีดแล้วไม่ดีขึ้น ได้แก่

Methotrexate เป็นยาที่สามารถรักษาได้ทั้งผื่นสะเก็ดเงินและโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน จาก Meta-analysis⁽⁹⁵⁾ พบว่ามีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ methotrexate กับยาหลอกแบบ randomized controlled trial เพียง 2 การศึกษา ในการศึกษาแรกผู้ป่วยจำนวน 21 คนได้รับ methotrexate ปริมาณ 1 - 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมนาน 10 วัน พบว่าสามารถลดอาการข้ออักเสบได้มากกว่ากลุ่มควบคุมแต่มีผลข้างเคียงจากยา methotrexate มาก⁽⁹⁶⁾ ในการศึกษาต่อมา มีการให้ยา methotrexate ขนาดต่ำคือ 7.5 - 15 มิลลิกรัมต่อวันพบว่าสามารถลด Physician global assessment ได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกเป็นเวลา 12 สัปดาห์⁽⁹⁷⁾ ในการศึกษาแบบ Observational Cohort study ในผู้ป่วย 59 ราย พบว่าในผู้ป่วยที่เป็นโรคในระยะแรกซึ่งได้รับยา ขนาดสูงและมีระยะเวลาในการเป็นโรคน้อยกว่าจะตอบสนองต่อการรักษาและมีอัตราการทำลายข้อ น้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มควบคุม⁽⁹⁸⁾ นอกจากนี้พบว่าการใช้ยา methotrexate ในโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน มีโอกาสเกิดภาวะตับอักเสบมากกว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁽⁹⁹⁻¹⁰⁰⁾

Sulfazalazine เป็นยาที่ช่วยลดอาการอักเสบของข้ออย่างได้ตี⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾ แต่ไม่มีประสิทธิภาพ ในการลดการอักเสบของข้อกระดูกสันหลัง⁽¹⁰⁴⁾ และยังไม่มีการศึกษาใดที่สามารถสรุปได้ว่าสามารถ รักษา dactylitis และที่ยึดเกาะเส้นเอ็นกระดูกอักเสบได้

Leflunomide Kaltwasser JP และคณะได้ทำการศึกษานิต randomized controlled trial ในระยะเวลา 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยจำนวน 190 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Leflunomide ร้อยละ 59 มีการตอบสนองโดยใช้คะแนน PsARC มากกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งตอบสนองร้อยละ 30 รวมทั้งมีผื่น สะเก็ดเงินที่ลดลงมากกว่าและมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มที่ ได้รับยา Leflunomide มีผลข้างเคียง ร้อยละ 13.5 มากกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งมีผลข้างเคียงร้อยละ 5.4 โดยผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่ ท้องเสีย (ร้อยละ 24) ตับอักเสบ (ร้อยละ 12.5) อาการคล้ายไข้หวัด ใหญ่ (ร้อยละ 12.5) และอาการปวดหัว (ร้อยละ 11.5) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ทำการศึกษา เปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพในการชะลอการทำลายของข้อ⁽¹⁰⁵⁾

Cyclosporine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสามารถรักษาได้ทั้งผื่นสะเก็ดเงิน และโรคข้อ อักเสบสะเก็ดเงิน จากการศึกษาพบว่า cyclosporine มีประสิทธิภาพในการลดข้ออักเสบเท่ากับ methotrexate⁽¹⁰⁶⁾ และดีกว่า sulfazalazine⁽¹⁰⁷⁾ แต่ยังไม่มีการศึกษานิต randomized controlled trial ที่เปรียบเทียบกับการควบคุม อย่างไรก็ตาม cyclosporine มีผลข้างเคียงมากโดยเฉพาะทำให้การทำงานของไตลดลง

ส่วนยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่นๆ ได้แก่ Gold salts⁽¹⁰⁸⁻¹⁰⁹⁾ และ Antimalarial⁽¹¹⁰⁾ มีการศึกษาว่ามีประสิทธิภาพดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมในการรักษาโรค ข้ออักเสบสะเก็ดเงิน แต่มีรายงานว่าอาจทำให้ผื่นสะเก็ดเงินกำเริบได้⁽¹¹¹⁾

Biologic agents ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งโมเลกุลที่มีส่วนสำคัญที่ก่อให้เกิดกระบวนการ อักเสบ ยากลุ่มนี้มีราคาแพงมักใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาด้าน รูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (DMARD) ยาที่ผ่านการรับรองขององค์การอาหารและยาของ ประเทศสหรัฐอเมริกาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินแล้วได้แก่ Adalimumab, Etanercept, Golimumab และ Infliximab ส่วนยาที่ยังอยู่ในการทดลองแบบควบคุมขั้นที่ 2 ได้แก่ Alefacept และ Abatacept และ IL-12/IL-23 inhibitor (Ustekinumab)⁽¹¹²⁾

Anti TNF agents

TNF α เป็นไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบ พบที่บริเวณเยื่อข้อ การยับยั้งการทำงานของ TNF α เชื่อว่าน่าจะทำให้ข้ออักเสบและการทำลายข้อลดลง มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยากลุ่มนี้ที่ใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินไม่มากนักเมื่อเปรียบเทียบกับโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบยึดติด ยาเหล่านี้ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวางในผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบยึดติดซึ่งมีลักษณะทางคลินิกที่คล้ายคลึงกัน จึงน่าจะสามารถนำมาใช้รักษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินได้เช่นกันโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการอักเสบของกระดูกสันหลังที่ไม่ตอบสนองต่อยาจำพวกยาดับการอักเสบที่มีไซสเตอไรด์ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาดับการอักเสบที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค(DMARD)⁽⁷⁵⁾ ยากลุ่มนี้ที่นำมาใช้ในโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน คือ

Etanercept เป็น soluble TNF receptor fusion protein ประกอบด้วยโครงสร้าง 2 ส่วน ได้แก่ soluble TNF receptor p75 ซึ่งเป็นตำแหน่งที่จับกับ TNF และ Fc fragment ของ human IgG ซึ่งช่วยให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ขนาดยาที่ใช้คือ 50 มิลลิกรัมหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ หรือ 25 มิลลิกรัมสองครั้งต่อสัปดาห์โดยฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง มีการศึกษาประสิทธิภาพพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา etanercept ร้อยละ 59 มีการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR 20 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งตอบสนองเพียงร้อยละ 15 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งมีผื่นสะเกิดเงินที่ลดลงมากกว่าและมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹¹³⁻¹¹⁴⁾ นอกจากนี้ etanercept ยังมีประสิทธิภาพในการชะลอการทำลายข้อเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเมื่อดูผลการรักษาที่ 1 ปี⁽¹¹³⁾ และยังมีประสิทธิภาพในการชะลอการทำลายข้อเมื่อติดตามต่อไปถึง 2 ปี⁽¹¹⁵⁾

Infliximab เป็น antibody ที่จับกับ TNF receptor ที่อยู่ในกระแสเลือดและผนังเซลล์ โดยส่วนที่จับกับ TNF receptor มาจากหนุ่ส่วน IgG fragment มาจากมนุษย์ ขนาดที่ใช้คือ 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมทุก 8 สัปดาห์โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ Infliximab มีประสิทธิภาพลดการอักเสบของข้อ มีผื่นสะเกิดเงินลดลงจากคะแนน PASI เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม⁽¹¹⁶⁾ และสามารถชะลอการทำลายของข้อได้⁽¹¹⁷⁾ Kruithof และคณะพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ infliximab ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมทุก 14 สัปดาห์ยังคงมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อไปอีกในระยะเวลา 1 ปี อย่างไรก็ตามมีการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยบางส่วนซึ่งแสดงให้เห็นว่าระยะเวลาระหว่าง 14 สัปดาห์ อาจนานเกินไป นอกจากนี้พบว่า infliximab สามารถยับยั้งการอักเสบของข้อและพบผื่นสะเกิดเงินลดลงแม้ว่าให้ยาไปนานถึง 2 ปี⁽¹¹⁸⁾

Adalimumab เป็น antibody ที่จับกับ TNF receptor โดยส่วนที่จับกับ TNF receptor และ IgG fragment มาจากมนุษย์ ขนาดที่ใช้คือ 40 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์โดยฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง มีการศึกษาพบว่า Adalimumab มีประสิทธิภาพลดการอักเสบของข้อ มีผื่นสะเกิดเงินลดลงจากคะแนน PASI และสามารถชะลอการทำลายของข้อและมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม⁽¹¹⁹⁻¹²⁰⁾

Golimumab เป็น antibody ที่จับกับ TNF receptor โดยส่วนที่จับกับ TNF receptor และ IgG fragment มาจากมนุษย์ ขนาดที่ใช้คือ 50 - 100 มิลลิกรัมทุก 4 สัปดาห์โดยฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง มีการศึกษาพบว่า Golimumab มีประสิทธิภาพลดการอักเสบของข้อ สามารถชะลอการ

ทำลายข้อ มีผื่นสะเก็ดเงินลดลงจากคะแนน PASI นอกจากนี้ยังพบว่า ความผิดปกติของเล็บ การอักเสบของจุดเกาะเอ็น dactylitis และคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม⁽¹²¹⁾

ยาที่ออกฤทธิ์ปรับเปลี่ยนการทำงานของ T cell (T cell modulator)

Alefacept เป็น fusion protein ออกฤทธิ์ขัดขวางการจับกันของ lymphocyte function associated antigen-3 (LFA-3) บน antigen presenting cell กับ CD2 บน T cell ขนาดที่ใช้คือ 15 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์โดยฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อ ปัจจุบันรับรองให้ใช้รักษาโรคผื่นสะเก็ดเงินแต่ยังไม่รับรองให้ใช้รักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน จากการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพในการลดการอักเสบของข้อโดยมีการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR 20 แต่ไม่ตอบสนองเมื่อใช้เกณฑ์ ACR 50 และ ACR 70 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมและพบว่ามีผื่นสะเก็ดเงินลดลงจากคะแนน PASI เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹²²⁻¹²³⁾

Abatacept เป็น recombinant fusion protein ระหว่าง CTLA4 และ Fc region ของ human IgG1 ออกฤทธิ์โดยจับกับโมเลกุลของ B7-2 และ B7-1 ช่วยลด T cell activation ขนาดที่ใช้คือ 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมทุก 4 สัปดาห์โดยฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ยานี้ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แต่ยังไม่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาในผู้ป่วยโรคผื่นสะเก็ดเงินหรือโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน จากการศึกษาระยะทดลองขั้นที่ 2 (phase II trial) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Abatacept มีการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR 20 และคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹²⁴⁾

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อต้านสาร IL-12 และ IL-23

Ustekinumab เป็น antibody ต่อ p40 subunit ของ IL-12 และ IL-23 ออกฤทธิ์โดยขัดขวางการจับกันของ IL-12 และ IL-23 กับ IL-12 receptor β -1 ขนาดที่ใช้คือ 45 - 90 มิลลิกรัมทุก 12 สัปดาห์โดยฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ปัจจุบันยานี้ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วยโรคผื่นสะเก็ดเงินแต่ยังไม่ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน มีการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพลดการอักเสบของข้อเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹²⁵⁾

ข้อแนะนำสำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน

กลุ่มแพทย์เฉพาะทางโรคผิวหนังและโรคข้อ จำนวน 70 ท่านจากหลากหลายประเทศในนามของกัน Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)⁽⁷⁵⁾ ได้ร่วมกันรวบรวมข้อมูลจากหลักฐานในงานวิจัยและจัดทำคำแนะนำในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน โดยแบ่งการรักษาออกเป็น 5 กลุ่มตามลักษณะทางคลินิกดังนี้ (ดังแสดงในรูปที่ 3)

1. ข้ออักเสบค้ำอกเสบ (peripheral arthritis)

ผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบค้ำอกเสบควรได้รับการประเมินอาการของโรคตามคำแนะนำที่ได้จากการประชุม Outcome Measures in Rheumatology ครั้งที่ 8 (OMERACT 8) ซึ่งประกอบด้วย

- Peripheral joint assessment
- Pain

- Patient global assessment
- Physical function
- Health-related Quality of life
- Fatigue
- Acute phase reactants

ส่วนการถ่ายภาพรังสีขึ้นกับลักษณะอาการทางคลินิกและการตัดสินใจของแพทย์ผู้รักษา ในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษานั้น ยังคงใช้เกณฑ์เดียวกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้แก่ American College of Rheumatology (ACR) หรืออาจใช้ตามเกณฑ์การตอบสนองของ European League Against Rheumatism (EULAR) ได้แก่ 28 joint Disease Activity Score (DAS28) ทั้งนี้ แม้ว่าผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อการรักษา แต่ถ้าภาพรังสีมีการฝุกร่อนของกระดูกก็ถือว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ยาที่แนะนำให้ใช้รักษาข้ออักเสบข้ออักเสบ ได้แก่ ยาต้านการอักเสบที่มีไซสตีรอยด์ ยา สเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าข้อ ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (Methotrexate, Sulfasalazine, Cyclosporine, Leflunomide) และ ยาที่ออกฤทธิ์ต้าน TNF (ดังแสดงในตารางที่ 7) ไม่แนะนำให้ใช้ เกลือทองและยาด้านมาลาเรีย ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเป็นยาที่มีประสิทธิภาพ ความสะดวกในการบริหารยา การตรวจติดตามที่สะดวกและราคาที่ไม่แพง จึงน่าจะใช้อย่างชนิดนี้ในการรักษาข้ออักเสบข้ออักเสบในเบื้องต้นได้ โดยอาจให้ยาร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด แม้ว่าจะยังไม่มีการวิจัยสนับสนุน แต่สามารถกระทำได้ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา 1 ชนิด หรือภาพรังสีพบการฝุกร่อนของ ข้อมากขึ้นขณะให้การรักษา โดยนิยามของการไม่ตอบสนองต่อยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการ ดำเนินโรคคือใช้ยานานมากกว่า 3 เดือน โดยต้องใช้ยาขนาดมาตรฐานอย่างน้อย 2 เดือน ยกเว้นมีผลข้างเคียงหรือไม่สามารถทนต่อยาได้

2. ข้อกระดูกสันหลังอักเสบ (axial disease) การประเมินอาการของโรคเบื้องต้นมัก ประเมินหลังรักษา 6 สัปดาห์ โดยยึดหลักการเดียวกับโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบ โดยใช้เกณฑ์ BASDAI ถ้า BASDAI >4 แสดงว่าโรคยังไม่สงบ ถ้า BASDAI <3 หรือลดลงมากกว่า 2 แสดงว่ามี การตอบสนองต่อการรักษา

ยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาภาวะข้อกระดูกสันหลังอักเสบ ใช้หลักการเดียวกับโรคข้อ กระดูกสันหลังอักเสบยึดติด กล่าวคือ ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และการทำกายภาพบำบัด เมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาจึงเปลี่ยนไปใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต้านสาร TNF โดยไม่ต้องใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค

3. ที่ยึดเกาะเส้นเอ็นกระดูกอักเสบ วินิจฉัยโดยการตรวจร่างกายพบอาการปวด เจ็บหรือ บวมบริเวณเส้นเอ็นหรือที่ยึดเกาะเอ็นโดยการคลำหรือใช้แรงกด หรือตรวจโดยเครื่องอัลตราซาวด์ หรือการตรวจ MRI ส่วนยาที่ใช้ในการรักษา ถ้ามีอาการไม่รุนแรง ควรใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์และการทำกายภาพบำบัด ร่วมกับยาสเตียรอยด์ชนิดฉีดบริเวณที่อักเสบ ถ้ามีอาการ ปานกลางแนะนำให้ใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค แต่ถ้ามีอาการรุนแรงหรือไม่ ตอบสนองแนะนำให้ใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต้านสาร TNF

4. ผื่นสะเก็ดเงินและเล็บ ถ้ามีอาการไม่รุนแรงแนะนำให้ใช้ยาทาเฉพาะที่ แต่ถ้าอาการปานกลางถึงรุนแรงแนะนำให้พบแพทย์เฉพาะทางผิวหนัง

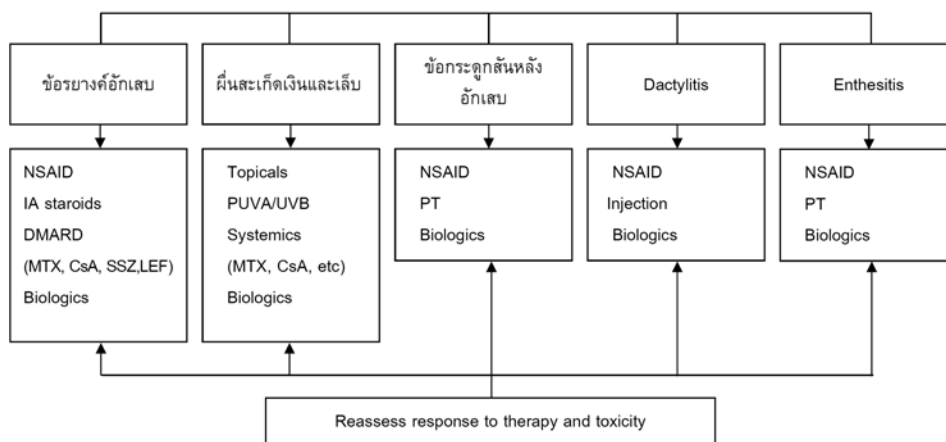
5. Dactylitis วินิจฉัยโดยพบการบวมทั้งนิ้วเนื่องจากเยื่อหุ้มข้ออักเสบ เยื่อหุ้มเอ็นอักเสบ และที่ยึดเกาะเส้นเอ็นกระดูกอักเสบ พบได้ร้อยละ 16 - 48 ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินและเป็นอาการที่บ่งชี้ถึงโรคที่นำจะมีความรุนแรง การรักษาได้แนะนำให้ใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และการทำกายภาพบำบัด ร่วมกับยาสเตียรอยด์ชนิดฉีดบริเวณที่อักเสบ ถ้าไม่ตอบสนองหรือโรคมีอาการรุนแรงมากขึ้นแนะนำให้ใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคและยาที่ออกฤทธิ์ต้านสาร TNF (เฉพาะ Infliximab)

ตารางที่ 7 แสดงแนวทางในการเลือกใช้ยาและการรักษาโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินโดยแบ่งตามความรุนแรงของโรคตามคำแนะนำของ GRAPPA (ดัดแปลงจาก Richlin CT, et al Annals of Rheumatic Disease 2009, 68(9);1387-94)

อวัยวะที่เกี่ยวข้อง	ระดับความรุนแรงของโรค	การรักษาที่แนะนำ	ระดับคำแนะนำ*	ร้อยละของการเห็นด้วยจากการสำรวจ
ข้ออักเสบค็อกเสบ	น้อย	- NSAIDs - Intra-articular glucocorticoid injections	A D	90.9%
	ปานกลางถึงรุนแรง	- DMARDs - Sulfazalazine - Leflunomide - Methotrexate - Cyclosporin - TNF inhibitors	A A B B A	
ผื่นสะเก็ดเงิน	ปานกลางถึงรุนแรง	- Phototherapy - Methotrexate - Fumaric acid esters - TNF inhibitors - Efalizumab - Cyclosporine - Acitretin - Alefacept - Sulfazalazine - Hydroxyurea - Leflunomide - Mycophenolate mofetil - Thioguanine	A A A A A A A A A C A C C	69.2%
		- Retinoids - Oral PUVA - Cyclosporine - TNF inhibitors	C C C C	
ข้อกระดูกสันหลังอักเสบ	ระดับน้อยถึงปานกลาง	- NSAIDs - Physiotherapy - Education, analgesia and injection of sacroiliac joint	A A A	87.4%
	ระดับปานกลางถึงรุนแรง	- TNF inhibitors	A	
ที่ยึดเกาะกระดูกเส้นเอ็นกระดูกอักเสบ	ระดับน้อย	- NSAIDs, physical therapy, corticosteroids	D	87.9%
	ระดับปานกลาง	- DMARDs	D	
	ระดับรุนแรง	- TNF inhibitors	A	
Dactylitis		- NSAIDs	D	90.2%
		- Corticosteroids	D	
		- DMARDs	D	
		- Infliximab	A	

* ตารางที่ 8 แสดงการแบ่งระดับหลักฐานตามคำแนะนำ (ใช้อ้างอิงสำหรับตารางที่ 7)

คำแนะนำ	ระดับของคำแนะนำ
การแบ่งระดับหลักฐานตามคำแนะนำของ Agency for Health Care Policy Research (AHCPR) - Meta-analysis of randomized controlled trials (RCT) - One or more controlled trials - One or more controlled trials (without randomization) - Other well designed studies (quasiexperimental) - Non-experimental studies (descriptive studies such as comparative or correlation studies, or case-control studies) - Expert committee opinions, clinical experience	1a 1b 2a 2b 3 4
ระดับคำแนะนำในการรักษาโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน - Category 1 evidence - Category 2 evidence or extrapolation from Category 1 evidence - Category 3 evidence or extrapolation from Category 1 or 2 evidence - Category 4 evidence or extrapolation from Category 2 or 3 evidence	A B C D



รูปที่ 3 แนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินแบ่งตามอาการของโรคจากคำแนะนำของ Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) (ดัดแปลงจาก Ritchin CT, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:1387-94)⁽⁷⁵⁾

บทสรุป

โรคข้ออักเสบสะเกิดเงินเป็นโรคที่ลักษณะอาการทางคลินิกที่หลากหลาย มีความรุนแรงตั้งแต่น้อยถึงมาก การตรวจทางห้องปฏิบัติการมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยโรคน้อย ภาพรังสีอาจพบลักษณะ marginal erosion ร่วมกับ bony proliferation ทำให้เห็นเป็นลักษณะ pencil in cup ได้ โรคข้ออักเสบสะเกิดเงินมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าประชากรทั่วไปโดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากระบบทางเดินหัวใจและหลอดเลือด⁽⁷⁾ โดยผู้ป่วยที่มีจำนวนข้ออักเสบมากหรือพบการฝ่อกระดูกจากภาพรังสีก็จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น⁽⁸⁾ ดังนั้นการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องตั้งแต่ระยะแรกของโรคและให้การรักษาที่เหมาะสมอย่างทันท่วงที ก็จะสามารถป้องกันความพิการและทุพพลภาพและอาจลดอัตราการเสียชีวิตได้

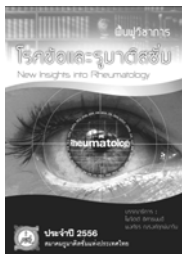
เอกสารอ้างอิง

1. O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:245-61.
2. Gladman DD. Psoriatic Arthritis from Wright's Era Until Today. *J Rheumatol* 2009;83:4-8.
3. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
4. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic Arthritis (PSA) - An Analysis of 220 Patients. *Q J Med* 1987;62:127-41.
5. Gladman DD. Natural history of psoriatic arthritis. *Baillière Clin Rheumatol* 1994;8:379-94.
6. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology* 2003;42:778-83.
7. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;40:1868-72.
8. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41:1103-10.
9. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol* 2008;35:1354-8.
10. Chandran V. Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:213-5.
11. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time Trends in Epidemiology and Characteristics of Psoriatic Arthritis Over 3 Decades: A Population-based Study. *J Rheumatol* 2009;36:361-7.
12. Butthum B JS, Ngamjanyaporn P, Nithiketkul S, Janwityanujit S. Prevalence of psoriatic arthritis in Thai psoriasis at Ramathibodi Hospital (abstract). *Arthritis rheum* 2010;62:S814.
13. Deesomchok U, Tumrasvin T. Clinical comparison of patients with ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome and psoriatic arthritis. *J Med Assoc Thai* 1993;76:61-70.
14. FitzGerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther* 2009;11:214.
15. Karason A, Love TJ, Gudbjornsson B. A strong heritability of psoriatic arthritis over four generations—the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Rheumatology* 2009;48:1424-8.
16. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:ii37-ii9.
17. Gladman DD, Farewell VT. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. Multivariate relative risk model. *Arthritis Rheum* 1995;38:845-50.
18. Robert Winchester GM, David Kane, Barry Bresnihan, David Greenberg, Oliver FitzGerald. Heterogeneity of the Psoriasis Phenotype Revealed by HLA Class I Haplotype Associations in Psoriatic Arthritis and Psoriasis *Clin Immunol* 2008;127(Suppl 1):S88-S9.
19. Chandran V, Rahman P. Update on the genetics of spondyloarthritis - ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:579-88.
20. González S, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, García-Fernández S, Torre-Alonso JC, López-Larrea C. MICA rather than MICB, TNFA, or HLA-DRB1 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:973-8.
21. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, et al. Psoriatic Arthritis Joint Fluids Are Characterized by CD8 and CD4 T Cell Clonal Expansions that Appear Antigen Driven. *J Immunol* 2001;166:2878-86.
22. Laloux L, Voisin M-C, Allain J, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:316-21.
23. Veale D, Yanni G, Rogers S, Barnes L, Bresnihan B, Fitzgerald O. Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:893-900.
24. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R569 - R80.
25. Van Kuijk AWR, Reinders-Blankert P, Smeets TJM, Dijkmans BAC, Tak PP. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1551-7.
26. Kane D, Gogarty M, O'Leary J, et al. Reduction of synovial sublining layer inflammation and proinflammatory cytokine expression in psoriatic arthritis treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:3286-95.
27. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MBM, et al. Early effects of tumour necrosis factor α blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:769-73.
28. Lories RJ, Derese I, Luyten FP, de Vlam K. Activation of nuclear factor kappa B and mitogen activated protein kinases in psoriatic arthritis before and after etanercept treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:96-102.
29. Vandooren B, Cantaert T, Noordenbos T, Tak PP, Baeten D. The abundant synovial expression of the RANK/ RANKL/Osteoprotegerin system in peripheral spondylarthritis is partially disconnected from inflammation. *Arthritis Rheum* 2008;58:718-29.
30. Robinson H, Kelly S, Pitzalis C. Basic Synovial Biology and Immunopathology in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2009;83:14-6.
31. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:ii14-ii7.

32. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Rheumatology* 1994;33:834-9.
33. Elkayam O, Ophir J, Yaron M, Caspi D. Psoriatic arthritis: interrelationships between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution. *Clin Rheumatol* 2000;19:301-5.
34. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT. Differences in the expression of spondyloarthritis: a comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Invest Med* 1993;16:1-7.
35. Helliwell PS. Established Psoriatic Arthritis: Clinical Aspects. *J Rheum* 2009;83:21-3.
36. Roberts ME, Wright V, Hill AG, Mehra AC. Psoriatic arthritis. Follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1976;35:206-12.
37. Tam L-S, Leung Y-Y, Li EK. Psoriatic arthritis in Asia. *Rheumatology* 2009;48:1473-7.
38. Rajendran CP, Ledge SG, Rani KP, Madhavan R. Psoriatic arthritis. *J Assoc Physicians India* 2003;51:1065-8.
39. Tam LS, Tomlinson B, Chu TTW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—the role of inflammation. *Rheumatology* 2008;47:718-23.
40. Thumboo J, Tham SN, Tay YK, et al. Patterns of psoriatic arthritis in Orientals. *J Rheumatol* 1997;24:1949-53.
41. Al-Awadhi A, Hasan E, Sharma P, Haider M, Al-Saeid K. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27:1119-23-23.
42. Baek HJ, Yoo CD, Shin KC, et al. Spondylitis is the most common pattern of psoriatic arthritis in Korea. *Rheumatol Int* 2000;19:89-94.
43. Prasad PVS, Bikkur B, Kaviarasan P, Senthilnathan A. A clinical study of psoriatic arthropathy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:166-70.
44. Yamamoto T, Yokozeki H, Nishioka K. Clinical analysis of 21 patients with psoriasis arthropathy. *J Dermatol* 2005;32:84-90.
45. Jamshidi F, Bouzari N, Seirafi H, Farnaghi F, Firooz A. The prevalence of psoriatic arthritis in psoriatic patients in Tehran, Iran. *Arch Iran Med* 2008;11:162-5.
46. Tsai YG, Chang DM, Kuo SY, Wang WM, Chen YC, Lai JH. Relationship between human lymphocyte antigen-B27 and clinical features of psoriatic arthritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:101-4.
47. Elkayam O, Segal R, Caspi D. Human leukocyte antigen distribution in Israeli patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2004;24:93-7.
48. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinturé-Eguren T, López-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:68-70.
49. Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:113-7.
50. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 1994;33:133-8.
51. Taylor WJ, Marchesoni A, Arreghini M, Sokoll K, Helliwell PS. A comparison of the performance characteristics of classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:575-84.
52. Gladman DD. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:455-60.
53. Queiro R, Belzunegui J, Gonzalez C, et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthritis. A retrospective study. *Clin Rheumatol* 2002;21:10-3.
54. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassarà E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis* 2010;13:300-17.
55. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005;64:188-90.
56. Healy PJ, Groves C, Chandramohan M, Helliwell PS. MRI changes in psoriatic dactylitis—extent of pathology, relationship to tenderness and correlation with clinical indices. *Rheumatology* 2008;47:92-5.
57. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:586-92.
58. Eastmond CJ, Wright V. The nail dystrophy of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979;38:226-8.
59. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:67-70.
60. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1976;35:354-6.
61. Goupille P, Lalan J, Vedere V, Kaplan G, Valat JP. Psoriatic onycho-periostitis. Report of three cases. *Scand J Rheumatol* 1995;24:53-4.
62. Ujjalussy I, Bely M, Koo E, Sesztak M. Systemic, secondary amyloidosis in a patient with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:225.
63. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
64. Leung YY, Tam LS, Ho KW, et al. Evaluation of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in the Chinese population. *Rheumatology* 2010;49:112-5.
65. D'angelo S, Mennillo GA, Cutro MS, et al. Sensitivity of the Classification of Psoriatic Arthritis Criteria in Early Psoriatic Arthritis. *J Rheum* 2009;36:368-70.
66. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2005;44:1056-60.
67. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scirè CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:511-5.

68. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995;22:675-9.
69. Olivieri I, Padula A, D'angelo S, Cutro MS. Psoriatic Arthritis sine Psoriasis. *J Rheumatol* 2009;83:28-9.
70. Eder L, Zisman D, Barzilai M, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol* 2008;35:877-82.
71. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al. Prevalence and Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Psoriatic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:203-9.
72. Gonzalez-juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis rheum* 2007;57:1074-80.
73. Tam L-S, Shang Q, Li EK, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis rheum* 2008;59:1322-31.
74. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1167-70.
75. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-94.
76. Gladman DD, Landewe R, McHugh NJ, et al. Composite Measures in Psoriatic Arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheumatol* 2010;37:453-61.
77. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64:ii49-ii54.
78. MEASE PJ. Assessment Tools in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1426-30.
79. Coates LC, Helliwell PS. Disease measurement - enthesitis, skin, nails, spine and dactylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:659-70.
80. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:272-7.
81. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology* 2003;42:1460-8.
82. Gladman DD, Stafford-Brady F, Chang CH, Lewandowski K, Russell ML. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:809-12.
83. Gladman DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S62-5.
84. Rahman P, Snelgrove T, Peddle L, et al. A variant of the IL4 I50V single-nucleotide polymorphism is associated with erosive joint disease in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2207-8.
85. Resnick D, ed. *diagnosis of Bone and Joint Disorders*. 4 ed. Philadelphia W.B.Saunders company; 2002.
86. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:905-10.
87. Weiner S, Jurenz S, Uhl M, et al. Ultrasonography in the assessment of peripheral joint involvement in psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology* 2008;27:983-9.
88. Grigoryan M, Roemer FW, Mohr A, Genant HK. Imaging in spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:102-9.
89. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520-7.
90. Cuéllar ML, Citera G, Espinoza LR. Treatment of psoriatic arthritis. *Baillière Clin Rheumatol* 1994;8:483-98.
91. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S17-20.
92. McHugh NJ. Traditional Schemes for Treatment of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2009;83:49-51.
93. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:348-55.
94. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2005;64:ii74-ii7.
95. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheum* 2006;33:1422-30.
96. Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JJ. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double-blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743-7.
97. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376-81.
98. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol* 2008;35:469-71.
99. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991;90:711-6.
100. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:43-7.
101. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb R, Felixdaves D, Bacon PA. Sulphazalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Rheumatology* 1990;29:46-9.

102. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Liote F, Bregeon C. Sulphazalazine in psoriatic arthritis : A randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Rheumatology* 1996;35:664-8.
 103. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013-20.
 104. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2004-12.
 105. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939-50.
 106. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:589-93.
 107. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2274-82.
 108. Palit J, Hill J, Capell HA, et al. A multicentre double-blind comparison of auranofin, intramuscular gold thiomalate and placebo in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology* 1990;29:280-3.
 109. Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:855-9.
 110. Gladman DD, Blake R, Brubacher B, Farewell VT. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1724-6.
 111. Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis Induced or Aggravated by Drugs. *J Rheumatol* 2009;83:59-61.
 112. Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis* 2011;70:i77-i84.
 113. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
 114. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *The Lancet* 2000;356:385-90.
 115. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheum* 2006;33:712-21.
 116. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227-36.
 117. Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, et al. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:471-7.
 118. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008;35:869-76.
 119. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279-89.
 120. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009;68:702-9.
 121. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:976-86.
 122. Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1638-45.
 123. Mease PJ, Reich K. Alefacept in Psoriatic Arthritis Study G. Alefacept with methotrexate for treatment of psoriatic arthritis: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:402-11.
 124. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: Results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63:939-48.
 125. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *The Lancet* 2009;373:633-40.
-



พื้หนฟูวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม

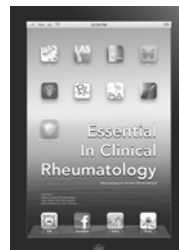
ประจําปี 2556

ราคา 250.00 บาท

Essentials in Clinical Rheumatology

ประจําปี 2555

ราคา 600.00 บาท



พื้หนฟูวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม

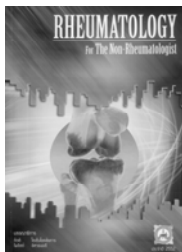
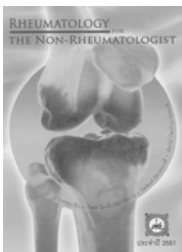
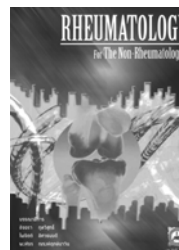
ประจําปี 2555

ราคา 250.00 บาท

Rheumatology for the Non-Rheumatologist

ประจําปี 2554

ราคา 350.00 บาท



Rheumatology for the Non-Rheumatologist

ประจําปี 2550 - 2552

ราคาเล่มละ 300.00 บาท

พื้นฟูวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม

ประจำปี 2552, 2554

ราคาเล่มละ 150.00 บาท



ตำราโรคข้อ ฉบับปรับปรุงใหม่ พิมพ์ครั้งที่ 2

:: หน้า 1,438 :: หน้าภาพสี 22 หน้า

:: 75 บทความ :: ปกแข็ง เย็บกึ่ง

1 ชุด มี 2 เล่ม (เล่ม 1 และ 2) ราคาชุดละ 900.00 บาท

โรคข้อและรูมาติสซั่มสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และประชาชน

พิมพ์สี่สีทั้งเล่มพร้อมภาพถ่ายคมชัด ราคาเล่มละ 300.00 บาท

เล่ม 1 เกี่ยวกับโรคข้อเสื่อม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเก๊าท์ และภาวะกรดยูริกสูง โรคปลัสมะเร็ง โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ ยารักษาโรครูมาติก การออกกำลังกายสำหรับผู้ป่วยโรครูมาติสซั่ม และการใช้ข้ออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคข้อ



เล่ม 2 เกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยในระบบข้อและกล้ามเนื้อ โรคข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย โรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน โรคไรเตอร์และโรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ กลุ่มโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบและโรคกระดูกสันหลังอักเสบตื้อ โรคผิวหนังแข็ง โรคกระดูกพรุน การตรวจวินิจฉัย การดูแล และการส่งต่อผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดหลัง โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบ การดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ทุกเล่มทุกบทเขียนโดย คณะจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม
สั่งซื้อจำนวนมากมีราคาพิเศษ ท่านที่ต้องการสั่งซื้อกรุณาแจ้งชื่อหนังสือ พร้อมส่ง

- ธนาดี สั่งจ่าย สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ป.ณ. เพชรบุรีจัดใหม่ 10311
- โอนเงิน บัญชีธนาคารอาคารสงเคราะห์ สำนักงานใหญ่ เลขที่บัญชี 001-13-013887-3
ชื่อบัญชี สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย (ตั้งแต่ 1,000.00 บาทขึ้นไป)

กิจกรรมที่ผ่านมา

พิธีรับวุฒิบัตร/บัตรสมาชิกภาพราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 29 วันที่ 25 เมษายน 2556
ณ ศูนย์ประชุม PEACH โรงแรมรอยัลคลิฟ บีชีรีสอร์ท พัทยา จังหวัดชลบุรี



Rheumatology Workshop for the Non-Rheumatologist ครั้งที่ 8
วันที่ 13 พฤษภาคม 2556 ณ ห้องประชุม ชั้น 12 อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลราชวิถี



คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาตส์แห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2555 - 2557

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	นายกรับเลือก
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน	ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายแพทย์
นายแพทย์โชคชัย กิตติญาณปัญญา	ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายประชาชนและสารสนเทศ
แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ	เลขาธิการ
แพทย์หญิงศุภวรรณ ศิริวัฒนกุล	ผู้ช่วยเลขาธิการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์ศิรภพ สุวรรณโรจน์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา วาระปี พ.ศ. 2555 - 2557

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
 ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
 รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ
 นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชาเนห์
 นายแพทย์อุดม วิเศษสุนทร
 พลโทรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาย
 รองศาสตราจารย์นายแพทย์รัฐเวทย์ ตุมราควิน
 ศาสตราจารย์คลินิกนายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
 รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
 ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
 ศาสตราจารย์แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร

คณะกรรมการฝึกอบรมและสอบ อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาตส์

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะกรรมการ	นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ	แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์	อนุกรรมการ	นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชาเนห์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์	อนุกรรมการ	แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาย	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี	อนุกรรมการ	นายแพทย์รัฐเวทย์ ตุมราควิน	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร	อนุกรรมการ	นายแพทย์เอนก ไสวเสรี	ที่ปรึกษา
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	อนุกรรมการ		
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงบุญจริง ศรีไพฑูรย์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์พรชัย เตชานูวงศ์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน	อนุกรรมการ		
นายแพทย์ศิรภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการและเลขานุการ		