

วัตถุประสงค์

- เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
- เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
- เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็นระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

พ.ญ. ไพจิตร อัครนบตี พ.ญ. ทศนีย์ กิตอำนวยพงษ์ พ.ญ. อัจฉรา กุลวิสุทธ์
น.พ. สุขชัย อังธารารักษ์ น.พ. พงศ์ธร 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 aluvs@diamond.mahidol.ac.th

พิมพ์ที่ บริษัท ซีดีพรีนท์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240



สารบัญ

บรรณาธิการแถลง	ix
Four-limb Ischemia Induced by Ergotamine-roxithromycin Interaction	113
การใช้ แอนติ ชัยคลิก ซิทรูลีนเนตเตต เบปไทด์ ในทางคลินิกเพื่อวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	121
กลุ่มอาการไซเกริน	137
การอบรมวิชาการระยะสั้น Rheumatology for the Non-Rheumatologist ครั้งที่ 7	Xi
ข่าวจากสมาคมฯ	xiii



บรรณาธิการแถลง

เดือนที่ 9 กำลังจะก้าวผ่านไปแล้วสำหรับปีนี้ นับตั้งแต่ต้นปีนี้ได้เกิดเหตุการณ์สำคัญต่างๆ ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศหลายเรื่อง ส่วนใหญ่เป็นเรื่องไม่ดีซึ่งสร้างความเสียหายแก่ชีวิตทรัพย์สินและจิตใจมากมาย ทั้งภัยพิบัติธรรมชาติ น้ำท่วม พายุหมุน ไฟป่า แผ่นดินไหว และอุบัติเหตุที่เหลือเชื่อหลายๆ ครั้ง อย่างเช่น สะพานกลางเมืองที่ถล่มหลายลงไปต่อหน้าต่อตาซึ่งเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องในเวลาใกล้ๆ กันทั้งในสหรัฐอเมริกา จีน และอินเดีย หรืออุบัติเหตุเครื่องบินโดยสารที่แลนดิ่งออกนอกรันเวย์พุ่งชนตึกกรมบ้านช่องที่บราซิล และเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นสดๆ ร้อนๆ คือ เครื่องบินโลว์คอสต์ของไทยซึ่งกำลังลดระดับลงที่สนามบินภูเก็ตแต่เกิดไอลไปชนเนินดินจนเกิดไฟลุกไหม้เป็นผลทำให้มีผู้โดยสารซึ่งเป็นคนไทยและชาวต่างประเทศเสียชีวิตพร้อมกันมากมาย การเปลี่ยนแปลงต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับโลกใบนี้ในระยะหลัง ไม่ว่าจะอุณหภูมิที่สูงขึ้นทุกวัน อากาศที่แปรปรวน และภัยพิบัติรุนแรงทางธรรมชาติที่เกิดขึ้นบ่อยครั้งในหลายๆ ประเทศ ทั้งหมดคือสัญญาณที่เตือนมนุษย์เราให้รับรู้ถึงการใกล้เข้ามาทุกทีของภัยพิบัติทางธรรมชาติในอนาคตที่อาจมีความรุนแรงเกินกว่าที่เราจะคาดคิดไว้ สิ่งที่น่าเป็นห่วงคือ ขณะนี้มนุษย์ได้ร่วมมือกันหาทางป้องกันหรือได้เตรียมพร้อมที่จะรับมือกับสิ่งต่างๆ เหล่านี้แล้วหรือยัง

วารสารโรคข้อฉบับนี้เป็นฉบับที่ 3 ของปี พ.ศ. 2550 ภายในมีบทความทางวิชาการที่น่าสนใจเช่นเคย ฉบับนี้จะเริ่มด้วยบทความของอาจารย์ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ ซึ่งได้เขียนขึ้นก่อนที่จะไปศึกษาต่อต่างประเทศ อาจารย์ได้รายงานผู้ป่วยคนหนึ่งจากโรงพยาบาลศิริราชที่เกิด

อาการทางรูมาติกอย่างรุนแรงซึ่งเป็นผลจากพิษของยาที่ใช้รักษาไมเกรน ถ้าหากแพทย์ไม่ได้สั่งวรรณะถึงหรือซักรักษาประวัตินี้ไว้ ก็อาจจะทำให้พลาดการวินิจฉัยภาวะนี้ไปอย่างน่าเสียดาย ทั้งนี้เพราะอาการทางรูมาติกนี้จะดีขึ้นอย่างรวดเร็วและหายเป็นปกติโดยไม่ทิ้งภาวะแทรกซ้อนไว้เลยหากได้หยุดยาที่เป็นต้นเหตุและได้รับการรักษาประคับประคองอย่างถูกต้องและทันที่

นอกจากนี้ยังมีบทความที่น่าสนใจอีก 2 เรื่องจากเฟลโลว์รูมาโตโลยี ปี 2 คือ “Clinical diagnostic use of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in Rheumatoid arthritis” โดย น.พ. ชยวี เมืองจันทร์ จากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ซึ่งการตรวจหา anti-CCP นี้มีประโยชน์ทางคลินิกทั้งในแง่ช่วยในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อยู่ในระยะแรกบางรายที่มักให้ผลลบของรูมาตอยด์แฟกเตอร์ นอกจากนี้ยังช่วยแสดงถึงการพยากรณ์โรคที่มีความรุนแรงได้อีกด้วย สำหรับบทความเรื่อง “Sjogren's syndrome” โดย พ.ญ.ปริญธร เอื้ออารีวงษา จากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ก็เป็นเรื่องที่น่าสนใจอย่างมากเช่นกัน เนื่องจากเป็นโรครูมาติกที่พบบ่อยเป็นลำดับ 2 แต่มักจะถูกมองข้าม ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงมักไม่ได้รับการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องหรือกว่าจะวินิจฉัยโรคได้ก็ช้ามาก จนทำให้ผู้ป่วยกลุ่มอาการแห่งเหล่านี้ต้องทนทุกข์ทรมานและเผชิญต่อภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่บั่นทอนคุณภาพชีวิตหรือคุกคามถึงชีวิตได้

ท่านสมาชิกทุกท่านโปรดติดตามข่าวสารจากสมาคมรูมาติสซั่มรวมทั้งบทความที่น่าสนใจอื่นๆอีกมากจากวารสารโรคข้อในเล่มต่อไปค่ะ

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี

ตำราโรคข้อ

ฉบับปรับปรุงใหม่

พิมพ์ครั้งที่ 2

หนา 1,438 หน้า

75 บทความ

ภาพสี 22 หน้า

ปกแข็ง เย็บกี่

สั่งซื้อได้ที่สำนักงานสมาคมฯ

ราคา 900.00 บาท

บรรณาธิการ น.พ. สุรศักดิ์ นิลกานูวงศ์ น.พ. สุรวุฒิ ปรีชานนท์

Four-limb Ischemia Induced by Ergotamine-roxithromycin Interaction

ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ*

บทคัดย่อ

Ergotamine เป็นส่วนประกอบของยาที่ใช้ในการบรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรนซึ่งใช้อย่างแพร่หลาย ปัจจุบันพบผู้ป่วยเกิดพิษจากยานี้น้อยมากเนื่องจากใช้ยาในขนาดที่แนะนำ แต่อาการเป็นพิษของยาอาจเกิดได้ในขนาดยาที่แนะนำถ้าใช้ยาคติดต่อกันเป็นเวลานาน ใช้ร่วมกับยาอื่นซึ่งเสริมฤทธิ์ ergotamine หรือในรายที่มีความไวต่อการออกฤทธิ์ของยามาก บทความนี้รายงานผู้ป่วยหญิงไทยที่เกิด ergotamine เป็นพิษจากการรับประทานยา ergotamine ร่วมกับ roxithromycin นอกจากนี้ได้รวบรวมประวัติอาการและอาการแสดง ยาที่มีปฏิกิริยาต่อ ergotamine รวมทั้งแนวทางการรักษาของ ergotamine เป็นพิษโดยสังเขป

Key words

Ergotamine toxicity, ergotamine-roxithromycin interaction, four-limb ischemia, limb ischemia

*พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 34 ปี อาชีพ รับราชการ ตำแหน่งหน้าที่เลขานุการ ภูมิลำเนา หนองแขม กรุงเทพฯ

อาการสำคัญ ปลายเท้าชาและเย็นก่อนมาโรงพยาบาล 6 ชั่วโมง

ประวัติปัจจุบัน

4 วันก่อนผู้ป่วยมีอาการเจ็บคอและมีไข้ พบแพทย์ที่คลินิกได้รับยา roxithromycin (150 มก.) รับประทาน 2 เม็ดต่อวันและ acetaminophen (500 มก.) รับประทาน 6 เม็ดต่อวัน

3 วันก่อนมีอาการปวดศีรษะลักษณะตุบๆ ข้างขวาข้างเดียว ผู้ป่วยซื้อยา Cafergot[®] รับประทานวันละ 3 เม็ดอาการปวดลดลง

6 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาลหลังตื่นนอน มีอาการชาและเย็นที่ปลายเท้าทั้งสองข้างเท่าๆ กัน ต่อมามีอาการปวดเท้าและขาทั้งสองข้าง อาการไข้ เจ็บคอและปวดศีรษะดีขึ้น ไม่เคยมีอาการมือหรือเท้าเย็นชืด ปวดแขนหรือขาเวลาใช้งาน ไม่เคยมีผื่นที่หน้า ผื่นเรื้อรัง ผื่นแพ้แดดหรือข้ออักเสบ อาการมือเท้าเย็นและปวดเป็นมากขึ้นจึงมาโรงพยาบาล

ประวัติเจ็บป่วย มีอาการปวดศีรษะข้างขวาข้างเดียว เหมือนเข็มแทง เคยมีอาการเช่นนี้ประมาณ 3-4 ครั้งในเวลา 1 ปี รับประทานยา Cafergot[®] และ gabapentin 2-3 เม็ดต่อวันเมื่อมีอาการ

ประวัติส่วนตัว คลอดบุตรปกติ 2 คน คนสุดท้ายอายุ 3 ปี ไม่เคยแท้งบุตร ไม่ใช้ยาคุมกำเนิด ไม่มีสูบบุหรี่

ประวัติครอบครัว ไม่มีบุคคลในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดอุดตัน โรคหัวใจหรือไขมันในเลือดสูง ตรวจร่างกาย

Vital sign: T 36.5° C; HR 72/min, regular; RR 18 /min; BP RT brachial artery 40 mmHg (คล้ำ) and Lt brachial artery 30 mmHg (คล้ำ)

GA: Good consciousness, sthenic build, not pale, no dyspnea, no edema

HEENT: Unremarkable

Skin: Cold and cyanosis from elbows to tips of fingers and from knees to tips of toes

CVS: PMI at 5th ICS, MCL, no heaving, normal S₁/S₂, no murmur

Peripheral pulse: normal bilateral carotid pulse, no bruit; decreased bilateral brachial, radial and femoral pulse, 1+; absent bilateral popliteal, posterior tibial and dorsalis pedis pulse

RS: Unremarkable

Abdomen: Flat, soft, not tender, liver and spleen not palpable, normal bowel sound, no abdominal bruit

NS: CN- intact

Muscle power: Right-extensor hallucis longus (EHL) grade III, Left EHL grade IV, others unremarkable

Sensation: decreased touch sensation from tips of fingers to elbows and tips of toes to knees

DTR: 2+ all

LN: Not palpable

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 14.6 g/dl, Hct 45.7%, WC 13,410/uL, N 66.9%, L 19.9%, M 9%, E 3.6% Plt 201,000/uL, ESR 40 mm/hr BUN 8 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, SGOT 13 U/l, SGPT 14 U/l, alkaline phosphatase 56 U/l (39-117), albumin 3.7 g/dl, globulin 3.5 g/dl

UA: pH 6.0, Sp.Gr. 1.025, albumin-negative, wbc 0-1/HP, rbc 0-1/HP

PT 13.0 sec. (10-13) aPTT 25.1 sec. (23-32)

Progression and discussion

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 34 ปี สุขภาพแข็งแรงดี มีอาการแขนขาชาตเลื้อยระยะเฉียบพลัน และอาการรุนแรงมากขึ้นตามเวลา โดยที่ผู้ป่วยมีสุขภาพดีมาก่อน ยกเว้นมีอาการไข้หวัดและปวดศีรษะไม่เกรน การวินิจฉัยแยกโรคดังนี้

1. ภาวะที่มีอาการคล้ายกลุ่มโรคหลอดเลือดอักเสบ แต่ไม่ได้เกิดจากหลอดเลือดอักเสบ (mimic vasculitis) ได้แก่ผลแทรกซ้อนของยา ในผู้ป่วยรายนี้มีประวัติใช้ยา ergotamine ซึ่งมีผลทำให้หลอดเลือดบีบตัวและอาจบีบตัวมากจนเกิดอาการชาตเลื้อยไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ถ้ารับประทานยาขนาดมากหรือขนาดปกติแต่ติดต่อกันเป็นเวลานาน โดยขนาดที่แนะนำไม่เกิน 6 มก.ต่อวันต่ออาการกำเริบหนึ่งครั้งหรือ 10 มก.ต่อสัปดาห์¹ แต่ผู้ป่วยรายนี้รับประทานยาชนิดนี้ 9 มก.ในเวลา 3 วันซึ่งไม่เกินขนาดที่แนะนำ แต่ผู้ป่วยรับประทานยา roxithromycin ซึ่งอาจมีผลเพิ่มระดับ ergotamine ในร่างกาย

การอุดตันของหลอดเลือดจาก thromboembolism เป็นอีกภาวะหนึ่งซึ่งอาจเป็นสาเหตุจากประวัติและการตรวจร่างกายไม่พบแหล่งของการเกิดก้อนหรือลิ่มเลือดและโอกาสที่จะเป็นพร้อมกันทั้งแขนและขามีน้อย แม้ว่าสาเหตุของภาวะเลือดแข็งตัวง่ายกว่าปกติในหลอดเลือดแดงหลายตำแหน่งพร้อมกันที่พบได้คือ Catastrophic Antiphospholipid syndrome แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการของหลอดเลือดขนาดเล็กที่เลี้ยงอวัยวะภายในอุดตันร่วมด้วย² ซึ่งไม่พบข้อมูลสนับสนุนในผู้ป่วยรายนี้

2. กลุ่มหลอดเลือดอักเสบทุติยภูมิหรือกลุ่มหลอดเลือดอักเสบปฐมภูมิ ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการนำซึ่งพบได้บ่อยในกลุ่มนี้ นอกจากนี้ไม่พบอาการ อาการแสดงอื่นและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้โรคในกลุ่มนี้ ดังนั้นจึงคิดถึงโรคในกลุ่มนี้น้อย

เนื่องจากยา ergotamine อาจเป็นสาเหตุของอาการ จึงหยุดยา ergotamine รวมทั้ง roxithromycin เนื่องจากมีปฏิกิริยาต่อกันได้ การรักษาอื่นได้แก่การให้สารน้ำทางหลอดเลือดเพื่อให้ผู้ป่วยมีสารน้ำในร่างกายเพียงพอ ยาลดอาการปวด ยาขยายหลอดเลือดโดยเลือกใช้ sodium nitroprusside หยุดทางหลอดเลือดดำ เฮปาริน (heparin) เพื่อต้านการแข็งตัวของเลือดและติดตาม

อาการและความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด หลังจากได้รับการรักษา 3-4 ชั่วโมงผู้ป่วยมีอาการปวดลดลง และวัดความดันโลหิตได้ 80/60 mmHg ที่ 24 ชั่วโมงมือเท้าอุ่นเป็นปกติ ไม่มีอาการปวด ความดันโลหิต 100/70 mmHg ลดยา sodium nitroprusside จนหยุดยาขณะเดียวกันให้ยารับประทาน nifedipine เพื่อขยายหลอดเลือดแทน หลังจากนั้นค่อยๆหยุดยาลดปวดและ nifedipine ได้ทั้งหมดในวันที่ 4 และกลับบ้านในวันที่ 5 ติดตามผู้ป่วยหนึ่งเดือนผู้ป่วยสบายดี

สรุป

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 34 ปี มีอาการแขนและขาชาดเลือดไปเลี้ยงจากหลอดเลือดหดตัวจาก ergotamine เป็นพิษในขนาดยาปกติเนื่องจากรับประทานยา roxithromycin ร่วมกับ ergotamine มีผลให้ ergotamine มีระดับยาในร่างกายสูงกว่าปกติจนเกิดอาการพิษ

วรรณกรรมบททวน ergotism

รายงาน ergotism ครั้งแรกในคริสต์ศตวรรษที่ 9³ มีการแพร่ระบาดของภาวะ gangrenous ergotism โดยบรรยายว่า ประชาชนมีผื่นขนาดใหญ่บวมเกิดขึ้นที่แขนและขาและมีถุงน้ำเกิดขึ้นต่อมาแขนขาค่อยๆ ดำแข็ง บางรายเน่าและหลุดออกไปก่อนเสียชีวิต ผู้ป่วยเจ็บปวดและทุกข์ทรมานมากก่อนเสียชีวิต จึงเรียกว่า Holy fire บางคนเรียกว่า St. Anthony's fire เนื่องจากมีรายงานว่าอาการต่างๆหายหลังจากเดินทางไปบูชา St Anthony ที่วิหาร คาดว่าเกิดจากรหว่างเดินทางรับประทานอาหารที่ปลอดจากสารนี้^{4,5} ส่วน convulsive ergotism มีรายงานครั้งแรกในคริสต์ศตวรรษที่ 11 และหลังจากนั้นไม่นานในคริสต์ศตวรรษเดียวกัน มีรายงาน gangrenous and convulsive ergotism เกิดในผู้ป่วยรายเดียวกัน มีรายงานการระบาดในยุโรป สแกนดิเนเวีย โปแลนด์ และรัสเซียตั้งแต่คริสต์ศตวรรษที่ 9 ถึง 19 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดอาการเพียงแบบเดียวคือ convulsive ergotism หรือ gangrenous ergotism

พบสาเหตุ ergotism ในปี ค.ศ. 1676 เกิดจากการรับประทานอาหารจำพวกขนมปังหรือธัญพืชที่ทำจากข้าวไรน์ (rye) ที่ปนเปื้อนเชื้อรา Claviceps purpurea พบว่า sclerotium ของเชื้อราประกอบด้วยสาร ergot alkaloids, histamine, tyramine, serotonin, isoamyl amine, acetylcholine และ acetaldehyde ในปริมาณที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับภูมิอากาศ⁴

ในทางการแพทย์มีรายงานการใช้ ergot alkaloids ครั้งแรกในการกระตุ้นการบีบตัวของมดลูกใน ค.ศ. 1582 และในปี ค.ศ. 1820 ได้บรรจุ ergot ในบัญชียาสูตรกรรมของ US Pharmacopoeia และในปี ค.ศ. 1883 มีรายงานการใช้รักษาไมเกรน Stole สกัดสาร ergotamine tartrate ได้ครั้งแรกในปี 1918³ ในปี ค.ศ. 1950s จำกัดการใช้สารนี้เฉพาะในการรักษา vascular headache, pituitary adenomas with hyperprolactinemia และทางสูติกรรม หลังจากนั้นพบรายงานการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้สารนี้ลดลงอย่างมาก⁴

Ergot alkaloids แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ตามการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันในแต่ละเซลล์เนื้อเยื่อที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ดังนั้นอาการเป็นพิษจึงมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล³ การออกฤทธิ์และอาการเป็นพิษดังแสดงในตารางที่ 1

Ergotamine จัดอยู่ในกลุ่ม amino acid สามารถบริหารทางการรับประทาน อนุมัติลินหรือ สอดทางทวารหนัก ถูกเมตาโบไลต์ (metabolized) ที่ตับ เมื่อบริหารทางปากมี bioavailability of unchanged drug ร้อยละ 2 และร้อยละ 5 เมื่อบริหารทางทวาร ชับออกทางน้ำดีมากกว่าร้อยละ 90 ค่าครึ่งชีวิตของยาในเลือด (plasma elimination half life) มี 2 ช่วงคือ 2.7 และ 21 ชั่วโมง¹ แต่มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์นานมากกว่า 24 ชั่วโมง ระดับยาที่มากกว่า 1.8 ng/mL มีโอกาสในการเกิดผลข้างเคียงสูง⁴ การเกิดพิษมักพบได้ทั้งในผู้ที่ใช้ยาเกินขนาด ผู้ที่ใช้ยาในขนาดปกติติดต่อกัน เป็นเวลานานหรือผู้ที่รับประทานยาในขนาดปกติในช่วงเวลาสั้นก็อาจเกิดพิษได้ถ้าบริหารยาที่มีฤทธิ์ หดหลอดเลือดร่วมด้วยได้แก่ กลุ่มยา beta blocker⁶ หรือยาที่ลดการกำจัดยาได้แก่ยาที่ยับยั้งการ ทำงาน cytochrome (CYC) 3A เช่นกลุ่มยา macrolide^{4,7} ดังแสดงในตารางที่ 2 นอกจากนี้การเกิด พิษอาจเกิดจาก idiopathic and idiosyncratic factor ซึ่งมีรายงานการเกิดพิษ ergotamine ในผู้ที่ รับประทานยาเพียงเม็ดเดียว⁴ ergotamine นิยมใช้ร่วมกับคาเฟอีนเพื่อเพิ่มการดูดซึม แต่การที่มี คาเฟอีนมีผลให้เสริมฤทธิ์หดหลอดเลือด⁸

ตารางที่ 1. แสดงฤทธิ์และอาการเป็นพิษของยา ergot alkaloids 3 กลุ่ม (ดัดแปลงจาก Harchelroad⁴)

กลุ่ม	ตัวอย่างยา	หลอดเลือดหดตัว และทำลายเยื่อหุ้มหลอดเลือด	Alpha-Adrenergic receptor antagonism	กระตุ้นกล้ามเนื้อ มดลูก	อาการ อาเจียน	อาการเป็นพิษ
Amines	-Ergonovine -Methylsergide -Methylergonovine (Methergine, Myomergin) -Lisuride -Pergolide	เล็กน้อย	ไม่มี	รุนแรง	เล็กน้อย	ทารกเสียชีวิตในครรภ์ คลอดบุตรก่อนกำหนด ความดันโลหิตสูง
Amino acids	-Ergotamine -Bromocriptine	รุนแรง	ปานกลาง	รุนแรง	รุนแรง	หลอดเลือดบีบตัว vascular stasis, thrombosis, gangrene,
Dihydrogenated amino acids	-Dihydroergotamine - Dihydroergocormine/ dihydroergocristine/ dihydroergocryptine	ปานกลาง	รุนแรง	เล็กน้อย	ปานกลาง	คลื่นไส้ อาเจียน หลอดเลือดหดตัว

อาการและอาการแสดงของ ergotamine เป็นพิษ

อาการเป็นพิษระยะเฉียบพลัน (acute overdose) มักพบในผู้ที่บริหารยาเกินขนาด เริ่มจากมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ต่อมาซึมหมดสติชัก บางรายมีอาการของกล้ามเนื้อเรียบหดตัวได้แก่ มดลูกหดตัว อาการของหลอดเลือดหดตัวเกิดขึ้นหลังจากรับบริหารยา 12-24 ชั่วโมงและคงอยู่นานประมาณ 3 วัน⁴

อาการเกิดพิษในผู้ที่บริหารยาในขนาดรักษาเป็นเวลานาน พบอาการของการขาดเลือดไปเลี้ยง (gangrene) ตามอวัยวะต่างๆบ่อยที่สุด ส่วนใหญ่มักเกิดที่ขาพบร้อยละ 60-70⁹ มีอาการหลังจากรับบริหารยาตั้งแต่ 12 ชั่วโมง¹⁰ นอกจากนี้ยังมีรายงานหลอดเลือดหดตัวที่ตำแหน่งอื่นได้แก่ หลอดเลือดตา³ หลอดเลือดเอออร์ตา (aorta) หลอดเลือดแคโรติด (carotid artery) หลอดเลือดโคโรนารี หลอดเลือดไตและหลอดเลือด mesenteric^{11,12} สามารถเกิดได้แม้ใช้ยาในขนาดปกติ และมีรายงานการเกิดอาการนี้แม้ใช้ยาเพียงครั้งเดียว อาการระบบอื่นที่พบได้แก่ อาการทางระบบประสาทเริ่มมีอาการหลังจากรับบริหารยา 4 ถึง 24 ชั่วโมงได้แก่ อาการ ปวดศีรษะ ซึม หมดสติชักและอาการทางจิตประสาท อาการทางระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อยได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องร่วง ผู้ที่ตั้งครรภ์ทำให้เกิดมดลูกบีบตัวและอาจแท้งบุตร

การฉีดสีหลอดเลือด (angiography) อาจพบหลอดเลือดหดตัวอย่างรุนแรงทั่วไป และอาจพบหลอดเลือดอุดตัน ในรายที่ใช้ยาเป็นเวลานานอาจพบหลอดเลือด collateral^{12,13}

ตารางที่ 2. แสดงปฏิกิริยาของยา ergotamine กับยาชนิดอื่น

ยา	ผลที่เกิด
กลุ่ม potent CYP 3A4 inhibitors - Macrolide antibiotics: dirithromycin, erythromycin, troleandomycin, clarithromycin ^{4,14-16} - Antifungal agents: ketoconazole, itraconazole, fluconazole, clotrimazole ¹⁶ - Protease inhibitors: ritonavir, nelfinavir, indinavir, aquinavir ^{10,17,18} - Antidepressants: nefazodone, fluoxetine ¹⁶ - Others: grapefruit ^{4,16}	Increased ergot toxicity
Beta blockers ^{4,6} Dopamine ⁴	Increased peripheral ischemia

การรักษา

1. หยดยาที่เกี่ยวข้องเป็นการรักษาที่สำคัญที่สุด ในรายที่รับประทานยาจำนวนมาก (acute overdose) ในระยะเวลาไม่นานควรให้การรักษาเบื้องต้นตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่รับประทานยาเกินขนาดเพื่อลดการดูดซึมยา⁴

2. การดูแลรักษาทั่วไปได้แก่ การให้สารน้ำให้เพียงพอ การให้ยาเพื่อบรรเทาอาการปวด⁴

3. การใช้ยารักษา

3.1 การให้ยาขยายหลอดเลือด ขึ้นอยู่กับอาการและความรุนแรงของภาวะหลอดเลือดหดตัว ยาที่มีรายงานว่าได้ผลได้แก่

- Calcium channel blocker⁴
- Angiotensin-converting enzyme inhibitors (captopril)⁴
- Sodium nitroprusside 0.5-1.0 µg/kg/min intravenously⁴
- Phentolamine (titrate to effect)⁴
- Reserpine¹¹
- Prostaglandin E₁ 1-20 ng/kg/min intravenously¹⁹
- Prostacyclin I₂ 20 ng/kg/min intravenously²⁰

3.2 ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้แก่ heparin ถ้าไม่มีข้อห้ามควรให้ในรายที่มีอาการหดตัวของหลอดเลือดอย่างรุนแรงจนกว่าจะพิสูจน์ได้ว่าไม่มีการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย ในรายที่มีอาการน้อยอาจพิจารณาใช้ยาต้านเกร็ดเลือดได้แก่ แอสไพรีน 325 มิลลิกรัมแทนการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด⁴

3.3 hyperbaric oxygen มีรายงานว่าได้ผลในรายที่ไม่ตอบสนองต่อขยายขยายหลอดเลือด⁴

การตอบสนองต่อการรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงและระยะเวลาที่มีอาการ สิ่งสำคัญที่สุดคือจะต้องวินิจฉัยโรคให้ได้และหยุดยา ถ้าไม่ได้หยุดยาเมื่ออาการดีขึ้นจากการยาที่ให้การรักษาผู้ป่วยจะกลับมามีอาการอีก²¹ ระยะเวลาตอบสนองต่อการรักษามีรายงานตั้งแต่ 2-3 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ยาขยายหลอดเลือด ระยะเวลาในการรักษาประมาณ 3 ถึง 7 วัน²² หลังจากหยุดยาควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดอีกกระหนึ่งเนื่องจากมีรายงานผู้ป่วยที่ใช้ยา ergotamine ร่วมกับ ritonavir มีอาการกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดขยายขยายหลอดเลือด 4 วัน¹⁷

สรุป

อาการพิษของ ergotamine ทำให้หลอดเลือดหดตัวอย่างรุนแรงซึ่งมีอาการและอาการแสดงคล้ายกลุ่มหลอดเลือดอักเสบ ดังนั้นการวินิจฉัยโรคกลุ่มหลอดเลือดอักเสบต้องคิดถึงภาวะที่เลียนแบบกลุ่มหลอดเลือดอักเสบเสมอ ergotamine ในขนาดยาปกติก็อาจเป็นพิษได้ถ้ารับประทานยาอื่นที่เสริมฤทธิ์หรือทำให้ระดับยาสูงกว่าปกติหรือใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน ดังนั้นการใช้ยาควรคำนึงถึงปฏิกิริยาของยาและใช้ยาเท่าที่จำเป็น

เอกสารอ้างอิง

1. Cafergot: Drug information. available from URL:<http://www.drugs.com/cons/cafergot.html>.
2. Cervera R, Asherson R, Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin N Am*. 2006;32:575-90
3. Merhoff GC, Porter JM. Ergot intoxication: historical review and description of unusual clinical manifestations. *Ann Surg*. 1974;180(5):773-9
4. Harchelroad FP, Topliff AR. Ergot Alkaloids. In: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T, eds. *Clinical toxicology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001:461-6
5. De Costa C. St Anthony's fire and living ligatures: a short history of ergometrine. *Lancet*. 2002;359(9319):1768-70
6. Venter CP, Joubert PH, Buys AC. Severe peripheral ischaemia during concomitant use of beta blockers and ergot alkaloids. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6440):288-9
7. Mann HJ. Drug-associated disease: cytochrome P450 interactions. *Crit Care Clin*. 2006;22(2):329-45, vii
8. Molkara AM, Abou-Zamzam AM, Jr., Teruya TH, Bianchi C, Killeen JD. Chronic ergot toxicity presenting with bilateral external iliac artery dissection and lower extremity rest pain. *Ann Vasc Surg*. 2006;20(6):803-8
9. Henry LG, Blackwood JS, Conley JE, Bernhard VM. Ergotism. *Arch Surg*. 1975;110(8):929-32
10. Mortier E, Pouchot J, Vinceneux P, Lalande M. Ergotism related to interaction between neflavinir and ergotamine. *Am J Med*. 2001;110(7):594
11. Greene FL, Ariyan S, Stansel HC, Jr. Mesenteric and peripheral vascular ischemia secondary to ergotism. *Surgery*. 1977;81(2):176-9
12. Christopoulos S, Szilagyi A, Kahn SR. Saint-Anthony's fire. *Lancet*. 2001;358(9294):1694
13. Perry MO. Ergot-induced vascular insufficiency. *West J Med*. 1977;127(3):247-8
14. Horowitz RS, Dart RC, Gomez HF. Clinical ergotism with lingual ischemia induced by clarithromycin-ergotamine interaction. *Arch Intern Med*. 1996;156(4):456-8
15. Ausband SC, Goodman PE. An unusual case of clarithromycin associated ergotism. *J Emerg Med*. 2001;21(4):411-3
16. Wooltorton E. Risk of stroke, gangrene from ergot drug interactions. *Cmaj*. 2003;168(8):1015
17. Caballero-Granado FJ, Viciano P, Cordero E, Go´mez-Vera MJ, del Nozal M, Lo´pez-Corte´s LF. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and ritonavir in an AIDS patient. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997;41:1207
18. Montero A, Giovannoni AG, Tvrd PL. Leg ischemia in a patient receiving ritonavir and ergotamine. *Ann Intern Med*. 1999;130(4 Pt 1):329-30
19. Edwards RJ, Fulde GW, McGrath MA. Successful limb salvage with prostaglandin infusion: a review of ergotamine toxicity. *Med J Aust*. 1991;155(11-12):825-7(Abstract)
20. Piquemal R, Emmerich J, Guilmot JL, Fiessinger JN. Successful treatment of ergotism with Iloprost- a case report. *Angiology*. 1998;49(6):493-7(Abstract)
21. Kim MD, Lee G, Shin SW. Ergotamine-induced upper extremity ischemia: a case report. *Korean J Radiol*. 2005;6(2):130-2
22. McKiernan TL, Bock K, Leya F, et al. Ergot induced peripheral vascular insufficiency, non-interventional treatment. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1994;31(3):211-4

**การใช้ แอนติ ชัยคลิก ซิทริลลินเนตเทต เปปไทด์ ในทางคลินิก
เพื่อวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
(Clinical diagnostic use of Anti-cyclic citrullinated peptide
antibody; Anti-CCP in Rheumatoid arthritis)**

ชยวี เมืองจันทร์*
อัจฉรา กุลวิสุทธิ์**

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis; RA) เป็นโรคแพ้ภูมิตนเอง (autoimmune disease) ชนิดหนึ่ง ที่มีการอักเสบเกิดขึ้นทั่วร่างกายอย่างเรื้อรัง โดยเฉพาะกับระบบข้อต่อ ทำให้เกิดการทำลายโครงสร้างของข้อ และอวัยวะรอบข้อจนเกิดพยาธิสภาพทางคลินิก และนับเป็นโรคข้ออักเสบที่พบได้บ่อย โดยมีความชุก (prevalence) ประมาณร้อยละ 0.5-1 และมักพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายประมาณ 2 เท่า ปัจจัยที่มีผลต่อพยาธิกำเนิด (pathogenesis) ของโรคนั้นเป็นปฏิสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic factor) ปัจจัยทางสภาพแวดล้อม (environmental factor) และปัจจัยทางด้านอิมมูโนวิทยา (immunology)

แนวคิดว่าการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติไปจนทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อตัวเองในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้นมาจากการค้นพบรูมาตอยด์แฟกเตอร์ (rheumatoid factor; RF) ในเลือดของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เมื่อปี ค.ศ. 1937 โดย Erik Waaler¹ (รูปที่ 1) ขณะนั้น Waaler ตั้งชื่อสารที่ทำให้เม็ดเลือดแดงเกาะตัวกันแล้วตกตะกอนว่า serum agglutination activating factor หรือ AA factor ซึ่ง Waaler ได้ส่งต้นฉบับเพื่อลงตีพิมพ์ใน Acta pathologica microbiologica scandinavica เพียง 2-3 เดือนก่อนเกิดสงครามโลกครั้งที่ 2 และเมื่อเกิดสงครามขึ้นทำให้งานวิจัยของเขาเกี่ยวกับ AA factor ต้องหยุดชะงักลงไปด้วย รูมาตอยด์แฟกเตอร์ ได้ถูกค้นพบอีกครั้งหนึ่งในปี ค.ศ. 1948 โดย



Erik Waaler

รูปที่ 1.

*พ.บ. เฟลโลว์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

**พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Rose และคณะ² เช่นเดียวกับ Waaler Rose พบว่า เลือดของผู้ป่วยรูมาตอยด์ทำให้เม็ดเลือดแดงเกาะตัวกันแล้วตกตะกอน แทนที่จะเกิดการแตกสลายของเม็ดเลือดแดง ในการทดสอบด้วยวิธี complement fixation Rose และคณะสรุปว่า สารนี้น่าจะมีความสำคัญในการวินิจฉัยแยกโรค กลุ่มโรคข้ออักเสบ ในปี ค.ศ. 1950 Pike และคณะ เสนอว่า AA factor ที่ค้นพบโดย Waaler และ Rose ควรเรียกว่า “รูมาตอยด์ แฟกเตอร์” เทคนิคดั้งเดิมของ Waaler ในการตรวจ AA factor ปัจจุบันเรียกว่า Waaler-Rose test ซึ่งได้รับการพัฒนาและยังใช้กันอยู่มาจนถึงทุกวันนี้ เพราะสามารถทำได้ง่าย ราคาไม่แพง และ RF ในเลือดของผู้ป่วยก็สามารถทำปฏิกิริยาได้ดีกับ IgG ของกระต่าย ซึ่งใช้ใน Waaler- Rose test มากกว่า IgG ของมนุษย์ ดังนั้น นับแต่ปี ค.ศ. 1948 เป็นต้นมาก็มีบทวิจัยมากมายที่ได้ตีพิมพ์เกี่ยวกับ RF และในปัจจุบันนี้การพบว่าการตรวจ Waaler- Rose test เป็นบวกหรือการมี RF ก็ยังคงเป็นเพียงเกณฑ์การวินิจฉัยทางซีโรโลยีข้อเดียวใน American College of Rheumatology (ACR) ของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ปัจจุบันมีการส่งตรวจ RF อย่างแพร่หลาย เมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยที่มีอาการข้ออักเสบจะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือโรคข้อ (rheumatic diseases) อื่น ๆ โดยความไวของการตรวจ RF มีค่าประมาณร้อยละ 70-90 และมีค่าความจำเพาะประมาณร้อยละ 95 ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ การศึกษาค่าความไวและค่าความจำเพาะของ RF ส่วนใหญ่มาจากประชากรที่ทราบว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรคข้ออักเสบอื่น ๆ อยู่แล้ว ซึ่งแตกต่างกับสถานการณ์จริงที่มีการส่งตรวจในผู้ป่วยที่ยังไม่ทราบการวินิจฉัย ดังนั้นในความเป็นจริง ค่าความไวของ RF อาจจะต่ำกว่าที่มีการรายงานไว้^{3,4} นอกจากนั้นโอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เมื่อผลการตรวจ RF เป็นบวก (positive predictive value) จะต่ำลงมากเมื่อความชุก หรือโอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ก่อนการทดสอบ (pretest likelihood of disease) ต่ำในประชากรนั้น⁵ ในทางกลับกันโอกาสที่ผู้ป่วยจะไม่ใช่โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เมื่อผลการตรวจเป็นลบ (negative predictive value) อาจสูงมาก ในสถานการณ์ที่ความชุก หรือโอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ก่อนการทดสอบต่ำ ผล RF ที่เป็นลบ จะมีโอกาสที่ผู้ป่วยจะไม่ใช่โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (negative predictive value) ถึงร้อยละ 99.5 แต่ถ้าความชุก หรือโอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ก่อนการทดสอบ มีค่าเพียงร้อยละ 1 ความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยจะเป็นโรค (probability of disease) จะเหลือเพียงร้อยละ 0.14 ทำให้ประโยชน์ของ RF ลดลงมากในสถานการณ์จริง แสดงได้ดังนี้

ตารางที่ 1. แสดงการคำนวณโอกาสที่จะเป็นโรคภายหลังทราบผลการตรวจ rheumatoid factor

		โรค		รวม
		เป็น	ไม่เป็น	
ผลการตรวจ	บวก	0.8 (a)	4.95 (b)	5.75
	ลบ	0.2 (c)	94.05 (d)	94.25
รวม		1.0	99.00	100 (N)

เมื่อสถานการณ์ที่ความชุกหรือโอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ก่อนการทดสอบ เท่ากับ ร้อยละ 1 และค่าความไวของการตรวจ RF เท่ากับร้อยละ 80 ค่าความจำเพาะของการตรวจ RF เท่ากับร้อยละ 95 และประชากรทั้งหมดเท่ากับ 100 ราย

เมื่อค่าความไวของการตรวจ RF เท่ากับร้อยละ 80 ดังนั้น $a / a + c = a / 1$ เพราะฉะนั้น $a = 0.8$

เมื่อค่าความจำเพาะของการตรวจ RF เท่ากับร้อยละ 95 ดังนั้น $d / b + d = d / 99$ เพราะฉะนั้น $d = 94.05$

โอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคเมื่อผลการตรวจเป็นบวกจึงมีค่า $a / a + b = 0.8 / 5.75 = 0.14$

โอกาสที่ผู้ป่วยจะไม่ใช่โรคเมื่อผลการตรวจเป็นลบจึงมีค่า $d / c + d = 94.05 / 94.25 = 0.99$

โอกาสที่ผู้ป่วยจะไม่ใช่โรคเมื่อผลการตรวจเป็นบวกจึงมีค่า $b / a + b = 4.95 / 5.75 = 0.86$

โอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคเมื่อผลการตรวจเป็นลบจึงมีค่า $c / c + d = 0.2 / 94.25 = 0.002$

จึงพบว่าความชุก หรือโอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ก่อนการทดสอบ มีผลต่อการนำ RF มาใช้ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. แสดงโอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคเมื่อผล RF เป็นบวก ที่เปลี่ยนแปลงตามโอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ก่อนการทดสอบ RF (pretest probability/ likelihood) โดยให้ค่าความไวของ RF เท่ากับร้อยละ 80 และค่าความจำเพาะของ RF เท่ากับร้อยละ 95⁴

Pretest probability	Posttest probability, RF-positive	Posttest probability, RF-negative
1%	16%	0.2%
15%	74%	4%
25%	84%	7%
50%	94%	17%
75%	98%	39%
90%	99%	65%

ดังนั้นเมื่อโอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ก่อนการทดสอบ RF ต่ำ การตรวจ RF นั้นก็จะไม่ช่วยในการวินิจฉัย และสามารถพบผลบวกลวง (false positive) ได้มากอีกด้วย นอกจากนี้ยังพบโรคทางรูมาติกอื่น ๆ ที่มี RF เป็นบวกได้เช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 3

นอกจากโรคทางรูมาติกแล้วยังมีโรคอื่น ๆ ที่สามารถให้ผลการตรวจ RF เป็นบวกได้ เช่น การติดเชื้อไวรัส โรคลิ้นหัวใจอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย โรคตับเรื้อรัง โรคปอดเรื้อรัง ดังนั้น RF จะมีประโยชน์มากเมื่อตรวจในรายที่มีประวัติและอาการทางคลินิกที่สงสัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ถ้าอาการและอาการแสดงทางคลินิกทำให้เกิดถึงโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์น้อยลงแล้ว การตรวจ RF นอกจากจะไม่ช่วยในการวินิจฉัยแล้ว ยังสามารถให้ผลบวกลวงได้ เพราะสามารถพบอุบัติการณ์ของผลบวกลวงในประชากรทั่วไปได้สูง และแม้ว่าอาการและอาการแสดงทางคลินิกจะชวนให้คิดถึงโรค

ตารางที่ 3. แสดงโรคทางรูมาติกอื่นที่มีผลรูมาตอยด์ แฟกเตอร์เป็นบวก⁴

Disease	Frequency
Rheumatoid arthritis	50- 90%
Systemic lupus erythematosus	15- 35%
Sjogren's syndrome	75- 95%
Systemic sclerosis	20- 30%
Polymyositis/ dermatomyositis	5- 10%
Cryoglobulinemia	40- 100%
Mixed connective tissue disease	50- 60%

ข้ออักเสบรูมาตอยด์มาก แต่ก็กลับพบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่สามารถมีผล RF เป็นลบ (seronegative rheumatoid arthritis) สูงได้ถึงร้อยละ 20⁴ และผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในระยะแรกของโรคถึงร้อยละ 40 สามารถมีผล RF เป็นลบได้⁴ แม้ว่าจะพบข้อบกพร่องดังกล่าว RF ก็ยังคงเป็นการตรวจทางซีโรโลยี (serologic testing) เดียวที่อยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยของ American college of Rheumatology (ACR 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis) ซึ่งเมื่อมีการประเมินค่าความไวและความจำเพาะของการใช้ ACR 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis แล้วในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เป็นมาภายในระยะเวลาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน ค่าความไวของแต่ละเกณฑ์นั้นมีค่าตั้งแต่ร้อยละ 8.3- 90.9 และค่าความจำเพาะร้อยละ 52- 100 และค่าความไวเมื่อเกณฑ์การวินิจฉัยครบ 4 ข้อเท่ากับร้อยละ 83.5 และค่าความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 86 ดังนั้นจึงพบว่าจะมีผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ประมาณร้อยละ 17 ที่มีผล RF เป็นบวกและ/หรือพบมีการทำลายข้อ (erosive arthritis) ร่วมกับครบเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 4 ข้อแต่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ตั้งแต่แรก⁶ อย่างไรก็ตามการตรวจพบ RF ก็มีความสัมพันธ์กับอาการแสดงนอกข้อ (extra articular manifestations) ของผู้ป่วยและความรุนแรงของโรค รวมถึงการทำนายโรค แต่ RF ไม่สามารถใช้ในการติดตามอาการของโรคได้ เมื่อ RF ให้ผลเป็นบวกแล้ว การตรวจติดตาม RF อีกนั้นไม่ได้ให้ผลประโยชน์ใด ๆ

จากข้อจำกัดของการใช้ RF ดังกล่าว จึงได้มีการวิจัย เพื่อหาแอนติบอดีอื่นที่ให้ค่าความไวและความจำเพาะต่อโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในปี ค.ศ. 1964 Nienhuis และ Mandema⁷ ได้ค้นพบ antiperinuclear factor (APF) ในน้ำเลือดของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยวิธี indirect immunofluorescence (IIF) โดยใช้ เซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้ม (buccal mucosa cell) เป็น substrate โดยมีค่าความไวร้อยละ 49- 91 และค่าความจำเพาะร้อยละ 73- 99⁸ ต่อมาในปี ค.ศ. 1979 Young และคณะ⁹ ได้พบ antikeratin antibody (AKA) ด้วยวิธี indirect immunofluorescence (IIF) เช่นกัน โดยใช้เซลล์เยื่อบุหลอดอาหารของหนูเป็น substrate และมีค่าความไวร้อยละ 36-59 ค่าความจำเพาะร้อยละ 88-99⁸ ต่อมาพบว่าแอนติเจนที่ antiperinuclear factor (APF) และ anti keratin antibody (AKA) นั้น ทำปฏิกิริยาด้วยเป็นแอนติเจนเดียวกันคือ filaggrin¹⁰ filaggrin เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่สามารถสกัดได้จากผิวหนัง (epidermis) ของมนุษย์ filaggrin (filament-aggregating protein)

แอนติเจน (non filaggrin-like citrulline-containing antigen) ที่เตรียมมาเพื่อใช้ทำปฏิกิริยาในแต่ละ การทดสอบ จึงสามารถอธิบายได้ว่า antifilaggrin antibodies (AFA), antiperinuclear factor (APF) และ antikeratin antibodies (AKA) นั้นน่าจะมี non filaggrin-like citrulline-containing antigen/ epitopes ในการเข้าทำปฏิกิริยาที่แตกต่างกันหลายตำแหน่ง ซึ่งบ่งถึงความหลากหลายของอโต แอนติบอดี (autoantibody) ของระบบภูมิคุ้มกัน (heterogeneous nature of the immune response) ที่สามารถทำปฏิกิริยากับ antigenic epitopes ใด ๆ ก็ได้ที่มีส่วนประกอบของ citrullinated peptides อยู่

Antiperinuclear factor (APF) และ antikeratin antibodies (AKA) มีค่าความจำเพาะต่อ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สูงมากและสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ระยะแรกเริ่มของการเป็นโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งก่อนที่อาการและอาการแสดงทางคลินิกจะปรากฏเด่นชัด^{11,12} อย่างไรก็ตามข้อเสียของการ ตรวจ antiperinuclear factor (APF), antikeratin antibodies (AKA) และ antifilaggrin antibodies (AFA) คือ การเตรียมแอนติเจน ที่ใช้ในการตรวจ เนื่องจากพบว่า Antiperinuclear factor (APF), antikeratin antibodies (AKA) และ antifilaggrin antibodies (AFA) ล้วนแต่ทำปฏิกิริยากับ filaggrin และกรดอะมิโนอาร์จินีน (arginine) ประมาณร้อยละ 20 บนโมเลกุลของ filaggrin จะถูกเปลี่ยนแปลง ด้วยขบวนการ dephosphorelation ให้เป็นซิทรูลิน (citrulline) โดยเอนไซม์ peptidylarginine deiminase ดังที่ได้กล่าวแล้ว ดังนั้น citrulline บนโมเลกุลของ filaggrin จึงน่าจะเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้ filaggrin มีความสามารถเป็นแอนติเจนได้ (antigenicity)^{19,20}

Schellkens และคณะ²⁰ จึงได้สังเคราะห์ filaggrin ที่มีซิทรูลินประกอบอยู่ด้วย (citrulline-containing peptide variant) เพื่อนำมาใช้เป็นแอนติเจน ในการตรวจหาแอนติบอดีในน้ำเลือดของ ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ซึ่งพบว่ามีความไวร้อยละ 76 และความจำเพาะร้อยละ 96 และพบว่า แอนติเจนที่เตรียมจากวิธีของ Schell kens และคณะนี้ สามารถทำปฏิกิริยากับ Antiperinuclear factor (APF) และ antikeratin antibodies (AKA) ได้ แสดงว่าซิทรูลินน่าจะเป็นแอนติเจนหลัก (antigenic epitope) ที่แอนติบอดีต่าง ๆ ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทำปฏิกิริยาด้วย และ เรียกแอนติบอดีต่าง ๆ ที่สามารถทำปฏิกิริยากับซิทรูลินว่าแอนติ ซัยคลิก ซิทรูลินเนตเตท เปปไทด์ (anti cyclic-citrullinated peptides) หรือ แอนติ ซีซีพี (anti-CCP)

Hill และคณะ²¹ พบว่ากรดอะมิโนอาร์จินีนบนโมเลกุลของ filaggrin ที่ถูกเปลี่ยนแปลงด้วย ขบวนการ dephosphorelation ให้เป็นซิทรูลินนั้นจะเพิ่ม affinity ประมาณ 100 เท่า ระหว่างโมเลกุล บน MHC class II ที่เป็น shared epitope (HLA DR4 0101, 0401, 0404) กับซิทรูลิน ทำให้ citrulline-containing filaggrin MHC class II complex มีปริมาณสูงมากเกินกว่าระดับปลอดภัยบน ผิวของเซลล์ที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน (antigen presenting cell) จนสามารถไปกระตุ้น CD4 T cell ได้

มีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการพบแอนติบอดีต่อซิทรูลินเป็นส่วนหนึ่งที่สำคัญในพยาธิวิทยา การเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์²³ และพบว่ามี การสร้าง anti-CCP antibodies และ anticitrullinated filaggrin antibodies ในข้อที่มีการอักเสบและพบ citrullinated fibrin ใน synovium ของผู้ป่วยโรคข้อ อักเสบรูมาตอยด์อีกด้วย²⁴

ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้แอนติซัยคลิกซิทรูลินเนตเตเปปไทด์ (anti cyclic-citrullinated peptides) หรือ แอนติ ซีซีพี (anti-CCP) ในทางคลินิกเพื่อการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อย่างแพร่หลาย Nishimura K และคณะ²² ได้รายงานการศึกษาในรูปแบบ Meta-analysis ถึงผลของการใช้ anti-CCP เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในทางคลินิก แสดงผลดังตารางที่ 4 และตารางที่ 5

ตารางที่ 4. แสดง Diagnostic accuracy of anti-CCP antibody และ IgM RF

Test	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
Anti-CCP	12.46 (95% CI 9.72-15.98)	0.36 (95%CI 0.31-0.42)
IgM RF	4.86 (95% CI 3.95-5.97)	0.38 (95% CI 0.33-0.44)
Test	Pooled sensitivity	Pooled specificity
Anti-CCP	67% (95% CI 65%-68%)	95% (95% CI 95%-96%)
IgM RF	69% (95% CI 68%-70%)	85% (95% CI 84%-86%)

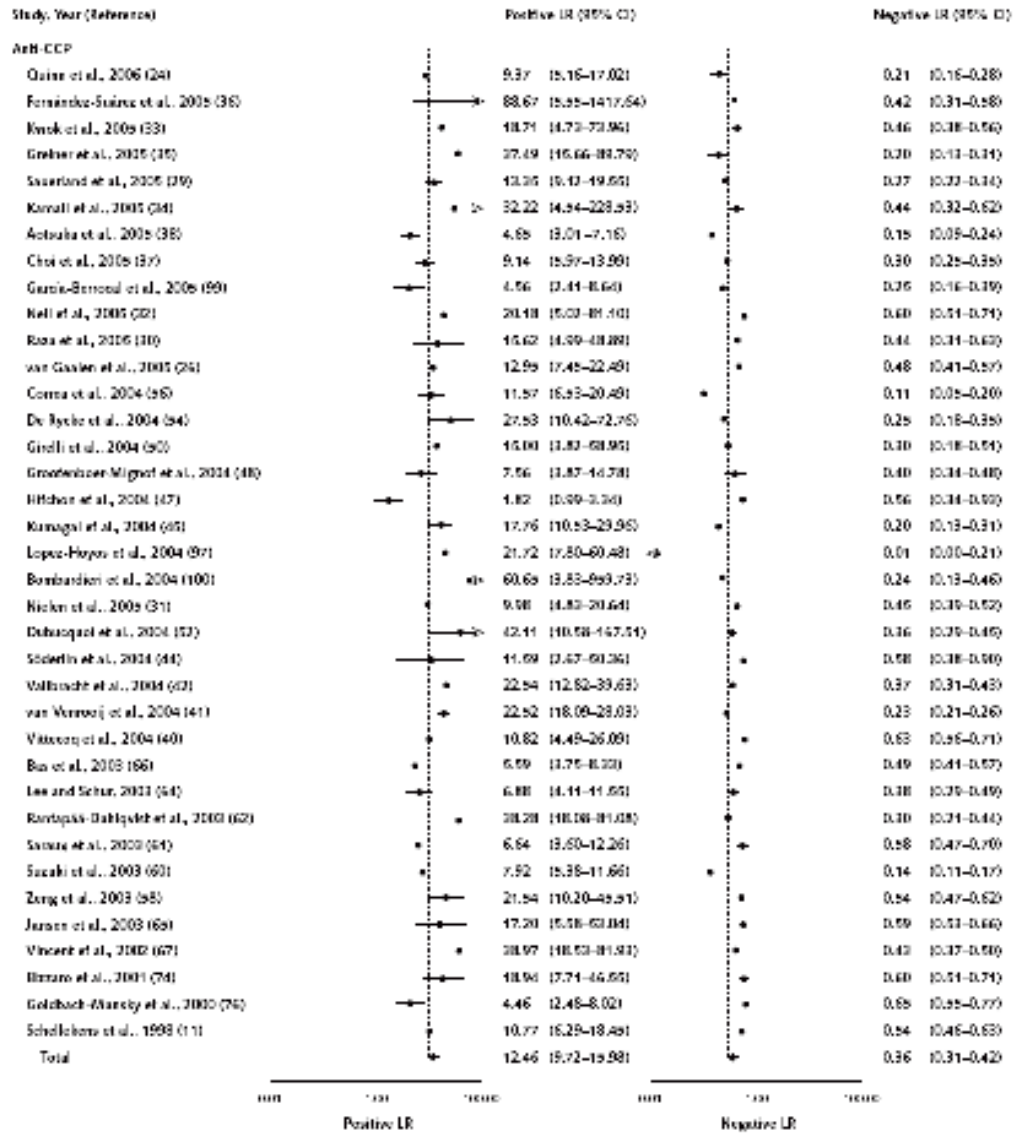
ตารางที่ 5. แสดง Diagnostic accuracy เมื่อใช้ทั้ง anti-CCP antibody และ/หรือ IgM RF

Test	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
Anti-CCP and IgM RF positive	15.72 (95% CI 8.30-29.75)	0.46 (95%CI 0.35-0.61)
Anti-CCP or IgM RF positive	4.32 (95% CI 2.71-6.90)	0.32 (95% CI 0.25-0.42)

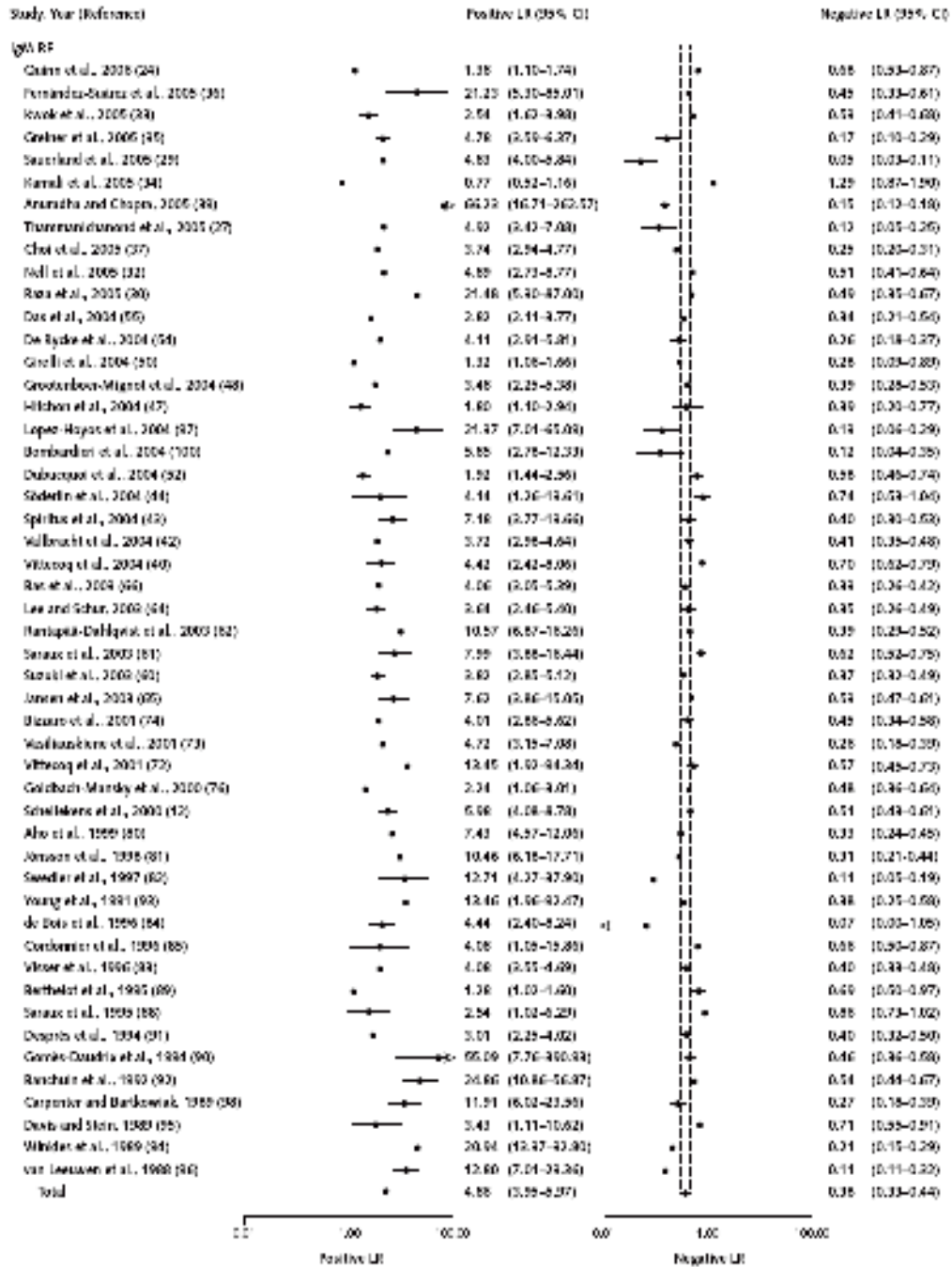
นอกจากนี้ Nishimura K และคณะได้รายงาน prognostic value ของ anti-CCP และ IgM RF ไว้ด้วยดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6. แสดง prognostic value ของ anti-CCP และ IgM RF

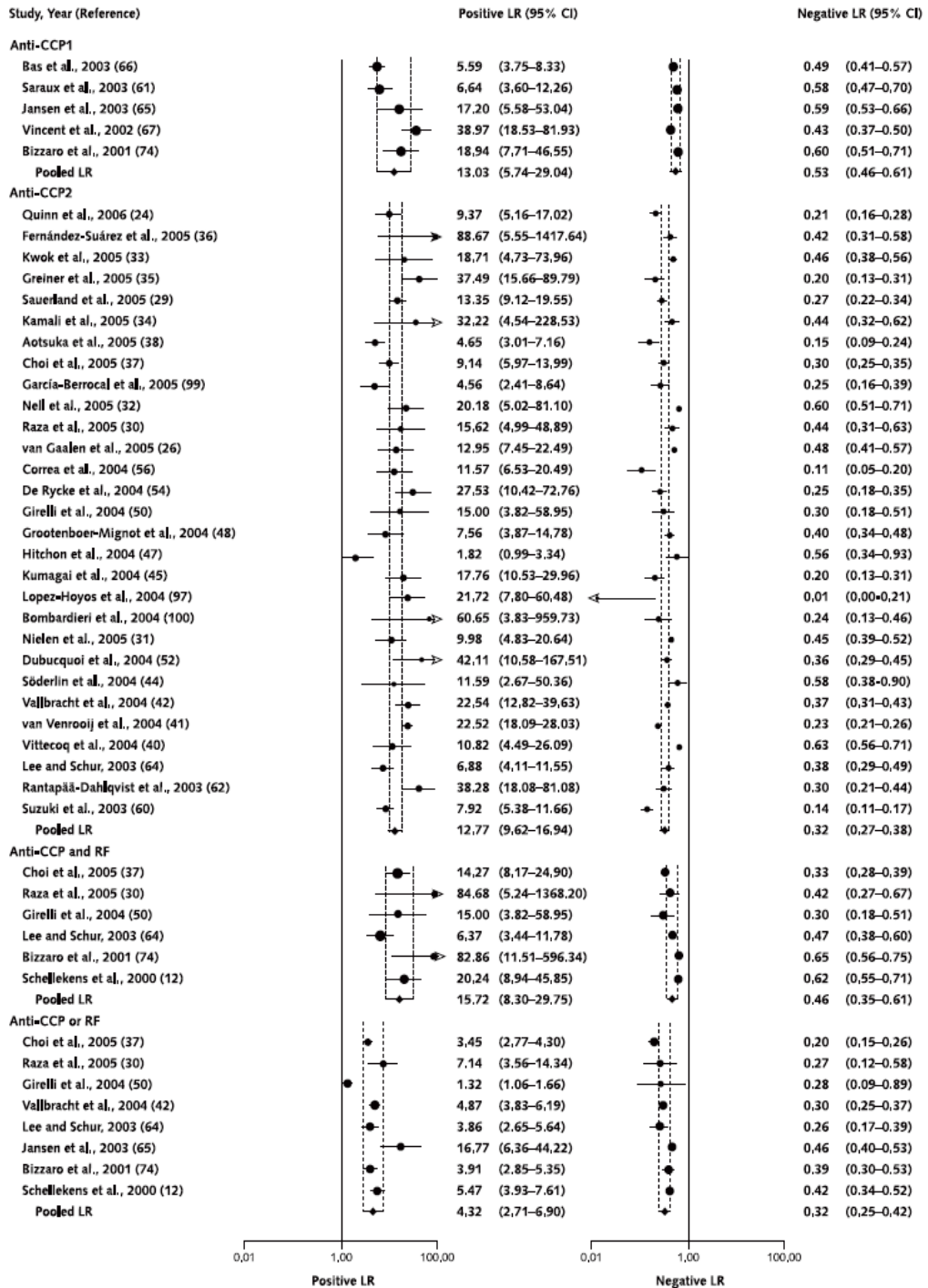
Test	Odd ratio
Anti-CCP positivity	16.1-38.99
IgM RF positivity	1.2-8.7



รูปที่ 3. แสดง Likelihood ratio (LR) ของ anti-CCP²²



รูปที่ 4. แสดง Likelihood ratio (LR) ของ IgM RF²²



รูปที่ 5. แสดง Pooled likelihood ratio (LR) สำหรับ anti-CCP1, anti-CCP2, anti-CCP และ RF, anti-CCP หรือ RF²²

จากการศึกษาของ Nishimura K และคณะพบว่า anti-CCP มีค่าความจำเพาะ (specificity) มากกว่า IgM RF การใช้ anti-CCP เป็นบวกเพียงอย่างเดียว (positive anti-CCP) หรือการใช้ anti-CCP ร่วมกับ IgM RF เมื่อให้ผลเป็นบวก (positive anti-CCP & IgM RF) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่การช่วยการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือเพิ่มความไวในการวินิจฉัยโรค (improve sensitivity) แต่การมีผล anti-CCP เป็นบวกร่วมกับผล IgM RF เป็นบวกนั้นจะช่วยเพิ่มความจำเพาะ (specificity) ต่อการวินิจฉัยโรคมากกว่าการมี IgM RF เป็นบวกเพียงอย่างเดียว และ anti-CCP ที่เป็นบวกจะช่วยเพิ่มความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยโรคให้มากขึ้นในกรณีที่ผล IgM RF ให้ผลเป็นลบ (seronegative rheumatoid arthritis) เพราะสามารถพบ anti-CCP เป็นบวกในขณะที่ RF ให้ผลเป็นลบในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (seronegative rheumatoid arthritis) ได้ประมาณร้อยละ 35-40²⁹⁻³⁰ ดังตารางที่ 7 แสดงการศึกษาของ Vallbracht และคณะ²⁹ ที่แสดงผลของการตรวจ RF isotypes ต่าง ๆ ร่วมกับ anti-CCP2 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 295 ราย ซึ่งในกรณีที่ผล RF ทุก ๆ isotypes เป็นลบทั้งหมด จะยังคงพบว่ามี anti-CCP เป็นบวกได้ถึงร้อยละ 34.5

ตารางที่ 7. แสดงผลของการตรวจ RF isotypes ต่าง ๆ ร่วมกับ anti-CCP2 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 295 ราย

RF combinations	All	CCP positive	CCP negative
All RA patients	295 (100)	190 (64.4)	105 (35.6)
All three RF isotypes positive	107 (36.3)	91 (85.0)	16 (15.0)
All three RF isotypes negative	87 (29.5)	30 (34.5)	57 (65.5)
At least one RF isotype positive	208 (70.5)	160 (76.9)	48 (23.1)
At least one RF isotype negative	188 (63.7)	99 (52.7)	89 (47.3)
Only IgG-RF negative	166 (56.3)	86 (51.8)	80 (48.2)
Only IgA-RF negative	145 (49.2)	67 (46.2)	78 (53.8)
Only IgM-RF negative	99 (33.6)	38 (38.4)	61 (61.6)
Only IgG-RF positive	2 (1)	2 (100)	0 (0.0)
Only IgG-RF positive	8 (2.7)	4 (50)	4 (50)
Only IgG-RF positive	38 (12.9)	26 (68.4)	12 (31.6)
At least IgG positive	129 (43.7)	104 (80.6)	25 (19.4)
At least IgA positive	150 (50.9)	123 (82.0)	27 (18.0)
At least IgM positive	196 (66.4)	152 (77.6)	44 (22.4)

Values are n (%)

CCP, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; Ig, immunoglobulin; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor

นอกจากนี้การตรวจพบว่า anti-CCP เป็นบวกก็สามารถแสดงถึงโอกาสที่จะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้มากกว่าการพบ IgM RF เป็นบวก และ Nishimura K และคณะ ยังพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในการใช้ RF serotype อื่น ๆ (IgG RF, IgA RF และ IgM RF) เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในทางคลินิก

ในเวชปฏิบัติ จึงแนะนำการตรวจ anti-CCP หรือ IgM RF เพียงอย่างเดียวหนึ่งก็เพียงพอเพื่อการช่วยในการวินิจฉัยโรค ในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยรายนั้น ๆ จะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เช่นเมื่อมีอาการทางคลินิกก่อนการวินิจฉัยว่าจะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มากอยู่แล้ว (relatively high prior probability of rheumatoid arthritis) หรือเข้าได้กับ ACR criteria และ แนะนำตรวจ anti-CCP เพียงอย่างเดียวเมื่อผู้ป่วยรายนั้น ๆ มีอาการทางคลินิกก่อนการวินิจฉัยว่าจะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ต่ำ (relatively low prior probability of rheumatoid arthritis) หรือไม่เข้ากับ ACR criteria เพื่อลดการมีผลบวกสูง (false positivity) จากการตรวจ IgM RF

นอกจากการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ anti-CCP ในการช่วยการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แล้ว van Jaarsveld CHM²⁵ Kroot EJ²⁶ และ Meyer O²⁷ ยังพบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีผล anti-CCP เป็นบวกจะมีการทำลายโครงสร้างของข้ออย่างมากและรวดเร็วกว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีผล anti-CCP เป็นลบ Visser และคณะ²⁸ ได้มีการติดตามและประเมินอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะเริ่มแรกโดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มคือ self limiting arthritis, persistent nonerosive arthritis และ persistent erosive arthritis พบว่า anti-CCP มีความสัมพันธ์อย่างมากกับ ผู้ป่วยกลุ่ม persistent erosive arthritis มากกว่า RF

Vallbracht และคณะ²⁹ พบว่า anti-CCP มีความไวต่อการพบการทำลายโครงสร้างของข้ออย่างรุนแรง (Larsen score 4-5) มากกว่า IgM RF คือร้อยละ 80.3 และ ร้อยละ 67.6 ตามลำดับ และพบความไวต่อภาวะของโรคที่รุนแรง (American College of Rheumatology disease activity score; ACR > 65) ใน anti-CCP มากกว่าใน IgM RF คือร้อยละ 81.4 และร้อยละ 72.9 ตามลำดับ ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8. แสดง sensitivity ของ anti-CCP/RF isotypes ตาม disease duration, radiological damage และ disease activity

	All	IgG-RF	IgA-RF	IgM-RF	CCP
All RA patients	295 (100)	129 (43.7)	150 (50.8)	196 (66.4)	190 (64.4)
<1 year*	97 (32.9)	34 (35.0)	35 (36.1)	55 (56.7)	53 (54.7)
1-5 years*	59 (20.0)	31 (52.5)	38 (64.4)	41 (69.5)	40 (67.8)
>5 years*	139 (47.1)	64 (46.0)	77 (55.4)	100 (71.9)	97 (69.7)
Larsen 0-1	109 (36.9)	44 (40.4)	50 (45.3)	73 (67.0)	59 (54.1)
Larsen 2-3	112 (38.0)	59 (44.3)	65 (58.5)	75 (66.9)	74 (66.1)
Larsen 4-5	71 (24.1)	34 (47.9)	35 (48.3)	48 (67.6)	57 (80.3)
ACR < 35	130 (44.1)	48 (36.9)	58 (44.6)	85 (65.4)	76 (58.5)
ACR 35-65	106 (35.9)	47 (44.3)	50 (47.2)	68 (64.2)	66 (62.3)
ACR > 65	59 (20)	34 (57.6)	42 (71.2)	43 (72.9)	48 (81.4)

Values are n (%).

*Disease duration

ACR, American College of Rheumatology disease activity score; CCP, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; Ig, immunoglobulin; Larsen, Larsen radiological score²¹; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor.

De Rycke และคณะ³¹ พบว่าการมี RF และ anti-CCP2 เป็นบวก มีความสัมพันธ์กับการมีอัตราการทำลายโครงสร้างของข้อที่สูงขึ้น (higher radiological progression rate; radiological progression rate = modified Larsen score/ disease duration in years) ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9. แสดงความเสี่ยงของการพบอัตราการทำลายโครงสร้างของข้อที่สูงขึ้นกับผลของการตรวจ RF, share epitope และ anti-CCP2 antibodies

(RF, SE, anti-CCP2 antibodies)	No. of patients	% Low	% High	Risk for high radiological progression rate
- - -	23	95.7	4.3	Low
- + -	35	74.3	25.7	Medium
- + +	59	76.3	23.7	Medium
+ + +	25	60.0	40.0	High

Vencovsky และคณะ³² และ Forslind และคณะ³³ ได้ศึกษาความสามารถในการเป็นปัจจัยที่สามารถทำนายการดำเนินโรคของออสโตแอนติบอดีต่าง ๆ โดยเปรียบเทียบกับ RF ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะเริ่มแรก พบว่า การตรวจพบว่ามี anti-CCP เป็นบวกนั้น สัมพันธ์กันกับการดำเนินโรคของการเกิดการทำลายโครงสร้างของข้อโดยติดตามจากภาพทางรังสีได้ดีกว่า RF ดังตารางที่ 10-12 แสดงผลการศึกษาของ Vencovsky และคณะ³²

ตารางที่ 10. แสดงผลการตรวจ AKA, APF, anti-CCP antibodies และ isotypes ต่าง ๆ ของ RF ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม (< 24 months) เมื่อแรกเข้าการศึกษา โดยแยกเป็นผู้ป่วยที่มี erosion และไม่มี erosion (เลขในวงเล็บแสดงค่าเป็นร้อยละ)³²

	All early RA (n=104)	Erosive RA (n=67)	Non-erosive RA (n=37)	Difference erosive v non-erosive (p value)
AKA+	39 (38)	33 (49)	6 (16)	0.001
APF+	38 (37)	30 (45)	8 (22)	0.021
Anti-CCP+	44 (42)	36 (54)	8 (22)	0.002
IgM RF+	50 (48)	39 (58)	11 (30)	0.008
IgA RF+	47 (45)	36 (54)	11 (30)	0.024
IgG RF+	38 (37)	30 (45)	8 (22)	0.021
Anti-CCP (units), mean (SD)	140.8 (211)	159.1 (224)	85.8 (165)	0.007
IgM RF (index), mean (SD)	2.9 (2.7)	3.3 (2.8)	2.0 (2.2)	0.003
IgA RF (index), mean (SD)	2.6 (2.7)	2.9 (2.6)	1.9 (2.8)	<0.001
IgG RF (index), mean (SD)	2.7 (2.8)	3.0 (2.8)	2.1 (2.8)	0.013
Anti-CCP+ and/or IgM RF+	64 (62)	50 (75)	14 (38)	<0.001

ตารางที่ 11. แสดงผลการตรวจ anti-CCP, IgM RF, IgA RF, IgG RF, APF และ AKA ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการเปลี่ยนแปลงทางภาพถ่ายรังสี (radiologic progressors) และในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางภาพถ่ายรังสี (radiologic non-progressors) หลังการติดตาม 2 ปี (เลขในวงเล็บแสดงค่าเป็นร้อยละ)³²

	Radiographic progressors (n=49)	Radiographic non-progressors (n=55)	Significance (p value)	OR (95% CI)
Anti-CCP+	32 (65)	12 (22)	<0.001	6.7 (2.8 to 16.1)
IgM RF+	29 (59)	21 (38)	0.05	2.4 (1.1 to 5.7)
IgA RF+	30 (61)	17 (30)	0.003	3.5 (1.6 to 7.9)
IgG RF+	27 (55)	11 (20)	<0.001	4.9 (2.1 to 11.7)
APF+	25 (51)	13 (24)	0.005	3.4 (1.5 to 7.8)
AKA+	29 (59)	10 (18)	<0.001	6.5 (2.7 to 15.9)
Anti-CCP+ and IgM RF+	23 (47)	7 (13)	0.002	4.8 (1.8 to 12.8)
Anti-CCP+ and/or IgM RF+	39 (80)	25 (45)	<0.001	4.7 (2.0 to 11.2)
Anti-CCP (units), mean (SD)	217.2 (248)	72.7 (141)	<0.001	–
IgM RF (index), mean (SD)	3.7 (3.1)	2.2 (2.1)	0.002	–
IgA RF (index), mean (SD)	3.2 (2.7)	2.0 (2.5)	<0.001	–
IgG RF (index), mean (SD)	3.5 (3.0)	1.9 (2.5)	<0.001	–

ตารางที่ 12. แสดงผลการตรวจ anti-CCP, IgM RF, IgA RF, IgG RF, APF และ AKA เมื่อแรกเข้าการศึกษา ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการเปลี่ยนแปลงทางภาพถ่ายรังสีเร็ว (fast progressors; Larsen score progression > 10) และในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการเปลี่ยนแปลงทางภาพถ่ายรังสีช้า (slow progressors; Larsen score progression < 10) หลังการติดตาม 2 ปี (เลขในวงเล็บแสดงค่าเป็นร้อยละ)³²

	Fast progressors (n=36)	Slow progressors (n=68)	Significance	OR (95% CI)
Anti-CCP+	24 (67)	20 (29)	<0.001	4.8 (2.0 to 11.4)
IgM RF+	23 (64)	27 (40)	0.024	2.7 (1.2 to 6.2)
IgA RF+	19 (53)	20 (29)	0.032	2.7 (1.2 to 6.2)
IgG RF+	19 (53)	19 (28)	0.018	2.9 (1.2 to 6.7)
APF+	18 (5)	20 (29)	0.054	2.4 (1.0 to 5.5)
AKA+	23 (64)	16 (24)	<0.001	5.2 (2.2 to 12.5)
Anti-CCP+ and IgM RF+	18 (50)	12 (18)	0.001	4.7 (1.9 to 11.5)
Anti-CCP+ and/or IgM RF+	29 (81)	35 (51)	0.006	3.9 (1.5 to 10.1)
Anti-CCP (units), mean (SD)	240.0 (258)	88.3 (159)	<0.001	–
IgM RF (index), mean (SD)	3.3 (2.6)	2.6 (2.7)	0.035	–
IgA RF (index), mean (SD)	2.8 (2.4)	2.4 (2.8)	0.032	–
IgG RF (index), mean (SD)	3.2 (2.9)	2.4 (2.8)	0.034	–

โดยสรุป anti-CCP จัดเป็นแอนติบอดีที่มีความไวและความจำเพาะสูงช่วยในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงในการทำลายโครงสร้างของข้อ ดังนั้นน่าจะมียาบำบัดสำคัญในการนำมาใช้ทางคลินิก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบ ซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด และในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แต่มีผล RF เป็นลบ

เอกสารอ้างอิง

1. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta path microiol scand* 1940; 17:172-88
2. Rose HM, Ragan C, Pearce E, Lipman MO. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exper Biol Med* 1948; 68:1-6
3. Lichtenstein MJ, Pincus T. Rheumatoid arthritis identified in population based cross sectional studies: low prevalence of rheumatoid factor. *J Rheumatol* 18: 989-993
4. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991; 91:528-534
5. Shmerling RH, Delbanco TL. How useful is the rheumatoid factor? An analysis of sensitivity, specificity, and predictive value. *Arch Intern Med* 1992; 152:2417-2420
6. Kaarela K, Kauppi MJ, Lehtinen KE. The value of the ACR 1987 criteria in very early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*.1995; 24(5):279-81
7. Nienhuis RLF, Mandema EA. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. The antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964; 23:302-5
8. Hoet RM, Van Venrooij WJ. The antiperinuclear factor and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. In *Rheumatoid arthritis*. Smolen J, Kalden J, Maini RN, editors. Springer- Verlag, Berlin 1992.299-318
9. Young BJJ, Mallya RK, Leslie RDJ, Clack CJM, Hamblin TJ. Anti keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979; 2: 97-9
10. Sebbag M, Simon M, Vincent C, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis- specific auto antibodies. *J Clin Invest* 1995; 95:2672-9
11. Paimela L, Gripenberg M, Kurki P, Leirisalo- Repo M. Anti keratin antibodies: diagnostic and prognostic markers for early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:743-6
12. Kurki P, Aho K, Palosuo T, Heliovaara M. Immunopathology of rheumatoid arthritis: antikeratin antibodies precede the clinical disease. *Arthritis Rheum* 1992; 35:914-7
13. McKinley-Grant LJ, Idler WW, Bernstein IA, et al.Characterization of a cDNA clone encoding human filaggrin and localization of the gene to chromosome region 1q21. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:4848-52
14. Gan SQ, McBride OW, Idler WW, Nedialka M, Steinert PM. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene. *Biochemistry* 1990; 29:9432-40
15. Vincent C, Simon M, Sebbag M, et al. Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filaggrin: a new diagnostic test for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25:838-46
16. Slack SL, Mannik M, Dale BA. Diagnostic value of antibodies to filaggrin in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25:847-51
17. Palosuo T, Lukka M, Alenius H, et al. Purification of filaggrin from human epidermis and measurement of antifilaggrin autoantibodies in sera from patients with rheumatoid arthritis by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115:294-302
18. Paimela L, Palosuo T, Aho K, et al. Association of autoantibodies to filaggrin with an active disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Disease* 2001; 60:32-5
19. Girbal-Neuhauser E, Durieux J-J, Arnaud M, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol* 1999; 162:585-94
20. Schellkens GA, de Jong BAW, van den Hoogen FHJ, van de Putte LBA: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101:273-81
21. Hill JA, Southwood S, Sette A, et al. The conversion of arginine to citrulline allow for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1 0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003; 171:538-41
22. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146:797-808
23. Cantaert T, De Rycke L, Bongartz T, et al. Citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: crucial...but not sufficient. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:3381-9
24. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin antibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol*. 2001; 166: 4177-84

25. van Jaarsveld CHM, ter Borg EJ, Jacobs JWG, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1999; 17:689-97
26. Kroot E-JJA, de Jong BAW, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43:1831-5
27. Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Ann Rheum Dis 2003; 62:120-6
28. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46:357-65
29. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, et al. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63:1079-84
30. van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. Neth J Med 2002; 60:382-3
31. De Ryche L, Peene I, Hoffman IEA, et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. Ann Rheum Dis 2004; 63:1587-93
32. Vencovsky J, Machacek S, Kafkova J, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of erosive disease in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62:427-30
33. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). Ann Rheum Dis 2004; 63:1090-5

หนังสือดี น่าสนใจ

1. แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคข้อ โดย นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
2. โรคกระดูกพรุนในโรคข้อ โดย นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
3. โรคข้อเสื่อม โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
4. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
5. โรคข้อและข้อกระดูกสันหลังอักเสบ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
6. 422 MCQ'S AND INTENSIVE TUTORIAL IN CLINICAL RHEUMATOLOGY
โดย นายแพทย์อานนท์ พงศ์ธรรกุลพานิช
7. การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม ฉบับปรับปรุง โดย นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค และคณะ
8. โรคข้อจากผลึกเกลือ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
9. การอ่านภาพรังสีเพื่อการวินิจฉัยโรครูมาติก โดย แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนนดี และคณะ
10. โรคข้อ กระดูก และกล้ามเนื้ออักเสบติดเชื้อ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู

ติดต่อสั่งซื้อได้ที่ สำนักงานสมาคมฯ

กลุ่มอาการไซเกร็น (Sjögren's Syndrome)

ปริฉัตร เอื้ออารีวงศ์*

ไพจิตร อัครนบดี**

พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิณ***

สุมาภา ชัยอำนาจ****

Sjögren's syndrome (SS) เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ต่อมมีท่อ (exocrine glands) เป็นหลัก และพบมากเป็นอันดับสองของโรครูมาติก ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการปากแห้งและ/หรือตาแห้ง นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการหรืออาการแสดงที่เกิดจากพยาธิสภาพของอวัยวะอื่นนอกจากต่อมน้ำตาหรือต่อมน้ำลาย

ชื่อพ้องอื่นๆ ได้แก่ autoimmune exocrinopathy, autoimmune epithelitis, Mikulicz's syndrome

การแบ่งชนิดของกลุ่มอาการไซเกร็น

SS แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ กลุ่มอาการไซเกร็นปฐมภูมิ (primary Sjögren's Syndrome, pSS) คือ กลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของต่อมมีท่อโดยตรง และ กลุ่มอาการไซเกร็นทุติยภูมิ (secondary Sjögren's Syndrome, sSS) คือกลุ่มอาการไซเกร็นที่เกิดร่วมกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นๆ

ประวัติความเป็นมา¹

ค.ศ. 1882-1924 มีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการปากแห้ง ตาแห้ง และข้ออักเสบเรื้อรัง

ค.ศ. 1892 Mikulicz รายงานผู้ป่วยชายที่มีต่อมน้ำลายที่หน้ากกหู (parotid gland) และต่อมน้ำตาโตทั้ง 2 ข้างที่เกิดจากมีเซลล์ชนิดกลม (round cell) แทรกอยู่ จึงเป็นที่มาของชื่อกลุ่มอาการ Mikulicz (Mikulicz's syndrome)

*พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

**พ.บ. พันเอกหญิง หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

***พ.บ. ร้อยตรี หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

****พ.บ. พันตรีหญิง หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ค.ศ. 1925 Gougerot รายงานผู้ป่วย 3 รายที่มีต่อมน้ำลายและต่อมเยื่อเมือก (mucus glands) ฝ่อและไม่ทำงาน

ค.ศ. 1927 Mulock Houwer รายงานความสัมพันธ์ของกระจกตาอักเสบ (keratitis) และข้ออักเสบเรื้อรัง

ค.ศ. 1933 Henrik Sjögren ชาวสวีเดน รายงานผู้ป่วยอาการตาแห้ง 19 ราย โดย 13 รายเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และเป็นผู้ริเริ่มใช้คำว่า keratoconjunctivitis sicca (KCS)

ค.ศ. 1953 Morgan และ Castelman กล่าวถึงความเหมือนกันทางพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อของ SS และ Mikulicz's syndrome และนำเอาคำว่า Sjögren's syndrome มาใช้

ค.ศ. 1956 Bloch และคณะ กล่าวว่า SS เป็นความผิดปกติอย่างน้อย 2 ใน 3 ของอาการดังนี้คือ กระจกตาตำและเยื่อบุตาขาวอักเสบจากความแห้ง (KCS) ปากแห้ง และข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือโรคในกลุ่มเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นๆ

ค.ศ. 1964 พบความสัมพันธ์ระหว่าง SS กับมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ค.ศ. 1965 มีการแบ่ง SS เป็น primary SS และ secondary SS ตามสาเหตุหรือโรคต่างๆ ที่พบร่วม

ค.ศ. 1968 มีการแบ่งระดับทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อ (histological grading) ของต่อมน้ำลายที่ริมฝีปาก

ค.ศ. 1969 พบความสัมพันธ์ระหว่าง SS กับ anti SS-A/Ro และการสังเคราะห์สามารถทำได้ในช่วง ค.ศ. 1990s

ค.ศ. 1980s มีการรายงานอาการนอกต่อมในผู้ป่วย SS

ค.ศ. 1990s ทดลองรักษาด้วยยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying drugs)

ค.ศ. 1993 มีการเสนอเกณฑ์การวินิจฉัยโรคโดยใช้ European criteria

ค.ศ. 2002 มีการปรับปรุงเกณฑ์การวินิจฉัยโรคโดยใช้ American-European consensus criteria

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

ผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกรินพบได้ทั่วโลก โดยพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายประมาณ 9-10 เท่า ช่วงอายุที่พบบ่อยได้แก่ ช่วง 40-50 ปี

อุบัติการณ์และความชุกของโรคนี้ต่างกันไปในแต่ละรายงาน เนื่องจากกลุ่มประชากรที่ศึกษาต่างกันและใช้เกณฑ์การวินิจฉัยไม่เหมือนกัน จากการสำรวจในประชากรทั่วไปในแถบยุโรป ประชากรอายุระหว่าง 52-72 ปีจะพบอาการปากแห้งและ/หรือตาแห้งได้ถึงร้อยละ 35 และเป็น primary SS ประมาณร้อยละ 0.6-4^{2,3} การศึกษาในประเทศเม็กซิโกในกลุ่มผู้ป่วยนอกของสถานพยาบาลตติยภูมิ (tertiary care) จะพบความชุกเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 12.3 และในคลินิกภูมิคุ้มกันจะพบได้ถึงร้อยละ 19.3⁴ ส่วนในแถบเอเชียที่มีการศึกษาในประเทศจีนพบความชุกของ primary SS ร้อยละ 0.77 ตาม Copenhagen criteria และร้อยละ 0.33 ตาม San Diego criteria⁵ ส่วนในประเทศไทยนั้นยังไม่มีผู้เก็บรวบรวมข้อมูล

สาเหตุและพยาธิกำเนิด (Etiopathogenesis)

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุและพยาธิกำเนิดของกลุ่มอาการไซเกรินแน่ชัด คาดว่ามีปัจจัยที่เกี่ยวข้องหลายอย่าง คือ พันธุกรรม ออโตแอนติบอดี ฮอร์โมน ความเสื่อม และปัจจัยภายนอก เช่น การติดเชื้อ

พันธุกรรม

ในผู้ป่วยกลุ่มเชื้อชาติผิวขาวพบว่า pSS มีความสัมพันธ์กับยีน major histocomplex (MHC) class II อย่างมาก โดยเฉพาะ HLA-DR และ -DQ alleles ทั้งนี้จากการศึกษาพบว่า HLA-DRB1*0301/ DQA1*0501/ DQB1*0201 มีความสัมพันธ์กับการสร้าง SS-A/Ro และ SS-B/La มากที่สุด นอกจากนี้การศึกษาในระยะต่อมาพบว่ามีความผิดปกติของการกระจายของ IL-10 promoters polymorphism ในผู้ป่วย pSS เมื่อเทียบกับคนปกติ⁶

ฮอร์โมน

เนื่องจากโรคนี้มักเป็นในผู้หญิงอายุประมาณ 40-50 ปี ทำให้มีสมมติฐานว่าฮอร์โมนน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ซึ่งมีหลักฐานการศึกษาพบว่าผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคนี้มีภาวะขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน³

การติดเชื้อ

คาดว่าปัจจัยภายนอกหลายอย่างเป็นสาเหตุทำให้เกิด SS การติดเชื้อไวรัสเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีหลายการศึกษากล่าวถึง โดยการติดเชื้อทั้งในตัวเอง หรือการติดเชื้อที่เคยเป็นมาก่อนหน้ากระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน เชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) มักจะทำให้เกิดการติดเชื้อในต่อมน้ำลาย จึงคาดว่าจะเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของ T cells โดยสามารถแยก EBV antigen โดยวิธี polymerase chain reaction หรือวิธี in situ hybridization จากต่อมน้ำลายและต่อมน้ำตาของผู้ป่วย SS นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบเชื้ออื่นๆ ได้แก่ เชื้อ Human T lymphotropic virus type I (HTLV-1), เชื้อไวรัสตับอักเสบนิดซี, เชื้อราแคนดิดา อัมบิแคนและเชื้อ Mutans streptococci ในผู้ป่วย SS อย่างไรก็ตามยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าเชื้อเหล่านี้เป็นสาเหตุหรือตัวกระตุ้นให้เกิดโรคหรือเป็นเพียงสิ่งที่พบร่วมกันเท่านั้น⁷

ออโตแอนติบอดี

Anti Ro/SS-A และ anti La/SS-B เป็นออโตแอนติบอดีที่ไม่จำเพาะต่ออวัยวะใด (non-organ specific antibodies) ที่มีความสำคัญทางคลินิกและเป็นออโตแอนติบอดีที่พบบ่อยที่สุดใน pSS เนื่องจากมีการตรวจพบ La แอนติเจนบนเซลล์เยื่อบุตาและต่อมน้ำลายที่ริมฝีปากของผู้ป่วย⁸ และยังพบแอนติเจนของ Ro52, Ro60 และ La บนเซลล์เยื่อบุตาที่เกิด apoptosis⁹ อีกทั้งยังพบ anti Ro และ anti La ปริมาณมากในน้ำลายและพบเซลล์ที่สร้าง anti Ro และ anti La ในชั้นเนื้อต่อมน้ำลายของผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกรินด้วย¹⁰ ข้อมูลเหล่านี้เป็นสิ่งสนับสนุนว่า anti Ro และ anti La มีบทบาทต่อการเกิดอาการต่างๆ ในผู้ป่วย SS

Anti Ro แบ่งเป็น anti Ro-52 และ anti Ro-60 ตามขนาดของ Ro แอนติเจนซึ่งเป็นโปรตีนที่มีขนาดโมเลกุล 52 kD และ 60 kD ตามลำดับ โดยจะตรวจพบ anti Ro ประมาณร้อยละ 60-75 ใน

ผู้ป่วย pSS ถ้าตรวจพบ anti Ro-52 โดยไม่พบ anti Ro-60 จะสัมพันธ์กับ SS ในขณะที่ถ้าพบ anti Ro-60 เพียงตัวเดียว มักจะสัมพันธ์กับโรคลูปัส¹¹ ส่วน anti La นั้นพบประมาณร้อยละ 40-50 ในผู้ป่วย pSS และร้อยละ 10 โรคลูปัส

Anti Ro และ anti La มีความสัมพันธ์กับการเกิด palpable purpura, เม็ดเลือดขาวต่ำ, ลิมโฟซัยต์ต่ำ, แกรมมาโกลบูลินในเลือดสูง และความรุนแรงของอาการปากแห้งตาแห้ง^{12,13} รวมทั้งมีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดกลุ่มอาการ neonatal lupus และ congenital heart block (CHB) โดย anti Ro-52 และ anti La จะมีความสัมพันธ์กับการเกิด CHB มากกว่า anti Ro-60 (จะกล่าวถึงในเรื่องกลุ่มอาการโซเกรินกับการตั้งครรภ์)

พยาธิวิทยาของต่อมมีท่อในผู้ป่วย SS

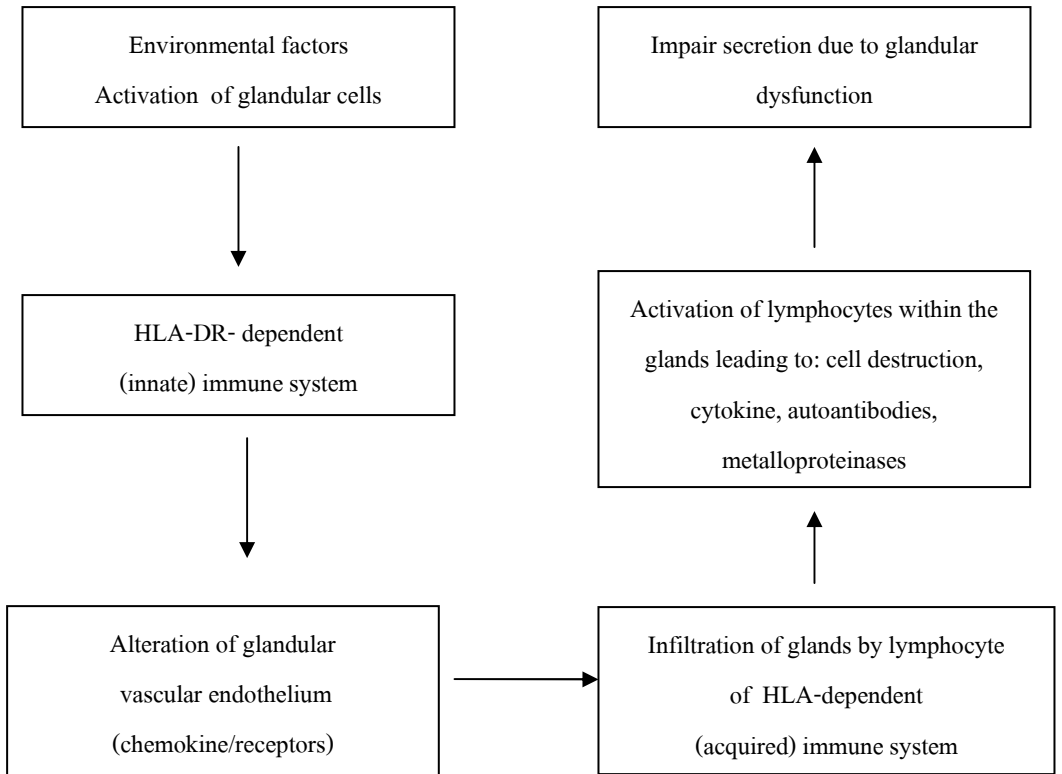
เมื่อนำชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำตาหรือต่อมน้ำลายของผู้ป่วยมาตรวจ จะพบว่าเซลล์ที่แทรกอยู่ในเนื้อเยื่อนั้น เป็น T lymphocytes และส่วนใหญ่เป็น CD4+, CD45RO+ และแสดง α/β T cell receptor ส่วน antigen presenting cells นั้นมีปริมาณน้อย มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 2 ของเซลล์ในต่อมมีท่อของผู้ป่วยโซเกรินเป็น dendritic cells นอกจากนี้ยังพบ co-stimulatory molecules B7.1 and B7.2 ใน ductal และ acinar epithelial cells อีกด้วย

เนื่องจากตรวจพบภาวะ hyperglobulinemia, cryoglobulinemia และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง non-Hodgkin lymphoma ในผู้ป่วย SS จึงคาดว่า B cells มีบทบาทในกลุ่มอาการนี้ด้วย โดยพบ B cells ประมาณร้อยละ 20 ของจำนวนเซลล์ที่แทรกอยู่ในต่อม และ B cells นั้นถูกกระตุ้น, มี somatic hypermutation และมี oncogene (เช่น bcl 2) persistence หลักฐานที่แสดงว่า B cells มี antigen-driven clonal proliferation ก็คือการตรวจพบ IgG เด่นจาก B cells ที่แทรกอยู่ในเนื้อเยื่อ ในขณะที่ต่อมน้ำลายปกตินั้นจะพบเป็น IgA เด่น¹⁴

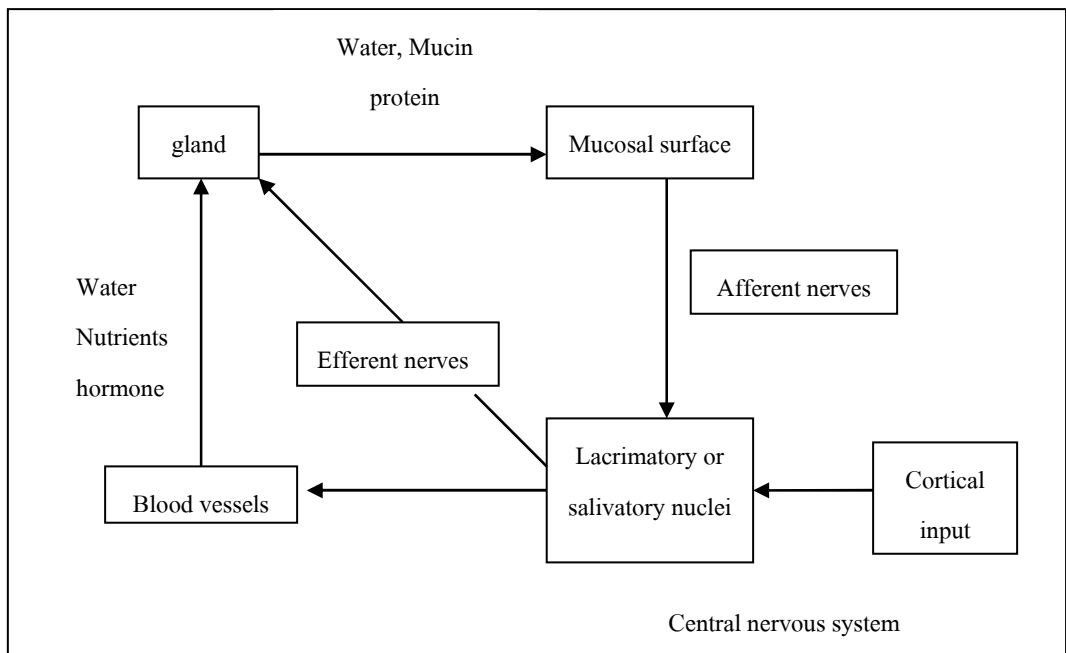
มีความพยายามที่จะอธิบายถึงพยาธิกำเนิดของกลุ่มอาการโซเกรินไว้ว่า ปัจจัยต่างๆ กระตุ้นให้ dendritic cells หรือ glandular cells กระตุ้นการทำงานของ innate immune system เกิดการหลั่งของ chemokine และการเปลี่ยนแปลงของ vascular adhesion molecules ทำให้ชักนำให้ลิมโฟซัยต์เคลื่อนที่เข้ามาอยู่ในต่อมหรือในเนื้อเยื่อ เมื่อลิมโฟซัยต์เข้ามาอยู่ในต่อมแล้วจะเกิดปฏิกริยากับ dendritic cells และ epithelial cells จากนั้น HLA-DR restricted antigen presenting cells จะกระตุ้นให้ acquired immune system ทำงาน ลิมโฟซัยต์จะหลั่งไซโตคายน์และออโตแอนติบอดีทำให้เกิดการอักเสบซ้ำ นำไปสู่การทำลายต่อมมีท่อ ส่งผลให้การหลั่งสารคัดหลั่งน้อยลง ดังแสดงในรูปที่ 1

กลไกการหลั่งของสารคัดหลั่ง

การหลั่งสารคัดหลั่งในคนปกติ (รูปที่ 2) เกิดเมื่อผิวเยื่อบุส่งสัญญาณประสาทผ่านเส้นประสาทที่ไม่มีไมอีลิน (unmyelinated nerve) ไปยัง lacrimatory และ salivary nuclei ที่สมองส่วน midbrain จากนั้นระบบประสาทส่วนกลางส่งสัญญาณผ่าน adrenergic pathways ไปยังเส้นเลือดซึ่งมีน้ำและสารอาหาร เช่น กลูโคส อินซูลิน ซึ่งเป็นสารประกอบของน้ำตาหรือน้ำลาย และระบบประสาทส่วนกลางยังส่ง cholinergic signals ไปกระตุ้นต่อมให้หลั่งน้ำตาหรือน้ำลายซึ่งมีส่วน



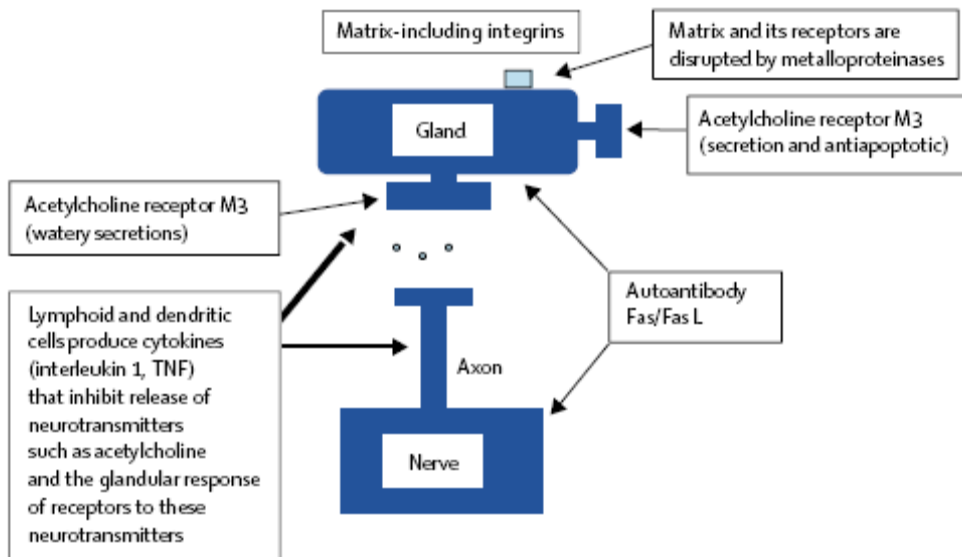
รูปที่ 1. แสดงพยาธิกำเนิดของกลุ่มอาการไซเกร็น¹⁵



รูปที่ 2. แสดงวงจรการกระตุ้นการหลั่งน้ำตาหรือน้ำลายในคนปกติ

ผสมของน้ำ เมือก โปรตีน ไขมัน ให้ไหลไปยังเยื่อบุปากหรือเปลือกตา โดยวงจรนี้มี diurnal variation เหมือนระบบประสาทอัตโนมัติอื่นๆ

ในผู้ป่วย SS กลไกการทำลายต่อมมีที่่เกิดจาก มีการหลั่ง chemokines และการแสดงของ adhesion molecules ชักนำให้ T และ B cells เข้ามาแทรกอยู่ในต่อมและหลั่งซัยโตคายน์ออกมายับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทได้แก่ acetylcholine นอกจากนี้ยังหลั่ง anti-muscarinic3 (M3)receptors และ metalloproteinasesไปยับยั้งการทำงานของตัวรับบนผิวเซลล์ของต่อม ทำให้วงจรการหลั่งน้ำตาและน้ำลายผิดปกติไป ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3. แสดงกลไกการรบกวนการหลั่งสารคัดหลั่งจากต่อมมีที่่ในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเคเร็น

ลักษณะทางคลินิก

1. กลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของต่อมมีที่่ (exocrinopathy)

1.1 ตา (ocular involvement)

อาการที่เด่นชัดคือตาแห้ง ผู้ป่วยจะมีอาการเคืองตา ไม่สบายตาหรือเหมือนมีเม็ดทรายในตา (griddiness) อาการจะค่อยเป็นค่อยไป มีรายงานพบอาการตาแห้งในผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 93 อย่างไรก็ตามควรจะหาสาเหตุอื่นของอาการตาแห้ง เช่น การได้รับยาบางชนิดหรือต่อน้ำตาก็มีการอุดตัน ซึ่งอาจต้องปรึกษาจักษุแพทย์เพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยสาเหตุที่ชัดเจน

1.2 หูคอจมูก (oropharyngeal involvement)

อาการปากแห้งทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องการรับประทานอาหารโดยเฉพาะอาหารจำพวกแป้ง เช่น ขนมปังกรอบ ผู้ป่วยจะรู้สึกไม่ค่อยมีน้ำลาย ฝืดคอหรือมีอาหารติดบริเวณกระพุ้งแก้มหรือเพดานปาก ในบางรายจะรู้สึกคอแห้งต้องดื่มน้ำบ่อย, การรับรู้รสอาหารเปลี่ยนไป, แสบปาก, ติดเชื้อในช่องปากบ่อยและฟันผุง่าย ในรายที่เป็นมากจะมีปัญหาเรื่องการพูด, การออกเสียงได้

การตรวจในช่องปากจะพบเยื่อช่องปากแห้ง ไม่มีน้ำลายที่ floor of mouth มุมปากเป็นแผล (angular cheilitis) มีเหงือกผิปกติหรือฟันผุ ลิ้นอาจแดง ปุ่มรับรสที่ลิ้นฝ่อ (dorsal papillary atrophy) ลิ้นแตกเป็นร่อง (fissuring of the tongue -'crocodile skin') หรือมีฝ้าขาวจากเชื้อรา แคนดิดา การตรวจพบต่อมน้ำลายหน้ากกหูโตข้างเดียวหรือ 2 ข้างจะช่วยให้คิดถึงกลุ่มอาการนี้มากขึ้น

2. กลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกตินอกเหนือจากต่อมมีท่อ (extraglandular manifestations)

อาจเป็นจากภาวะทางภูมิคุ้มกัน หรืออื่นๆ โดยอาการในกลุ่มนี้มีหลายระบบดังนี้

2.1 อาการทั่วไป (systemic manifestations)

ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 70 จะมีอาการอ่อนเพลีย (fatigue) แต่มักไม่ใช่อาการนำ (presenting symptom) สันนิษฐานว่าอาการนี้เกิดจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อภาวะการอักเสบซึ่งทำให้มีการหลั่งไซโตไคน์ต่างๆทำให้เกิดอาการอ่อนเพลียขึ้น¹⁶ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วยก็จะเกิดอาการอ่อนเพลียได้¹⁷ ดังนั้นผู้ป่วยที่มาด้วยอาการอ่อนเพลียอาจได้รับการวินิจฉัยผิดเป็นกลุ่มอาการอ่อนเพลียเรื้อรัง (chronic fatigue syndrome) หรือ fibromyalgia การตรวจพบเม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) หรือค่า erythrocyte sedimentation rate (ESR) สูง ซึ่งบ่งบอกว่าการอักเสบในร่างกาย จะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้¹ ผู้ป่วยส่วนน้อยจะมีไข้ได้ซึ่งพบได้เพียงร้อยละ 6

ปรากฏการณ์เรย์โนด์ (Raynaud's phenomenon) ในผู้ป่วย SS พบได้ร้อยละ 16-80¹⁸⁻²¹ โดยผู้ป่วยที่มีปรากฏการณ์เรย์โนด์จะพบอาการทางข้อ, เส้นเลือดผิวหนังอักเสบ, ตรวจพบ antinuclear autoantibody (ANA) และ anti Ro/La ในเลือด ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีปรากฏการณ์เรย์โนด์อย่างมีนัยสำคัญ แต่ปรากฏการณ์นี้มักไม่รุนแรงจนเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ปลายนิ้วขาดเลือด หรือมีแผลเป็น¹⁹

นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจจะมีการนอนหลับผิดปกติโดยมีทั้งนอนหลับยาก หรือตื่นกลางดึก สาเหตุจากกล้ามเนื้อตึง (muscle tension) และ restless leg^{22,23}

2.2 อาการทางข้อ

อาการปวดข้อ (arthralgia) พบได้บ่อย ส่วนข้ออักเสบ (arthritis) พบได้ประมาณร้อยละ 20 โดยมักเป็นการอักเสบของข้อเล็กหลายข้อพร้อมกันเป็นๆ หายๆ (relapsing and remitting) ไม่ค่อยพบอาการตึงข้อ (stiffness of joints) และไม่พบการกัดกร่อน (erosion) ของข้อ แต่อาจพบช่องข้อแคบลงเล็กน้อย²⁴ ในผู้ป่วยที่มีอาการทางข้อเป็นเวลานานอาจพบการผิดรูปของข้อ ซึ่งคือรูปร่างได้ (jaccoud arthropathy) อาการข้ออักเสบไม่สัมพันธ์กับอาการแสดงของระบบอื่นหรือออโตแอนติบอดีที่ตรวจพบ²⁵ ลักษณะอาการปวดข้อดังกล่าวต้องวินิจฉัยแยกโรคกับข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือโรคเกาต์ เนื่องจากอาการทางข้อในผู้ป่วยโรคนี้ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาต้านมาลาเรียแต่ไม่ตอบสนองต่อยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครูมาตอยด์ (disease-modifying anti-rheumatic drugs)¹⁶

2.3 กล้ามเนื้อ

อาการปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) นั้นพบได้บ่อยในผู้ป่วย SS โดยส่วนใหญ่เข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัย fibromyalgia^{23,26} โรค polymyalgia rheumatica (PMR) พบได้ประมาณร้อยละ 3 ซึ่งมากกว่ากลุ่มประชากรทั่วไปที่พบเพียงร้อยละ 0.75 โดยผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค PMR หลังจากที่ทราบว่าเป็น SS มาแล้วโดยเฉลี่ย 8.7 ปี อาการมักจะเกิดแบบรวดเร็ว (abrupt), การตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วย SS-related PMR จะพบระดับแกมมาโกลบูลินในเลือดต่ำ (hypogammaglobulinemia) และส่วนใหญ่มีค่า anti-nuclear antibody (ANA) เป็นบวก²⁷ และมักจะไม่ต้องตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์¹⁶

โรคล้ามเนื้ออักเสบใน SS พบได้น้อย และมักไม่มีอาการอ่อนแรง การศึกษาของ Lindvall และคณะ พบว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อ (muscle biopsy) ไม่มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก โดยการตัดชิ้นเนื้อ 36 ตัวอย่าง พบลักษณะที่เข้าได้กับโรค polymyositis ถึง 26 ตัวอย่าง (ร้อยละ 72) แต่ผู้ป่วยมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงเพียง 5 ราย (ร้อยละ 14) และพบ inclusion body ในกล้ามเนื้อ 8 ราย (ร้อยละ 22) โดยผู้ป่วยไม่มีอาการเลย²⁶

นอกจากโรคของกล้ามเนื้อที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันแล้ว จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่เกิดจากการใช้ยา, ความผิดปกติของระบบประสาท และกลุ่มอาการที่เกิดจากมะเร็ง (paraneoplastic syndrome) ด้วย¹⁵

2.4 ผิวหนัง

กลุ่มอาการทางผิวหนังแบ่งเป็นกลุ่มที่มีเส้นเลือดอักเสบและไม่มีเส้นเลือดอักเสบตามตารางที่ 1 โดยพบกลุ่มที่ไม่มีเส้นเลือดอักเสบบ่อยกว่า ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยจะมีผิวแห้ง ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการคันโดยไม่ทราบสาเหตุ, รู้สึกเหมือนเข็มแทง (pin prick – like feeling) หรือรู้สึกผิวแห้ง ตรวจร่างกายจะพบผิวเป็นขุย หยิบ และขาดความยืดหยุ่น²⁸ สาเหตุของผิวหนังแห้งยังไม่ทราบแน่ อาจเป็นผลจากลิโพซัยต์ที่แทรกอยู่ในต่อมไขมัน หรือจากต่อมเหงื่อทำงานผิดปกติ²⁹ Katayama และคณะศึกษาในผู้ป่วย SS อายุน้อยกว่า 50 ปีที่มีผิวแห้งเทียบกับคนปกติ ปรากฏว่ามีการลดลงของปริมาณ (volume) และการไหล (flow) ของเหงื่ออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ถ้าผิวหนังแห้งจากสาเหตุอื่นนั้นการไหลของเหงื่อจะปกติ³⁰ นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีผิวแพ้ง่าย มีรายงานว่าพบร้อยละ 18 ที่แพ้ยากลุ่มเพนนิซิลิน และร้อยละ 15 แพ้ยากลุ่มซัลฟาหรืออาจเป็นผื่นแพ้สัมผัส³¹ โดยผู้ป่วยที่แพ้ยากลุ่มซัลฟามีอุบัติการณ์ของ aseptic meningitis มากกว่าผู้ป่วยที่แพ้ยากลุ่มซัลฟาทั่วไปด้วย

ผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดอักเสบอาจมาด้วยผื่นจ้ำเลือด (purpura) ทั้งแบบนูนหรือไม่นูน ผื่นลมพิษ, จุดเลือดออก (petechiae) หรือรอยฟกช้ำ (ecchymoses)²⁸ และจะสัมพันธ์กับการเกิดอาการนอกต่อมอื่นๆ ได้แก่ ข้ออักเสบ, ไต, ระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathy) และปรากฏการณ์เรย์โนด์ นอกจากนี้ยังตรวจพบสารรูมาตอยด์ (rheumatoid factor, RF), ANA, anti Ro มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีเส้นเลือดผิวหนังอักเสบ ข้อสำคัญคือ อัตราเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและอัตราการตายจะมากขึ้นในกลุ่มนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนที่มีความผิดปกติ cryoglobulinemia³² อีกทั้งยังพบว่าผู้ป่วย pSS ที่เป็น non-hodgkin's lymphoma (NHL) จะมีเส้นเลือดอักเสบที่ผิวหนังมากกว่าผู้ป่วย pSS ทั่วไปอีกด้วย²⁸

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของเส้นเลือดผิวหนังอักเสบ พบได้ 2 แบบ คือ แบบที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลส์เด่น (neutrophilic inflammatory vascular disease [NIVD]) หรือแบบที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนนิวเคลียร์เด่น (mononuclear inflammatory vascular disease [MIVD]) โดยลักษณะที่ตรวจพบนี้ไม่มีความจำเพาะต่อโรค สามารถพบได้ในเส้นเลือดอักเสบจากสาเหตุอื่น เช่น มะเร็ง หรือการติดเชื้อ และพบว่า NIVD นั้นมีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ ANA, anti-Ro และ/หรือ anti-La, hypergammaglobulinemia, RF และ hypocomplementemia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ใน MIVD แต่ยังไม่สามารถหาคำอธิบายได้ว่าทำไมถึงเป็นเช่นนี้³³

ตารางที่ 1. อาการทางผิวหนังที่พบในผู้ป่วยกลุ่มอาการโซเกร็นปรัมภูมิ³⁴

-
- 1) เส้นเลือดผิวหนังอักเสบ (cutaneous vasculitis)
 - การอักเสบของเส้นเลือดขนาดเล็ก (small vessel vasculitis)
 - i. Cryoglobulinemic vasculitis
 - ii. Urticarial vasculitis
 - iii. Other leucocytoclastic vasculitis
 - การอักเสบของเส้นเลือดขนาดกลาง (medium vessel vasculitis)
 - 2) อาการอื่นๆ
 - Dry skin
 - Ro associated, polycyclic, photosensitive cutaneous lesions
 - Erythema nodosum
 - Livedo reticularis
 - Thrombocytopenic purpura
 - Lichen planus
 - Vitiligo
 - Nodular vasculitis
 - Cutaneous amyloidosis
 - Annular granuloma
 - Granulomatous panniculitis
-

2.5 ระบบหายใจ

ความผิดปกติที่พบบ่อยได้แก่ อาการแห้งภายในท่อลมและหลอดลม (tracheo-bronchitis sicca) และหลอดลมอักเสบ (bronchitis) ซึ่งพบได้สูงถึงร้อยละ 50 ผู้ป่วยจะมีอาการไอแห้งๆ เนื่องจากหลอดลมแห้ง, mucociliary clearance ลดลง^{35,36} และหลอดลมตอบสนองต่อสิ่ง

กระตุ้นไวกว่าปกติ (bronchial hyperresponsiveness) เมื่อตรวจด้วยวิธี methacholine challenge test³⁷ การตรวจ morphometric analysis จากทางเดินหายใจของศพผู้ป่วยพบว่าขนาดของ bronchial gland และ goblet cells ใหญ่ขึ้นซึ่งต่างจากโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังทั่วไป³⁸

ความผิดปกติของทางเดินหายใจส่วนล่าง พบเป็น interstitial pattern ผู้ป่วยจะมีอาการไอแห้งๆ หรือหอบเหนื่อยเล็กน้อย ผู้ป่วยบางส่วนจะไม่มีอาการ แต่พบความผิดปกติจากภาพรังสีหรือการทดสอบการทำงานของปอด (pulmonary function test)

ตำแหน่งที่มักพบการเปลี่ยนแปลงคือที่กลีบปอดล่าง (lower lobes) และพบทั้ง 2 ข้าง สิ่งที่เห็นจากภาพรังสีทรวงอกส่วนใหญ่เป็น mild interstitial lung disease, อาจมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดได้เล็กน้อย ถ้าทำ high-resolution computed tomography (HRCT) ซึ่งมีความไวสูงถึงร้อยละ 79 จะสามารถแสดงความผิดปกติในปอดในผู้ป่วยที่ไม่พบความผิดปกติจากภาพรังสีทรวงอกได้ แต่ขาดความจำเพาะ ลักษณะที่พบบ่อยได้แก่ ก้อนในเนื้อปอด (parenchymal nodule and mass), หลอดลมโป่งพอง (bronchiectasis), ถุงน้ำผนังบางในเนื้อปอด (thin-walled parenchymal cyst), ผนังหลอดลมหนาตัว (bronchial wall thickening), ผนังกั้นกลีบปอดหนาตัว (interlobular-septal thickening), ground-glass attenuation, ถุงลมโป่งพอง (emphysema) ลักษณะที่พบได้บ้าง ได้แก่ ความผิดปกติคล้ายรังผึ้ง (honey combing), โครงสร้างผิดปกติ (architectural distortion), airspace consolidation, mosaic perfusion, มีลมค้างอยู่ในถุงลม (air trapping), เยื่อหุ้มปอดผิดปกติ (pleural abnormalities), ต่อมท่อน้ำเหลืองที่ขั้วปอด และ mediastinum โต (hilar and mediastinal lymphadenopathy) และเส้นเลือดแดงปอดใหญ่ขึ้น (pulmonary artery enlargement)³⁹⁻⁴¹ การตรวจพบถุงน้ำ (cyst) ในปอดอาจจะช่วยในการแยกโรคได้เนื่องจากจะพบถุงน้ำได้ร้อยละ 82 ของผู้ป่วย LIP แต่พบเพียงร้อยละ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมท่อน้ำเหลืองเท่านั้น⁴²

การทดสอบสมรรถภาพของปอด (pulmonary function test) พบ expiratory flow values ใน pSS ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งค่า forced expiratory volume in one second (FEV1), maximal expiratory flow at the 50% of the vital capacity (MEF50) และ maximal expiratory flow at the 25% of the vital capacity (MEF25) ในขณะที่ carbon monoxide diffusion value ไม่ต่างกัน การตรวจค่าแก๊สในเลือดพบค่าออกซิเจนต่ำเล็กน้อย (mild hypoxemia) และ ค่า alveolo-arterial oxygen difference หรือ P(A-a)O₂ จะเปลี่ยนแปลงโดยมีความสัมพันธ์กับค่า MEF50⁴³

ผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อจากการตัดชิ้นเนื้อผ่านทางหลอดลม (transbronchial biopsy) พบ peribronchial lymphocytic infiltrates และเป็น CD4+ T cell เด่นซึ่งไม่ต่างกับที่พบในต่อมท่อน้ำเหลืองและในอวัยวะอื่น ส่วนในเนื้อปอดนั้นจะพบลักษณะ Lymphocytic Interstitial Pneumonia (LIP)⁴⁴, Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP)⁴⁵, organizing pneumonia (OP), usual interstitial pneumonia (UIP)⁴⁰ ลักษณะอื่นที่พบได้แต่น้อยมาก เช่น pulmonary amyloidosis⁴⁶

มีรายงานว่าผู้ป่วยที่มีค่า anti Ro เป็นบวกจะพบอาการทางปอดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่พบ anti Ro และ จากการติดตามผู้ป่วย pSS เป็นเวลา 10 ปี พบว่าส่วนใหญ่มีอาการทางคลินิก, ภาพรังสีปอด และผลการทดสอบการทำงานของปอดไม่รุนแรงและไม่เป็นมากขึ้น⁴⁷

โรคของเยื่อหุ้มปอดพบได้น้อยและมักพบร่วมกับโรคปอด ส่วนภาวะความดันโลหิตเลือดในปอดสูง (pulmonary hypertension) มีรายงานประปราย

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการตายในผู้ป่วยที่มีอาการทางปอด คือ การลดลงของ PaO₂ ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย และลักษณะ honey combing จากการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์⁴⁵

2.6 ระบบทางเดินอาหาร

ผู้ป่วยมักมีอาการกลืนลำบาก เนื่องจากการผลิตน้ำลายได้น้อยลง⁴⁸ หรือหลอดอาหารบีบตัวผิดปกติ (esophageal dysmotility) การตรวจโดยวิธี manometry พบว่าความเร็วของการบีบตัวของหลอดอาหารลดลงในผู้ป่วยร้อยละ 44 สันนิษฐานว่าเกิดจากความผิดปกติในระบบ parasympathetic⁴⁹ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีอาการร้อนในอกจากการกดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) เนื่องจากความผิดปกติในการบีบตัวของหลอดอาหาร⁵⁰

ส่วนกระเพาะอาหารนั้น ผู้ป่วยจะมีอาการท้องอืด แน่นท้อง หลังกินอาหารได้จากความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ ทำให้มี gastric emptying time นานขึ้น เมื่อเทียบกับคนปกติ⁵¹ การส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหาร (gastroscopy) พบว่าผู้ป่วย SS มี chronic atrophic gastritis มากกว่าผู้ป่วยโรคทางรูมาติกอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้อาจพบภาวะ hypopepsinogenemia และ/หรือ hypergastrinemia ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะในโรค chronic atrophic gastritis โดยระดับของ pepsinogen ในเลือดที่ต่ำลงจะสัมพันธ์กับไตเตอร์ที่สูงของ anti La antibody แต่ลักษณะทางพยาธิวิทยานั้นไม่สามารถช่วยแยกได้ว่า chronic atrophic gastritis ที่เกิดขึ้นเป็นโรคที่เกิดใน primary หรือ secondary SS หรือเกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ SS⁵² ผู้ป่วย SS ที่มีกระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis) ควรตรวจหาเชื้อ Helicobacter pylori (HP) เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการเกิด gastric MALT lymphoma⁵³

ความชุกของ celiac disease ในผู้ป่วย pSS มากกว่าในประชากรทั่วไป โดยผู้ป่วยมักไม่มีอาการแสดง แต่ตรวจพบ antibodies ต่อ gliadin, endomysium และพบลักษณะทางพยาธิวิทยาของ celiac disease จากส่องกล้องลำไส้เล็ก (jejunoscopy)^{54,55}

โรคตับที่พบใน pSS ได้แก่ primary biliary cirrhosis (PBC), autoimmune hepatitis, cryptogenic cirrhosis อุบัติการณ์แตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 7 ถึง 22.2⁵⁶ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ⁵⁷ แต่มีค่าเอนไซม์ตับสูงกว่าปกติหรือมีค่า anti-mitochondrial antibodies (AMA) เป็นบวกจากการตรวจโดยวิธี immunofluorescence และมีรายงานว่าร้อยละ 92 ของผู้ป่วยมีค่า AMA เป็นบวก พบ PBC stage I จากการเจาะตรวจเนื้อตับ (liver biopsy)⁵⁸ ในทางกลับกัน เมื่อศึกษาในผู้ป่วย PBC จะมีอาการปากแห้งตาแห้งได้บ่อยร้อยละ 45-90, พบ focal sialadinitis ได้ถึงร้อยละ 95 และมี anti La เป็นบวกได้ร้อยละ 38³ ส่วน anti Ro นั้นพบได้น้อยมากในผู้ป่วย PBC⁵⁹

ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีพบ SS ได้ร้อยละ 57-77⁶⁰⁻⁶² ในขณะที่ผู้ป่วย pSS พบ HCV RNA ประมาณร้อยละ 6-19⁶³⁻⁶⁵ นอกจากนี้ผู้ป่วย SS ที่ติดเชื้อ HCV จะมีความผิดปกติ

ของเอนไซม์ระดับมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีเชื้อ HCV อย่างชัดเจน (ประมาณร้อยละ 90 เทียบกับร้อยละ 10) รวมทั้งยังพบความชุกของ cryoglobulinemia, hyperglobulinemia และความผิดปกติของระบบประสาทมากขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV แต่จะตรวจพบ anti Ro/La น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ HCV (ร้อยละ 10 เทียบกับร้อยละ 38)

2.7 ระบบสืบพันธุ์^{25, 58}

เนื่องจากเป็นกลุ่มอาการที่พบบ่อยในเพศหญิง ดังนั้นจึงมักพบปัญหาเรื่องสารคัดหลั่งในช่องคลอดน้อยลง ทำให้ช่องคลอดแห้ง เกิดอาการคันจากการติดเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อราแคนดิดา รวมถึงเกิดความเจ็บปวดเวลาร่วมเพศ (dyspareunia)

โรคของระบบสืบพันธุ์ที่พบในหญิงที่เป็นโรคนี้มากกว่าคนทั่วไป ได้แก่ ประจำเดือนขาดมากกว่า 3 เดือน (amenorrhea), ประจำเดือนกระปริบกระปรอย (menorrhagia/metrorrhagia), endometriosis และ interstitial cystitis

2.8 ไต

ความผิดปกติของไตในผู้ป่วย SS พบได้น้อย ลักษณะเด่นได้แก่ interstitial nephritis ทำให้เกิด renal tubular acidosis (RTA) โดยจะตรวจพบไข่ขาวในปัสสาวะ (proteinuria), ภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis) และคลอไรด์ในเลือดสูง (hyperchloremia) พบผู้ป่วยที่มีอาการจากความผิดปกติทางไตเพียงร้อยละ 5 แต่ถ้าทดสอบการทำงานของ tubular หรือ glomerular ด้วยวิธีที่มีความไว เช่น water deprivation หรือ acid loading test จะพบอุบัติการณ์ของความผิดปกติทางไตที่ไม่แสดงอาการถึงร้อยละ 30^{66,67} จากการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่าค่าโปรตีน, แคมมาโกลบูลินและ beta-2 microglobulin ในเลือดที่สูงตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยโรคนั้น อาจเป็นตัวทำนายว่าผู้ป่วยจะเกิด renal tubular acidosis ในเวลาต่อมา⁶⁸ ผลแทรกซ้อนจากภาวะ renal tubular acidosis นั้นพบได้น้อยมาก มีรายงานผู้ป่วยอาการอ่อนแรงจากระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ^{69,70} และบางรายรุนแรงถึงขั้นภาวะหายใจล้มเหลว⁷¹ อาการแทรกซ้อนอื่นๆ ได้แก่ มีนิ่วในไต (renal stones) หรือ nephrocalcinosis

เป้าหมายของการรักษาผู้ป่วยที่มี RTA คือทำให้ค่าความเป็นกรดในเลือดหายไป และระดับคลอไรด์กลับมาปกติ โดยให้ผู้ป่วยกิน sodium bicarbonate หรือ potassium citrate มักไม่จำเป็นต้องใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษาภาวะนี้

ส่วน glomerulonephritis นั้นมีรายงานประปราย โดยพบเป็นชนิด membranous glomerulonephritis⁷²⁻⁷⁵

2.9 ระบบโลหิต

ความผิดปกติของระบบโลหิตในผู้ป่วย SS สามารถเกิดขึ้นได้ทั้งเม็ดเลือดแดง, เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือด ภาวะซีดส่วนใหญ่จะไม่รุนแรง ฮีโมโกลบินมักจะไม่ต่ำกว่า 9 กรัมต่อลิตร และเกิดขึ้นจากโรคเรื้อรัง (anemia of chronic disease) พยาธิกำเนิดของภาวะซีดคาดว่าเกิดจากมีการหลั่งสารซัยโตไคน์ เช่น IL-6 และ IL-10 มากกว่าปกติ ทำให้มีธาตุเหล็กในกระแสเลือดลดลง และจำกัดการนำธาตุเหล็กไปใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythroid cells) ส่วนภาวะซีดอื่นๆ ได้แก่ hemolytic anemia,⁷⁶⁻⁷⁹ aplastic anemia,^{76,80,81} pernicious anemia,^{82,83} pure red cell

aplasia^{76,84,85} และ myelodysplastic syndrome ชนิด refractory anemia with ring sideroblasts⁷⁶ นั้นพบได้น้อยมาก

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำนั้นพบได้ร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วย ปริมาณเม็ดเลือดขาว มักจะไม่ต่ำกว่า 2,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร อย่างไรก็ตามมีรายงานภาวะ agranulocytosis ในโรคนี้นี้ด้วย มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ แต่ส่วนใหญ่ก็ไม่พบการติดเชื้อรุนแรง^{86,87}

ภาวะเกร็ดเลือดต่ำพบได้ประมาณร้อยละ 13 โดยปริมาณเกร็ดเลือดจะอยู่ในช่วง 100,000-150,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และมักไม่มีเลือดออกง่าย⁸⁸ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดต่ำมักจะเป็นกลุ่มที่ตรวจพบ anti Ro หรือ anti La และพบความผิดปกติของไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติของเม็ดเลือดด้วย

2.10 ระบบประสาท

ความผิดปกติของเส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system involvement) พบประมาณร้อยละ 10-20 อาการจะค่อยเป็นค่อยไป แบบสมมาตรและเด่นที่ขา, โดยจะมีอาการชาเหมือนสวมถุงมือถุงเท้า (sensory polyneuropathy) หรือถ้าผู้ป่วยมีความรู้สึกผิดปกติ ร่วมกับอ่อนแรง (sensorimotor polyneuropathy) ก็มักจะเด่นเรื่องความรู้สึกผิดปกติ อาการแบบอื่น เช่น polyradiculoneuropathy พบได้น้อย⁸⁹

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายจะมีอาการทางผิวหนัง โลหิตปอด หรือปรากฏการณ์เรย์โนด์ร่วมด้วยมากกว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง อย่างมีนัยสำคัญ⁹⁰ การตัดชิ้นเนื้อ sural nerve จะตรวจพบลิมโฟซัยต์แทรกอยู่ในเส้นประสาทและบางรายพบ lymphocytic nonnecrotizing vasculitis

เส้นประสาทสมอง (cranial nerve) ที่พบความผิดปกติได้บ่อยที่สุด ได้แก่ เส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 (trigeminal nerve) ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยอาการชา เป็นๆหายๆ บริเวณใบหน้าส่วนที่เลี้ยงด้วย maxillary หรือ mandibular division เป็นได้ทั้งข้างเดียวหรือทั้งสองข้างของใบหน้า อาการที่เกิดขึ้นอาจกระตุ้นทำให้มีอาการปากแห้งตาแห้งมากยิ่งขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงต่อกระจกตาตำเป็นแผล (corneal ulceration) ได้

Delalande S. และคณะ รายงานความผิดปกติของเส้นประสาทสมองเส้นอื่นๆ ไปได้แก่ ผู้ป่วยสูญเสียการรับกลิ่น คาดว่าเกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 1 (olfactory nerve), ผู้ป่วยตามัวจากเส้นประสาทคู่ที่ 2 อักเสบ (optic neuritis) ซึ่งบางรายรุนแรงจนตาบอด, ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 8 (cochlear nerve) จะมีอาการของ vestibular และสูญเสียการได้ยิน และผู้ป่วยมีหน้าเบี้ยวจากเส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 (facial nerve) อัมพาต⁹⁰

อาการบีบรัดเส้นประสาท (entrapment syndrome) บริเวณ carpal, ulnar หรือ tarsal พบได้บ่อยแม้จะไม่มีอาการอักเสบบนมือข้อมือในผู้ป่วย SS ร่วมด้วย

ความชุกของความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system involvement) จะแตกต่างกันในแต่ละรายงาน ตั้งแต่ร้อยละ 3.2 ถึง 60 เนื่องจากบางรายงานไม่นับรวมอาการเล็กๆ น้อยๆ เช่น ปวดหัว หรืออารมณ์เปลี่ยนแปลงเข้าไปด้วย เกณฑ์การวินิจฉัย SS

ของแต่ละรายงานไม่เหมือนกัน และบางรายงานรวมผู้ป่วย sSS ด้วย สุดท้ายคือถ้าเป็นรายงานจากโรงพยาบาลตติยภูมิหรือจากแผนกโรคระบบประสาท ความชุกของความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางจะมากขึ้น และไม่สามารถแสดงถึงความชุกของโรคในกลุ่มประชากรทั่วไปที่แท้จริงได้⁹¹

สาเหตุและพยาธิกำเนิดของโรค คาดว่าเกิดจากกลไกในระบบภูมิคุ้มกัน (immunological mediated mechanism) โดย Alexander และคณะ ตรวจน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยพบว่ามีลิมโฟไซต์มากขึ้น (lymphocytosis), IgG index เพิ่มขึ้น และพบ oligoclonal bands จากการตรวจด้วยวิธี electrophoresis⁹² ต่อมาจึมีรายงานตรวจพบ activation ของ terminal pathway ของระบบคอมพลีเมนต์ ในน้ำไขสันหลัง นอกจากนี้การตรวจชิ้นเนื้อสมองในผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองพบการอักเสบของเส้นเลือดขนาดเล็กทั้งแบบขาดเลือดหรือมีเลือดออก (small vessel mononuclear inflammatory and ischaemic/ haemorrhagic vasculopathy)⁹² ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่มีอาการทางสมอง ตรวจพบเส้นเลือดอักเสบของอวัยวะอื่น เช่น ผิวหนัง, กล้ามเนื้อ หรือเส้นประสาท ร่วมด้วย⁹³

มีหลักฐานว่า anti Ro มีบทบาทในการเกิดอาการทางระบบประสาท เนื่องจากเมื่อตรวจเลือดของผู้ป่วยที่มี CNS vasculitis พบ anti Ro เกาะติดกับ cytoplasm และ cell membranes ของ cultured umbilical vein endothelial cells (HUVECs) และ bovine retinal endothelial cells จึงคาดว่า anti Ro จะเกาะติดกับ epithelial cells ทำให้เกิดการทำลายเส้นเลือดตามมา นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายที่มี anti Ro เป็นบวก จะพบลักษณะ เส้นเลือดอักเสบเน่าตาย (necrotizing vasculitis) การดำเนินโรคมักจะรุนแรงกว่ากลุ่มที่ไม่มี anti Ro

สำหรับอโตแอนติบอดีที่มีบทบาทในการเกิดการความผิดปกติของระบบประสาทในโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น ได้แก่ anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), anti-ribosomal P antibodies หรือ anti-cardiolipin antibodies นั้นไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางใน pSS แต่อย่างใด

อาการทางคลินิกที่เกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางในผู้ป่วย pSS พบได้หลายรูปแบบ ดังแสดงในตารางที่ 2

การส่งตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography, EEG) มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการทางคลินิก (subclinical abnormalities) เพื่อเฝ้าระวังถึงอาการในอนาคต แต่ถ้ามีอาการชัดเจนแล้วไม่มีความจำเป็นต้องส่งตรวจ เนื่องจากผลการตรวจไม่ได้มีลักษณะจำเพาะต่อโรคแต่อย่างใด

การตรวจสมองด้วยคลื่นสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging, MRI) ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงเฉพาะที่ (focal deficit) พบ increased signal intensity on T2 weighted images เด่นที่ตำแหน่ง subcortical and periventricular white matter⁹⁴ ซึ่งอาจจะเป็นลักษณะของสมองขาดเลือด บวม หรือ demyelination ก็ได้ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองแบบทั่วๆ นั้น อาจตรวจไม่พบความผิดปกติจากการส่งตรวจด้วย MRI

การฉีดสีเพื่อดูเส้นเลือดในสมอง (cerebral angiography) นั้นทำเพื่อแยกสาเหตุอื่นเช่น ความผิดปกติแต่กำเนิดของหลอดเลือดเช่น arteriovenous malformations, congenital aneurysms หรือโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) ออกไป และเพื่อหาลักษณะที่บ่ง

ว่ามีเส้นเลือดอักเสบ เช่น การตีบแคบ (stenosis), การขยาย (dilatation) หรือ การอุดตัน (occlusion) ของเส้นเลือดขนาดเล็ก

ตารางที่ 2. แสดงความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางที่พบในผู้ป่วยกลุ่มอาการโซเกร็นปฐมภูมิ (Spectrum of CNS diseases in primary SS)

1. สมอง (brain)

1.1 ความผิดปกติเฉพาะจุด (focal deficit)

- Motor and/or sensory deficit
- Aphasia/dysarthria
- Brain stem syndrome
- Cerebellar syndrome
- Seizures
- Migraine

1.2 ความผิดปกติแบบทั่วๆ (diffuse)

- Encephalopathy
- Aseptic meningitis
- Cognitive dysfunction/dementia movement disorder
- Psychiatric disorders

2. ไขสันหลัง (Spinal cord)

- Transverse myelitis
- Chronic progressive myelopathy
- Neurogenic bladder
- Lower motor neurone disease
- Brown-Sequard syndrome

3. อื่นๆ

- Optic neuritis
- MS-like syndrome

การรักษาโรคของระบบประสาทส่วนกลางในผู้ป่วย pSS ปัจจุบันยังคงอ้างอิงจากการรักษาของโรคลูปัส หรือจากรายงานการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย (case report) มีการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ และยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine หรือ methotrexate ในการรักษา CNS vasculitis การใช้วิธี plasmapheresis หรือให้ intravenous immunoglobulin ก็มีรายงานว่าได้ผลดีเช่นกัน

2.11 ระบบต่อมไร้ท่อ

ความชุกของโรค autoimmune thyroiditis ในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกอร์สูงกว่าประชากรทั่วไปประมาณ 9 เท่า และในกลุ่มผู้ป่วย autoimmune thyroiditis เองก็มีความชุกของ pSS ประมาณ 10 เท่าของประชากรทั่วไป³ ร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยตรวจพบ anti-thyroid autoantibodies เช่น anti-microsomal antibodies, thyroid peroxidase antibodies (TPOAb)^{95,96} โดยส่วนใหญ่เป็นกลุ่มต่อมไร้ท่อทำงานน้อยแบบไม่มีอาการ (subclinical hypothyroidism) และผู้ป่วยที่มี anti-thyroid autoantibodies ปริมาณสูงมีโอกาสจะดำเนินไปเป็นกลุ่มที่ต่อมไร้ท่อทำงานน้อยแบบมีอาการ (clinical hypothyroidism) ภายในเวลา 4-8 ปี^{95,96}

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย SS และผู้ป่วยโรคออโตอิมมูนอื่นมีระดับฮอร์โมนโปรแลคตินมากกว่ากลุ่มประชากรปกติ จึงคาดว่าฮอร์โมนโปรแลคตินอาจจะเป็น immunomodulatory hormone ที่มีความสำคัญต่อการเกิดโรคออโตอิมมูนด้วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัย SS นั้น นอกจากการซักประวัติและการตรวจร่างกายแล้ว การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการก็มีส่วนช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคด้วย โดยในรายที่สงสัย SS ควรส่งตรวจ anti-nuclear autoantibody (ANA) ซึ่งจะพบผลบวกประมาณร้อยละ 51-74 ในกรณีนี้ผลเป็นบวกอาจส่งตรวจ anti Ro และ anti La ต่อไป

การส่งทางห้องปฏิบัติการทั่วไป เช่น complete blood count (CBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) มักไม่ช่วยในการวินิจฉัย เนื่องจากพบว่าให้ผลปกติได้ถึงร้อยละ 45.7 ส่วนการตรวจอื่นๆ เช่น การตรวจน้ำปัสสาวะ การทำงานของไต ค่าเกลือแร่ในเลือด ระดับคอสมอพลีเมนต์ การตรวจหาคryoglobulin นั้นไม่มีความจำเป็น ยกเว้นว่าสงสัยจะมีความผิดปกติของระบบดังกล่าวแล้วข้างต้น

การส่งตรวจประเมินอาการตาแห้ง

1. Schirmer I test

วิธีทดสอบ: ใช้กระดาษทดสอบวางเกี่ยวไว้ที่ทางด้านข้างของเปลือกตาล่าง (lateral aspect) โดยห้ามหยอดยาตา ให้ผู้ป่วยนั่งตัวตรงหลับตาแต่ไม่บีบตาประมาณ 5 นาที หลังจากนั้นวัดระยะทางของน้ำตาที่อาบลงมาบนกระดาษทดสอบ

การแปลผล: การทดสอบเป็นบวก ถ้าระยะทางของน้ำตาอาบบนกระดาษทดสอบน้อยกว่า 5 มิลลิเมตรใน 5 นาที

2. Rose Bengal score เป็นการทดสอบเพื่อหาตำแหน่งของการทำลายเซลล์เยื่อบุตาขาว

วิธีทดสอบ: หยอด Rose Bengal solution 25 มิลลิลิตร ที่ inferior fornix แล้วส่องดูด้วย slit lamp เพื่อหาตำแหน่งที่มีการทำลายเยื่อบุผิว โดยจะเห็นเป็นจุดสีแดง วิธีการให้คะแนนคือ แบ่งตาเป็น 3 ส่วน ได้แก่ เยื่อบุตาด้านข้างจมูก (nasal conjunctiva) ด้านนอก (lateral conjunctiva) และกระจกตา (cornea) นับจุดแดงที่เห็นแล้วให้คะแนน คะแนนเท่ากับ 1 คือ กระจายประปราย

(sparsely scattered) ค่ะแน่นเท่ากับ 2 คือ กระจายหนาแน่น (dense scattered) ค่ะแน่นเท่ากับ 3 คือ เห็นจุดแดงเป็นเนื้อเดียวกัน (confluent)

ปัจจุบันบางสถาบันใช้สี Lissamine green แทน Rose Bengal solution เนื่องจากกระคายเคืองน้อยกว่า

การแปลผล: นำคะแนของแต่ละตำแหน่งในตาข้างเดียวกันมารวมกัน ถ้ามีคะแนมากกว่า 4 ค่ะแนในตาข้างใดข้างหนึ่ง ถือว่าการทดสอบให้ผลเป็นบวก

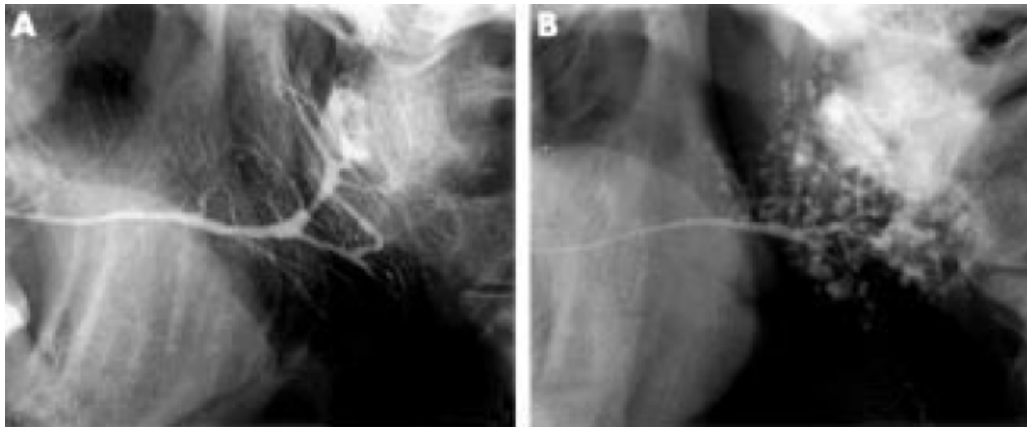
การส่งตรวจเพื่อหาความผิดปกติของต่อมน้ำลาย

1. วัดการผลิตน้ำลายโดยไม่ใช้สิ่งกระตุ้น (unstimulated salivary flow) เป็นการทดสอบคัดกรอง มีความไวประมาณร้อยละ 80

วิธีทดสอบ: วัดปริมาณน้ำลายที่ออกมาใน 15 นาที โดยมักเลือกเวลาเป็นช่วงเช้า หลังจากอดอาหารข้ามคืน และต้องไม่บ้วนปาก แปรงฟัน หรือสูบบุหรี่ก่อนการทดสอบอย่างน้อย 1 ชั่วโมง

การแปลผล: การทดสอบเป็นบวก ถ้าปริมาณน้ำลายน้อยกว่า 1.5 มิลลิลิตรใน 15 นาที

2. Parotid sialography คือการฉีดสีเพื่อดูลักษณะของท่อน้ำลายในต่อมน้ำลายหน้ากกหู โดยมีลักษณะจำเพาะโรคคือเป็นsialectasis (รูปที่ 4B) ให้ความไวและความจำเพาะร้อยละ 78 และ 100⁹⁷



รูปที่ 4. แสดงผลการทำ sialography รูป A เป็นลักษณะต่อมน้ำลายปกติ ส่วนรูป B เป็นลักษณะที่พบในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกร็น ซึ่งพบลักษณะ globular staining pattern ของท่อน้ำลาย

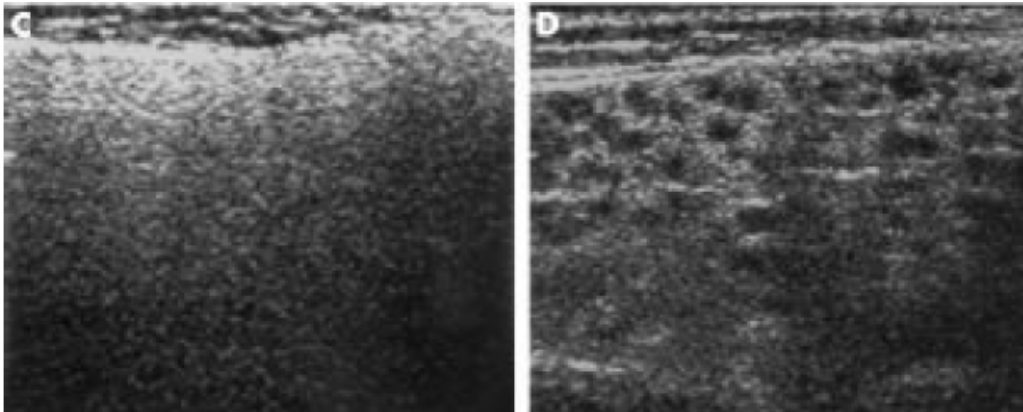
3. Parotid scintigraphy ฉีดสาร technetium 99m pertechnetate ทางหลอดเลือดดำ เพื่อดูการจับและปล่อยออกของสารนี้ในต่อมน้ำลาย โดยในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกร็นจะพบว่ากระบวนการดังกล่าวจะเกิดขึ้นในต่อมน้ำลายหน้ากกหูและไตค้างลดลง แม้ว่าวิธีนี้จะมีความไวถึง

ร้อยละ 82 และความจำเพาะร้อยละ 78.9⁹⁷ แต่ข้อเสียของวิธีนี้คือต้องทำการทดสอบโดยผู้มีความชำนาญ

4. การส่งตรวจชิ้นเนื้อต่อมน้ำลายที่ริมฝีปาก (labial salivary gland biopsy) เป็นมาตรฐานที่สำคัญในการวินิจฉัย SS โดยการตรวจพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อจากชิ้นเนื้อต่อมน้ำลายที่กลางริมฝีปากล่าง ซึ่งจะต้องตัดต่อมน้ำลายออกมาให้ได้อย่างน้อย 5 กลีบ

การแปลผล: ชิ้นเนื้อที่เพียงพอต้องมีปริมาตรอย่างน้อย 4 ตารางมิลลิเมตร และจะวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเบอร์นเมื่อพบการจับกลุ่มของเซลล์ลิมโฟไซต์มากกว่า 50 ตัวอย่างน้อย 1 กระจุก (foci)

5. การตรวจต่อมน้ำลายโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasoography-US) หรือคลื่นสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging-MRI) เนื่องจากการตัดชิ้นเนื้อต่อมน้ำลาย, sialography หรือ scintigraphy เป็นวิธีที่ต้องเจ็บตัว จึงมีการศึกษาการใช้คลื่นเสียงความถี่สูงหรือคลื่นสนามแม่เหล็กเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคนี้ โดยการตรวจทั้งสองวิธีอาศัยการดูลักษณะของเนื้อต่อมน้ำลายที่เปลี่ยนแปลงไป⁹⁸ (รูปที่ 5) พบว่าความไวในการวินิจฉัย SS ของสองวิธีนี้ใกล้เคียงกันคือประมาณร้อยละ 93 โดยคะแนนที่ประเมินได้จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (US score) และการตรวจด้วยคลื่นสนามแม่เหล็ก (MRI score) ก็พบว่ามีความสัมพันธ์กันกับคะแนนที่ประเมินจากการตรวจทางพยาธิวิทยา (pathological score) อีกด้วย⁹⁸



รูปที่ 5. แสดงลักษณะ ultrasonography ของต่อมน้ำลายหน้ากกหู รูป C เป็นต่อมน้ำลายปกติ และรูป D แสดงลักษณะ irregular echogenicity, hyperechoic bands และ hypoechoic areas ในต่อมน้ำลาย

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคอาศัยลักษณะทางคลินิก และผลทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวข้างต้น โดยมีคำถามเพื่อช่วยคัดกรองอาการปากแห้งตาแห้งตาม European classification criteria ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3. คำถามเพื่อคัดกรองอาการปากแห้งตาแห้งตาม European classification criteria⁹²

1. อาการทางตา (ocular symptoms) อย่างน้อย 1 ข้อ
 - มีอาการตาแห้งทุกวัน นานกว่า 3 เดือนหรือไม่
 - รู้สึกเคืองตา คล้ายมีทรายในตาหรือไม่
 - ต้องใช้น้ำตาเทียมมากกว่าวันละ 3 ครั้งหรือไม่
 2. อาการทางปาก (oral symptoms) อย่างน้อย 1 ข้อ
 - มีอาการปากแห้งทุกวันนานกว่า 3 เดือนหรือไม่
 - เคยมีต่อมน้ำลายโตเป็นๆหายๆ หรือโตตลอดหรือไม่
 - ต้องดื่มน้ำช่วยในการกลืนเมื่อกินอาหารที่แห้งหรือไม่
-

มีความพยายามที่จะตั้งเกณฑ์การวินิจฉัยโรคขึ้น และมีการปรับปรุงหลายครั้ง โดยเกณฑ์การวินิจฉัยที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดคือ เกณฑ์การวินิจฉัยของ American-European consensus group โดยมีเกณฑ์ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4. เกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเกรินตาม American-European Consensus Group Classification (American-European Consensus Group Classification criteria for Sjögren's syndrome)⁹²

1. มีอาการปากแห้ง (symptomatic xerostomia) มากกว่า 3 เดือน : โดยมีอาการตาม EU criteria ข้างต้น อย่างน้อย 1 ข้อ
2. มีอาการตาแห้ง (symptomatic dry eyes) มากกว่า 3 เดือน : โดยมีอาการตาม EU criteria ข้างต้น อย่างน้อย 1 ข้อ
3. ผลตรวจพิสูจน์สนับสนุนว่ามีตาแห้ง อย่างน้อย 1 ข้อ
 - Schirmer I test
 - Rose Bengal score
4. ผลตรวจพิสูจน์สนับสนุนว่ามีปากแห้ง อย่างน้อย 1 ข้อ
 - Salivary-gland scintigraphy
 - Parotid sialography
 - Unstimulated whole salivary flow
5. ผลตัดชิ้นเนื้อบริเวณริมฝีปากผิดปกติ (abnormal labial gland biopsy) focus score มากกว่าหรือเท่ากับ 1
6. ตรวจพบ anti Ro (SS-A) และ/หรือ anti La (SS-B)

Primary Sjögren's Syndrome

มีอาการหรือผลการตรวจข้างต้นเป็นบวกอย่างน้อย 4 ใน 6 ข้อ โดยต้องมีผลตรวจข้อที่ 5 หรือ 6 เป็นบวก

Secondary Sjögren's Syndrome

ในผู้ป่วยที่มีโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ถ้ามีอาการตามข้อ 1 หรือ 2 และผลการตรวจข้อ 3, 4 หรือ 5 เป็นบวก 2 ข้อ ถือว่าผู้ป่วยเป็น Secondary Sjögren's Syndrome

Exclusions

ผู้ป่วยที่เคยฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอ, ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี, เชื้อเอชไอวี, ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง, โรค sarcoidosis, graft-versus-host disease, ผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่ม anticholinergic

การวินิจฉัยแยกโรค

อาการตาแห้ง ปากแห้ง และ/หรือต่อมน้ำลายโตพบได้ในหลายภาวะทั้งที่เกิดจากความผิดปกติของต่อมน้ำตาหรือต่อมน้ำลายเอง หรือที่เกิดจากโรคอื่น (ตารางที่ 5) ดังนั้นก่อนจะให้การวินิจฉัยโรค SS จึงจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่น ๆ ออกไปด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกายและส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อให้การวินิจฉัยโรคมีความแม่นยำมากขึ้น

ตารางที่ 5. การวินิจฉัยแยกโรคตามอาการแสดงของกลุ่มอาการไซเกริน

อาการ	สาเหตุ	ตัวอย่างโรค
ตาแห้ง	- ขาดน้ำตา (Aqueous tear deficiency)	Keratoconjunctivitis sicca (Sjögren's syndrome)
	- ขาดเมือก (Mucin deficiency)	Hypovitaminosis A Ocular pemphigoid Chemical burn Steven-Johnson syndrome
	- Ocular lipid abnormality	Blepharitis
	- Corneal epitheliopathy	Cranial nerve V dysfunction Contact lens use
	- Impaired lid function	
ปากแห้ง	- ยา	Antidepressants Anticholinergics Antihistamines Diuretics Neuroleptics Beta blocker
	- อาการทางจิต (psychogenic)	Anxiety
	- Systemic diseases	Sjögren's syndrome Amyloidosis Sarcoidosis HIV infection Uncontrolled diabetes mellitus
		Bacterial infection Chronic Sialadenitis Obstruction Primary neoplasm (adenoma, adenocarcinoma, lymphoma, mixed salivary gland tumors)
		Viral infection (EBV, mump, CMV, coxsackie A) Sjögren's syndrome Amyloidosis Granulomatous disease (Sarcoidosis, TB) HIV infection Hyperlipidemia Cirrhosis and alcoholism Chronic pancreatitis Acromegaly Anorexia
ต่อมน้ำลายโต (Salivary gland enlargement)	- โตข้างเดียว (usually unilateral)	Bacterial infection Chronic Sialadenitis Obstruction Primary neoplasm (adenoma, adenocarcinoma, lymphoma, mixed salivary gland tumors)
	- โตสองข้าง (usually bilateral)	Viral infection (EBV, mump, CMV, coxsackie A) Sjögren's syndrome Amyloidosis Granulomatous disease (Sarcoidosis, TB) HIV infection Hyperlipidemia Cirrhosis and alcoholism Chronic pancreatitis Acromegaly Anorexia

ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงภาวะบางอย่าง ได้แก่

Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS)

ผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี พบ DILS ได้ร้อยละ 3-8^{99,100} แต่หลังจากมีการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ พบว่าอุบัติการณ์ของ DILS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ^{101,102} เกณฑ์การวินิจฉัย DILS มีดังนี้¹⁰³

1. ต้องตรวจพบเชื้อ เอช ไอ วี จากการตรวจโดยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

2. ต้องมีต่อมน้ำลายโตสองข้าง หรือมีอาการปากแห้งติดต่อกันมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน

3. ต้องมีผลพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อพบลักษณะลิมโฟซัยต์แทรกอยู่ในต่อมน้ำตาหรือต่อมน้ำลายโดยที่ไม่พบ granuloma หรือเซลล์มะเร็ง

ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยต่อมน้ำลายหน้าอกหูโต 2 ข้าง โดยมีต่อมใต้สมองหรือต่อมน้ำตาโตร่วมด้วยได้ อาการปากแห้งตาแห้งพบร่วมด้วยมากกว่าร้อยละ 60 โดยอาการดังกล่าวเกิดหลังจากตรวจพบเชื้อ เอช ไอ วี ในเลือดเฉลี่ยประมาณ 3.4 ปี¹⁰⁴ ส่วนอาการนอกต่อมน้ำลายใน DILS นั้นมีได้หลายระบบ (ตารางที่ 6) ในช่วงก่อนที่จะมีการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ ความชุกของ lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP) พบมากถึงร้อยละ 25-50^{103,105} และพบน้อยลงมากหลังจากมีการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์¹⁰² สำหรับความแตกต่างของผู้ป่วย SS กับผู้ป่วย DILS พอดีสรุปได้ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 6. แสดงอาการนอกต่อมในผู้ป่วย Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome

Pulmonary	Lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP)
Neurologic	Cranial nerve VII palsy Aseptic lymphocytic meningitis Peripheral neuropathy
Gastrointestinal	Lymphocytic hepatitis
Renal	Renal tubular acidosis Interstitial nephritis
Musculoskeletal	Peripheral arthritis Polymyositis
Hematologic	Lymphoma

ตารางที่ 7. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอาการโซเกรินและ DILS

	Sjögren's syndrome	DILS
เพศ	หญิง > ชาย	ชาย > หญิง
อาการแห้ง	มีอาการเด่น	อาการไม่เด่น
อาการนอกต่อม	พบน้อย	พบบ่อยกว่า
ต่อมน้ำลายโต	พบน้อยกว่า 1 ใน 3	พบเกือบทั้งหมด
Anti Ro/La	ตรวจพบบ่อย	ตรวจไม่พบ
อัตราส่วน CD4+:CD8+	> 3.0	0.66
ในชั้นเนื้อต่อมน้ำลาย		
HLA association	DRB1*0301	DRB1*1102,1301,1302
การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์	มักไม่ได้ผล	ได้ผลดี

Graft-versus-host-disease (GVHD)

เมื่อตัดต่อมน้ำลายของผู้ป่วย GVHD มาตรวจทางพยาธิวิทยาจะพบลิมโฟซัยต์แทรกในต่อมน้ำลายได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 12 หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยมี infiltration peaks ตั้งแต่ 26 ถึง 52 สัปดาห์ อาการปากแห้งตาแห้งจะเริ่มปรากฏหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกประมาณ 12 ถึง 24 เดือน¹⁰⁶ นอกจากนี้ยังพบผิวหนังตึงแข็งเหมือนโรคหนังแข็ง (scleroderma) ร่วมด้วยได้ ถ้าเจาะตรวจออตแอนติบอดีมักพบ ANA หรือ smooth muscle antibodies เป็นบวกแต่จะไม่พบ anti Ro และ anti La¹⁰⁷ สำหรับอัตราส่วนของ CD4+ ต่อ CD8+ ในต่อมน้ำลายนั้นจะน้อยกว่าหรือกลับกันกับที่พบในผู้ป่วย SS¹⁰⁷

กลุ่มอาการโซเกรินในภาวะพิเศษ

กลุ่มอาการโซเกรินในหญิงตั้งครรภ์

ในผู้ป่วย SS จำนวนการตั้งครรภ์และอัตราการเจริญพันธุ์ (fertility rate) ไม่ต่างกับประชากรทั่วไป⁵⁸ แต่อัตราการสูญเสียทารกในครรภ์เพิ่มขึ้น

มารดาที่มี anti Ro และ anti La antibodies จะมีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดกลุ่มอาการ neonatal lupus โดยทารกจะมีผื่นผิวหนังแบบ subacute cutaneous lupus แบบที่พบในผู้ใหญ่ (annular lesion) คือเป็นวงสีแดง มีสะเก็ด ไวต่อแสง มักเกิดที่หน้า หน้าศีรษะและเปลือกตาบน ผื่นดังกล่าวจะหายเอง เมื่ออิมมูโนโกลบูลินชนิดจี (IgG) จากมารดาหายไปจากระบบไหลเวียนเลือดของทารก

อุบัติการณ์ของการเกิด congenital heart block (CHB) ของทารกในครรภ์ของผู้ป่วยที่มี anti Ro และ anti La antibodies พบได้ประมาณร้อยละ 5 ดังนั้นจึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยที่มี anti Ro และ anti La antibodies ตรวจ serial fetal echocardiogram โดยช่วงอายุครรภ์ 16-24 สัปดาห์ให้ตรวจ

สัปดาห์ละครั้ง หลังจากนั้นตรวจทุก 2 สัปดาห์ จนถึงอายุครรภ์ 30 สัปดาห์ เพื่อค้นหาว่าทารกในครรภ์มี CHB หรือไม่ ในกรณีที่พบว่าเป็น incomplete congenital heart block การให้มารดารับประทาน fluorinated glucocorticoids (dexamethasone 4-9 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ betamethasone 12-24 มิลลิกรัมต่อวัน) สามารถทำให้ 2nd degree atrioventricular block กลับเป็น 1st degree atrioventricular block ได้แต่จะไม่มีผลหากทารกในครรภ์ มีภาวะ completed CHB

ทารกควรได้รับการตรวจคลื่นหัวใจไฟฟ้าทันทีหลังคลอด เนื่องจากทารกบางรายอาจเกิด CHB หลังคลอด และถ้ามี completed CHB ต้องรีบใส่ pacemaker

การรักษาอาการของโรคขณะตั้งครรภ์ขึ้นกับอาการที่เป็น ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา pilocarpine HCl หรือ cevimeline เนื่องจากยังไม่มีรายงานความปลอดภัยของยาในหญิงตั้งครรภ์ (FDA pregnancy category C)

Lymphoproliferative disease

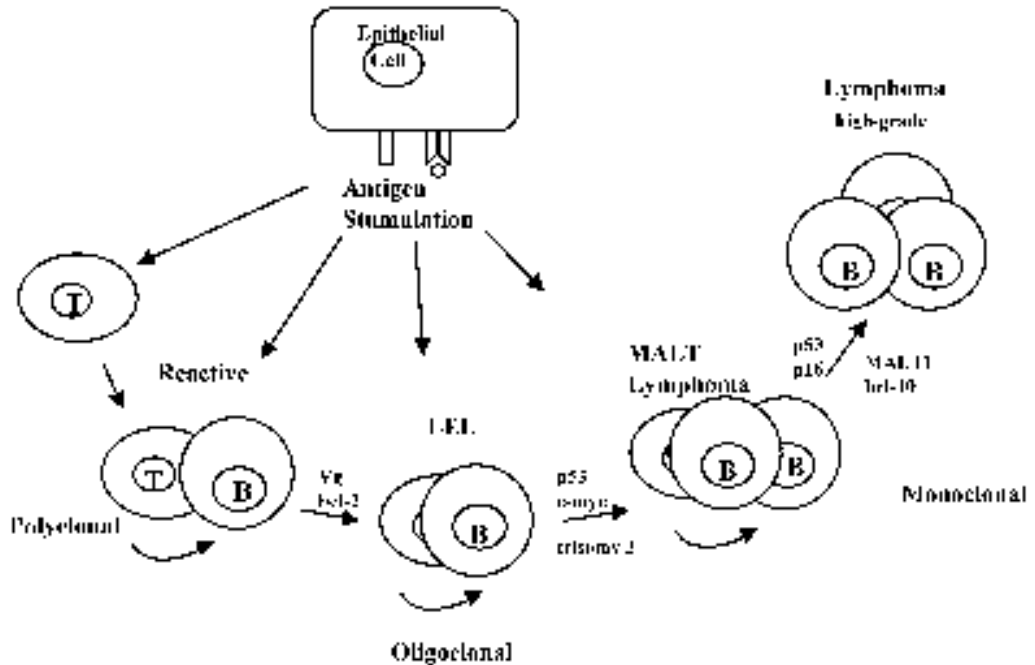
สิ่งที่ต้องเฝ้าระวังในผู้ป่วย SS คือ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยมีความชุกของการเกิดโรค มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin's lymphoma (NHL) ในผู้ป่วย pSS ร้อยละ 2.5-18.8¹⁰⁵ ซึ่งพบมากกว่าในโรคออโตอิมมูนอื่นๆ¹⁰⁸ และมีความเสี่ยงมากกว่าประชากรทั่วไปที่อายุเท่ากันประมาณ 6 - 40 เท่า^{20,108-110} หากทำการสำรวจในผู้ป่วย NHL จะพบ SS ร้อยละ 12¹¹¹

SS-associated NHL จะเป็นชนิดบีเซลล์ ส่วนใหญ่ร้อยละ 70 จะเป็น low grade lymphoma หรือ mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type¹¹² ส่วนมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เกิดขึ้นนอกต่อมน้ำเหลือง(extranodal lymphoma) นั้นพบได้ในต่อมน้ำลายมากที่สุดประมาณร้อยละ 50 นอกจากนี้พบที่ปอด, ผิวหนัง, กระเพาะอาหาร, ตับ, กระดูก, nasopharynx, ต่อมน้ำตา, ต่อมธัยรอยด์ หรือต่อมธัยมัส

สำหรับ NHL ชนิดทีเซลล์ (T-cell NHL) นั้นพบได้น้อยมากเป็นเพียงการรายงานผู้ป่วยเท่านั้น ส่วนใหญ่จะเป็นที่ผิวหนัง นอกจากนี้พบได้ในปอดและสมอง^{88,113,114}

กลไกที่อธิบายการเปลี่ยนแปลงจาก polyclonal lymphoproliferation ไปเป็น high grade lymphoma ได้ตั้งรูปที่ 6¹¹⁵

โดยเริ่มจาก CD4 T cell ถูกกระตุ้นโดยแอนติเจนจาก epithelial cells เกิด polyclonal lymphoproliferation แต่ปัจจัยบางอย่าง เช่น Vg germ line gene หรือ bcl-2 overexpression หรือ protein ที่เกี่ยวข้องอื่นๆ จะทำให้เกิดการแบ่งตัวของ B cell เพียงแค่บางกลุ่มเกิด oligoclonal lymphoproliferation ขึ้น สำหรับผู้ป่วยมีปัจจัยทางพันธุกรรมบางอย่าง เช่น p 53 mutation, c-myc amplification หรือ trisomy 3 ก็จะทำให้เซลล์เหล่านั้นเปลี่ยนไปเป็น MALT lymphoma นอกจากนี้ปัจจัยทางพันธุกรรมหรือมีการกระตุ้นจากแอนติเจนบางชนิดก็สามารถเปลี่ยนไปเป็น high grade lymphoma ในที่สุด



รูปที่ 6. อธิบายการเปลี่ยนแปลงจาก polyclonal lymphoproliferation ไปเป็น high grade Lymphoma

ลักษณะที่ต้องระวังว่าผู้ป่วย SS จะเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ได้แก่^{16,110,116}

1. ต่อมน้ำลายโตขึ้นอย่างมากหรือรวดเร็ว
2. มีก้อน, ต่อมน้ำเหลือง, ม้ามโตขึ้น หรือมี pulmonary infiltrate
3. เม็ดเลือดขาวต่ำลง หรือ ซีดลงกว่าเดิม
4. พบ monoclonal protein
5. ออโตแอนติบอดีที่เคยตรวจพบ เช่น RF, ANA, anti Ro หรือ anti La หายไป
6. ระดับ complement 4 ต่ำ
7. มีภาวะ cryoglobulinemia

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วย SS ที่เป็น NHL นั้นไม่ต่างกับผู้ป่วย NHL ที่ไม่เป็นโรคออโตอิมมูน ปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วย SS นั้นได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับของ C4 ต่ำหรือมี palpable purpura ตั้งแต่ครั้งแรกที่วินิจฉัยโรค¹¹⁷

การรักษา intermediate to high grade B-cell NHL ด้วยยาเคมีบำบัดสูตร cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) นั้นได้ผลไม่ตึกนัก เมื่อเทียบกับการให้ rituximab ซึ่งเป็น anti CD20 monoclonal autoantibody ร่วมกับ (R-CHOP) โดยสูตร R-CHOP นั้นสามารถทำให้โรคเข้าสู่ภาวะหายขาด (complete remission) และมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าสูตร CHOP อย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งอาการนอกต่อมมีท่อ เช่น เส้นเลือดอักเสบที่ผิวหนังและความผิดปกติระบบประสาทส่วนปลายก็จะดีขึ้น ค่า RF และ C4 ในเลือดก็สูงขึ้นด้วยภายหลังให้การรักษา^{118,119} นอกจากนี้ยังมีรายงานความสำเร็จในการใช้ยา rituximab เพียงตัวเดียวในการรักษา

NHL ในต่อมน้ำลายและ MALT lymphoma ของรังไข่และตาในผู้ป่วย SS ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี¹²⁰ แต่ในผู้ป่วย MALT lymphoma ของต่อมน้ำลายนั้นกลับได้ผลไม่ดี¹²¹ ผู้ป่วยที่มีอาการกลับเป็นซ้ำของ NHL ก็ยังคงตอบสนองต่อการให้ยา rituximab ซ้ำ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก หลังจากได้ยาเคมีบำบัดพบว่า NHL หายขาดได้ แต่ SS ยังมีอาการอยู่^{122,123}

การรักษา

การรักษาในผู้ป่วย SS ส่วนใหญ่เป็นการรักษาตามอาการและอาการแสดง อาจแบ่งเป็น 3 ส่วน คือ การรักษาอาการปากแห้ง ตาแห้ง โดยให้ความชุ่มชื้นจากภายนอก, การกระตุ้นให้หลั่งสารคัดหลั่งจากภายใน และการรักษาอาการในระบบอื่นๆ แพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงธรรมชาติ การดำเนินโรคและการปรับตัวที่เหมาะสม

1. การรักษาโดยให้ความชุ่มชื้น¹⁶

การดูแลรักษาอาการตาแห้ง

แนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงภาวะที่ทำให้ตาแห้งได้แก่ การโดนลมแรง, ฝุ่น, อากาศแห้ง หรือแดด ควรใส่แว่นกันแดดเมื่อต้องออกไปนอกอาคาร และใช้ผ้าคาดตาก่อนนอน การใช้สายตาจ้อง หรือเพ่งนานๆ จะทำให้ผู้ป่วยกระพริบตาน้อยลง ทำให้น้ำตาแห้งเร็ว จึงควรพักสายตาเป็นช่วงๆ

การใช้น้ำตาเทียมมีประโยชน์เพื่อลดอาการตาแห้งและการระคายเคืองตาชั่วคราว โดยน้ำตาเทียมทั่วไปจะประกอบด้วยสาร polyvinyl alcohol หรือ methylcellulose ถ้ามีอาการระคายเคือง แนะนำให้เปลี่ยนเป็นชนิดที่ไม่มีสารกันเสีย นอกจากนี้ยังมีน้ำตาเทียมที่มีความหนืดเพิ่มขึ้นโดยใส่ 0.1% dextran หรือ 1% carboxymethylcellulose เพื่อเพิ่มระยะเวลาในการรักษา ความชุ่มชื้นให้ดวงตานานขึ้น แต่อาจทำให้มองเห็นได้ไม่ชัด น้ำตาเทียมที่ผสมสารหล่อลื่นที่เป็นขี้ผึ้ง (ointment) หรือ hydroxypropyl cellulose จะเคลือบผิวดวงตาได้นานขึ้น จึงแนะนำให้ใช้ตอนกลางคืนเท่านั้นเนื่องจากจะทำให้ตามัว ถ้าการใช้น้ำตาเทียมยังไม่สามารถช่วยลดอาการได้ดีเท่าที่ควร ควรปรึกษากุมารแพทย์เพื่อใช้การรักษาอื่นด้วย เช่น การให้ mucolytic agents (10% acetylcysteine) ในผู้ป่วยที่มีน้ำตาเหนียวมาก

วิธีเพิ่มน้ำตาอีกวิธีหนึ่ง คือการอุดท่อทางเดินน้ำตาบริเวณ nasolacrimal ducts โดย punctal plugs ถ้าได้ผลดีจึงจะช่วยให้ผู้ป่วยรับการผ่าตัดเพื่อปิดท่อน้ำตาถาวรซึ่งทางจักษุแพทย์จะพิจารณาความเหมาะสมเป็นรายๆ ไป

ผู้ป่วย SS ที่มีเยื่อตาขาวอักเสบ (conjunctivitis) ซึ่งเกิดจากการอักเสบของ mucus-secreting cells ของเยื่อตา จักษุแพทย์จะพิจารณาใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดหยอด เช่น cyclosporine eye drops หรือ prednisolone eye drops¹²⁴

การดูแลรักษาอาการปากแห้ง

ข้อแนะนำในการป้องกันฟันผุในผู้ป่วยที่มีอาการปากแห้ง ได้แก่ ให้ความสำคัญสูงในช่องปาก แปรงฟันวันละ 2 ครั้ง งดรับประทานอาหารว่างที่มีน้ำตาลระหว่างมื้อใหญ่ พบทันตแพทย์ เพื่อเคลือบสารฟลูออไรด์เข้มข้นปีละ 4 ครั้ง รวมทั้งเคลือบฟันด้วยฟลูออไรด์เจลด้วยตนเองโดย

ความถี่ในการเคลือบฟันนั้นขึ้นอยู่กับความรุนแรงของฟันผุ หรือถ้าไม่สามารถเคลือบฟันเองได้ก็ให้ บ้วนปากด้วย 0.05% sodium fluoride ทุกวันครั้งละ 1 นาที สำหรับผู้ที่ปากแห้งมากให้หลีกเลี่ยง acidulated phosphate fluoride gels เนื่องจากฟันจะถูกกัดกร่อนจากกรดได้ นอกจากนี้ต้องดูแลฟัน ปลอมให้พอดีกับเหงือก, จิบน้ำบ่อยๆ เพื่อให้ช่องปากชุ่มชื้นหรือเคี้ยวหมากฝรั่งไม่มีน้ำตาลเพื่อ กระตุ้นให้มีการหลั่งของน้ำลายเพิ่มขึ้น

ส่วนน้ำลายเทียมนั้นมีส่วนผสมของสารที่เพิ่มความชุ่มชื้น ทำให้หล่อลื่นและอยู่ในช่อง ปากได้นานกว่าน้ำ สารดังกล่าวมีหลายชนิด ได้แก่ carboxymethylcellulose, polyethylenoxide, polysaccharide extracts, polyethylenoxide, polyacrylic acid และ xanthan gum โดยแนะนำให้ ผู้ป่วยที่มีน้ำลายน้อยมากใช้น้ำลายเทียมที่มีส่วนผสมของ polyacrylic acid ซึ่งเป็น highly mucoadhesive polymers สำหรับผู้ป่วยที่ยังพอจะมีน้ำลายอยู่บ้างแนะนำให้ใช้น้ำลายเทียมที่มี ส่วนผสมของ xanthan gum เนื่องจากมีคุณสมบัติยืดหยุ่น (elastic properties) สูงทำให้เพิ่ม physico-chemical quality ของน้ำลายที่เหลือ¹²⁵ ข้อควรระวังคือน้ำลายเทียมบางยี่ห้อไม่สามารถใช้ กับผู้ป่วยที่ใส่ฟันปลอมเนื่องจากทำให้ฟันกร่อน นอกจากนี้มีรายงานว่า การใส่เครื่องมือในปากและ ปล่อยให้ปล่อยน้ำลายเทียมออกมาบ้าง นั้นได้ผลดีกว่าการใช้น้ำลายเทียมเพียงอย่างเดียว¹²⁶

ในประเทศไทยนั้น เนื่องจากน้ำลายเทียมมีราคาแพง และการใส่เครื่องมือเพื่อปล่อย น้ำลายเทียมนั้นยุ่งยากและยังไม่แพร่หลาย จึงแนะนำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำและป้องกันฟันผุซึ่งเป็นสิ่งที่ สามารถทำได้มากที่สุด ณ ขณะนี้

2. การรักษาโดยใช้ยากระตุ้นสารคัดหลั่ง

Pilocarpine HCl

เป็นยากลุ่ม muscarinic cholinergic agonist แบบไม่จำเพาะ ช่วยเพิ่มการ หลั่งน้ำตาและน้ำลาย โดยกระตุ้นผ่าน post-ganglionic muscarinic M1 and M3 receptors ที่ต่อม น้ำตาและต่อมน้ำลาย สามารถดูดซึมได้เร็วจากระบบทางเดินอาหารและออกฤทธิ์หลังรับประทานยา ประมาณ 20 นาที และมีค่าครึ่งชีวิต 0.76-1.35 ชั่วโมง ตัวยาคจะถูก hydrolysed ในเลือดและใน เนื้อเยื่อเป็น pilocarpic acid และส่วนหนึ่งจะถูก hydrolysed และ metabolized ที่ตับ น้อยกว่าร้อยละ 20 จะถูกขับออกทางไต ขนาดยาที่ใช้คือ 15-20 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้เป็น 3-4 ครั้ง

มีการศึกษา multicenter, double-blind, placebo-controlled ในปี พ.ศ. 2542¹²⁷ ในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกริน 373 คนโดยให้ยาในขนาดคงที่ 20 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าในสัปดาห์ที่ 6 และ 12 ผู้ที่ได้รับยา pilocarpine HCl จะมีอาการไม่สบายที่เกิดจากภาวะตาแห้งปากแห้งน้อยลงและ ปริมาณน้ำลายมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกการศึกษาหนึ่งซึ่งเป็น multi-center, randomized, placebo-controlled, dose-adjustment ในผู้ป่วย 256 คนในปี พ.ศ.2547¹²⁸ พบว่าในสัปดาห์ที่ 6 ผู้ป่วยที่ได้รับขนาด 5 มิลลิกรัมวันละ 4 ครั้ง จะมีอาการไม่สบายต่างๆที่เกิด จากอาการปากแห้งตาแห้งน้อยกว่า และหลังจาก 6 สัปดาห์ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา pilocarpine HCl จะ ได้รับการปรับขนาดยาเป็น 5-7.5 มิลลิกรัมวันละ 4 ครั้ง พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาจะมีปริมาณน้ำลาย มากกว่าผู้ที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยปริมาณน้ำลายจะเพิ่มขึ้นภายใน 60 นาทีหลังจากได้ยา ทุกครั้งตั้งแต่เริ่มต้นจนจบการศึกษาที่ 12 สัปดาห์

ผลข้างเคียงของยา pilocarpine HCl เกิดจากการที่ยามีผลต่อ muscarinic receptors ในอวัยวะต่างๆ ทำให้มีเหงื่อออกมาก หนาวสั่น คลื่นไส้ น้ำมูกไหล สารคัดหลั่งในหลอดลมมาก หลอดลมหดตัว เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย ท้องเสีย หน้าแดง การกระตุ้น M4 receptor ทำให้มี parkinson-like resting tremor แต่ผู้ป่วยมักจะมีอาการไม่มากและทนต่อยาได้ดี ผลข้างเคียงที่ร้ายแรงคือหัวใจเต้นช้าจากการกระตุ้น M2 receptor ที่หัวใจ จึงแนะนำให้เริ่มยาที่ขนาดต่ำ (5 มิลลิกรัมต่อวัน) และปรับเพิ่มขนาดยาตามการตอบสนองและความทนทานต่อยา และใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่เป็นโรคของระบบทางเดินหายใจ เช่น หอบหืด ถุงลมโป่งพอง ลดขนาดของยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง งดใช้ยาในผู้ป่วยที่มีตับบกพร่องรุนแรง Child-Pugh score 10-15, ผู้ที่มีต้อหินชนิดมุมปิด (narrow-angle glaucoma) และ acute iritis ยานี้ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2543 ให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการปากแห้งตาแห้ง

Cevimeline

เป็นยาในกลุ่ม muscarinic agonist ที่ออกฤทธิ์จำเพาะที่ M1 และ M3 receptors ระยะเวลาที่ออกฤทธิ์เต็มที่ประมาณ 1.5-2 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตนานกว่ายา pilocarpine HCl คือประมาณ 5 ชั่วโมง ผลข้างเคียงและข้อควรระวังในการใช้ยานั้นเหมือนกับยา pilocarpine HCl แต่เนื่องจากออกฤทธิ์จำเพาะต่อ M1 และ M3 receptors จึงลดการเกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจและการเกิดอาการสั่นจากการกระตุ้น M4 receptor ขนาดยาที่ใช้คือ 30 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้ง

จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาและญี่ปุ่นโดยใช้ยา cevimeline ขนาด 90 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่ายาช่วยลดทั้งอาการปากแห้งตาแห้งจากการวัดโดย visual analog scale เพิ่มการหลั่งของน้ำลายรวมทั้งทำให้เยื่อตาที่ถลอกดีขึ้น อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก และหลังจากหยุดยาแล้วผู้ป่วยยังคงมีปริมาณน้ำลายมากกว่าก่อนเริ่มการรักษาอยู่หลายสัปดาห์ มีรายงานการใช้ยานานถึง 52 สัปดาห์พบว่า cevimeline ยังคงออกฤทธิ์ได้ดีและไม่พบผลข้างเคียงมากขึ้น ยานี้ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2543 ให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการปากแห้งตาแห้ง ขณะนี้ยังไม่มียาจำหน่ายในประเทศไทย¹²⁹⁻¹³²

3. การรักษาอาการนอกต่อม

อาการที่ไม่รุนแรงเช่นปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดข้อ สามารถบรรเทาได้ด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ แต่ผู้ป่วยอาจทนต่อยาได้น้อยเนื่องจากกลืนลำบากจากขาดน้ำลายหรือการบีบตัวผิดปกติของหลอดอาหาร มีการนำยาด้านมาลาเรีย hydroxychloroquine มาใช้ในขนาด 200 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง (6-8 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน) พบว่าสามารถลดความถี่และบรรเทาอาการปวดเมื่อย ปวดข้อ ผื่น ต่อม้ำเหลืองโตได้^{133,134} และยังช่วยลดค่า ESR, ระดับของ immunoglobulin รวมทั้งปริมาณของ IL-6 ทั้งในเลือดและในน้ำลาย¹³⁵ แต่ยานี้ไม่มีผลต่อการไหลของน้ำตาหรือน้ำลาย เนื่องจากยาออกฤทธิ์ช้า จึงแนะนำให้ดูการตอบสนองที่ประมาณ 6 เดือนหลังเริ่มให้ยา

สำหรับความผิดปกติออกต่อมมีท่อ เช่น เส้นเลือดอักเสบที่ผิวหนัง ความผิดปกติของระบบประสาทหรือไต สามารถรักษาด้วยการให้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์โดยปรับขนาดตามการรักษาอาการเหล่านี้ในผู้ป่วยโรครุมต้ออื่น ๆ ส่วนการให้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น cyclophosphamide, methro-

trexate, azathioprine และ leflunomide เพื่อช่วยลดการใช้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์นั้นยังไม่มี การศึกษาที่ใหญ่พอ แต่ก็รายงานว่าพอจะใช้ได้ผล¹³⁶⁻¹³⁹

มีการนำยากลุ่ม anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF α) มารักษาผู้ป่วย SS โดยการศึกษาระบบ pilot study ในปี ค.ศ. 2001 Steinfeld SD. และคณะพบว่าที่ 6 สัปดาห์และ 2 เดือน ผู้ป่วยดีขึ้นทั้งจากการประเมิน global assessment โดยผู้ป่วยและแพทย์ รวมทั้งอาการปวดข้อ, อ่อนเพลีย, อาการเฉพาที่คือปากแห้งตาแห้งและการวัดปริมาณน้ำลายก็ดีขึ้น ตลอดจนผลการตรวจ ทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่า ESR, ปริมาณเซลล์ CD4+ CD8+ ก็ลดลง เมื่อติดตามอาการไปเป็น เวลา 1 ปีก็พบว่าผู้ป่วยยังมีอาการดีขึ้น^{140,141} แต่การศึกษาหลายรายงานในภายหลัง พบว่าการใช้ anti TNF α เพื่อรักษากลุ่มอาการไซเกรินนั้นไม่ได้ผล¹⁴²⁻¹⁴⁴

ปัจจุบันมีการใช้ยากลุ่มที่มีผลในการลด B cells (B cells depletion therapy) เพื่อการ รักษา SS^{121,145,146} เนื่องจากมีหลักฐานว่า B cells มีบทบาทในกลุ่มอาการนี้ มีการศึกษาการใช้ anti CD20 antibodies ได้แก่ rituximab ในการรักษาพบว่าช่วยลดอาการปากแห้งตาแห้ง, เพิ่มอัตราการ ไหลของน้ำลาย และลดปริมาณ B cells และ IgM ในเลือดได้โดยจะเห็นผลชัดที่ประมาณ 6-12 สัปดาห์และเมื่อให้ยาครั้งที่สอง ห่างจากครั้งแรก 9-11 เดือนพบว่ายังได้ผลดีเหมือนการให้ยาครั้งแรก มีการรายงานการเกิด serum sickness และตรวจพบ human antichimeric antibodies (HACA) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา rituximab เช่นเดียวกับในผู้ป่วยโรคอื่นที่รับได้ยานี้¹⁴⁷

การพยากรณ์โรค

การทำลายอวัยวะต่างๆ อย่างถาวร (end-organ damage) พบได้น้อย เมื่อเปรียบเทียบกับ ในผู้ป่วยโรคลูปัส นอกเหนือจากต่อมน้ำตาหรือต่อมน้ำลายที่พบว่าถูกทำลายประมาณร้อยละ 62¹⁴⁸ ร้อยละ 12 ของผู้ป่วยมีอาการของโรค SS สงบลงได้หลังจากเป็นมาหลายปี²¹ ในผู้ป่วยที่มีผล anti Ro เป็นบวกมักมีอาการนอกต่อมมีต่อมากกว่า และเพิ่มความเสี่ยง (relative risk) ต่อการเกิดมะเร็ง ต่อมน้ำเหลือง มีการศึกษาถึงอัตราการตายในผู้ป่วย pSS พบว่าจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่พบ purpura, มี ระดับ C4 ต่ำหรือมีภาวะ cryoglobulinemia⁷⁷

บทสรุป

กลุ่มอาการไซเกรินนั้นเป็นโรคทางรูมาติกที่พบบ่อย แต่มักจะถูกกละเลยหรือได้รับการ วินิจฉัยช้า การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคค่อนข้างดี เนื่องจากพบการทำลายอวัยวะอย่างถาวร ได้น้อย เมื่อได้รับการวินิจฉัย แล้ว ควรติดตามอาการตามระบบต่างๆรวมทั้งต้องเฝ้าระวังโรคมะเร็ง ต่อมน้ำเหลืองด้วย การรักษาส่วนใหญ่เป็นการรักษาตามอาการและตามอวัยวะที่มีปัญหา ปัจจุบันมี ยาใหม่ซึ่งนำมาใช้รักษาอาการปากแห้ง ตาแห้ง ส่วนการรักษาที่จะช่วยชะลอหรือยับยั้งการทำลาย ต่อมน้ำเหลืองและการรักษาในอวัยวะอื่นที่นอกเหนือจากต่อมน้ำเหลืองนั้นคงต้องการการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Venables PJ. Sjogren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):313-29
2. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998;37(10):1069-76
3. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, et al. Dry eyes or mouth--an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 1989;2(4):521-7
4. Sanchez-Guerrero J, Perez-Dosal MR, Cardenas-Velazquez F, et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(2):235-40
5. Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in China. *J Rheumatol* 1995;22(4):659-61
6. Font J, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, et al. The role of interleukin-10 promoter polymorphisms in the clinical expression of primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(9):1025-30
7. Garcia-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escarcega RO, Salgado G, Riebeling C, Cervera R. Pathophysiology of Sjogren's syndrome. *Arch Med Res* 2006;37(8):921-32
8. Yannopoulos DI, Roncin S, Lamour A, Pennec YL, Moutsopoulos HM, Youinou P. Conjunctival epithelial cells from patients with Sjogren's syndrome inappropriately express major histocompatibility complex molecules, La(SSB) antigen, and heat-shock proteins. *J Clin Immunol* 1992;12(4):259-65
9. Ohlsson M, Jonsson R, Brokstad KA. Subcellular redistribution and surface exposure of the Ro52, Ro60 and La48 autoantigens during apoptosis in human ductal epithelial cells: a possible mechanism in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol* 2002;56(5):456-69
10. Tengner P, Halse AK, Haga HJ, Jonsson R, Wahren-Herlenius M. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2238-48
11. Ben-Chetrit E, Fox RI, Tan EM. Dissociation of immune responses to the SS-A (Ro) 52-kd and 60-kd polypeptides in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33(3):349-55
12. Atkinson JC, Travis WD, Slocum L, Ebbs WL, Fox PC. Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1992;35(11):1368-72
13. Gerli R, Muscat C, Giansanti M, et al. Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjogren's syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. *Br J Rheumatol* 1997;36(9):969-75
14. Yamamoto K. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2003;2(1):13-8
15. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005;366(9482):321-31
16. Venables PJ. Management of patients presenting with Sjogren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(4):791-807
17. Barendregt PJ, Visser MR, Smets EM, et al. Fatigue in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1998;57(5):291-5
18. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(4):270-80
19. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002;29(4):726-30
20. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjogren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60(5):467-72
21. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjogren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(3):245-53
22. Gudbjornsson B, Broman JE, Hetta J, Hallgren R. Sleep disturbances in patients with primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32(12):1072-6
23. Tishler M, Barak Y, Paran D, Yaron M. Sleep disturbances, fibromyalgia and primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15(1):71-4
24. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32(7):609-13

25. Haga HJ, Peen E. A study of the arthritis pattern in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(1):88-91
26. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjogren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol* 2002;29(4):717-25
27. Szodoray P, Jonsson R, Brun JG, Zeher M. Polymyalgia rheumatica in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2006;26(5):401-3
28. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Le Masson G, Penneç YL, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjogren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(5):632-6
29. Fox RI, Liu AY. Sjogren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol* 2006;24(5):393-413
30. Katayama I, Yokozeki H, Nishioka K. Impaired sweating as an exocrine manifestation in Sjogren's syndrome. *Br J Dermatol* 1995;133(5):716-20
31. Tishler M, Paran D, Yaron M. Allergic disorders in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1998;27(3):166-9
32. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(2):96-106
33. Oxholm A, Manthorpe R, Oxholm P. Immunoglobulin deposits in the epidermis of patients with primary Sjogren's syndrome. A consecutive study. *Rheumatol Int* 1984;4(1):9-12
34. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):347-54
35. Fairfax AJ, Haslam PL, Pavia D, et al. Pulmonary disorders associated with Sjogren's syndrome. *Q J Med* 1981;50(199):279-95
36. Mathieu A, Cauli A, Pala R, et al. Tracheo-bronchial mucociliary clearance in patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1995;24(5):300-4
37. La Corte R, Potena A, Bajocchi G, Fabbri L, Trotta F. Increased bronchial responsiveness in primary Sjogren's syndrome. A sign of tracheobronchial involvement. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9(2):125-30
38. Andoh Y, Shimura S, Sawai T, Sasaki H, Takishima T, Shirato K. Morphometric analysis of airways in Sjogren's syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1358-62
39. Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K, et al. High-resolution CT imaging of the lung for patients with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Radiol* 2004;52(2):137-43
40. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest* 2006;130(5):1489-95
41. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjogren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging* 2001;16(4):282-9
42. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(1):71-4
43. Papiiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Lung involvement in primary Sjogren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis* 1999;58(1):61-4
44. Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA. Thin-section chest CT findings of primary Sjogren's syndrome: correlation with pulmonary function. *Eur Radiol* 2002;12(6):1504-11
45. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(6):632-8
46. Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, et al. Amyloidosis and lymphoproliferative disease in Sjogren syndrome: thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(6):776-81
47. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000;59(9):709-12
48. Tsianos EB, Chiras CD, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Oesophageal dysfunction in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44(9):610-3
49. Rosztoczy A, Kovacs L, Wittmann T, Lonovics J, Pokorny G. Manometric assessment of impaired esophageal motor function in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(2):147-52
50. Volter F, Fain O, Mathieu E, Thomas M. Esophageal function and Sjogren's syndrome. *Dig Dis Sci* 2004;49(2):248-53

51. Kovacs L, Papos M, Takacs R, et al. Autonomic nervous system dysfunction involving the gastrointestinal and the urinary tracts in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(6):697-703
52. Maury CP, Tornroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in Sjogren's syndrome. Morphologic, biochemical, and immunologic findings. *Arthritis Rheum* 1985;28(4):388-94
53. Raderer M, Osterreicher C, Machold K, et al. Impaired response of gastric MALT-lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication in patients with autoimmune disease. *Ann Oncol* 2001;12(7):937-9
54. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakall S, Zeher M. Coeliac disease in Sjogren's syndrome--a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004;24(5):278-82
55. Iltanen S, Collin P, Korpela M, et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):1042-6
56. Whaley K, Goudie RB, Williamson J, Nuki G, Dick WC, Buchanan WW. Liver disease in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Lancet* 1970;1(7652):861-3
57. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63(2):123-9
58. Skopouli FN, Papanikolaou S, Malamou-Mitsi V, Papanikolaou N, Moutsopoulos HM. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53(9):569-73
59. Tsuneyama K, Van De Water J, Yamazaki K, et al. Primary biliary cirrhosis an epithelitis: evidence of abnormal salivary gland immunohistochemistry. *Autoimmunity* 1997;26(1):23-31
60. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992;339(8789):321-3
61. Pirisi M, Scott C, Fabris C, et al. Mild sialoadenitis: a common finding in patients with hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(10):940-2
62. Verbaan H, Carlson J, Eriksson S, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjogren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients. *J Intern Med* 1999;245(2):127-32
63. Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, et al. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1996;39(7):1166-71
64. Garcia-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection in 'primary' Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 1997;56(3):173-5
65. Szodoray P, Csepregi A, Hejjas M, Horanyi M, Zeher M. Study of hepatitis C virus infection in 213 Hungarian patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2001;21(1):6-9
66. Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A. The occurrence of renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(11):1113-20
67. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(12):2328-36
68. Pertovaara M, Korpela M, Pasternack A. Factors predictive of renal involvement in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Nephrol* 2001;56(1):10-8
69. Soy M, Pamuk ON, Gerenli M, Celik Y. A primary Sjogren's syndrome patient with distal renal tubular acidosis, who presented with symptoms of hypokalemic periodic paralysis: Report of a case study and review of the literature. *Rheumatol Int* 2005;26(1):86-9
70. Taylor I, Parsons M. Hypokalemic paralysis revealing Sjogren's syndrome. *J Clin Neurosci* 2004;11(3):319-21
71. Fujimoto T, Shiiki H, Takahi Y, Dohi K. Primary Sjogren's syndrome presenting as hypokalaemic periodic paralysis and respiratory arrest. *Clin Rheumatol* 2001;20(5):365-8
72. Iwanaga N, Kamachi M, Fujikawa K, et al. Membranous glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Intern Med* 2007;46(4):191-4
73. Baba A, Hara S, Sato Y, Yamada K, Fujimoto S, Eto T. [Three patients with nephrotic syndrome due to membranous nephropathy complicated by Sjogren's syndrome]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2005;47(8):882-6
74. Kosugi E, Kikuchi Y, Shiina N, et al. [A case of Sjogren's syndrome complicated by membranous nephropathy]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996;38(9):413-6
75. Yoshida K, Suzuki J, Kume K, et al. Sjogren's syndrome with membranous glomerulonephritis detected by urine screening of schoolchildren. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38(5):533-6
76. Ramakrishna R, Chaudhuri K, Sturgess A, Manoharan A. Haematological manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinicopathological study. *Q J Med* 1992;83(303):547-54

77. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29(5):296-304
78. Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjogren's syndrome. *Qjm* 2000;93(12):825-9
79. Kikawada M, Watanabe D, Kimura A, Hanyu H, Serizawa H, Iwamoto T. Autoimmune hemolytic anemia in an elderly patient with primary Sjogren's syndrome. *Intern Med* 2005;44(12):1312-5
80. Matsumoto N, Kagawa H, Ichiyoshi H, et al. Aplastic anemia complicating Sjogren's syndrome. *Intern Med* 1997;36(5):371-4
81. Quiquandon I, Morel P, Lai JL, et al. Primary Sjogren's syndrome and aplastic anaemia. *Ann Rheum Dis* 1997;56(7):438
82. Pedro-Botet J, Coll J, Tomas S, Soriano JC, Gutierrez-Cebollada J. Primary Sjogren's syndrome associated with chronic atrophic gastritis and pernicious anemia. *J Clin Gastroenterol* 1993;16(2):146-8
83. Rodriguez-Cuartero A, Perez-Blanco FJ, Urbano-Jimenez F. Sjogren's syndrome and pernicious anaemia. *Scand J Rheumatol* 1998;27(1):83-5
84. Cavazzana I, Ceribelli A, Franceschini F, Cattaneo R. Unusual association between pure red cell aplasia and primary Sjogren's syndrome: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(2):309-11
85. Ibkhatra S, Jacobsson L, Manthorpe R. The association of pure red cell aplasia and primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15(1):119-20
86. Friedman J, Klepfish A, Miller EB, Ognenovski V, Ike RW, Schattner A. Agranulocytosis in Sjogren's syndrome: two case reports and analysis of 11 additional reported cases. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31(5):338-45
87. Coppo P, Sibilina J, Maloisel F, et al. Primary Sjogren's syndrome associated agranulocytosis: a benign disorder? *Ann Rheum Dis* 2003;62(5):476-8
88. Manganeli P, Fietta P, Quaini F. Hematologic manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(4):438-48
89. Grant IA, Hunder GG, Homburger HA, Dyck PJ. Peripheral neuropathy associated with sicca complex. *Neurology* 1997;48(4):855-62
90. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(5):280-91
91. Soliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63(6):616-20
92. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-8
93. Molina R, Provost TT, Alexander EL. Peripheral inflammatory vascular disease in Sjogren's syndrome. Association with nervous system complications. *Arthritis Rheum* 1985;28(12):1341-7
94. Manthorpe R, Manthorpe T, Sjoberg S. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1992;21(3):148-9
95. Punzi L, Ostuni PA, Betterle C, De Sandre P, Botsios C, Gambari PF. Thyroid gland disorders in primary Sjogren's syndrome. *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63(11):809-14
96. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, et al. Thyroid disease in primary Sjogren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(2):103-8
97. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53(10):637-47
98. El Miedany YM, Ahmed I, Mourad HG, et al. Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjogren's syndrome? *Joint Bone Spine* 2004;71(1):29-38
99. Williams FM, Cohen PR, Jumshyd J, Reveille JD. Prevalence of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome among human immunodeficiency virus type 1-positive outpatients. *Arthritis Rheum* 1998;41(5):863-8
100. Kordosis T, Paikos S, Aroni K, et al. Prevalence of Sjogren's-like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients: descriptive pathology and immunopathology. *Br J Rheumatol* 1998;37(6):691-5
101. Panayiotakopoulos GD, Aroni K, Kyriaki D, et al. Paucity of Sjogren-like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients in the HAART era. Part II. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(10):1164-7
102. Basu D, Williams FM, Ahn CW, Reveille JD. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Arthritis Rheum* 2006;55(3):466-72

103. Itescu S, Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: a disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as a sicca syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18(3):683-97
104. Kazi S, Cohen PR, Williams F, Schempp R, Reveille JD. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. Clinical and immunogenetic features in 35 patients. *Aids* 1996;10(4):385-91
105. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiodt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjogren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. *J Intern Med* 1996;239(6):475-82
106. Lindahl G, Lonnquist B, Hedfors E. Lymphocytic infiltrations of lip salivary glands in bone marrow recipients. A model for the development of the histopathological changes in Sjogren's syndrome? *J Autoimmun* 1989;2(4):579-83
107. Chan EY, Lawton JW, Lie AK, Lau CS. Autoantibody formation after allogeneic bone marrow transplantation: correlation with the reconstitution of CD5+ B cells and occurrence of graft-versus-host disease. *Pathology* 1997;29(2):184-8
108. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165(20):2337-44
109. Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjogren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control* 1997;8(2):201-4
110. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):796-803
111. Janin A, Morel P, Quiquandon I, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and Sjogren's syndrome. An immunopathological study of 113 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(6):565-70
112. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42(8):1765-72
113. Khanna D, Vinters HV, Brahn E. Angiocentric T cell lymphoma of the central nervous system in a patient with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2002;29(7):1548-50
114. Tonami H, Matoba M, Kuginuki Y, et al. Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjogren syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27(4):517-24
115. Sugai S, Masaki Y, Dong L. Lymphoproliferative disorders in patients with Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004;3 Suppl 1:S67-9
116. Valesini G, Priori R, Bavoillot D, et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;24(12):2376-80
117. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):741-7
118. Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, Tzioufas AG. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjogren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(8):1050-3
119. Voulgarelis M, Giannouli S, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Long term remission of Sjogren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):1033-7
120. Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A, Brito-Zeron P, Cervera R, Font J. Treatment of B-cell lymphoma with rituximab in two patients with Sjogren's syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Lupus* 2004;13(12):969-71
121. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64(6):913-20
122. Rosler W, Manger B, Repp R, Kalden JR, Gramatzki M. Autologous PBPC in a patient with lymphoma and Sjogren's syndrome: complete remission of lymphoma without control of the autoimmune disease. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(2):211-3
123. Ferraccioli G, Damato R, De Vita S, Fanin R, Damiani D, Baccarani M. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in a patient with Sjogren's syndrome and lung malt lymphoma cured lymphoma not the autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 2001;60(2):174-6
124. Fox RI. Sjogren's syndrome: evolving therapies. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12(2):247-54
125. van der Reijden WA, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1999;58(8):465-74

126. Frost PM, Shirlaw PJ, Walter JD, Challacombe SJ. Patient preferences in a preliminary study comparing an intra-oral lubricating device with the usual dry mouth lubricating methods. *Br Dent J* 2002;193(7):403-8
127. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* 1999;159(2):174-81
128. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, et al. Successful Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Sjogren's Syndrome Patients With Oral Pilocarpine: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Adjustment Study. *J Clin Rheumatol* 2004;10(4):169-77
129. Fox RI, Konttinen Y, Fisher A. Use of muscarinic agonists in the treatment of Sjogren's syndrome. *Clin Immunol* 2001;101(3):249-63
130. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):748-54
131. Fife RS, Chase WF, Dore RK, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjogren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1293-300
132. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):6-17
133. Kruize AA, Hene RJ, Kallenberg CG, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1993;52(5):360-4
134. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus* 1996;5 Suppl 1:S31-6
135. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis* 1999;58(4):253-6
136. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14(5):555-8
137. van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjogren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(8):1026-32
138. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25(5):896-9
139. Wallace DJ. Management of lupus erythematosus: recent insights. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(3):212-9
140. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2371-5
141. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjogren's syndrome: one-year followup. *Arthritis Rheum* 2002;46(12):3301-3
142. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1270-6
143. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2240-5
144. Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol* 2004;31(1):96-101
145. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2740-50
146. Pijpe J, van Imhoff GW, Vissink A, et al. Changes in salivary gland immunohistology and function after rituximab monotherapy in a patient with Sjogren's syndrome and associated MALT lymphoma. *Ann Rheum Dis* 2005;64(6):958-60
147. Edwards JC, Cambridge G, Leandro MJ. B cell depletion therapy in rheumatic disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(5):915-28
148. Sutcliffe N, Stoll T, Pyke S, Isenberg DA. Functional disability and end organ damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), SLE and Sjogren's syndrome (SS), and primary SS. *J Rheumatol* 1998;25(1):63-8

ขอเชิญสมาชิกและผู้สนใจเข้าร่วมประชุม
Interhospital Rheumatology Conference
ครั้งที่ 3/2550

12.30-13.30 น. การบรรยายพิเศษ : Update Antiphospholipid Syndrome
พ.ญ. กิตติวรรณ ชูจิตารมย์
โรงพยาบาลราชวิถี

Case I โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Case II โรงพยาบาลศิริราช

Case III โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วันศุกร์ ที่ 21 กันยายน 2550

เวลา 12.30-13.30 น.

ณ ห้องประชุมมรุสุวรรณ อาคารเฉลิมพระเกียรติ ชั้น 5 โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

***The 29th Annual Meeting of the Royal College of
Orthopaedic Surgeons of Thailand***

***The Meeting of Bone and Joint Decade and Asian
Federation of Sports Medicine***

18-22 ตุลาคม 2550

โรงแรมรอยัลคลิฟ บีช รีสอร์ท พัทยา

<http://www.rcost.or.th/meeting2007>



ข่าวจากสมาคมฯ

สวัสดิ์ชาวรูมาติสซั่มและผู้สนใจทุกท่าน

ช่วงนี้ฝนตกโปรยปรายเกือบทุกวัน อากาศเปลี่ยนแปลงบ่อย ขอให้ท่านโปรดระวังและรักษาสุขภาพด้วย *** ขอแสดงความยินดีกับผู้ที่ผ่านการสอบเพื่อหนังสืออนุมัติและวุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม ประจำปี 2550 ได้แก่ น.พ. สมยศ ฟองศรีสิน น.พ. ธาณี ตั้งอรุณสันติ จากรามาธิบดี พ.ญ. กุลศิริ ธรรมโชติ พ.ญ. เตือนเพ็ญ ฉันทจิตปรีชา และ อ. สุมาภา ชัยอำนาจ จากพระมงกุฎเกล้า *** หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม วิทยาลัยพยาบาล กำลังดำเนินการเปิดเป็นสถาบันฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม ซึ่งจะเปิดฝึกอบรมได้ในปี 2551 นี้ ในปีการศึกษา 2551 จะมีสถาบันที่เปิดฝึกอบรมและมีโควตา ดังนี้ จุฬาลงกรณ์ (1) ศิริราช (2) รามาธิบดี (2) พระมงกุฎเกล้า (2) เชียงใหม่ (1) ราชวิถี (1) ขอนแก่น (2) และวิทยาลัยพยาบาล (1) จึงขอเชิญชวนท่านที่สนใจจะเข้ารับการอบรม โปรดติดต่อไปยังสถาบันต่าง ๆ ด้วย และดำเนินการสมัครที่แพทยสภา รอบแรกคาดว่าในเดือนพฤศจิกายน 2550 ส่วนรอบสองคาดว่าในเดือนกุมภาพันธ์ 2551 *** สมาคมฯ ร่วมกับ บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด จัดการบรรยายเรื่อง “B-Cell Targeting : Novel Approach in RA Management” ระหว่างวันที่ 11-13 สิงหาคม 2550 ณ โรงแรมรอยัลคลิฟ บีช รีสอร์ท พัทยา *** Interhospital Rheumatology Conference ครั้งที่ 3/2550 กำหนดจัดในวันที่ 21 กันยายน 2550 ที่ห้องประชุม รุสุวรรณ อาคารเฉลิมพระเกียรติ ชั้น 5 โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า มี case ที่น่าสนใจจากพระมงกุฎเกล้า ศิริราช และจุฬาลงกรณ์ พร้อมการบรรยายพิเศษเรื่อง “Update Antiphospholipid Syndrome” โดย อ. กิตติวรรณ ชูจิตารมย์ ขอเชิญเข้าร่วมประชุมโดยพร้อมเพรียงกัน *** Interhospital Rheumatology Conference ที่ผ่านมา ในวันที่ 13 กรกฎาคม 2550 ที่ห้องประชุม พญาไท อาคารเฉลิมพระเกียรติ ชั้น 11 โรงพยาบาลราชวิถี สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ต้องขอบพระคุณ อ. ทศนีย์ กิตอำนวยพงษ์ อ. สูงชัย อังธารารักษ์ อ. กิตติวรรณ ชูจิตารมย์ เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง และบริษัท เซอริง-พลาว จำกัด ที่สนับสนุนการจัดงานเป็นอย่างดี *** สมาคมฯ จะจัด Rheumatology for the Non-Rheumatologist ครั้งที่ 7 ในวันที่ 21-23 พฤศจิกายน 2550 ที่ห้องประชุม ชั้น 6 อาคารเพชรรัตน์ โรงพยาบาลวชิรพยาบาล โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้แพทย์ทั่วไปอายุรแพทย์ ศัลยแพทย์ และศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์จากส่วนภูมิภาค โดยเฉพาะในบริเวณที่ไม่มีแพทย์สาขาโรคข้อและรูมาติสซั่มที่เข้ารับการอบรมฯ สามารถนำความรู้ไปประยุกต์เพื่อดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม และช่วยเหลือไม่ให้ผู้ป่วยต้องเดินทางมารักษาในกรุงเทพมหานคร ซึ่งทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายโดยไม่จำเป็น คณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ได้กำหนดหัวข้อการบรรยาย

ที่น่าสนใจ มีทั้งอาจารย์อาวุโสที่จะร่วม discuss ในช่วง case discussion อาทิ อ. อุทิศ ดีสมโชค และ อ. สุรุฒิ ปรีชานนท์ พร้อมวิทยากรที่ร่วมบรรยายให้ความรู้อย่างครบครัน ท่านที่สนใจดู กำหนดการได้ในวารสารฉบับนี้ *** สมาคมฯ กำหนดจัดการสัมมนาข้อสอบเพื่อพัฒนา ข้อสอบแพทย์ประจำบ้านและแพทย์ประจำบ้านต่อยอด ในเดือนธันวาคม 2550 คาดว่าจะจัดใน กรุงเทพฯ โดยขอความร่วมมือไปยังอาจารย์ให้ช่วยกันออกข้อสอบเพื่อให้ specification ในคลัง ข้อสอบที่กำหนดไว้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น *** สมาคมฯ กำหนดจัด Rheumatology Weekend ครั้งที่ 3 ในวันที่ 25-27 มกราคม 2551 ขณะนี้กำลังดำเนินการติดต่อสถานที่ *** การประชุม 13th APLAR Congress of Rheumatology ระหว่างวันที่ 23-27 กันยายน 2551 ณ Pacifico Yokohama ประเทศญี่ปุ่น กำหนดรับ abstract ภายในวันที่ 31 พฤษภาคม 2551 จึงขอเชิญชวนให้ทุกท่านร่วม ส่งผลงานวิจัยเข้านำเสนอในการประชุมนี้ด้วย โดยท่านสามารถดูรายละเอียดได้ที่ <http://www.aplar2008.com> *** พบกันใหม่ฉบับหน้า

นางลูปัส

**13th Congress of the Asia Pacific League of
Associations for Rheumatology**

September 23-27, 2008

Pacifico Yokohama, Japan

APLAR2008 Secretariat

c/o Japan Convention Services, Inc.

Kasumigaseki Daido Seimei Bldg. 18F

1-4-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan

TEL: +81-3-3508-1214

FAX: +81-3-3508-1302

E-mail: aplar2008@convention.jp

<http://www.aplar2008.com>

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรุมชาติสข้มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2549-2551

นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	นายกรับเลือก
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนบดี	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวนยพงษ์	เลขานุการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
 ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
 รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ
 นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์
 นายแพทย์อุดม วิชาญสุนทร
 พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรพิดา ชัยอำนวนย
 รองศาสตราจารย์นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราควิน
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
 ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชีลา จันทร์วิทยานุชิต
 ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู

คณะอนุกรรมการสาขาโรคข้อและรุมชาติสข้ม

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ
นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	อนุกรรมการ
นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพรพิดา ชัยอำนวนย	อนุกรรมการ
นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราควิน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์	อนุกรรมการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจรรย์ ศิริไพฑูริย์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวนยพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนบดี
 นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
 แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร
 นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวนยพงษ์
 แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์
 แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ
 นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์
 นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
 นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
 แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
 แพทย์หญิงพันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล
 แพทย์หญิงนันทนา กสิदानนท์
 นายแพทย์พรชัย เตชานวงษ์
 แพทย์หญิงปวีณา เขียวชาญวิศวกิจ
 แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย
 แพทย์หญิงบุญจรรย์ ศิริไพฑูริย์
 นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน
คณะอนุกรรมการคลังข้อสอบ
 นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
 นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์
 แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนบดี
 แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร
 นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวนยพงษ์
 แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ
 แพทย์หญิงพันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล
 แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
 แพทย์หญิงบุญจรรย์ ศิริไพฑูริย์
 นายแพทย์พรทิวี เลิศศรีสถิต