หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

การสำรวจเอกสาร

ระบบMAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX (MHC)

1. ประวัติ (38,39)

ระบบMHCในมนุษย์มีประวัติเริ่มต้นมาจากการค้นพบแอนติบอดีย์ต่อเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่ได้รับการให้เลือดหลายครั้งรายงานโดย Jean Dausset ในปี ค.ศ. 1954(40) สี่ปีต่อมา Dausset ได้ตั้งชื่อแอนติเจนตัวแรกของเม็ดเลือดขาวที่พบนี้ว่า MAC (ปัจจุบันคือA2+A28) (39) จากนั้นก็มีการค้นพบแอนติเจนตัวอื่นๆตามมาอีกมากมาย จนกระทั่งปี ค.ศ.1968 WHO nomenclature committe จึงให้เรียกชื่อแอนติเจนของระบบเม็ดเลือดขาวนี้ว่า HLA (Human Leukocyte locus A) ตามชื่อโลคัสแรกคือFirstหรือLA (ปัจจุบันคือ HLA-A) ซึ่งค้นพบโดย Payneในปี ค.ศ. 1967 ปี ค.ศ.1969 Ceppelliniและคณะ(41) และAmosและคณะ(42) ได้พิสูจน์ว่าระบบHLAเป็นระบบที่มีความสำคัญต่อการปลูกถ่ายอวัยวะในมนุษย์ ระบบนี้จึงเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Major histocompatibility complex(MHC) (ปัจจุบันแบ่งออกเป็น 3 class คือ HLA-class I,II และIII)และในปีเดียวกันนี้เอง van Rood ก็ได้ค้นพบโลคัสที่สองซึ่งมีชื่อว่า Secondหรือ Four(ปัจจุบันคือHLA-B)ตามชื่อของอัลลีล4a,4bที่ค้นพบ ปีถัดมา Sandberg(43) ได้รายงานการค้นพบโลคัสที่สาม ซึ่งต่อมาที่ประชุม International Histocompatibility Workshop ปี1975 ได้เรียกชื่อว่าHLA-C สามโลคัสแรกที่ค้นพบนี้ปัจจุบันจัดอยู่ในHLA-class I ประวัติการค้นพบHLA-class II อยู่ในระหว่างปีค.ศ. 1975-1977 เริ่มจากการศึกษาHLA-D ด้วยวิธีการMLR(Mixed lymphocyte reaction) ตามมาด้วยการศึกษาแอนติเจนบนผิวของบี-ลิมโฟซัยท์ด้วยวิธีการตรวจทางน้ำเหลือง(44) ซึ่งในขณะนั้นเชื่อว่าแอนติเจนที่ตรวจพบด้วยวิธีการ

ทางน้ำเหลืองนี้อาจมีความเกี่ยวข้องกับHLA-D จึงตั้งชื่อแอนติเจนนี้ว่า HLA-DR(D related) ส่วนการค้นพบHLA-class III เริ่มต้นในกลางปีค.ศ.1970 โดยนักวิทยาศาสตร์หลายคณะพบว่ามียีนอีกกลุ่มหนึ่งที่ควบคุมการสร้างองค์ประกอบบางชนิดของระบบคอมพลีเมนท์อยู่ในบริเวณเดียวกับกลุ่มยีนของระบบMHC มีตำแหน่งอยู่ระหว่างโลคัสHLA-B และDR ยีนกลุ่มนี้ได้แก่ C2,C4A,C4B และFactor B(Bf)(45-47)

2. <u>พันธุกรรมของระบบMHC</u>

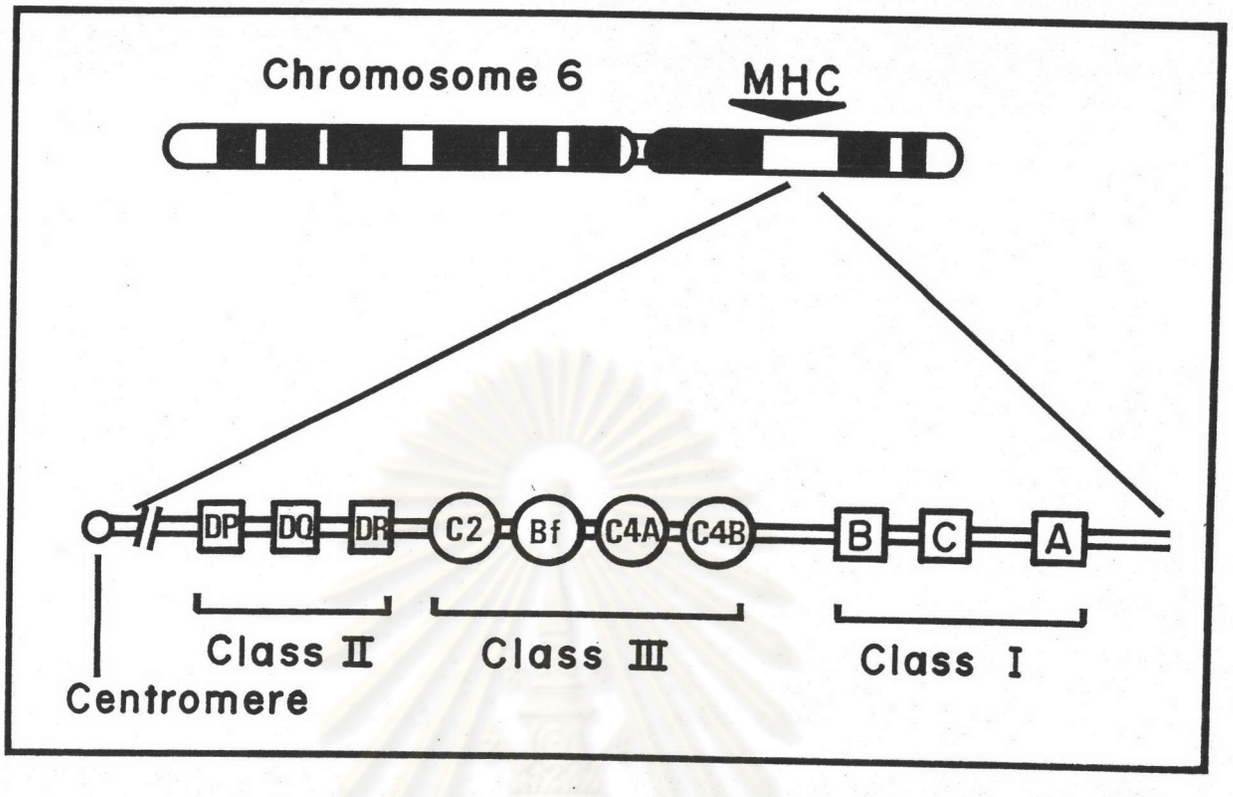
ยีนของระบบMHC อยู่บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่6 ประกอบด้วยกลุ่มยีนใหญ่ๆ 3 กลุ่ม (10) ได้แก่ HLA-class I มี 3 โลคัสคือHLA-A,B และC HLA-class II (D-region)มี 3 โลคัสคือHLA-DR,DP และDQ HLA-class III(Complement region) มี 4 โลคัสคือ C2, C4A, C4B และ Properdin factor B(Bf) (รูปที่ 1) แต่ละโลคัสประกอบด้วยอัลลีลต่างๆ มากมายเช่น class Iมียีนรวมกันมากกว่า 80 อัลลีล class IIมียีนรวมกันมากกว่า 30 อัลลีลเป็นต้น (ตารางที่ 1) ดังนั้นระบบMHCจึงเป็นที่ยอมรับว่ามี polymorphism มากที่สุด

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 แอนติเจนของHLA-class I และclass II (10 th International Histocompatibilty Workshop 1987) (48)

HLA - class I				HLA - class II		
A	B		C	DR	DQ	DP
A1	B5	Bw50(21)	Cw1	DR1	DQw1	DPw1
A2	B7	B51(5)	Cw2	DR2	DQw2	DPw2
A3	B8	Bw52(5)	Cw3	DR3	DQw3	DPw3
A9	B12	Bw53	Cw4	DR4	DQw4	DPw4
A10	B13	Bw54(w22)	Cw5	DR5	DQw5(w1)	DPw5
A11	B14	Bw55(w22)	Cw6	DRw6	DQw6(w1)	DPw6
Aw19	B15	Bw56(w22)	Cw7	DR7	DQw7(w3)	
A23(9)	B16	Bw57(17)	Cw8	DRw8	DQw8(w3)	
A24(9)	B17	Bw58(17)	Cw9(w3)	DR9	DQw9(w3)	
A25(10)	B18	Bw59	Cw10(w3)	DRw10		
A26(10)	B21	Bw60(40)	Cw11	DRw11(5)		
A28	Bw22	Bw61(41)		DRw12(5)		
A29(w19)	B27	Bw62(15)		DRw13(w6)		
A30(w19)	B35	Bw63(15)		DRw14(w6)		
A31(w19)	B37	Bw64(14)		DRw15(2)		
A32(w19)	B38(16)	Bw65(14)		DRw16(2)		
Aw33(w19)	B39(16)	Bw67		DRw17(3)		
Aw34(10)	B40	Bw70		DRw18(3)		
Aw36	Bw41	Bw71(w70)				
Aw43	Bw42	Bw72(w70)		DRw52		
Aw66(10)	B44(12)	Bw73		DRw53		
Aw68(28)	B45(12)	Bw75(15)				
Aw69(28)	Bw46	Bw76(15)				
Aw74(w19)	Bw47	Bw77(15)				
	Bw48	Bw4				
	Bw49(21)	Bw6				

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 1 แสดงตำแหน่งยีนโลคัสต่าง ๆ ของระบบMHC บนโครโมโซมคู่ที่ 6 (49)

2.1 <u>การถ่ายทอดทางพันธุกรรม</u> (11)

เนื่องจากระบบHLAเป็นกลุ่มของยีนที่อยู่บนโครโมโซมสายเดียวกัน ดังนั้นการถ่ายทอดยีนจากพ่อหรือแม่ไปยังลูกจึงถูกถ่ายทอดไปด้วยกันทั้งกลุ่ม กล่าวคือทุกอัลลีลที่อยู่บนสายโครโมโซมจะถูกถ่ายทอดไปด้วยกันทั้งหมด เราเรียกกลุ่มของยีนที่อยู่บนโครโมโซมสายเดียวกันนี้ว่า haplotypeในคนๆหนึ่งจะมีhaplotype 2 สาย สายหนึ่งถ่ายทอดมาจากพ่อและอีกสายหนึ่งถ่ายทอดมาจากแม่ การถ่ายทอดhaplotypeนี้เป็นไปตามกฎของเมนเดลคือ โอกาสที่พี่น้องจะมีhaplotypeที่เหมือนกันทั้ง 2 สายเท่ากับ 25% เหมือนกันสายเดียวเท่ากับ 50% และต่างกันทั้ง 2 สายเท่ากับ 25% เนื่องจากยีนของระบบHLAเป็น co-dominant ดังนั้นเมื่อทำการตรวจหาแอนติเจนของโลคัสหนึ่ง ๆ สามารถจะพบแอนติเจนได้ 2 ชนิดในแต่ละโลคัส

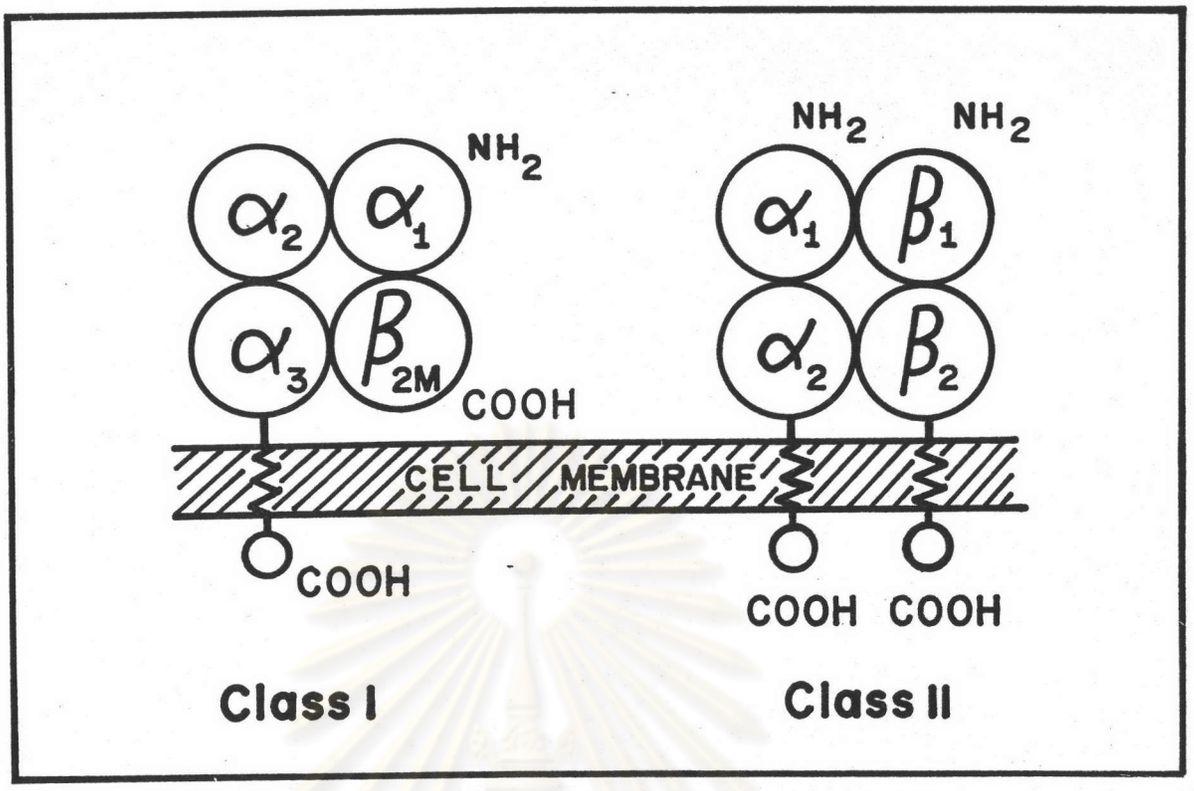
2.2 Linkage disequilibrium (11)

โดยปกติแล้วการถ่ายทอดยีนของแต่ละโลคัสจะเป็นอิสระต่อกัน โอกาสที่จะพบยีนของโลคัสหนึ่งปรากฏร่วมไปกับยีนของอีกโลคัสหนึ่งจะเท่ากับ ผลคูณของความถี่ของยีนทั้งสอง (expected frequency) แต่ในบางครั้งพบว่ามียีนบางคู่มักปรากฏร่วมกันบ่อยกว่าที่ควรจะเป็น เราเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า **linkage disequilibrium** ตัวอย่างเช่นความถี่ของยีนHLA-B8 และHLA-DR3เท่ากับ 0.09และ0.12 ตามลำดับ Expected frequency ของhaplotype HLA-B8-DR3 ควรเท่ากับ0.0108(0.09 x 0.12) แต่กลับพบว่าความถี่ของhaplotypeนี้ในประชากรแถบอเมริกาเหนือเท่ากับ 0.0740 (observed frequency) ซึ่งสูงกว่า expected frequencyถึงเกือบ 7 เท่า ปรากฏการณ์นี้แสดงว่าHLA-B8 มีlinkage disequilibrium กับHLA-DR3 ความสัมพันธ์ของยีนทั้งสองจะมีมากน้อยเพียงใดสามารถแสดงได้ด้วยค่าDelta value (Δ) ซึ่งเป็นผลต่างระหว่างobserved frequencyและexpected frequency

3. โครงสร้างและหน้าที่ของแอนติเจนของระบบMHC

3.1 HLA-class I (HLA-A, B และC) (10,11)

โครงสร้างโมเลกุลเป็น glycoprotein 2 สาย (รูปที่ 2) สายแรกคือ heavy chainหรือ α chainมีน้ำหนักโมเลกุล44,000 แบ่งออกเป็น 3domainได้แก่ α_1, α_2, และ α_3 อีกสายหนึ่งคือlight chainหรือ $\beta_2$microglobulinน้ำหนักโมเลกุล12,000 มียีนที่ควบคุมการสร้างอยู่บนโครโมโซมที่15 β-chainจะจับกับ α chainที่ตำแหน่ง $\alpha_3$domainด้วย noncovalent bond ส่วนที่แสดงความเป็น HLA antigen แต่ละชนิด (HLA antigenic determinant) อยู่บริเวณ α_1และ α_2 domain แอนติเจนของclass I พบได้ทั่วไปบนผิวเซลล์เกือบทุกชนิดที่มีนิวเคลียส แต่ผิวเซลล์ที่มีแอนติเจนหนาแน่นที่สุดคือลิมโฟซัยท์(12) นอกจากนี้ยังพบได้บนเกร็ดเลือด HLA-classI นี้ทำหน้าที่ในการนำเสนอแอนติเจนหรือสิ่งแปลกปลอมที่อยู่บนผิวของ target cellให้กับcytotoxic T cell(Tc) ทำให้Tcสามารถที่จะรับรู้และทำลายสิ่งแปลกปลอมได้



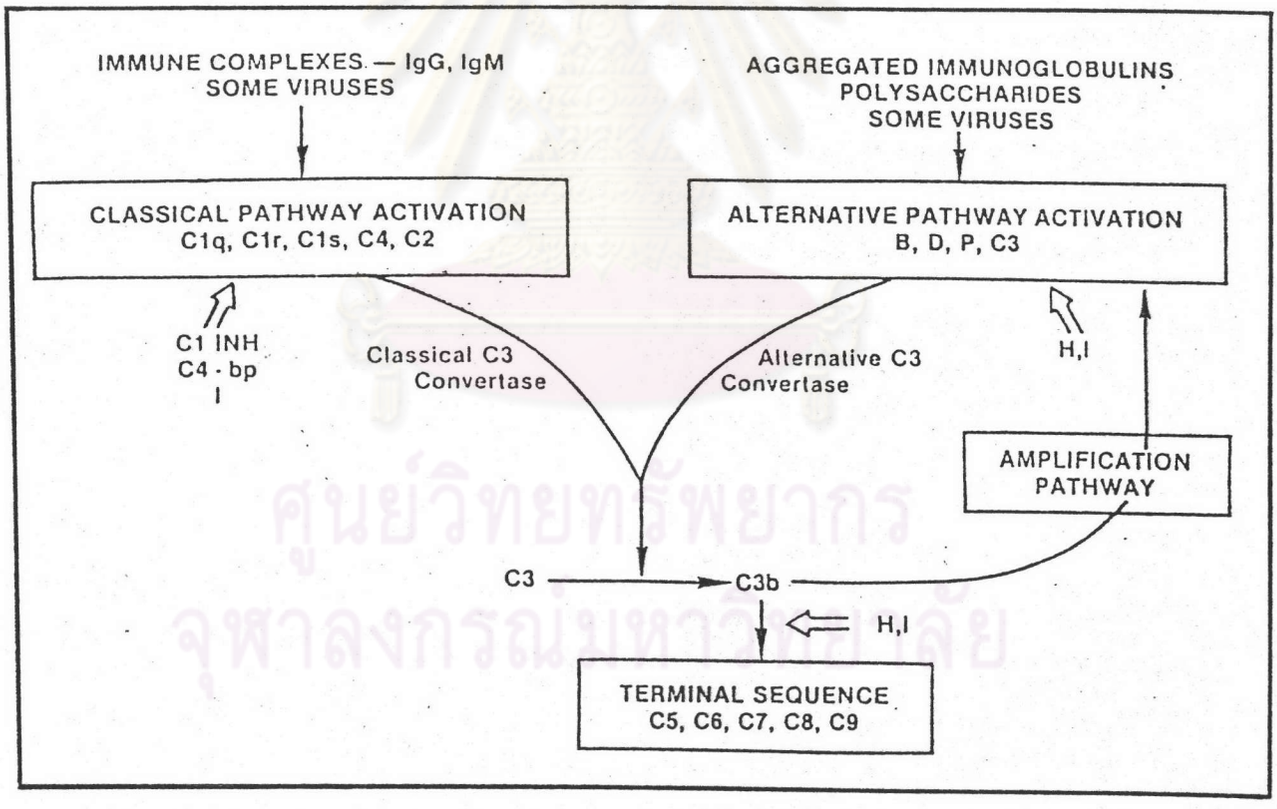
รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างโมเลกุลของHLA-class Iและclass II (10)

3.2 <u>HLA-class II (HLA-DR, DP และDQ)</u> (10-12)

โครงสร้างโมเลกุลเป็นglycoprotein 2 สาย ขนาดใกล้เคียงกันจับกันด้วย noncovalent bond สายแรกคือ α chain มีน้ำหนักโมเลกุล 34,000 แบ่งออกเป็น 2 domain คือ α_1 และ α_2 อีกสายหนึ่งคือ β chainมีน้ำหนักโมเลกุล 29,000 แบ่งออกเป็น 2 domain คือ β_1 และ β_2 ส่วนที่แสดงความเป็นแอนติเจนของHLA-DR อยู่ที่ β chain ส่วนของHLA-DP และDQ ความเป็นแอนติเจนจะปรากฏอยู่ทั้งที่ α และ β chain(50) แอนติเจนของHLA-classII พบได้เฉพาะบน B-lymphocyte, monocyte, activated T-lymphocyte, Lankerhans cell, endothelial cellและantigen presenting cell อื่นๆ แต่ไม่พบแอนติเจนนี้บนเกร็ดเลือด HLA-class IIทำหน้าที่ในการนำเสนอแอนติเจนหรือสิ่งแปลกปลอมให้กับhelper T cell(T_H)ซึ่งเมื่อT_H cell รับรู้สิ่งแปลกปลอมแล้วก็จะทำงานร่วมกับบี-ลิมโฟซัยท์หรือที-ลิมโฟซัยท์อื่นๆ เพื่อสร้างภูมิต้านทานต่อสิ่งแปลกปลอมต่อไป

3.3 HLA-class III (C2, C4A, C4B และ Bf)

แอนติเจนของ HLA-class III ไม่ใช่แอนติเจนที่อยู่บนผิวเซลล์เหมือน HLA class I และ II แต่เป็นกลุ่มของโปรตีนที่สร้างจาก hepatocyte และ macrophage แล้วหลั่งเข้าไปในกระแสโลหิต HLA-class III มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบคอมพลีเมนท์ในระยะเริ่มต้น โดย C2 และ C4 เป็นองค์ประกอบสำคัญในการกระตุ้นการทำงานของระบบคอมพลีเมนท์ใน classical pathway ส่น Bf เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบคอมพลีเมนท์ใน alternative pathway (10)(รูปที่ 3) นอกจากนี้ยังพบว่า C4 มีหน้าที่สำคัญในการสลายและกำจัด immune complexes ออกไปจากกระแสโลหิต(51,52)



รูปที่ 3 แสดงการทำงานของระบบคอมพลีเมนท์ใน classical pathway และ alternative pathway(53) (⇒: การยับยั้งการทำงานของระบบคอมพลีเมนท์)

3.3.1 คอมพลีเมนท์C2

C2มีโครงสร้างโมเลกุลเป็นglycoprotein สายเดียว (54) มีน้ำหนักโมเลกุล 102,000 (55) จากการทำC2 typing โดยวิธีisoelectric focusing บน polyacrylamide gel(PAG) และ immunofixation สามารถแยกโมเลกุลของC2เป็น 3 แบบ ตามความแตกต่างของประจุบนโมเลกุลได้แก่ C2C (C2 common) C2B(basic band) และC2A(acidic band) ในการศึกษากลุ่มชนผิวขาวพบว่า ส่วนใหญ่จะเป็นแบบC2C ส่วนC2B และC2A พบได้น้อยมาก (ความถี่ของยีนเท่ากับ 0.97,0.02 และ0.01 ตามลำดับ)(56,57) นอกจากนี้ยังพบภาวะ homozygous C2 deficiency ได้ในอัตราส่วน 1:10,000 ถึง 1:40,000 และheterozygous C2 deficiency ประมาณ 1-2% ในประชากรปกติ (58,59) แต่อุบัติการนี้จะสูงกว่าปกติในกลุ่มผู้ป่วย Connective tissue disease โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคSLE จากการศึกษาภาวะของC2 deficiency (C2D) ของColeและคณะ(60)ไม่พบความผิดปกติของยีน แต่พบความผิดปกติของปริมาณ mRNA และการสร้างโปรตีนC2 จึงเชื่อว่าภาวะC2D น่าจะมีสาเหตุมาจากความล้มเหลวในการสังเคราะห์mRNA

3.3.2 คอมพลีเมนท์C4

C4มีโครงสร้างโมเลกุลเป็น glycoprotein มีน้ำหนักโมเลกุล 200,000 ประกอบด้วยpolypeptide 3 สายคือ α chain(น้ำหนักโมเลกุล 95,000),βchain (น้ำหนักโมเลกุล 75,000) และ γ chain(น้ำหนักโมเลกุล 30,000)ยึดจับกันด้วยdisulfide bond(61-63) ยีนที่ควบคุมการสร้างC4มี 2 โลคัสคือC4A และC4B แต่ละโลคัสมีได้หลายอัลลีล ดังนั้นเมื่อตรวจหาแอนติเจนของC4ด้วยวิธี electrophoresisบนagarose gel และimmunofixationสามารถตรวจพบแอนติเจนได้อย่างน้อย 7 ชนิดในแต่ละโลคัส(64) ในประชากรปกติสามารถพบC4A deficiency (C4A*QO) ได้ประมาณ 10-20% แต่พบในผู้ป่วยSLEประมาณ 30-40% (26,65,66)

3.3.3 คอมพลีเมนท์Bf

Bfมีลักษณะโครงสร้างโมเลกุลคล้ายC2 คือเป็น glycoprotein สายเดียวมีน้ำหนักโมเลกุล 90,000(67) จากการทำtyping ด้วยวิธีelectrophoresis บน agarose gel และimmunofixation สามารถแยกออกเป็น 4 แบบ ตามความแตกต่างของประจุบนโมเลกุลได้แก่ BF และBS ซึ่งเป็นแบบที่พบได้บ่อย อีก 2 แบบคือ BF_1และBS_2 ซึ่งเป็นแบบที่พบน้อยมาก ส่วนภาวะBFและBS deficiency แทบจะไม่พบเลย (68-71)

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS(SLE)

Systemic lupus erythematosus(SLE) เป็นโรคที่มีการอักเสบอย่างเรื้อรังของเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆในร่างกายโดยไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด แต่เชื่อว่ากลไกการอักเสบเกี่ยวข้องกับการแปรปรวนของระบบภูมิต้านทาน มีการสร้างแอนติบอดีย์ต่อเนื้อเยื่อตนเอง(autoantibody) และพบ immune complexes ในกระแสโลหิตและอวัยวะต่างๆ ซึ่งเป็นผลให้เกิดพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อและอวัยวะเหล่านี้(1)โรคนี้จึงจัดเป็นautoimmune diseaseชนิดหนึ่ง มีอุบัติการระหว่าง1:400 ถึง 1:2,000 แตกต่างกันไปตามเชื้อชาติโดยพบในคนผิวดำและคนผิวเหลืองได้บ่อยกว่าในคนผิวขาว (2-5)

1. สาเหตุของการเกิดโรค (Etiology)

แม้ว่าจะพบโรคSLEมานานกว่า 150 ปีแล้วก็ตาม แต่สาเหตุของโรคก็ยังไม่เป็นที่แน่ชัด อย่างไรก็ตามมีหลักฐานที่บ่งชี้ว่าโรคนี้เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิต้านทาน และน่าจะมีความเกี่ยวข้องกับระบบพันธุกรรมด้วย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.1 <u>หลักฐานที่บ่งชี้ถึงความผิดปกติของระบบภูมิต้านทาน</u> (72,74)

1.1.1) พบ autoantibodies มากมายหลายชนิด แต่ที่สำคัญได้แก่ antinuclear antibodiesซึ่งพบได้ในผู้ป่วยSLEเกือบทุกราย และรองลงมาได้แก่แอนติบอดีย์ต่อcytoplasmic antigens และแอนติบอดีย์ต่อcellular antigens

1.1.2) พบimmune complexesในกระแสโลหิตขณะที่โรคกำเริบ หรือพบการฝังตัวของimmunoglobulinและcomplementในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ซึ่งบ่งถึงความสำคัญของimmune complexในการทำให้เกิดพยาธิสภาพ(1)

1.1.3) พบความผิดปกติของimmunoregulation กล่าวคือพบว่ามีการเพิ่มขึ้นทั้งจำนวนและการทำงาน (hyperactivity)ของบี-ลิมโฟซัยท์(74) พบการเปลี่ยนของจำนวนและการทำงานของที-ลิมโฟซัยท์ (ทั้งHelperและSuppressor T-cell)(75) และพบความบกพร่องในการทำงานของphagocyteและการกำจัดimmune complexes (1,51)

1.2 <u>หลักฐานที่บ่งชี้ถึงความเกี่ยวข้องกับระบบพันธุกรรม</u>

1.2.1) พบอุบัติการของโรคนี้ในคู่แฝด (6,7) หรือสมาชิกในครอบครัวเดียวกัน (8,9)

1.2.2) พบว่ามีความสัมพันธ์กับระบบMHCโดยเฉพาะกับHLA-DR2และ/หรือHLA-DR3 (15)คอมพลีเมนท์C2 (32-34,58)และC4 (25,26,76,77)

จากการพบอุบัติการของโรคSLEในเพศหญิงบ่อยกว่าในเพศชาย และมีหลักฐานแสดงว่าผู้ป่วยเพศหญิงมีระดับฮอร์โมนestrogenสูงกว่าปกติและระดับฮอร์โมนandrogenต่ำกว่าปกติเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรหญิงปกติ (78-81) จึงเชื่อว่าฮอร์โมนเพศน่าจะเป็นปัจจัยส่งเสริมในการก่อโรคด้วย นอกจากนี้ยังมีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าสภาวะแวดล้อมก็อาจเป็นปัจจัยส่งเสริมในการก่อโรคได้เช่น การสัมผัสกับรังสีอุลตราไวโอเลตหรือแสงแดดทำให้เกิดผื่นตามผิวหนังและใบหน้า(1,3) การติดเชื้อ(infection) การได้รับสารพิษ(toxin)หรือยาบางชนิด(1,82) อาจมีผลไปกระตุ้นการทำงานของบี-ลิมโฟซัยท์ ทำให้มีการสร้างแอนติบอดีย์ที่

สามารถทำปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อของร่างกาย (cross reaction) ภาวะทางโภชนาการก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อความแปรปรวนของระบบภูมิต้านทานซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการก่อโรคได้เช่นกัน (83)

กล่าวโดยสรุปคือในขณะนี้ยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดโรคSLE แต่จากหลักฐานต่างๆแสดงให้เห็นว่าความผิดปกติของระบบภูมิต้านทานและภาวะทางพันธุกรรมน่าจะเป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ส่วนฮอร์โมนเพศและสภาวะแวดล้อมอื่นๆ น่าจะเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมในการก่อโรคซึ่งทำให้เกิดพยาธิสภาพที่แตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย

2. <u>การเกิดพยาธิสภาพและลักษณะอาการที่ปรากฏ (Pathogenesis & Clinical manifestation)</u> (1-3)

การเกิดพยาธิสภาพเป็นผลมาจากปฏิกิริยาของแอนติบอดีย์ที่มีต่อเซลล์หรือเนื้อเยื่อหรือเป็นผลมาจากการผังตัวของimmune complexes (IC) ตามเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ ของร่างกายแล้วไปกระตุ้นการทำงานของระบบคอมพลีเมนท์ ทำให้มีการหลั่งchemotactic factor เกิดการรวมตัวของphagocyte แล้วเอนซัยม์lysozymeที่หลั่งออกมาจากphagocyteจะทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะในบริเวณนั้น ปรากฏเป็นอาการต่างๆ ให้เห็น

ผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงตั้งแต่น้อยๆไปจนถึงมาก แล้วแต่ว่ามีการอักเสบของอวัยวะใดหรือหลายๆ อวัยวะพร้อมๆกัน อาการนำที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์มีได้ต่างๆกัน อาจมีเพียงอาการเดียวซึ่งทำให้ยากต่อการวินิจฉัย ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการทางผิวหนังคือมีผื่นแดงตามตัวและใบหน้า พร้อมด้วยอาการมีไข้ น้ำหนักลด ผมร่วงเป็นกระจุกหรือบางรายอาจมาด้วยอาการปวดหัว เมื่อผู้ป่วยมีอาการมากขึ้นก็อาจจะมีอาการทางไตซึ่งพบได้ประมาณ50% ในผู้ป่วยSLEและมักปรากฏอาการภายใน 2 ปี นอกจากนี้ก็อาจพบอาการทางระบบประสาท ปอด หัวใจหรือมีความผิดปกติของระบบโลหิตและภูมิคุ้มกัน เนื่องจากอาการแสดงของโรคSLEมีได้ตั้งแต่น้อยไปถึงมาก อาการในผู้ป่วยแต่ละรายก็ต่างกัน ประกอบกับอาการแสดงของโรคนี้สามารถพบได้ในโรคอื่นๆโดยเฉพาะโรคในกลุ่มconnective tissue ด้วยกัน ดังนั้นการวินิจฉัยจึงต้องถือตาม Revised ARA

criteria for classification of SLE(1982)(84) ซึ่งอาศัยอาการที่ปรากฏร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยที่จะได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคSLEควรจะมีcriteriaอย่างน้อย 4 ข้อจาก 11 ข้อ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus

1. Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
2. Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging: atrophic scarring may occur in older lesions
3. Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history of physician observation
4. Oral ulcers	Oral of nasopharyngeal ulceration,usually painless, observed by a physician
5. Arthritis	Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

6. Serositis	a) Pleuritis-convincing history of pleuritic or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion OR b) Pericarditis-documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	a) Persistent proteinuria greater than 0.5 grams per day or greater than 3+ if quantitation not performed OR b) Cellular casts-may be red cell,hemoglobin granular, tubular, or mixed
8. Neurologic disorder	a) Seizures-in the absence of offending drugs or known electrolyte imbalance OR b) Psychosis-in the absence of offending drugs or know metabolic derangements.e.g, uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance
9. Hematologic disorder	a) Hemolytic anemia-with reticulocytosis OR b) Leukopenia-less than 4,000/mm^3 on 2 or more occasions OR

017874

c) Lymphopenia-less than 1,500/mm^3 on 2 or more occasions

d) Thrombocytopinia-less than 100,000/mm^3 in the absence of offending drugs

10. Immunologic disorder

a) Positive MLE cell preparation

OR

b) Anti-DNA : antibody to native DNA in abnormal titer

OR

c) Anti-Sm : presence of antibody to Sm nuclear antigen

OR

d) False positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by Treponema pallidum immobilization of fluorescent treponemal antibody absorption test

11. Antinuclear antibody

An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with "druginduced lupus" syndrome

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความสัมพันธ์ของระบบMHCและโรคSLE

1. สมมติฐานของการสร้างแอนติบอดีย์ต่อเนื้อเยื่อตนเอง

การตรวจพบimmune complexes (IC)ในเนื้อเยื่อที่เกิดพยาธิสภาพ และการพบแอนติบอดีย์ต่อเนื้อเยื่อตนเอง(autoantibody)ในระดับที่สูงในน้ำเหลืองผู้ป่วยSLE ทำให้เชื่อว่าIC ที่พบในเนื้อเยื่อเป็นผลมาจากการรวมตัวระหว่าง autoantibody กับautoantigen autoantibodyเกิดขึ้นได้อย่างไรไม่มีใครทราบ สมมติฐานที่อธิบายถึงการสร้างแอนติบอดีย์ต่อเนื้อเยื่อตนเองมีอยู่ 2 ทฤษฎีคือ (51,85)

1.1 การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันปกติ แต่ที่มีการสร้างautoantibodyในระดับที่สูงมากผิดปกติเป็นเพราะถูกกระตุ้นจากautoantigen ตัวอย่างเช่นเกิดความล้มเหลวในการกำจัดICออกจากกระแสโลหิต ทำให้ICเหล่านี้ไปฝังตัวตามเนื้อเยื่อและก่อให้เกิดการอักเสบ เป็นผลให้autoantigenถูกหลั่งออกมาจากเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบ และไปกระตุ้นให้เกิดการสร้าง autoantibody

1.2 เกิดความล้มเหลวในการควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ทำให้มีการสร้างแอนติบอดีย์มากผิดปกติ โดยแอนติบอดีย์เหล่านี้ถูกสร้างมาจาก "forbidden clone"*

จากสมมติฐานทั้งสองนี้ทำให้การศึกษาวิจัยแยกออกเป็น 2 แนวทาง คณะผู้วิจัยที่เชื่อในสมมติฐานแรกก็พยายามที่จะหาว่าอะไรคือ autoantigen ที่เป็นต้นเหตุให้เกิดการสร้าง autoantibody ส่วนผู้ที่เชื่อในสมมติฐานที่สองก็มุ่งศึกษาในเรื่องของระบบพันธุกรรมที่ควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

---

*: คือตระกูลลิมโฟซัยท์ที่รับรู้ต่อแอนติเจนที่เป็นเนื้อเยื่อของตนเองในขณะที่ยังเป็นเซลล์ตัวอ่อน และถูกกดไว้ไม่ให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในภาวะปกติ แต่ถ้ามีการสูญเสียภาวะ self tolerance ไปด้วยสาเหตุใดก็ตาม ตระกูลของลิมโฟซัยท์เหล่านี้ก็จะสร้างภูมิต้านทานต่อเนื้อเยื่อตนเอง เกิดภาวะที่เรียกว่าautoimmunity(ทฤษฎีclonal selectionของBurnet)

ปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์ยังไม่สามารถหาตำแหน่งของยีนที่ควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน(Ir gene)ในมนุษย์ได้ แต่จากการศึกษาเปรียบเทียบพบว่า HLA-class II ของคนตรงกับI-regionซึ่งเป็นบริเวณที่ตั้งของIr geneในหนู ดังนั้นตำแหน่งของIr geneในคนน่าจะอยู่ในบริเวณHLA-class II เช่นกัน(13,14) ประกอบกับ HLA-class Iและclass II มีหน้าที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการทำงานของระบบภูมิต้านทาน ส่วนHLA-class III เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบคอมพลีเมนท์ ดังนั้นระบบMHCจึงน่าจะมีความเกี่ยวข้องกับโรคSLEมากกว่าระบบพันธุกรรมอื่นๆ ด้วยเหตุนี้เองนักวิจัยทั้งหลายจึงให้ความสนใจศึกษาความสัมพันธ์ของระบบMHCในโรคSLEกันอย่างแพร่หลาย

2. สมมติฐานในการก่อโรคของระบบMHC

ถึงแม้ว่าจากการศึกษาจะพบหลักฐานต่างๆมากมายที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างระบบMHCและโรคSLE แต่ก็ยังไม่ทราบถึงกลไกในการก่อโรคที่แน่นอน คำอธิบายจึงยังเป็นเพียงสมมติฐานซึ่งพอจะสรุปได้ดังนี้คือ

2.1 โมเลกุลHLA-class I ทำหน้าที่เสมือนหนึ่งเป็น micro-organism receptorหรืออาจมีโครงสร้างบางส่วนที่คล้ายกับเชื้อโรค(pathogen)หรือสิ่งแปลกปลอม หรือถูกทำให้เปลี่ยนแปลงไปโดยจุลชีพหรือสารพิษบางอย่าง จนสามารถชักนำให้มีการสร้างภูมิต้านทานต่อเนื้อเยื่อตนเอง (52,86)

2.2 โมเลกุลของHLA-class II ชักนำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเองโดยอาจมีกลไกบางอย่างทำให้เกิดการสร้างโมเลกุลของHLA-classIIมาปรากฏบนผิวเซลล์มากผิดปกติในเซลล์บางชนิดที่ไม่เคยมีการสร้างหรือมีแต่เป็นปริมาณน้อยๆ ทำให้เซลล์นั้นกลายเป็นantigen presenting cellและself antigenที่อยู่บนผิวเซลล์นั้นสามารถถูกรับรู้โดยhelper T-lymphocyte และส่งผลให้มีการสร้างแอนติบอดีย์ตอบสนองต่อself antigen นั้น(52,86)

2.3 HLA-class IIIหรือกลุ่มคอมพลีเมนท์ อาจเป็นตัวการสำคัญในการทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะที่มีความบกพร่องของระบบคอมพลีเมนท์ทางclassical pathway เช่นภาวะพร่องC2และC4(31)จะส่งผลให้

ประสิทธิภาพในการสลายและกำจัดimmune complexes ออกจากกระแสโลหิตลดลง ทำให้มีการฝังตัวของimmune complexesและเกิดการทำลายของเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ เป็นผลให้มีautoantigenหลุดออกมาจากบริเวณที่มีการอักเสบไปกระตุ้นให้มีการสร้างautoantibody หรือภาวะบกพร่องของคอมพลีเมนท์อาจจะมีผลให้ความสามารถในการทำลายเชื้อโรคลดลง ทำให้เกิดการติดเชื้ออย่างเรื้อรังโดยเฉพาะการติดเชื้อไวรัสซึ่งสามารถจะชักนำไปสู่การสร้างautoantibody(52,85,86)

สมมติฐานที่กล่าวมาข้างต้นนี้ล้วนเป็นสมมติฐานที่เชื่อว่าระบบMHCเป็นตัวการก่อโรค แต่ยังมีอีกสมมติฐานหนึ่งเชื่อว่าMHCอาจไม่ใช่ตัวการก่อโรคที่แท้จริง แต่เป็นเพียงตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรม(Genetic marker) ที่มีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับระบบพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุที่แท้จริงของการก่อโรค(disease susceptibility gene) (87)

3. การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระบบMHCและโรคSLEในชนชาติต่าง ๆ

3.1 การศึกษาHLA-class IในโรคSLE

ผลการศึกษาแตกต่างกันไปในแต่ละชนชาติ แต่แอนติเจนที่พบเหมือนกันในกลุ่มชนผิวขาว (Caucasian) คือ HLA-A1และ/หรือHLA-B8(22,88,95) เช่นเดียวกับผลการศึกษาในกลุ่มชนผิวดำ(Negro)(96) ส่วนการศึกษาในกลุ่มชนผิวเหลือง(Mongol)ไม่ว่าจะเป็นการศึกษาในกลุ่มชนชาวจีน(19) หรือชาวญี่ปุ่น(21,97) ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับแอนติเจนชนิดใดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยไทยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์(35)

3.2 การศึกษาHLA-class IIในโรคSLE

การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มชนผิวขาวพบว่ามีความสัมพันธ์กับHLA-DR2และ/หรือDR3 (15,22-24,88-91,98-102) ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มชนผิวดำบางกลุ่ม

(16-18)ให้ผลการศึกษาเช่นเดียวกับการศึกษาในกลุ่มชนผิวขาว แต่บางกลุ่มรายงานว่าไม่พบความสัมพันธ์กับHLA-DRชนิดใด(26,103) สำหรับการศึกษาในกลุ่มชนผิวเหลืองทั้งในกลุ่มชาวจีน(19) และญี่ปุ่น(20,21,97)พบว่ามีความสัมพันธ์กับHLA-DR2

3.3 การศึกษาHLA-class III ในโรคSLE

3.3.1 การศึกษาคอมพลีเมนท์C2ในโรคSLE

เนื่องจากคอมพลีเมนท์ C2 เป็นโปรตีนที่มีปริมาณน้อยมากในน้ำเหลือง(ประมาณ 30 µg/ml) การผลิตแอนติบอดีย์ต่อC2จึงทำได้ในปริมาณจำกัด ดังนั้นการศึกษาC2 จึงไม่เป็นที่แพร่หลาย รายงานการศึกษาC2ในผู้ป่วยSLEจึงมีเฉพาะในกลุ่มชนผิวขาวเท่านั้น ภาวะพร่องC2(C2 deficiencyหรือC2*QO)เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบได้น้อยมากในประชากรปกติคือประมาณ 1%(heterozygous C2*QO) แต่มีรายงานว่าพบอุบัติการของC2*QOมากกว่าปกติในผู้ป่วยSLE(31-34,71,104)

3.3.2 การศึกษาคอมพลีเมนท์C4ในโรคSLE

การศึกษาคอมพลีเมนท์C4 ในโรคSLE ทั้งในกลุ่มชนผิวขาว(22-29) กลุ่มชนผิวดำ(26) กลุ่มชนผิวเหลืองคือ ชาวจีน (19,25) และญี่ปุ่น (25,105) ให้ผลที่สอดคล้องกันคือ พบว่ามีความสัมพันธ์กับ C4 null allele(C4A*QO) การศึกษาในผู้ป่วยไทยทั้งที่โรงพยาบาลศิริราช (พ.ศ.2532) (36)และที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (พ.ศ.2533) (37) พบว่ามีความสัมพันธ์กับC4A*QO เช่นเดียวกับการศึกษาในชนชาติต่าง ๆ

สำหรับคอมพลีเมนท์Bf ไม่ค่อยมีpolymorphism ส่วนใหญ่จะพบอยู่ 2 แบบคือ BFและBS ส่วนภาวะพร่องBf แทบจะไม่พบเลย(68-71) จึงไม่มีรายงานการศึกษาBf ในโรคSLEโดยเฉพาะ มีแต่รายงานการศึกษาร่วมไปกับการศึกษาคอมพลีเมนท์C2และC4 หรือ HLA haplotype และยังไม่พบรายงานว่าคอมพลีเมนท์Bfในผู้ป่วยSLE มีความผิดปกติหรือมีความแตกต่างไปจากคนปกติทั่วไป