

## บทที่ 2

### หลอดเลือดอักเสบ (Vasculitis)

#### คำจำกัดความ (Definition)

มีผู้ได้ให้คำจำกัดความของหลอดเลือดอักเสบไว้มากมายดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คำจำกัดความของหลอดเลือดอักเสบ

- หลอดเลือดอักเสบ หมายถึง การอักเสบของหลอดเลือด<sup>(20)</sup>
- หลอดเลือดอักเสบ เป็นการทำลายหลอดเลือดโดยกระบวนการทางพยาธิวิทยา<sup>(21)</sup>
- หลอดเลือดอักเสบเป็นกลุ่มอาการซึ่งเกิดจากการอักเสบเป็นผลให้มีการทำลายหลอดเลือด<sup>(22)</sup>
- หลอดเลือดอักเสบเป็นกระบวนการทางพยาธิคลินิก ซึ่งมีลักษณะสำคัญคือมีการอักเสบและมีการทำลายหลอดเลือด<sup>(23)</sup>

ที่มา Smith, J. G. Vasculitis. *J. Dermatol.* 22 (1995): 812-822.

จากตารางจะพบว่า ไม่ว่าจะให้มีผู้ให้คำจำกัดความของหลอดเลือดอักเสบไว้อย่างไร เกณฑ์สำคัญที่เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป ประกอบด้วยหลักฐานทางจุลพยาธิวิทยาที่บ่งชี้ถึง

1. การอักเสบ โดยมีเซลล์เม็ดเลือดขาวมาอยู่โดยรอบหลอดเลือด หรือภายในผนังหลอดเลือด (ในกรณีที่เกิดกับหลอดเลือดขนาดใหญ่) ซึ่งเซลล์ที่พบ ได้แก่ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophil) อีโอสิโนฟิล (eosinophil) ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) หรือ ฮิสติโอไซต์ (histiocyte) และอาจพบเซลล์ดังกล่าวอยู่ปะปนกันในสัดส่วนต่างๆ ได้อีกด้วย อย่างไรก็ตาม จำนวนและ/หรือชนิดของเซลล์อักเสบที่พบในผู้ป่วยรายหนึ่งๆจะแตกต่างกันไปตามอายุของรอยโรคที่นำมาตรวจทางจุลพยาธิวิทยา

2. การทำลายหลอดเลือด โดยมีการตายของ endothelial cell และผนังหลอดเลือดรวมกับการเกาะ (deposition) ของ fibrinoid material รวมเรียกว่า fibrinoid necrosis เกิดขึ้น โดยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ดังกล่าวอาจพบที่หลอดเลือดขนาดโตของผิวหนังก็ได้ นอกจากนี้อาจพบการเปลี่ยนแปลงอื่นร่วมด้วย ได้แก่ edema, extravasation of erythrocytes, infiltration of blood vessel walls, leukocytoclasia (nuclear dust), swelling of endothelial cells, และ thrombosis<sup>(1,24)</sup>

สรุปได้ว่า คำจำกัดความของหลอดเลือดอักเสบเป็นคำจำกัดความทางจุลพยาธิวิทยาที่พบการอักเสบของหลอดเลือดโดยมีการทำลายหลอดเลือดชนิด fibrinoid necrosis ร่วมกับมีเซลล์เม็ดเลือดขาวมาอยู่โดยรอบหรือภายในผนังหลอดเลือดเป็นสำคัญ

## การจัดจำแนก (Classification)

การจัดจำแนกชนิดของหลอดเลือดอักเสบที่ผิวหนัง (cutaneous vasculitis) ทำได้ยาก สาเหตุสำคัญประการหนึ่งเกิดจากการที่โรคหลายโรคมียุทธศาสตร์ทางคลินิกที่แตกต่างกันแต่มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเหมือนกัน และในโรคที่มีลักษณะทางคลินิกเหมือนกันอาจพบลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่แตกต่างกันได้ ขึ้นกับอายุของรอยโรค ระดับความรุนแรงของโรค และการรักษาที่ได้รับก่อนทำการตรวจ นอกจากนี้ เมื่อวิทยาการต่างๆ ก้าวหน้าเพิ่มมากขึ้นก็ได้มีการเปลี่ยนแปลงการจัดจำแนกเดิมที่มีอยู่และการให้คำจำกัดความใหม่ ตลอดจนการขยายความคำจำกัดความเดิม ทำให้มีการตัดกลุ่มโรคบางกลุ่มออกและมีกลุ่มโรคใหม่เกิดขึ้น ความสับสนก็เกิดตามมามากขึ้น<sup>(1,25-27)</sup>

มีความพยายามโดยบุคคลหลายกลุ่มในการที่จะเสนอแนวทางในการจัดจำแนกที่เป็นมาตรฐาน การจัดจำแนกส่วนใหญ่เท่าที่มีอยู่อาศัยขนาดของหลอดเลือดที่เกิดพยาธิสภาพเป็นพื้นฐานสำคัญ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิก เช่น รอยโรคที่เป็น palpable purpura จะเกิดพยาธิสภาพกับหลอดเลือดขนาดเล็ก ส่วนตุ่มนูน (nodule) มักจะพบพยาธิสภาพที่หลอดเลือดแดงขนาดกลาง เป็นต้น<sup>(4,26-29)</sup> ดังตารางที่ 2 อย่างไรก็ตามการจัดจำแนกโดยอาศัยขนาดของหลอดเลือดเพียงอย่างเดียวก็มีข้อจำกัด เนื่องจากหลอดเลือดอักเสบที่ผิวหนังส่วนใหญ่เกิดขึ้นกับหลอดเลือดขนาดเล็ก คือ postcapillary venule<sup>(4,27)</sup>

### ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะของรอยโรคที่เกิดจากหลอดเลือดอักเสบที่ผิวหนังกับขนาดของหลอดเลือดที่เกิดพยาธิสภาพ

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● suggestive of vasculitis of postcapillary venules               <ul style="list-style-type: none"> <li>palpable purpura</li> <li>chronic urticaria</li> <li>hemorrhagic vesicle or bullae</li> <li>nonspecific erythematous macule or papule</li> </ul> </li> <li>● suggestive of small artery vasculitis of involving panniculitis               <ul style="list-style-type: none"> <li>erythema nodosum</li> <li>erythema induratum</li> </ul> </li> <li>● suggestive of vasculitis involving medium-sized artery               <ul style="list-style-type: none"> <li>livedo reticularis</li> <li>subcutaneous nodule</li> <li>ulceration</li> <li>peripheral gangrene</li> <li>deep ecchymosis</li> </ul> </li> </ul> |
|--|

จนถึงปัจจุบันนี้แม้จะมีการจัดจำแนกชนิดของหลอดเลือดอักเสบที่มีผิวหนังหลายลักษณะมากมาย ทั้งที่เสนอโดยอายุรแพทย์ แพทย์โรคข้อ พยาธิแพทย์ และแม้แต่ตจแพทย์ก็ตาม แต่ยังไม่มีการจัดจำแนกใดที่ใช้เป็นมาตรฐานและเป็นที่ยอมรับของแพทย์โดยทั่วไป การกล่าวถึงโรคต่างๆที่พบหลอดเลือดอักเสบที่มีผิวหนังมักพิจารณาจากลักษณะทางคลินิกหรือจากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆเป็นสำคัญ

Zeek และคณะ เป็นกลุ่มแรกที่ได้ออกแบบการจัดจำแนกหลอดเลือดอักเสบ<sup>(22-23)</sup> โดยจำแนกออกเป็น 5 กลุ่มใหญ่ ได้แก่

1. Periarteritis nodosa
2. Allergic granulomatosis
3. Wegener's granulomatosis
4. Leukocytoclastic angiitis (hypersensitivity angiitis)
5. Giant cell arteritis

ในการจัดจำแนกโดย Zeek และคณะนี้ ได้ใช้คำว่า hypersensitivity vasculitis ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคซึ่งเกิดจากหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบที่เป็นทั่วร่างกาย (disseminated) และมักมีพยาธิสภาพที่หน่วยไต (glomeruli) ร่วมด้วย<sup>(23)</sup> นับแต่นั้นเป็นต้นมาก็มีการใช้คำว่า hypersensitivity vasculitis เรื่อยมา โดยหมายความถึงหลอดเลือดอักเสบที่มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นที่มีผิวหนังเป็นสำคัญและมีพยาธิสภาพเกิดขึ้นที่อวัยวะภายในน้อยมาก<sup>(30)</sup> อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยดังกล่าวก็มักจะมีอาการทางระบบเกิดขึ้น ได้แก่ อากาศหายใจ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ปวดกล้ามเนื้อ เป็นต้น<sup>(24,31-34)</sup> ในเวลาต่อมา ได้มีผู้ทำการจัดจำแนกในลักษณะต่างๆ เพิ่มขึ้นอีกมากมาย และส่วนใหญ่มีความคล้ายคลึงกับที่ Zeek และคณะได้ทำการจัดจำแนกไว้ ยกตัวอย่างเช่น Fauci และ Cupps ได้ดัดแปลงและเพิ่มเติมการจัดจำแนกของ Zeek และคณะ<sup>(35)</sup> ดังตารางที่ 3 และหลังจากนั้นก็ได้มีการจัดจำแนกโดยอาศัยขนาดของหลอดเลือดที่เกิดพยาธิสภาพและชนิดของเซลล์อักเสบที่แทรกซึมเป็นสำคัญ เช่นการจัดจำแนกโดย Ryan<sup>(20)</sup> ดังตารางที่ 4 และ Gibson<sup>(36)</sup> ดังตารางที่ 5

การจัดจำแนกใหม่ที่น่าเสนอเมื่อไม่นานมานี้ ได้แก่การจัดจำแนกโดย American College of Rheumatology (ACR)<sup>(37-38)</sup> และการจัดจำแนกโดย Jennette ซึ่งนำเสนอที่ Chapel Hill<sup>(39)</sup> การจัดจำแนกโดย ACR นี้จำแนกชนิดของหลอดเลือดอักเสบโดยอาศัยการเปรียบเทียบทางสถิติของการจัดจำแนกที่กระทำก่อนหน้านี้ ดังตารางที่ 6 โดยในการจัดจำแนกนี้คำว่า hypersensitivity vasculitis หมายความถึงผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นกับหลอดเลือดขนาดเล็กเช่นเดียวกัน แต่ได้รวม polyarteritis nodosa บางราย และ granulomatous vasculitis เข้าไว้ด้วย นอกจากนี้ยังได้รวมโรคผิวหนังซึ่งลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาพบนิวโทรฟิลแทรกซึมหนาแน่นโดยที่ไม่มีพยาธิสภาพของหลอดเลือดอักเสบปรากฏ เข้าในกลุ่ม hypersensitivity vasculitis ด้วย ซึ่งไม่ถูกต้อง ยิ่งไปกว่านั้นยังจำแนก hypersensitivity vasculitis ออกจาก Henoch-Schonlein purpura โดยใช้อายุที่เริ่มเป็นโรคเป็นเกณฑ์ โดยผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 16 ปี จะถูกจำแนกเป็น Henoch-Schonlein purpura ทำให้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งถูกจำแนกโดยมีอคติเรื่องอายุเข้ามาเกี่ยวข้อง<sup>(38,40)</sup> การจัดจำแนกนี้จึงมีความยุ่งยากสับสนและไม่สามารถสะท้อนถึงหลอดเลือดอักเสบชนิดต่างๆได้<sup>(41)</sup>

ส่วนการจัดจำแนกของ Jennette <sup>(4,39)</sup> ซึ่งจัดจำแนกโดยอาศัยขนาดของหลอดเลือดที่เกิดพยาธิสภาพ เช่นเดียวกับการจัดจำแนกอื่นแต่ได้มีการให้คำจำกัดความของโรคแต่ละโรคเพิ่มเติมโดยละเอียด และได้ตัดคำว่า hypersensitivity vasculitis ซึ่งพบในการจัดจำแนกอื่นที่ได้กล่าวข้างต้นและใช้อย่างแพร่หลายโดยตจพทย์และตจพยาริแพทย์ทิ้งไป การจัดจำแนกนี้ได้จัดโรคดังกล่าวส่วนหนึ่งซึ่งมีหลอดเลือดอักเสบของอวัยวะภายในร่วมด้วยไปอยู่ในกลุ่ม microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis) และอีกส่วนหนึ่งซึ่งมีพยาธิสภาพเกิดขึ้นที่ผิวหนังโดยไม่มีหลอดเลือดอักเสบของอวัยวะภายในร่วมด้วยไปอยู่ในกลุ่ม cutaneous leukocytoclastic vasculitis คำว่า hypersensitivity นั้นให้ใช้ในวงจำกัดเฉพาะกรณีที่มีหลักฐานชัดเจนว่า หลอดเลือดอักเสบนั้นเกิดจากปฏิกิริยาภูมิแพ้ (allergic response) เท่านั้น เช่น hypersensitivity cutaneous leukocytoclastic vasculitis ซึ่งเกิดจากการแพ้ยา เป็นต้น ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นหลอดเลือดอักเสบที่เกิดกับหลอดเลือดขนาดเล็กโดยเฉพาะกลุ่มที่มีโรคทางระบบร่วมด้วย ไม่ปรากฏว่าพยาธิกำเนิดเป็นผลจากปฏิกิริยาภูมิแพ้จึงไม่ควรใช้คำนี้โดยทั่วไปเช่นเดิมอีก นอกจากนี้คำว่า rheumatic vasculitis ที่ปรากฏในการจัดจำแนกอื่นซึ่งหมายถึง หลอดเลือดอักเสบที่พบร่วมกับ rheumatoid arthritis หรือ systemic lupus erythematosus หรือโรคข้ออื่นๆ ก็ถูกจัดไว้ในกลุ่ม cutaneous leukocytoclastic vasculitis เช่นเดียวกัน เนื่องจากมีรอยโรคทางคลินิกเหมือนกัน และเกิดพยาธิสภาพขึ้นกับหลอดเลือดขนาดเดียวกัน <sup>(4)</sup>

อย่างไรก็ดี แม้ว่ายังไม่มีการจัดจำแนกใดที่ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางเป็นมาตรฐานเพียงอย่างเดียว แต่ในการวิจัยนี้จะใช้การจัดจำแนกของ Jennette ที่ได้จัดจำแนกใหม่ล่าสุดเป็นมาตรฐานตลอดการวิจัย ดังนั้นคำว่า cutaneous leukocytoclastic vasculitis ในการวิจัยนี้จึงหมายถึงหลอดเลือดอักเสบซึ่งมีพยาธิสภาพเกิดขึ้นกับหลอดเลือดขนาดเล็กเฉพาะที่ผิวหนัง โดยมีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเป็นแบบ leukocytoclastic หรือ neutrophilic vasculitis โดยไม่พบหลอดเลือดอักเสบของอวัยวะภายในหรือหน่วยไตอักเสบ (glomerulonephritis) ร่วมด้วย

สถาบันวิทย์บริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ตารางที่ 3 การจัดจำแนกโดย Cupps

- **Systemic necrotizing vasculitis of the polyarteritis nodosa group**
  - Classic polyarteritis nodosa
  - Allergic angiitis and granulomatosis (Churg-Strauss disease)
  - Polyangiitis overlap syndrome
- **Hypersensitivity vasculitis (predominantly cutaneous disease)**
  - Henoch-Schonlein purpura
  - Serum sickness-like reactions
  - Associated with other underlying disease processes including collagen disease, autoimmune disease, infections, and neoplasm
  - Associated with a known antigenic stimulus
- **Wegener's granulomatosis**
- **Giant cell arteritides**
  - Temporal (cranial) arteritis
  - Takayasu's arteritis
- **Behcet's disease**
- **Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki's disease)**
- **Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)**
- **Isolated (primary) angiitis of the CNS**

ที่มา Cupps, T. R., and Fauci, A. S. Major problem in Internal medicine, Vol. 21: The Vasculitides. Philadelphia: W. B. Saunders, 1981.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ตารางที่ 4 การจัดจำแนกโดย Ryan

### ● Small Vessels

#### *Polymorphonuclear*

- 'Allergic vasculitis' (maladie tirsymptome)
- Localized forms (erythema elevatum diutinum)
- Anaphylactoid purpura (Henoch-Schonlein purpura)
- Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet)
- Hypersensitivity angiitis (Zeek)
- In 'connective-tissue' disorders
- Erythema nodosum (early)
- Bowel associated dermatitis arthritis syndrome
- Behcet's disease pustular lesions
- Urticarial vasculitis-hypocomplementemia

#### *Lymphocytic*

- Drug eruptions (some)
- Toxic and multiform erythema
- Erythema nodosum (late)
- Pityriasis lichenoides acuta
- Dysproteinemia: macroglobulinemia
- Malignant atrophic papulosis
- Perniosis
- Kawasaki

#### *Granulomatous*

##### **Systemic**

- Wegener's granulomatosis
- Allergic granulomatosis
- Infective forms (leprosy, syphilis, tuberculosis)
- Lymphomatoid granulomatosis

##### **Focal**

- Lethal midline granuloma
- Eosinophilic and necrotizing focal granulomas
- Cogan's syndrome
- Facial granuloma
- Nodular vasculitis

#### ตารางที่ 4 การจัดจำแนกโดย Ryan (ต่อ)

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Large vessels</li> </ul> <p><i>Polymorphonuclear</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Polyarteritis nodosa</li> <li>Superficial migratory thrombophlebitis</li> <li>Lymphangitis</li> </ul> <p><i>Lymphocytic</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Peripheral vascular disease</li> <li>Lupus erythematosus</li> </ul> <p><i>Granulomatous</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Giant cell arteritis</li> <li>Erythema induratum (Bazin)</li> <li>Takayasu's syndrome</li> </ul> |
|---|

ที่มา Ryan, T. J. Cutaneous Vasculitis. In R. H. Champion; J. L. Burton; and F. J. Ebling (eds.), *Textbook of Dermatology*, pp. 1893-1961. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992.

#### ตารางที่ 6 การจัดจำแนกที่เสนอโดย American College of Rheumatology

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hypersensitivity vasculitis</li> <li>● Henoch-Schonlein purpura</li> <li>● Polyarteritis nodosa</li> <li>● Wegener's granulomatosis</li> <li>● Allergic granulomatous angiitis of Churg-Strauss</li> <li>● Giant cell arteritis</li> </ul> |
|---|

ที่มา Hunder, G. G., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum.* 33 (1990): 1065-1067.

ตารางที่ 5 การจัดจำแนกหลอดเลือดอักเสบที่มีวงนังโดย Gibson

| Investigative approach          | Small cutaneous blood vessels                                       |                                      |   |   | Small and large cutaneous blood vessels |                                 |  | Extravascular granuloma                                       |
|---------------------------------|---|--------------------------------------|---|---|---|---------------------------------|--|---|
|                                 | Pericapillary hemorrhage "purpura simplex" lymphocytic inflammation | Thrombosis                           | Lymphocytic vasculitis <sup>+</sup>           | Necrotizing or leukocytoclastic vasculitis <sup>+</sup> | Granulomatous vasculitis <sup>+</sup>   | Arteritis                       | Vasculitis with atypical lymphoid infiltrate |   |
| Routine histopathologic studies | Pericapillary hemorrhage "purpura simplex" lymphocytic inflammation | Thrombosis                           | Lymphocytic vasculitis <sup>+</sup>           | Necrotizing or leukocytoclastic vasculitis <sup>+</sup> | Granulomatous vasculitis <sup>+</sup>   | Arteritis                       | Vasculitis with atypical lymphoid infiltrate | Vasculitis (Usually leukocytoclastic) present in 1/3 of cases |
| DIF <sup>†</sup>                | Neg. for Ig   | Pos. for Ig +/- C3                   | Pos. for Ig +/- C3 in 1/3 of cases            | Pos. for Ig +/- C3 (e.g., + Ig A in HSP)                | Pos. for Ig +/- C3                      | Pos. for Ig +/- C3 <sup>o</sup> | Pos. for Ig +/- C3                           | Pos. for Ig +/- C3  |
| Tissue cultures                 | NA  | Selected cases (e.g., septic emboli) | Selected cases (e.g., viral infection)        | Selected cases  | All cases (neg.)                        | NA                              | Selected cases                               | Selected cases (neg.)   |
| Leukocyte MoAb studies          | NA  | NA                                   | Selected cases (e.g., pityriasis lichenoides) | NA <sup>o</sup>   | Selected cases (e.g., LP)               | NA                              | All cases                                    | Selected cases (e.g., LP)                                     |
| Frequency of systemic disorders | Rare  | Common                               | 1/3 of cases                                  | Common  | Very common                             | Usually only neuropathy         | Common                                       | Very common   |
| Associated diseases             | Usually none  | Yes <sup>π</sup>                     | Yes <sup>#</sup>                              | Yes <sup>**</sup>                                       | Yes <sup>++</sup>                       | Yes <sup>+++</sup>              | Yes <sup>§</sup>                             | Yes <sup>ππ</sup>   |

\*DIF=direct immunofluorescence microscopy; e.g.,=for example; HSP=Henoch-Schonlein purpura; Ig=immunoglobulins (G,M,A); LP=lymphoproliferative disorders; MoAb=monoclonal antibody;

NA=not applicable; neg.=negative; pos.=positive.

<sup>+</sup>Mixed patterns of these three types can occur.

<sup>†</sup>Select early lesion, noninfarcted tissue.

© May be restricted to small superficial vessels.

// Unless associated with lymphoproliferative diseases or systemic granulomatosis.

π Infection, disorders of coagulation (e.g., coumarin-induced necrosis, monoclonal cryoglobulinemia, antiphospholipid syndrome), livedo reticularis.

# Drug reaction, infection, inflammatory disorders (e.g. pityriasis lichenoides), malignant lesion.

\*\* Infection, drug reaction, inflammatory diseases, (e.g., lupus erythematosus, rheumatoid arthritis), Wegener's granulomatosis, HSP, erythema elevatum diutinum, systemic periarteritis nodosa, mixed cryoglobulinemia, idiopathic.

\*\* Lymphoproliferative disorders, inflammatory disorders, infections, neuropathy, systemic granulomatosis (Churg-Strauss, Wegener's).

+++ Neuropathy, fever, arthralgias, antiphospholipid syndrome, Churg-Strauss granulomatosis.

§ "Lymphomatoid granulomatosis", lymphoma, lymphomatoid papulosis, pityriasis lichenoides.

ππ Churg-Strauss granulomatosis, Wegener's granulomatosis, lymphoproliferative disorders, infections, inflammatory and autoimmune diseases.

ที่มา Gibson, L. E. Cutaneous vasculitis: Approach to diagnosis and systemic associations. Mayo Clinic Proc. 65 (1990) : 221-229.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 ชื่อและคำจำกัดความของหลอดเลือดอักเสบ  
ซึ่งกำหนดโดยการประชุมกลุ่มที่ Chapel Hill (NC)

| Condition   | Definition   |
|---|--|
| <b>Large-Vessel Vasculitis*</b>                       |  |
| Giant cell (temporal arteritis)                       | Granulomatous arteritis of the aorta and its major branches, with a predilection for the extracranial branches of the carotid artery; often involves the temporal artery; usually occurs in patients older than 50 years and often is associated with polymyalgia rheumatica |
| Takayasu arteritis                                    | Granulomatous inflammation of the aorta and its major branches; usually occurs in patients younger than 50 years   |
| <b>Medium-Sized Vessel Vasculitis*</b>                |  |
| Polyarteritis nodosa (classical polyarteritis nodosa) | Necrotizing inflammation of medium-sized or small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries, or venules   |
| Kawasaki disease                                      | Arteritis involving large, medium-sized, and small arteries, and associated with mucocutaneous lymph node syndrome; coronary arteries are often involved; aorta and veins may be involved; usually occurs in children  |
| <b>Small-Vessel Vasculitis*</b>                       |  |
| Wegener's granulomatosis <sup>+5</sup>                | Granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small- to medium-sized vessels, e.g., capillaries, venules, arterioles, and arteries; necrotizing glomerulonephritis is common  |
| Churg-Strauss syndrome <sup>+5</sup>                  | Eosinophil-rich and granulomatous inflammation involving the respiratory tract and necrotizing vasculitis affecting small- to medium-sized vessels, and associated with asthma and blood eosinophilia  |

ตารางที่ 7 ชื่อและคำจำกัดความของหลอดเลือดอักเสบ  
ซึ่งกำหนดโดยการประชุมกลุ่มที่ Chapel Hill (NC) (ต่อ)

| Condition  | Definition  |
|--|---|
| <b>Small-Vessel Vasculitis*</b>  |   |
| <b>Microscopic polyangiitis</b><br>(microscopic polyarteritis) <sup>+§</sup> | Necrotizing vasculitis with few or no immune deposits affecting small vessels, i.e., capillaries, venules, or arterioles; necrotizing arteritis involving small- and medium-sized arteries may be present; necrotizing glomerulonephritis is very common; pulmonary capillaritis often occurs |
| <b>Henoch-Schonlein purpura</b> <sup>§</sup>                                 | Vasculitis with Ig A-dominant immune deposits affecting small vessels, i.e., capillaries, venules, or arterioles; typically involves skin, gut, and glomeruli, and is associated with arthralgias or arthritis  |
| <b>Essential cryoglobulinemic vasculitis</b> <sup>§</sup>                    | Vasculitis with cryoglobulin immune deposits affecting small vessels, i.e., capillaries, venules, or arterioles, and associated with cryoglobulins in serum; skin and glomeruli are often involved  |
| <b>Cutaneous leukocytoclastic vasculitis</b>                                 | Isolated cutaneous leukocytoclastic angiitis without systemic vasculitis or glomerulonephritis  |

\*Large artery refers to the aorta and the largest branches directed toward major body regions (e.g., to the extremities and the head and neck); medium-sized artery refers to the main visceral arteries (e.g., renal, hepatic, coronary, and mesenteric arteries); and small artery refers to the distal arterial racials that connect with arterioles (e.g., renal arcuate and interlobular arteries). Note that some small- and large- vessel vasculitides may involve medium-sized arteries; but large- and medium-sized vessel vasculitides do not involve vessels smaller than arteries.

<sup>+</sup> Strongly associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies

<sup>§</sup> May be accompanied by glomerulonephritis and can manifest as nephritis or pulmonary-renal vasculitic syndrome

ที่มา Jennette, C. J.; Milling, D. M.; and Falk, R. J. Vasculitis Affecting the Skin. *Arch. Dermatol.* 130 (1994): 899-906.

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบการจัดกลุ่มหลอดเลือดอักเสบ

| Zeek                               | Cupps and Fauci   | Ackerman  |
|------------------------------------|---|---|
| Periarteritis nodosa               | Polyarteritis nodosa<br>(classic)   | Large vessel (arterial)<br>neutrophilic<br>leukocytoclastic vasculitis          |
| Hypersensitivity angiitis          | Hypersensitivity angiitis   | Small vessel (capillary-<br>venule) neutrophilic<br>leukocytoclastic vasculitis |
| Rheumatic angiitis                 | Hypersensitivity angiitis   | -   |
| Allergic granulomatous<br>angiitis | Polyarteritis nodosa group<br>(allergic angiitis and<br>granulomatous, Churg-<br>Strauss variant) | Large vessel histiocytic<br>(granulomatous vasculitis)                          |
| Temporal arteritis                 | Giant cell arteritides  | Large vessel histiocytic<br>(granulomatous) vasculitis                          |

ที่มา Zeek, P. M. Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angiitis. *N. Engl. J. Med.* 248 (1953):764-772.

Cupps, T. R., and Fauci, A. S. *Major problem in Internal medicine*. Vol. 21: The Vasculitides. Philadelphia: W. B. Saunders, 1981.

Ackerman, A. B. *Histologic diagnosis of Inflammatory skin diseases*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1978.

**ระบาดวิทยา (Epidemiology)**

การศึกษาถึงอุบัติการณ์ของหลอดเลือดอักเสบที่กระทำในผู้ป่วยจำนวนมากพอเท่าที่พบมีเพียง 2 รายงานเท่านั้น รายงานแรกเป็นการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้โดย Hunder G.C. และคณะในปีคศ. 1990 โดยการสนับสนุนของ American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis ได้วิเคราะห์ผู้ป่วยจากศูนย์การแพทย์ 48 แห่งในสหรัฐอเมริกา คานาดา และ เม็กซิโก ในช่วงระยะเวลา 5 ปี จำนวน 1000 คน<sup>(37)</sup> โดยได้คัดผู้ป่วยจำนวน 213 คน ซึ่งเป็นหลอดเลือดอักเสบใน Kawasaki disease หรือเป็นหลอดเลือดอักเสบที่พบร่วมกับ connective tissue disease ออกจากการศึกษา และนำผู้ป่วยที่เหลือมาจัดจำแนกดังตารางที่ 9<sup>(37)</sup> อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าการศึกษานี้มีอคติเกิดขึ้นเนื่องจากผู้ป่วยที่รวบรวมได้เป็นผู้ป่วยในการดูแลของแพทย์โรคข้อทั้งหมด ซึ่งถ้านำผู้ป่วยที่อยู่ในการดูแลของตจพทย์มาร่วมในการวิเคราะห์ ผลที่ได้ อาจจะแตกต่างออกไป โดยถ้าพิจารณาเปรียบเทียบจากผลการศึกษาที่กระทำก่อนหน้านั้นโดยตจพทย์ ซึ่งได้

รวบรวมผู้ป่วยทั้งหมด 101 คน ซึ่งร้อยละ 21 และร้อยละ 8 ของผู้ป่วยทั้งหมดเป็นหลอดเลือดอักเสบที่เกิดร่วมกับ collagen vascular disease และผู้ป่วยโรคมะเร็ง ตามลำดับ ผู้ป่วยที่เหลืออีกร้อยละ 71 ของผู้ป่วยทั้งหมดถูกจัดจำแนกดังตารางที่ 10 และ 11 <sup>(3)</sup> โดยที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่หลอดเลือดอักเสบเกิดจาก collagen vascular disease ในการศึกษานี้มีจำนวนใกล้เคียงกันกับจำนวนผู้ป่วยที่หลอดเลือดอักเสบเกิดจาก Kawasaki disease และ connective tissue disease ในรายงานการศึกษาของ ACR ซึ่งสามารถอธิบายได้จากการที่หลอดเลือดอักเสบที่ผิวหนังใน Takayasu disease พบได้น้อย และยังพบได้น้อยลงอีกในผู้ป่วย temporal arteritis ส่วนหลอดเลือดอักเสบที่ผิวหนังใน Kawasaki disease พบได้น้อยมาก ดังนั้นตจแพทยจึงมีโอกาสพบโรคดังกล่าวได้น้อยมาก ผลการศึกษาของตจแพทยจึงแตกต่างกันออกไป <sup>(26)</sup>

นอกจากการศึกษาดังกล่าวข้างต้นแล้ว Cupps ได้ทบทวนระบาดวิทยาของหลอดเลือดอักเสบเมื่อไม่นานมานี้ซึ่งได้ผลแตกต่างออกไป โดยพบว่า giant cell arteritis และ Henoch-Schonlein purpura เป็นโรคหลอดเลือดอักเสบที่พบบ่อยที่สุด ส่วน Kawasaki disease และ Behcet's syndrome จะพบในญี่ปุ่นได้บ่อยกว่าและพบว่าอายุของผู้ป่วยเมื่อเริ่มเป็นโรคมียุเฉลี่ยอยู่ในช่วงอายุ 41-50 ปีในโรค polyarteritis nodosa, allergic granulomatosis and angiitis, Wegener's granulomatosis และ hypersensitivity vasculitis ส่วนโรค Henoch-Schonlein purpura จะพบได้ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่วัยกลางคน ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่าผู้ป่วยหลอดเลือดอักเสบส่วนใหญ่เป็นผู้ชายมากกว่าผู้หญิง ยกเว้น Takayasu disease และ giant cell arteritis จะพบผู้ป่วยหญิงเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนั้นยังพบความเกี่ยวข้องกับ HLA marker ต่างๆ ในโรคส่วนใหญ่อีกด้วย ดังตารางที่ 12 <sup>(42)</sup>

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 9 อับติการณ์ของหลอดเลือดอักเสบชนิดต่าง ๆ

| Types of vasculitis                         | No. of cases |
|---|--------------|
| Polyarteritis nodosa                        | 118          |
| Churg-Strauss syndrome                      | 120          |
| Wegener's granulomatosis                    | 85           |
| Hypersensitivity vasculitis                 | 93           |
| Henoch-Schonlein purpura                    | 85           |
| Giant cell (temporal) arteritis             | 214          |
| Takayasu arteritis                          | 63           |
| Other vasculitis, type unspecified          | 129          |
| Vasculitis with a connective tissue disease | 141          |
| Kawasaki disease                            | 52           |
| Nonvasculitis                               | 20           |
| <b>Total</b>                                | <b>1020</b>  |

ที่มา Hunder, G. G.; Arend, W. P.; Bloch, D. A.; et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Arthritis Rheum. 33 (1990): 1065-1067.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 10 ชนิดของโรคและอุบัติการณ์ของหลอดเลือดอักเสบ**

|  |
|--|
| <p><b>Vasculitis associated with coexistent disease</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Rheumatoid arthritis, 12%</li> <li>● Malignancy, 8%</li> <li>● Polyarteritis nodosa, 7%</li> <li>● Systemic lupus erythematosus, 6%</li> <li>● Sjogren's syndrome, 3%</li> <li>● Wegener's granulomatosis, 3%</li> <li>● Granuloma faciale, 3%</li> <li>● Hypergammaglobulinemic purpura, 2%</li> <li>● Churg-Strauss syndrome, 2%</li> </ul> <p><b>Vasculitis associated with precipitating events</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Drug reaction, 13%</li> <li>● Bacterial infection, 8%</li> <li>● Viral infection, 1%</li> </ul> <p><b>Vasculitis of uncertain cause</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Idiopathic palpable purpura, 13%</li> <li>● Chronic urticaria or angioedema, 10%</li> <li>● Henoch-Schonlein purpura, 4%</li> <li>● Idiopathic vasculitis with nodules, 3%</li> </ul> |
|--|

ที่มา Sanchez, N. P.; van Hale H. M.; and Su, D. Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis. *Arch. Dermatol.* 121 (1985): 220-224.

ตารางที่ 11 การเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของหลอดเลือดอักเสบ

| Disease                                    | Presenting to Rheumatologist (N=1020/<br>% of Total) | Mean age at onset (yrs.) | M:F (%) | % of Total Presenting to Dermatologist (N=101)  |
|--|--|--------------------------|---------|---|
| Polyarteritis nodosa                       | 118 (12%)  | 48                       | 62:38   | 7%  |
| Churg-Strauss                              | 20 (2%)  | 50                       | 63:37   | 2%  |
| Wegener's                                  | 85 (8.5%)  | 45                       | 63:37   | 3%  |
| Hypersensitivity vasculitis                | 93 (9%)  | 47                       | 46:54   | 16% idiopathic<br>13% drug associated<br>9% infection associated  |
| Henoch-Schonlein purpura                   | 85 (8.5%)  | 17                       | 54:46   | 4%  |
| Giant cell (temporal)                      | 214 (21%)  | 69                       | 25:75   |   |
| Takayasu                                   | 63 (6%)  | 26                       | 14:86   |   |
| Kawasaki, rheumatic vasculitides           | 213 (21%)  |                          |         | 21%, no Kawasaki  |
| Other (urticarial, cryoglobulinemia, etc.) | 129 (13)   | 44                       | 45:55   | 10% urticarial, angioedema<br>9% malignancy associated<br>3% cryoglobulinemia<br>3% granuloma faciale<br>2% hypergamma-globulinemia purpura |

ที่มา Hunder, G. G.; Arend, W. P.; Bloch, D. A.; et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum.* 33 (1990): 1065-1067.

ตารางที่ 12 ระบาดวิทยาของหลอดเลือดอักเสบที่สำคัญ

| Vasculitides                              | Incidence<br>(per 100,000) | Mean age<br>(yr)<br>at onset | Sex<br>(% male) | Genetic<br>markers                    |
|---|----------------------------|------------------------------|-----------------|---------------------------------------|
| Polyarteritis nodosa                      | 108                        | 48                           | 62%             | none<br>(HBsAg+)                      |
| Allergic granuloma-<br>tosis and angiitis | rare                       | 50                           | 52-65%          | -                                     |
| Wegener's<br>granulomatosis               | rare                       | 45                           | 64%             | HLA-B7, D8<br>DR2                     |
| Kawasaki disease<br>(Japan)               | rare                       | 1.0-1.5                      | 60%             | HLA-Bw22                              |
| Kawasaki disease<br>(USA)                 | very rare                  | 2.9-3.8                      | 60%             | HLA-Bw51                              |
| Hypersensitivity<br>vasculitis            | less common                | 47                           | 46%             | -                                     |
| Henoch-Schonlein<br>purpura               | 14                         | 4.5-17                       | 54%             | -                                     |
| Behcet's syndrome                         | variable                   | 27                           | 66%             | HLA-B51,<br>DRw52                     |
| Takayasu arteritis                        | 0.26                       | 26                           | 14%             | HLA-A10, B5<br>Bw52, DR2,<br>DR4, MB1 |
| Giant cell arteritis                      | 15-30                      | 69                           | 20%             | HLA-DR4                               |

ที่มา Cupps, T. R. Vasculitis. In H. R. Schamacher, J. H. Klippel; and W. J. Koopman (eds.), *Primer in Rheumatic Diseases*, pp. 136-140. Atlanta: Arthritis Foundation, 1993.

### อาการและอาการแสดงทางคลินิก (Clinical manifestation) (ตารางที่ 13)

หลอดเลือดอักเสบที่มีผิวหนังอาจพบการอักเสบเฉพาะที่มีผิวหนังหรืออาจพบหลอดเลือดอักเสบของอวัยวะภายในร่วมด้วย<sup>(2-5)</sup> นอกจากนี้ยังอาจพบร่วมกับโรคทางระบบ (systemic disease) และสาเหตุต่างๆ มากมาย ผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาจตรวจไม่พบโรคทางระบบหรือสาเหตุร่วมด้วยโดยเกิดพยาธิสภาพที่มีผิวหนังเท่านั้น<sup>(43-46)</sup>

การอักเสบมักเกิดขึ้นกับหลอดเลือดขนาดเล็ก ได้แก่ distal artery, arteriole, capillary และที่พบบ่อยที่สุดคือ postcapillary venule ส่วนน้อยมากที่เกิดกับหลอดเลือดขนาดกลางและขนาดใหญ่<sup>(1,4)</sup> ลักษณะทางคลินิกสามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ ลักษณะทางคลินิกที่พบที่ผิวหนัง (cutaneous manifestation) และที่พบทางระบบ (systemic manifestation)

รอยโรคที่ผิวหนังซึ่งเกิดจากหลอดเลือดอักเสบมีได้หลายรูปแบบ อย่างไรก็ตามโรครอยโรคที่ผิวหนังไม่มีลักษณะจำเพาะต่อโรคใดโรคหนึ่ง โรคต่างกันสามารถเกิดรอยโรคที่คล้ายคลึงกันได้<sup>(26,47)</sup> ยกตัวอย่างเช่น หลอดเลือดอักเสบลิควิเดียมโตคลาสติกเฉพาะที่ผิวหนังที่ตรวจไม่พบสาเหตุใดๆอาจเกิดรอยโรคแบบ palpable purpura ร่วมกับการเกิดตุ่มหนองที่มีเนื้อตาย (necrotic pustule) บริเวณกลางรอยโรคซึ่งไม่สามารถแยกออกจากรอยโรคของหลอดเลือดอักเสบที่เกิดจากการอักเสบติดเชื้อ (septic vasculitis) ในผู้ป่วย gonococcemia<sup>(26)</sup> การวินิจฉัยแยกโรคต้องอาศัยประวัติและผลการตรวจร่างกาย ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม นอกจากนี้รอยโรคแบบ purpura สามารถพบในหลอดเลือดอักเสบที่เกิดจาก serum sickness และ cryoglobulinemia รวมทั้ง Henoch-Schonlein purpura ได้ด้วย นอกจากนี้ยังอาจพบได้ใน microscopic polyarteritis, Wegener's syndrome และ Churg-Strauss syndrome หรือพบในหลอดเลือดอักเสบซึ่งพบร่วมกับ connective tissue disease เช่น systemic lupus erythematosus รวมทั้ง rheumatoid arthritis และ Sjogren's syndrome หรือพบร่วมกับการเกิดมะเร็ง (paraneoplastic vasculitis) และการแพ้ยา (drug-induced vasculitis) ในทำนองเดียวกันรอยโรคแบบตุ่มนูนอักเสบในชั้นผิวหนัง (cutaneous nodule) หรือตุ่มนูนอักเสบในชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous nodule) อาจเกิดจาก polyarteritis nodosa, microscopic polyarteritis (microscopic polyangiitis), Wegener's syndrome, Churg-Strauss syndrome, Takayasu arteritis และ giant cell (temporal) arteritis<sup>(1,4,22,24)</sup> ยิ่งไปกว่านั้น หลอดเลือดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียก็อาจพบรอยโรคลักษณะดังกล่าวได้ด้วยเช่น Janeway lesion เป็นต้น<sup>(48-49)</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีรอยโรคเพียงลักษณะเดียวหรือหลายลักษณะปะปนกันก็ได้ รอยโรคลักษณะต่างๆที่อาจพบได้ ได้แก่ รอยโรคแบบ palpable purpura ผื่นลมพิษ (urticarial plaque) ตุ่มนูน (nodule) หรือแผล (ulcer) เป็นต้น ลักษณะที่พบได้บ่อยและมีลักษณะจำเพาะที่สุดคือผื่นแบบ palpable purpura ซึ่งมักพบในหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบ<sup>(22,29,41,47,50-51)</sup> รอยโรคดังกล่าวประกอบด้วยส่วนที่เป็นรอยแดง (erythema) ซึ่งสามารถจางหายไปได้เมื่อกดที่บริเวณรอยโรค (blanchable) และส่วนที่เกิดจากเลือดออกในชั้นผิวหนังซึ่งไม่สามารถกดให้จางหายไป (nonblanchable)<sup>(47)</sup> โดยทั่วไปรอยโรคแบบ palpable purpura มักมีรอยโรคเป็นผื่นแดง (erythematous lesion) นำมาก่อนแล้วจึงมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นผื่นแบบ palpable purpura โดยมักกินเวลานานหลายชั่วโมงหรือหลายวันแล้วจึงค่อยๆจางหายไป ผื่นแดงดังกล่าวนี้อาจพบได้ในระยะท้ายของรอยโรคที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย noninflammatory microvascular occlusion ซึ่งเป็นผลจาก ischemic injury แต่ในกรณีหลังนี้ผื่นแดงที่เกิดขึ้นเป็นสิ่งที่บ่งชี้ถึงกระบวนการหายของบาดแผล (wound healing) การจำแนกรอยโรคของทั้งสองสาเหตุออกจากกันเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากรอยโรคเก่าที่เกิดจาก ischemic injury ซึ่งมีการตายของผิวหนังและมีการหายของบาดแผลตามมานี้จะมีลักษณะทางคลินิกและจุลพยาธิวิทยาคล้ายคลึงกับรอยโรคที่เกิดใหม่ของหลอดเลือดอักเสบ<sup>(52-54)</sup>

นอกจากนี้หลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบอาจเกิดรอยโรคแบบผื่นลมพิษได้ โดยอาจพบเลือดออกในชั้น

ผิวหนังร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ มีลักษณะนี้แตกต่างจากผื่นลมพิษทั่วไปคือ อาจพบรอยโรคเป็นผื่นราบสีน้ำตาล หลังการอักเสบ (postinflammatory hyperpigmentation) หลังจากรอยโรคจางหายไป หลอดเลือดอักเสบดังกล่าวนี้ถูกเรียกว่า urticarial vasculitis และถูกจัดเป็นหลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกรชนิดหนึ่ง<sup>(55)</sup>

รอยโรคแบบอื่นที่อาจพบได้ ได้แก่ ตุ่มนูนอักเสบที่ผิวหนัง (inflammatory nodule) ผิวหนังมีการตาย เป็นบริเวณกว้าง (large area of necrosis) หรือ เป็นแผลขนาดใหญ่ (large ulcer) ซึ่งบ่งชี้ถึงการอักเสบของ หลอดเลือดที่ลึกลงไปกว่าชั้นหนังแท้<sup>(22,29,41,47,50-51)</sup> โดยที่หลอดเลือดในชั้นผิวหนังที่มีขนาดใหญ่ที่สุดคือ small arteriole และ venule ซึ่งอยู่ในชั้นผิวหนัง แต่หลอดเลือดเหล่านี้ยังมีขนาดเล็กกว่าหลอดเลือดขนาดกลาง (medium-sized blood vessel) ดังนั้นรอยโรคที่เกิดขึ้นเนื่องจากหลอดเลือดอักเสบที่ผิวหนังจึงมักเกิดจากการ อักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กเป็นส่วนใหญ่ แม้ว่าหลอดเลือดขนาดต่างๆอาจเกิดพยาธิสภาพได้ หลอดเลือด อักเสบที่ผิวหนังจึงมักหมายถึงการอักเสบของหลอดเลือดในชั้นหนังแท้เป็นสำคัญ ส่วนการอักเสบของหลอดเลือดขนาดกลางจะเกิดขึ้นกับหลอดเลือดในชั้นไขมันซึ่งมีขนาดใหญ่กว่า ตุ่มนูนอักเสบที่ผิวหนังนี้เกิดจากหลอดเลือด อักเสบในชั้นหนังแท้ส่วนลึกหรือในชั้นใต้ผิวหนังโดยที่อาจไม่พบรอยโรคที่บ่งถึงการมีเลือดออกในชั้นผิวหนัง ปรากฏให้เห็นก็ได้ ดังนั้นการไม่พบรอยโรคแบบ purpura ร่วมกับรอยโรคดังกล่าวก็ไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรค หลอดเลือดอักเสบออกไปได้ อย่างไรก็ตาม รอยโรคแบบตุ่มนูนอักเสบที่ไม่มี purpura ร่วมด้วยนี้มักพบในโรคอื่นที่มีการอักเสบของชั้นใต้ผิวหนัง (panniculitis) ได้บ่อยกว่า<sup>(26)</sup>

ในบางกรณีจะพบรอยโรคแบบ palpable purpura ร่วมกับรอยโรคที่เป็นผื่นแดงมีลักษณะสานกันคล้าย ร่างแห (retiform) ได้ ถ้าพยาธิสภาพเกิดขึ้นกับหลอดเลือดขนาดเล็กมักพบในโรค Henoch- Schonlein purpura แต่ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยโรคดังกล่าว มักเกิดรอยโรคแบบ palpable purpura เท่านั้น<sup>(56)</sup> นอกจากนี้ อาจพบใน ผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia บางรายอีกด้วย ในกรณีที่พยาธิสภาพเกิดที่หลอดเลือดขนาดกลางในชั้นหนัง แท้ส่วนลึกและชั้นใต้ไขมันจะพบได้บ่อยในโรค Wegener's syndrome และ polyarteritis nodosa บางราย<sup>(26)</sup> ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดรอยโรคที่คล้ายคลึงกับที่พบในโรค erythema multiforme<sup>(26)</sup> และ Sweet's syndrome ได้<sup>(57)</sup>

ลักษณะทางคลินิกที่พบทางระบบอาจเป็นอาการที่ไม่จำเพาะเช่น ไข้ หนาวสั่น ปวดเมื่อยตามร่างกาย เบื่ออาหาร เป็นต้น หรืออาจเป็นอาการที่บ่งชี้ถึงหลอดเลือดอักเสบของอวัยวะภายในร่วมด้วย เช่น Raynaud's phenomenon อาการปวดกล้ามเนื้อเนื่องร่วมกับการตรวจพบความผิดปกติของ serum skeletal muscle enzyme อาการปวดท้องร่วมกับการถ่ายอุจจาระมีเลือดปน โดยอาจพบเลือดออกแบบซ่อนเร้น (occult) หรือ เลือดออก ชัดเจน (hematochezia) หรือพบร่วมกับความผิดปกติของ pancreatic enzyme และ liver enzyme หรือมีอาการ เจ็บหน้าอกแบบ angina ร่วมกับการตรวจพบระดับ serum myocardial enzyme สูงขึ้นหรือมีอาการถ่ายปัสสาวะ เป็นเลือด (hematuria) หรือตรวจพบไข่ขาวในปัสสาวะ (proteinuria) นอกจากนี้อาจมีอาการของ mononeuritis multiplex ร่วมกับความผิดปกติของ nerve conduction หรืออาการปวดแขนขาหรือขากรรไกรแบบ claudication และอาการผิดปกติทางสมอง (cerebral dysfunction) หรือ อาการผิดปกติทางสายตา (visual dysfunction)<sup>(4,11)</sup> ดังตารางที่ 13

## ตารางที่ 13 อาการแสดงทางคลินิกของหลอดเลือดอักเสบในอวัยวะต่างๆ

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Skin</b><ul style="list-style-type: none"><li>Purpura, petechiae, ecchymoses</li><li>Erythematous macules, papules, nodules</li><li>Urticaria, livedo reticularis</li><li>Necrosis, ulceration</li><li>Vesicles, pustules, bullae</li><li>Pyoderma gangrenosum-like lesions</li><li>Erythema multiforme-like</li><li>Sweet's-like lesions</li></ul></li><li>● <b>Musculoskeletal system</b><ul style="list-style-type: none"><li>Arthralgia or arthritis</li><li>Myalgia or myositis</li></ul></li><li>● <b>Nervous system</b><ul style="list-style-type: none"><li>Mononeuritis multiplex</li><li>Cerebrovascular accident</li><li>Organic brain syndrome</li></ul></li><li>● <b>Respiratory system</b><ul style="list-style-type: none"><li>Epitaxis</li><li>Pulmonary infiltrate</li><li>Asthma</li><li>Rhinitis</li></ul></li><li>● <b>Cardiovascular system</b><ul style="list-style-type: none"><li>Myocardial infarction</li><li>Congestive heart failure</li><li>Hypertension</li><li>Aortic insufficiency</li><li>Claudication</li></ul></li><li>● <b>Gastrointestinal system</b><ul style="list-style-type: none"><li>Abdominal pain</li><li>Hematochezia</li></ul></li><li>● <b>Genitourinary system</b><ul style="list-style-type: none"><li>Glomerulonephritis</li></ul></li></ul> |
|--|

## พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยา (Pathogenesis and pathophysiology)

การอักเสบของหลอดเลือด โดยเฉพาะหลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกซึ่งเป็นการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็ก เกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยแอนติบอดีเป็นสำคัญและส่วนใหญ่เป็นปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 3 ซึ่งเกิดจากอิมมูนคอมเพล็กซ์ไปเกาะที่ผนังหลอดเลือด กลไกการทำลายเนื้อเยื่อที่เกิดจากอิมมูนคอมเพล็กซ์นี้ สามารถอธิบายได้โดยอาศัยปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลอง คือ Arthus reaction และที่เกิดขึ้นในมนุษย์คือ serum sickness ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกและจุลพยาธิวิทยาคล้ายคลึงกับที่เกิดขึ้นกับหลอดเลือดอักเสบในมนุษย์<sup>(7,21,52,58-62)</sup>

Maurice Arthus ในปีค.ศ. 1903 ได้ทำการศึกษาโดยฉีดสัรุ่มม้าเข้าไปในชั้นผิวหนังของกระต่าย หลังจากนั้นอีก 2 สัปดาห์จึงฉีดกระตุ้นซ้ำอีกครั้ง พบว่ามีปฏิกิริยาเกิดขึ้นเฉพาะที่บริเวณตำแหน่งที่ฉีดภายใน 1 ชั่วโมงหลังฉีดกระตุ้น โดยมีลักษณะที่สำคัญคือ ผิวหนังบวมแดง จากนั้นอีกประมาณ 2 ชั่วโมง จะพบผื่นแบบ palpable purpura เกิดขึ้นและมี hemorrhagic necrosis เกิดขึ้นตามมาในที่สุด ภายใน 4-10 ชั่วโมง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนี้ถูกเรียกว่า direct active Arthus reaction นอกจากนี้อาจเกิดปฏิกิริยาที่คล้ายคลึงกันเมื่อฉีดแอนติบอดีที่จำเพาะเข้าไปในชั้นผิวหนังของสัตว์ทดลองซึ่งมีแอนติเจนในระบบไหลเวียน (circulating antigen) อยู่แล้ว หรือฉีดแอนติเจนตามด้วยการฉีดแอนติบอดีที่จำเพาะเข้าไปในชั้นผิวหนังที่ตำแหน่งเดียวกัน เรียกปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนี้ว่า reverse passive Arthus reaction และ local passive Arthus reaction ตามลำดับ<sup>(59-60)</sup>

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของผิวหนังบริเวณที่เกิด Arthus reaction พบเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลแทรกซึมอยู่หนาแน่นโดยรอบ postcapillary venule และมีการทำลาย endothelial cell ของหลอดเลือดขนาดเล็ก ร่วมกับมี extravasation of erythrocytes และเมื่อตรวจรอยโรคที่เกิดแรกเริ่มโดยวิธี direct immunofluorescence จะพบแอนติเจน แอนติบอดีและคอมพลีเมนต์เกาะที่ผนังหลอดเลือดบริเวณที่เกิดปฏิกิริยาดังกล่าวร่วมกับการตรวจพบอิมมูนคอมเพล็กซ์ในระบบไหลเวียน (circulating immune complex)<sup>(21)</sup>

Pirquet และ Schick ในปีค.ศ. 1951 พบว่าผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการรักษาด้วย diphtheria antitoxin ที่เตรียมจากสัรุ่มม้าจะเกิดอาการไข้ อ่อนเพลีย ปวดข้อ ผื่น และตรวจพบไซขาวในปัสสาวะภายใน 8-12 วันหลังได้รับสัรุ่มและเรียกกลุ่มอาการนี้ว่า serum sickness<sup>(63)</sup> ซึ่ง Germuth และ Dixon พบว่ามีอิมมูนคอมเพล็กซ์และการใช้คอมพลีเมนต์ (complement consumption) เกิดขึ้นในระยะเวลาที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการดังกล่าว<sup>(64-65)</sup>

กรณีทั้งสองข้างต้นเกิดจากโปรตีนแปลกปลอมกระตุ้นให้มีการสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อโปรตีนนั้นๆ ซึ่งทำตัวเป็นแอนติเจนที่มีปริมาณมากเกินไป (antigen excess) แอนติบอดีที่พบเป็น Ig G และ Ig M เป็นส่วนใหญ่ แอนติบอดีที่เกิดขึ้นจะจับกับโปรตีนแปลกปลอมเกิดเป็นอิมมูนคอมเพล็กซ์ที่ละลายได้ (soluble immune complex) ซึ่งมีขนาดเล็กทำให้มาโครฟาจ (macrophage) ไม่สามารถจับกินและเกิด phagocytosis ได้ อิมมูนคอมเพล็กซ์ที่ละลายได้ดังกล่าวจึงไปเกาะที่ผนังหลอดเลือด ส่วนอิมมูนคอมเพล็กซ์ขนาดใหญ่เมื่อเกิดขึ้นก็จะถูกเก็บกินโดย phagocytic cell จึงไม่เป็นสาเหตุทำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบ การเกาะของอิมมูนคอมเพล็กซ์ขนาดเล็กที่ผนังหลอดเลือดสันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการกระตุ้นโดยปัจจัยต่าง ๆ เช่น ฮีสตามีน (histamine) หรือ

ซีโรโทนิน (serotonin) หรือชิ้นส่วนของคอมพลีเมนต์ในระบบไหลเวียน (circulating fragment of complement) หรือเกิดจาก turbulence หรือปัจจัยที่เกี่ยวกับระบบไหลเวียน (hemodynamic factor) อื่นๆ แต่สาเหตุที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด พบว่าการฉีดฮีสตามีนเข้าที่บริเวณผิวหนังปกติในผู้ป่วย serum sickness-like vasculitis จะก่อให้เกิดรอยโรคของหลอดเลือดอักเสบขึ้นได้ในบริเวณที่ฉีด และในผู้ป่วยหลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติก บางรายเมื่อมีการบาดเจ็บของผิวหนังจะพบการสลายแอนรูลของเซลล์มาสต์เกิดขึ้นและมีการหลั่งฮีสตามีนทำให้เกิด palpable purpura เป็นแนวในตำแหน่งที่เกิดการบาดเจ็บนั้น ในการศึกษาเพื่อกระตุ้นให้เกิด serum sickness พบว่าถ้าให้ยาต้านฮีสตามีนก่อนการกระตุ้นจะสามารถลดการทำลายหลอดเลือดได้ ดังนั้นในความเป็นจริงการเกิดหลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกก็อาจมีฮีสตามีนหลั่งออกมาจากเซลล์มาสต์ที่อยู่ใกล้เคียงหรือเกร็ดเลือด (platelet) ซึ่งถูกกระตุ้นด้วย Ig E ที่มีความจำเพาะหรือ C5a อีตระที่เกิดจากการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ ฮีสตามีนที่หลั่งออกมาจะทำให้ endothelial cell มีรูปร่างกลมมากขึ้น (round up) และมีการแสดงออก (expression) ของ selectin และ integrin มากขึ้น ผลที่เกิดขึ้นคือมีอิมมูนคอมเพล็กซ์เกาะที่ผนังหลอดเลือดและเกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ตามมา โดยในกรณีของ serum sickness จะเกิดการกระตุ้นผ่านทาง classical pathway แต่ในหลอดเลือดอักเสบบางกรณี เช่น Henoch-Schonlein purpura อาจเกิดการกระตุ้นผ่านทาง alternative pathway<sup>(66-70)</sup>

ดังได้กล่าวข้างต้น การกระตุ้นคอมพลีเมนต์อาจทำให้เกิดการกระตุ้น endothelial cell ซึ่งอยู่ใกล้เคียงกับบริเวณที่เกาะของอิมมูนคอมเพล็กซ์ ทำให้มีการแสดงออกของ adhesion molecule มากขึ้น เช่น P-selectin ซึ่ง adhesion molecule ดังกล่าวจะจับกับ integrin บนผิวเซลล์ของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลอย่างหลวม ๆ การจับนี้จะทำให้เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลิ่งไปตาม endothelial lining ของผนังหลอดเลือดตามแรงดันของกระแสโลหิต (hemodynamic force) นอกจากนี้ ยังกระตุ้น endothelial cell ให้มีการแสดงออกของ E-selectin เกิดขึ้นและมีการแสดงออกของ ICAM-1 มากขึ้น โมเลกุลเหล่านี้จะทำให้ endothelial cell จับกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่ลิ่งอยู่ได้อย่างมั่นคงมากขึ้นจนหยุดลิ่งในที่สุด<sup>(26,67-70)</sup>

เมื่อเกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ไม่ว่าจะเกิดขึ้นผ่านทางใด ก็จะทำให้เกิดการสร้าง C5a ซึ่งเป็น chemotactic factor ต่อเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่มีฤทธิ์แรง (potent) ทำให้เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลเคลื่อนผ่านผนังหลอดเลือดเพื่อเก็บกินอิมมูนคอมเพล็กซ์ ในขณะที่เดียวกันจะมีการหลั่งเอ็นไซม์ต่างๆ เช่น elastase, collagenase, cathepsin D, cathepsin E และ protease อื่นๆออกมาทำอันตรายต่อหลอดเลือด เอ็นไซม์เหล่านี้ยังส่งผลให้เกิดการสร้าง C5a มากขึ้นและเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลเข้าสู่บริเวณรอบหลอดเลือดมากขึ้น เมื่อเม็ดเลือดขาวเหล่านี้ตายและถูกย่อย ก็จะเป็น leukocytoclasia หรือเศษนิวเคลียสซึ่งเป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญที่พบในโรคนี้<sup>(67-68)</sup>

เมื่อเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลถูกกระตุ้นจะหลั่งเอ็นไซม์ myeloperoxidase ซึ่งจะทำงานร่วมกับ NADPH oxidase ที่ถูกกระตุ้น ในการเปลี่ยนออกซิเจนไปเป็น superoxide ซึ่งจะถูกลดเปลี่ยนต่อไปเป็น hydrogen peroxide ในที่สุด ขั้นตอนดังกล่าวอาจเกิดขึ้นเอง หรือเกิดขึ้นโดยการกระตุ้นของเอ็นไซม์ superoxide dismutase ก็ได้ กระบวนการทั้งหมดนี้ถูกเรียกว่า respiratory burst เนื่องจากมีการใช้ออกซิเจนปริมาณมากในกระบวนการนี้<sup>(71)</sup>

แอนติเจนที่เป็นต้นเหตุของปฏิกิริยาดังกล่าวซึ่งก่อให้เกิดหลอดเลือดอักเสบในมนุษย์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ในผู้ป่วยที่เกิด serum sickness-like reaction จากยากี่เชื่อว่ายาอาจเป็นองค์ประกอบหนึ่งของแอนติเจนใน rheumatic vasculitis มักพบ rheumatoid factor ซึ่งเป็น Ig G หรือ Ig M ต่อ constant portion ของ Ig G ของตัวผู้ป่วยเองก็เชื่อว่าแอนติเจนน่าจะเป็น autologous Ig M และอิมมูนคอมเพล็กซ์ในระบบไหลเวียนที่มี Ig G และ Ig M เป็นส่วนประกอบจะทำให้เกิดการทำลายผนังหลอดเลือด ทำนองเดียวกันในผู้ป่วยหลอดเลือดอักเสบที่เกิดจาก cryoglobulinemia ส่วนใหญ่ แอนติเจนมักจะเป็น autologous antigen หรือเป็นแอนติบอดีซึ่งจับกับคอมพลีเมนต์อื่นเกิดเป็นอิมมูนคอมเพล็กซ์ ส่วนหลอดเลือดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อก็อาจเกิดอิมมูนคอมเพล็กซ์ที่ละลายได้จากแอนติเจนของเชื้อแบคทีเรียและไวรัสได้ ดังเช่นที่พบ hepatitis B virus antigen ในผนังหลอดเลือดของผู้ป่วย polyarteritis nodosa บางราย รวมทั้งผู้ป่วยหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบบางรายด้วย นอกจากนี้ก็อาจเกิดจากเชื้อต่อไปนี้ได้อีกด้วย เช่น Streptococcus, Cytomegalovirus, Rubella virus, Treponema pallidum, Mycobacterium leprae, Meningococcus, Gonococcus รวมทั้งแบคทีเรียที่ก่อให้เกิด serous otitis media ด้วย เป็นต้น ในกรณีหลอดเลือดอักเสบที่พบร่วมกับ autoimmune disease แอนติเจนก็อาจเป็นเนื้อเยื่อปกติของผู้ป่วยเองเช่น DNA หรือเป็นเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายก็ได้<sup>(67)</sup>

อิมมูนคอมเพล็กซ์ขนาดใหญ่จะเกิดในกรณีที่มีปริมาณแอนติเจนและแอนติบอดีสมดุลกันและถูกกำจัดได้โดย mononuclear phagocyte system จึงไม่ก่อให้เกิดความผิดปกติดังกล่าวข้างต้น ส่วนอิมมูนคอมเพล็กซ์ขนาดเล็กซึ่งก่อให้เกิดหลอดเลือดอักเสบนี้จะเกิดขึ้นในกรณีที่มีแอนติเจนปริมาณมากเกินไป โดยเฉพาะเมื่อความสามารถในการกำจัดอิมมูนคอมเพล็กซ์เหล่านี้ของร่างกายเสียไป ดังเช่นที่พบอุบัติการณ์ของหลอดเลือดอักเสบในผู้ป่วยซึ่งมีการพร่องของ C2 และ C4 ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary deficiency of C2 and C4) สูงขึ้นเนื่องจากมีความผิดปกติในการสร้าง C3b ซึ่งเป็น opsonin ของ phagocytic cell ในการกำจัดอิมมูนคอมเพล็กซ์ เหตุผลที่แท้จริงในการเกิดแอนติเจนมากเกินไปยังไม่ทราบ แต่อาจเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมทำให้มีแอนติบอดีในปริมาณจำกัด นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยหลอดเลือดอักเสบจำนวนมากผิดปกติมี HLA ชนิด A11 และ Bw35 ทำให้เชื่อว่ามีข้องเกี่ยวกับยีนที่ควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immune response gene) ซึ่งอยู่ใน HLA อย่างไรก็ดีโดยส่วนใหญ่ภาวะแอนติเจนมากเกินไปมักเกิดขึ้นได้โดยที่ไม่เกิดหลอดเลือดอักเสบ ยกตัวอย่างเช่น ผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคหัด นอกจากนั้นยังสามารถตรวจพบอิมมูนคอมเพล็กซ์ที่ผนังหลอดเลือดบริเวณผิวหนังปกติในผู้ป่วยหลอดเลือดอักเสบลิวด์โคซัยโตคลาสติกได้อีกด้วย แสดงว่าการเกาะของอิมมูนคอมเพล็กซ์ที่ผนังหลอดเลือดอาจไม่มีการทำลายผนังหลอดเลือดเกิดขึ้นก็ได้ และยังตรวจพบ C3 ในบริเวณที่อิมมูนคอมเพล็กซ์ดังกล่าวมาเกาะอีกด้วย เพราะฉะนั้นการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ก็ไม่จำเป็นต้องทำให้เกิดการทำลายผนังหลอดเลือดเช่นกัน ดังนั้นจึงน่าจะมีปัจจัยต่างๆที่เป็นตัวกำหนดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่จะเกิดขึ้นในการทำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบ<sup>(67-68)</sup> ดังตารางที่ 14

อย่างไรก็ดี ในผู้ป่วยหลอดเลือดอักเสบบางรายไม่ปรากฏว่ามีอิมมูนคอมเพล็กซ์เกิดขึ้นแต่สามารถตรวจพบ antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) ซึ่งเป็นแอนติบอดีต่อเอนไซม์ในลีสโซโซม (lysosomal enzyme) ของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลและไมโนคัยต์<sup>(72-73)</sup> เมื่อทำการตรวจ indirect immunofluorescence assay จะพบลักษณะการติดสีของ ANCA สองลักษณะ คือ cytoplasmic ANCA (c-ANCA) และ perinuclear ANCA (p-ANCA) ซึ่งติดสีในลีสโซโซมและโดยรอบนิวเคลียสของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ตามลำดับ การค้น

พบ ANCA นี้เป็นความก้าวหน้าที่สำคัญที่ช่วยให้เกิดความเข้าใจในพยาธิกลไกของโรคมากยิ่งขึ้น ตลอดจนช่วยในการจัดจำแนกหลอดเลือดอักเสบอีกด้วย<sup>(67,73-77)</sup> โดยพบว่า c-ANCA ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 85-90) จะทำปฏิกิริยากับ proteinase 3 และที่เหลืออีกร้อยละ 10-15 อาจทำปฏิกิริยากับแอนติเจนอื่นซึ่งรวมถึง cationic antimicrobial protein 57 ด้วย ส่วน p-ANCA ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90) จะจำเพาะต่อ myeloperoxidase (MPO) ส่วนน้อยประมาณร้อยละ 10 จะทำปฏิกิริยากับ cathepsin G และ elastase รวมทั้ง lactoferrin และ granule enzyme อื่นๆ อย่างไรก็ตาม ความจำเพาะต่อแอนติเจนต่างๆ เหล่านี้จะแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละโรคและยังไม่ทราบถึงความสัมพันธ์ที่แท้จริงระหว่างความจำเพาะของแอนติเจนกับการเกิดโรค<sup>(26,67,74-77)</sup>

ความสัมพันธ์ระหว่าง ANCA กับพยาธิกำเนิดของหลอดเลือดอักเสบยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าเป็นตัวทำให้เกิดโรคโดยตรงหรือเป็นเพียงตัวบ่งชี้ที่พบร่วมกันเท่านั้น<sup>(67-70,72-73)</sup> โดยพยาธิกลไกอาจเริ่มจากการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลและโมโนไซต์ทำให้มีการเคลื่อนของลิวโซโซม (lysosome) มาที่เยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ทำให้แอนติเจนของ ANCA สามารถสัมผัสกับแอนติบอดีได้ จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่า เมื่อ ANCA จับกับเม็ดเลือดขาวจะเหนี่ยวนำให้เกิด respiratory burst และการสลายแกรนูล (degranulation) เกิดขึ้นได้ ซึ่งถ้ากลไกดังกล่าวนี้เกิดขึ้นในร่างกายได้จริงก็จะเกิดการหลั่ง cytokine ต่างๆ ที่มีผลให้การแสดงออกของ adhesion molecule ต่างๆ บนผิวเซลล์ของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลและโมโนไซต์ รวมทั้ง endothelial cell ดังกล่าวข้างต้น ทำให้การยึดเกาะของเซลล์เม็ดเลือดขาวกับ endothelial cell ดีขึ้นและเคลื่อนเข้าสู่บริเวณอักเสบเกิดการทำลายผนังหลอดเลือดตามมา นอกจากนี้ยังพบว่า c-ANCA สามารถกระตุ้นให้มีการแสดงออกของ adhesion molecule บนผิว endothelial cell เพิ่มขึ้นได้โดยตรง และ ANCA อาจจับกับ protease ที่หลั่งออกมาและป้องกันไม่ให้ถูกทำลายและคงความสามารถของเอ็นไซม์ไว้ นอกจากนี้ c-ANCA อาจขัดขวางการทำงานของ  $\alpha_1$ -antitrypsin ซึ่งเป็นตัวยับยั้งเอ็นไซม์ protease อีกด้วย ประชากรสุดท้าย T cell ของผู้ป่วย Wegener's granulomatosis สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเพื่อตอบสนองต่อ protease 3 ซึ่งปรากฏการณ์นี้ไม่พบในคนปกติทั่วไป<sup>(26)</sup>

ANCA นี้พบได้ในหลอดเลือดอักเสบหลายโรค แต่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค Wegener's syndrome (WG), Churg-Strauss syndrome (CSS) และ microscopic polyarteritis (MPA) โดยพบว่า WG มักพบร่วมกับ c-ANCA น้อยมากที่จะพบร่วมกับ p-ANCA ในขณะที่ CSS และ MPA มักพบร่วมกับ p-ANCA มากกว่า c-ANCA<sup>(57,73,78-82)</sup> (ตารางที่ 15)

ผลบวกต่อ ANCA ในผู้ป่วยหลอดเลือดอักเสบอาจจะเป็นตัวบ่งชี้ถึงการเกิดหลอดเลือดอักเสบของอวัยวะภายในร่วมด้วย<sup>(63)</sup> โดยจากการศึกษาหนึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ให้ผลบวกต่อ c-ANCA หรือต่อ p-ANCA มีโอกาสถึงร้อยละ 96 ที่จะเกิดหลอดเลือดอักเสบของอวัยวะภายในร่วมด้วยหรืออาจเกิดตามหลังในอนาคต<sup>(84)</sup> ในทางตรงข้ามผู้ป่วยที่ให้ผลลบต่อ ANCA มีโอกาสร้อยละ 93 ที่จะไม่เกิดหลอดเลือดอักเสบของอวัยวะภายในและในรายที่ให้ผลบวกต่อ ANCA ซึ่งมีระดับแอนติบอดีลดต่ำลงหรือคงที่ก็บ่งชี้ถึงการสงบของโรค และบ่งชี้ถึงการกำเริบของโรคถ้าระดับแอนติบอดีสูงขึ้น<sup>(74,82)</sup>

### ตารางที่ 14 ปัจจัยที่มีผลต่อพยาธิกำเนิดของอิมมูนคอมเพล็กซ์

#### Genetics

- Immune response
- HLA association

#### Antigen

- Chemical features (eg. Affinity for membrane)
- Size (small antigen are most pathogenic)
- Valence (low valence is most pathogenic)
- Antigenicity (weak antigens favor antigen excess)

#### Antibody

- Class (determines ability to bind to Fc receptor)
- Valence (Ig M is larger and has more Fc ends)
- Complement fixation (fixation favor removal by C3b receptors)
- Affinity (weak affinity favor complex formation)

#### Lattice

- Size (intermediate complexes eg. 19s, are most pathogenic)
- Ratio of antibody to antigen (slight antigen excess favors vasculitis)
- Amount (too many complexes can saturate phagocytes)

#### Blood vessel

- Milieu of mediators (histamine favor lodgement)
- Location (dependent areas are predisposed)
- Size (determines clinical syndrome)
- Turbulence of blood flow (preferential deposition at vessel bifurcation)
- Organ (eg. Skin vs. Kidneys)

#### Function of the mononuclear phagocyte system

##### Mediators

- Histamine (amplifies)
- Prostaglandins (amplifies)
- Kinins (amplify)
- Coagulation factor (amplify)
- Protease inhibitors (dampen)
- Antithrombin III (dampens)
- Fibrinolytic system (dampens)

ตารางที่ 15 หลอดเลือดอักเสบที่พบร่วมกับ ANCA

| Disease process                             | Antimyeloperoxidase<br>(p-ANCA) | Antiserine proteinase<br>(c-ANCA) |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|
| Wegener's syndrome                          | Rare (5%)                       | Common (80%)                      |
| Microscopic polyangiitis<br>(polyarteritis) | Common (50-60%)                 | Common (45%)                      |
| Churg-Strauss syndrome                      | Common (70%)                    | Rare (7%)                         |

ที่มา Barnhill, R. L.; and Busam, K. J. Vascular Diseases. In D. Elder; R. Elenitsas; C. Jaworsky; and B. Johnson (eds.), Lever's Histopathology of the Skin, pp. 185-208. New York: Lippincott-Raven, 1997.

นอกจากกลไกทั้งสองดังกล่าวแล้ว แอนติบอดีต่อ endothelial cell (antiendothelial cell antibody) อาจทำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบได้โดยไม่ต้องอาศัยภูมิคุ้มกันคอมเพล็กซ์<sup>(67,73,85)</sup> โดยสามารถพบแอนติบอดีนี้ในผู้ป่วย polyarteritis nodosa ที่พบร่วมกับ hairy cell leukemia และในสิริมของผู้ป่วย Kawasaki disease สันนิษฐานว่าการกระตุ้น endothelial cell โดย cytokine จากแหล่งต่างๆ ทำให้เกิดแอนติเจนใหม่ (neoantigen) และมีการตอบสนองโดยแอนติบอดีเกิดขึ้น นอกจากนี้ endothelial cell อาจประพฤติตัวเป็น antigen-presenting cell นำเสนอแอนติเจนดังกล่าวต่อ cytotoxic T cell ทำให้เกิดการทำลาย endothelial cell โดยตรง เกิดเป็น lymphocytic-mediated vasculitis

กล่าวโดยสรุป หลอดเลือดอักเสบที่ผิวหนังมีลักษณะทางคลินิกได้หลายรูปแบบ รอยโรคที่พบได้บ่อยที่สุดคือ รอยโรคแบบ palpable purpura แต่อาจพบรอยโรคลักษณะอื่นได้เช่นกัน อาการทางระบบจะมีมากน้อยแตกต่างกันไปตามชนิดของโรคและขนาดของหลอดเลือดที่เกิดพยาธิสภาพ พยาธิกำเนิดส่วนใหญ่เป็นปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 3 ซึ่งเกิดจากภูมิคุ้มกันคอมเพล็กซ์ไปเกาะที่ผนังหลอดเลือดและมีการทำลายหลอดเลือดตามมา นอกจากนี้อาจเกิดจาก ANCA หรือแอนติบอดีต่อ endothelial cell ในผู้ป่วยบางราย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย