

Systemic sclerosis (Scleroderma) A review on pathogenesis and therapeutic options

พรรณแห มไหสวริยะ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Systemic sclerosis (Scleroderma)

A review on pathogenesis and therapeutic options

Punkae Mahaisavariya M.D.

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

Systemic sclerosis is a widespread disturbance of connective tissue that involve the skin and various organs including the heart, lungs, kidneys and gastrointestinal tract. Pathogenesis and therapeutic options of this disease are described in detail.

โรค scleroderma เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของ connective tissue โดยมีปริมาณของ collagen fiber เพิ่มขึ้นที่ผิวหนังและอวัยวะภายในต่างๆ โรคนี้เป็นโรคที่ยังไม่ทราบสาเหตุก่อให้เกิดความพิการและเป็นสาเหตุการตายของผู้ป่วยได้ในระยะท้ายของโรค มีผู้ทำการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดและวิธีการรักษาแบบต่างๆ ขึ้นมากมาย ในบทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดและวิธีการรักษา โดยรวบรวมจากบทความที่ได้ลงตีพิมพ์ในวารสารต่างประเทศซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

บทนำ

โรค scleroderma เป็นโรคเกี่ยวกับความผิดปกติของ connective tissue ที่เกิดขึ้นโดยมี

ปริมาณของ collagen bundle เพิ่มขึ้นที่ผิวหนังและอวัยวะภายในทำให้ผิวหนังลักษณะตึงแข็งและมีความผิดปกติในการทำงานของอวัยวะภายในที่สำคัญคือ ระบบทางเดินอาหาร หัวใจ ปอด และไต

โรคนี้ถึงแม้จะเป็นที่รู้จักกันมานาน แต่ความรู้ใหม่ๆ ในแง่พยาธิกำเนิด (pathogenesis), ระบาดวิทยา (epidemiology) รวมทั้งวิธีการรักษาแบบใหม่ได้ถูกนำเสนอในวารสารต่างๆ อยู่เสมอ ผู้รายงานจึงได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของโรค ซึ่งจะนำไปสู่การสืบค้นสาเหตุของโรคและการป้องกันโรคต่อไป และรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการรักษาแบบใหม่ๆ เพื่อเป็นแนวทางในการรักษาโรคอย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

Scleroderma เป็นโรคที่มี clinical spectrum กว้างขวางแบ่งออกได้เป็น 5 กลุ่มย่อยด้วยกันคือ

1. Systemic sclerosis

1.1 classic disease จะต้องประกอบด้วย clinical criteria ตาม American Rheumatism Association (ARA)

major criteria

- proximal scleroderma (bilateral and symmetric sclerodermatous changes in any area proximal to metacarpophalangeal joint or metatarsophalangeal joint) 91% specificity

minor criteria.

- sclerodactyly, digital pitting scars and bibasilar pulmonary fibrosis

1 major หรือมากกว่า 2 minor criteria จะพบใน 97% ของผู้ป่วย definite systemic sclerosis.

1.2 CREST syndrome

1.3 'overlap' syndrome

2. localized scleroderma

3. chemical induced scleroderma-like condition

4. Eosinophilic fasciitis

5. Pseudoscleroderma

ในบทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มที่ 1 (Systemic Sclerosis) เท่านั้น

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

Medsker T. และ Masi A⁽¹⁴⁾ ได้ทำการศึกษาระบาดวิทยาของโรคนี้อย่างละเอียด โดยรวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาล 19 แห่งใน Shelby County รัฐ Tennessee สหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปี ค.ศ.1947-1968 พบว่าอุบัติการณ์ของผู้ป่วยใหม่เท่ากับ 2.7 คน

ต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปี ผู้ป่วยเพศหญิงพบมากกว่าชาย 3 เท่า โดยพบน้อยในเด็ก และไม่พบผู้ป่วยชายที่อายุน้อยกว่า 25 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในวัยกลางคน ไปจนถึงสูงอายุ (65 ปี) โรคนี้อาจมีกลุ่มอายุ เพศและเชื้อชาติ คล้ายคลึงกับ adult rheumatoid arthritis

พยาธิกำเนิด (Pathogenesis)

โรคนี้อย่างไรก็ตามสาเหตุที่แท้จริง มีเพียงสมมติฐานว่าการเปลี่ยนแปลงครั้งแรกเริ่มขึ้นที่หลอดเลือด⁽¹⁾ เนื่องจากอาการสำคัญในระยะแรกของโรคที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์คือ Raynaud's phenomenon Maricq et al⁽²⁰⁾ ได้ทำการตรวจหลอดเลือดฝอยที่เล็บ (nail capillaroscopy) พบว่ามีจำนวนหลอดเลือดลดลง (devascularization) มีการทำลาย nucleus ของ endothelial cell และพบ endothelial gap กว้างขึ้น ตัวการสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดการทำลาย endothelial cell ของหลอดเลือดนี้คือ specific circulating factor (cytotoxic factor)⁽¹⁾ ซึ่งสามารถตรวจพบได้ประมาณร้อยละ 40 ใน serum ของผู้ป่วย progressive systemic sclerosis สารดังกล่าวมีคุณสมบัติทนต่อความร้อน และการย่อยด้วย trypsin เป็น non-lipid extractable protein ขนาด 67,000 daltons คล้าย lymphokines หรือ lowlipid extractable protein สารนี้สามารถทำลาย endothelial cell ของหลอดเลือดแดงในปอด และหลอดเลือดดำ umbilical ได้ cytotoxic factor. นี้มีที่มาอย่างไรยังไม่มีใครทราบ อาจจะถูกสร้างขึ้นโดยระบบ immune ของร่างกาย (autoimmune disease) หรือถูกกระตุ้นโดย toxic substance ภายนอก ร่างกายก็ได้⁽¹⁾

มีข้อมูลสนับสนุนว่า scleroderma อาจเป็น autoimmune disease ก็ร้อยละ 60-90 ของผู้ป่วย

โรคนีจะมี antinuclear antibody⁽¹⁾, antibody ต่อ collagen type I, III และ IV, antibody ต่อ fibroblast และ smooth muscle, rheumatoid factor, cryofibrinogen รวมทั้ง lupus band test ก็ให้ผลบวกเช่นกัน⁽¹⁾

ในระยะแรกของโรค เมื่อมีการทำลายของ endothelial cell จะมี platelet มาเกาะตัว (adherence and aggregation) ในบริเวณที่มี injury และปล่อยสาร vasoactive amines⁽³⁾ ทำให้หลอดเลือดมี permeability เพิ่มขึ้น plasma fluid จะรั่วออกไปทาง endothelial gap ที่กว้างขึ้นเกิด perivascular edema ตรงกับอาการแสดงทางผิวหนังเป็นแบบบวมตึงกดไม่บุ๋ม (edematous stage) นอกจากนี้ platelet ยังปล่อยสารที่เป็น Smooth muscle mitogen⁽³⁾ ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดเพิ่มจำนวนหนาขึ้นจน lumen ตีบหรือตัน อวัยวะสำคัญโดยเฉพาะไตและกล้ามเนื้อหัวใจ ขาดเลือดไปเลี้ยง เป็นสาเหตุให้เกิดความพิการและเป็นสาเหตุการตายของผู้ป่วยได้

endothelial cell ที่ถูกทำลายยังปล่อยสารพวก chemotactic factor⁽¹⁾ ดึงดูดให้มี mononuclear cell มาชุมนุมกันบริเวณรอบหลอดเลือดที่มีการอักเสบ mononuclear cell เหล่านี้ ส่วนใหญ่เป็น T lymphocyte และจากการศึกษา T cell Subpopulation ในโรคนีพบว่า T helper/T suppressor ratio เพิ่มขึ้น⁽¹⁾ ซึ่งอาจจะเกิดจาก T helper เพิ่มจำนวนขึ้น หรือ T suppressor ลดลงก็ได้ นอกจากนี้ยังพบว่า T helper มีการทำงานเพิ่มขึ้น ปล่อยสารพวก lymphokines ออกมากระตุ้นให้ fibroblast สร้าง collagen เพิ่มขึ้นทำให้เกิด fibrosis ที่ผิวหนังและอวัยวะภายใน อาการแสดงทางผิวหนังในระยะนี้จะมีความตึงแข็งมากขึ้น ความยืดหยุ่นลดลง (indurative stage)

ในภาวะที่ fibroblast ถูกกระตุ้นด้วย lymphokines ตัวกล่าวแล้วจะทำการสร้าง collagen proteoglycans และ fibronectin ออกมามากกว่าปกติ การสร้างอย่างเร่งรีบนี้ทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ออกมาอยู่ในสภาพไม่สมบูรณ์คือมี subhydroxylation และ Subglycosylation ทำให้ collagen fibril มีลักษณะคล้าย immature embryonic type และ N-terminal extension polypeptide ที่ถูกสร้างขึ้นก็ไม่สามารถทำหน้าที่ feedback mechanism ได้อย่างสมบูรณ์ fibroblast จึงทำการสร้างผลิตภัณฑ์ต่อไปจนเกินพอดี⁽¹⁾

พยาธีกำเนิดทั้งหมดที่ได้กล่าวมานี้ บางส่วนก็ยังไม่เข้าใจอย่างถ่องแท้ บางส่วนก็ยังเป็นเพียงสมมติฐาน ซึ่งต้องการการศึกษาวิจัยต่อ เพื่อให้ได้รายละเอียดลงไปถึงระดับโมเลกุล เมื่อสามารถทราบถึงพยาธีกำเนิดอย่างถูกต้องและสมบูรณ์ทั้งหมดก็จะนำมาซึ่งการรักษาที่จะได้ผลดีต่อไปในอนาคต

การรักษา (Therapy)

จากสมมติฐานเกี่ยวกับพยาธีกำเนิดดังกล่าว ยาที่จะมีผลในการรักษาโรคนี ควรจะมีกลไกในการออกฤทธิ์ดังต่อไปนี้ คือ⁽⁴⁾

1. ออกฤทธิ์ที่หลอดเลือด ลดการเกาะตัวของเกร็ดเลือด เช่น Aspirin⁽¹⁰⁾, platelet inhibitors⁽¹⁰⁾, heparin⁽⁶⁾ หรือ ยาที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (Vasodilator) เช่น Nifedipine⁽²²⁾, prazosin⁽¹⁶⁾, Spironolactone⁽¹¹⁾ Ketanserin-serotonin receptor antagonist⁽²²⁾ และ prostaglandin E-1⁽⁶⁾ ซึ่งเป็นทั้ง vasodilator และ potent inhibitor of platelet aggregation

2. กดการทำงานของ mononuclear cell ไม่ให้เคลื่อนที่มายังบริเวณที่มีการอักเสบรอบหลอดเลือด ได้แก่ การให้ immunotherapy เช่น

cyclosporin⁽²³⁾, antimetabolite เช่น azathioprene⁽³⁾, alkylating agents เช่น chlorambucil และ cyclophosphamide⁽³⁾, หรือการให้พวก NSAID เช่น Benoxaprofen⁽¹³⁾

3. ลดการสร้างและปล่อย procollagen ออกจาก fibroblast ได้แก่ colchicine และ d-penicillamine⁽⁴⁾

4. เพิ่มการสลายตัวและ metabolism ของ extracellular collagen ได้แก่ d-penicillamine and related drugs⁽⁴⁾, factor XIII⁽¹²⁾

นอกจากนี้ยังมียาบางชนิดที่ออกฤทธิ์ได้หลายอย่าง เช่น DMSO²⁴ สามารถลดการสร้าง collagen, เป็น antiinflammatory agent และเป็น immunosuppressive drug ก็ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคนี้ ยาที่เป็น hormone เพศสตรี เช่น estriol⁽¹⁷⁾ และ cyclofenil⁽¹⁵⁾ (diphenyl ethylene derivative-related to estriol) ก็ถูกนำมาทดลองใช้รักษาผู้ป่วยโรคนี้โดยเหตุผลที่ว่าโรคนี้มักเป็นในเพศหญิง และบางครั้งอาการของโรคดีขึ้นเมื่อผู้ป่วยตั้งครรภ์ นอกจากการใช้ยาแล้วก็ยังมีการรักษาด้วยการทำ plasmapheresis⁽¹⁶⁾ เนื่องจากเชื่อว่า มี circulating cytotoxic factor เป็นตัวก่อโรคได้กล่าวแล้วข้างต้น

ยาที่มีรายงานสนับสนุนมากกว่าได้ผลค่อนข้างดีในการรักษาโรคนี้ ได้แก่ d-penicillamine แต่ยานี้มีราคาแพง และต้องรับประทานนานเป็นปี จึงจะเริ่มเห็นผลในการรักษา ประกอบกับมีฤทธิ์ข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงหลายประการ⁽⁸⁾ ไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ในการรักษาโรคนี้ จึงมีทดลองนำยาใหม่ๆ ที่มีความปลอดภัยสูงกว่ามาใช้ แต่ส่วนใหญ่ให้ผลไม่ดั่งนัก จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีจำนวนน้อย และระยะติดตามผลยังไม่แน่นอนพอจึงจำเป็นต้องรอทำการประเมินผล

ในระยะยาวต่อไป

ปัญหาในการประเมินผลการรักษาโรคนี้นี้มีหลายประการ⁽⁴⁾ ประการแรกเกี่ยวข้องกับกรณีวินิจฉัย ใน systemic sclerosis นั้นผู้ป่วยในกลุ่ม classic disease มีการดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคแตกต่างจากกลุ่ม CREST มาก กล่าวคือ CREST มีการดำเนินโรคช้ากว่าและมี internal organ involvement น้อย อาจมี spontaneous remission ได้บ่อยกว่ากลุ่ม classic disease ที่มี internal organ involvement มากกว่าและอาการมักจะเลวลงเรื่อยๆ จนผู้ป่วยถึงแก่กรรม ผลการรักษาในกลุ่ม CREST ย่อมดีกว่ากลุ่ม classic disease เสมอและการหายของผู้ป่วยในกลุ่ม CREST อาจจะเป็น spontaneous remission ไม่ใช่ผลจากยาที่ได้ ประการที่สองคือระยะการติดตามผลจะต้องใช้เวลานานพอ คือระยะเวลาตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป จึงจะเพียงพอในการประเมินผล ในปัจจุบันยังไม่มียาใดที่ช่วยลดและแก้ไขภาวะ fibrosis ได้ในระยะเวลาอันเป็นเดือน ประการที่สามเกี่ยวกับตัววัดผล ยังไม่มีผู้ตั้งเกณฑ์ที่แน่นอนที่จะบอกถึง staging และความรุนแรงของโรค ตัววัดที่เป็นแบบ subjective เช่น ความตึงของผิวหนัง ความบวมและรุนแรงของ Raynaud phenomenon ไม่เหมาะที่จะนำมาใช้วัดผลการรักษา ตัววัดที่เป็นแบบ objective เช่น การวัด pulmonary function test การทำ esophagogram และอื่นๆ กระทำได้ยากกว่า สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการตรวจ และอาจมีปัญหาเกี่ยวกับความไวของการทดสอบ

สรุป

ความรู้ในแง่ต่างๆ เกี่ยวกับโรค scleroderma นี้ ยังไม่มีข้อยุติที่แน่นอนซึ่งยังอยู่ในระหว่างค้นคว้าและจะต้องทำการศึกษาติดตามต่อไป

Reference

1. Hanstein UF, Herrmann K, Bohme HJ. Pathogenesis of progressive systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 1985; 25(5) : 286-93.
2. Asboe-Hansen G. Scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1986; 17 : 102-8.
3. Rocco VK, Hurd ER. Scleroderma and Scleroderma-like disorders. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1986; 16(1) : 22-69.
4. Medsger JR TA. Progressive systemic sclerosis. *clin in Rheumatic Dis* 1983; 9(3) : 655-70.
5. Tuffanelli DL, Windelmann RK. Systemic scleroderma A clinical Study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961; 84 Sept : 359-71
6. Connolly SM. Scleroderma : Therapeutic Options. *Cutis* 1984; 34 : 274-6.
7. Shapiro LS, Prince RK, Buckingham RB, et al. D-penicillamine Treatment of progressive systemic sclerosis (Scleroderma). A comparison of clinical and in vitro effects. *J Rheumatol* 1983; 10(2) : 316-8.
8. Steen VD, Blair S, Medsger TA. The toxicity of D-penicillamine in systemic sclerosis. *Ann Int Med* 1986; 104 : 699-705.
9. Wilkinson PK, Penicillamine and progressive systemic sclerosis (letter) *Ann Int Med* 1983; 98(5) : 675-6.
10. Beckett VL, Conn DL, Fuster V, et al. Trial of platelet inhibiting drug in scleroderma. Double blind study with dipyridamol and aspirin. *Arthritis Rheum* 1984; 27(10) : 1137-43.
11. Altmeyer P, Goerz G, Hammer H, et al. Spirolactone treatment in Scleroderma-A double-blind therapy Study. (letter). *Dermatologica* 1985; 171 : 374-5.
12. Guillevin L, Chonvet B, Menj C, et al. Treatment of progressive systemic sclerosis using factor XIII pharmacotherapeutica 1985; 4(2) : 76-80.
13. Halkier-Sorensen L, Ternowitz T, Bjerring P, et al. Benoxaprofen in treatment of systemic sclerotic sclerosis *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1986; 66 : 177-9.
14. Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (Scleroderma). *Ann Intern med* 1971; 74 : 714-21.
15. Gibson T, Grahame R. Cyclofenil treatment of scleroderma A controlled Study. *Br J Derm* 1983; 22 : 218-23.
16. Surwit RS, Gilgor RS, Allen LM, et al. A double-blind study of Prazosin in the treatment of Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Arch Dermatol* 1984; 120 : (329-31).
17. Asboe-Hansen G. Treatment of generalized scleroderma : Updated results. *Acta Derm venerol (Stockh)* 1979; 59 : 465.
18. Alarcon-Segovia D, Ramos-Niembro F, Ibanez de dasep G. Long-term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1979; 6 : 706.
19. Asboe-Hansen G. Treatment of generalized scleroderma with inhibitor of connective tissue formation. *Acta Derm Venerol*.
20. Maricq HR, LeRoy BC, D Angelo WA, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23 : 183-9.
21. Serup J. Quantification of Acrosclerosis : Measurement of skin thickness and skin-phalanx distance in females with 15 MHz pulsed ultrasound *Acta Derm venerol (Stockh)* 1984; 64 : 35-40.
22. Seibokd JR., Jageneau AHM. Treatment of Raynaud's phenomenon with ketanserin, a selective antagonist of the serotonin₂ (5-HT₂) receptor. *Arthritis Rheum* 1984; 27(2) : 139-46.
23. Appleboom T., Itzkowitch D. Cyclosporinen in successful control of rapidly progressive scleroderma (letter) *Am J Med* 1987; 82 : 866-7.
24. Trice JM., Pinals RS. Dimethyl Sulfoxide : A review of its use in the rheumatic disorders. *Seminars in Arthritis and Rheum* 1985; 15(1) : 45-60.