

Clinicopathological Conference

A 32-year-old man with hematuria and hemoptysis

ชัยชนา บุญญไกร¹, อาภากร ภัคกรธนธรณ์², กุลชน ลีละสิริ¹, ภาณินี ถาวรวงศ์³¹หน่วยโรคไต, ²หน่วยโรคปอด กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลตากสิน สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร³สถาบันพยาธิวิทยา กระทรวงสาธารณสุข

กรณีศึกษาผู้ป่วย

ชายไทยคู่ อายุ 32 ปี 8 เดือน ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

อาการสำคัญ

ปัสสาวะมีเลือดปน 3 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน

3 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดท้องบริเวณสะดือ และปวดร้าวไปหลัง ร่วมกับปัสสาวะออกมามีเลือดปน แต่ไม่มีอาการแสบขัดขณะปัสสาวะ ไปรับการรักษาที่คลินิกได้ยา hyoscine และ omeprazole ภายหลังรับประทานยาแล้วอาการทุเลา

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล รู้สึกเหนื่อยง่าย เริ่มมีอาการไอแห้ง ไม่มีเสมหะ ต่อมาอาการไอมากขึ้น และมีไอเป็นเลือดสด 1-2 คำ ร่วมกับมีอาการเหนื่อยขณะทำกิจวัตรประจำวัน และสังเกตว่าปัสสาวะมีสีแดง

ประวัติอดีต

1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการหอบเหนื่อยทั้งกลางวันและกลางคืน ได้ยินเสียงลดลง ต้องเพิ่มเสียงในขณะดูโทรทัศน์ ไม่มีน้ำมูก ไม่มีอาการแน่นหรือคัดจมูก

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ไปพบแพทย์ด้วยอาการหอบเหนื่อย ตรวจพบ otitis media with effusion ที่หูซ้าย ร่วมกับพบการได้ยินลดลง ทั้งสองข้าง โดยเป็น mixed hearing loss ที่หูขวา และ conductive hearing loss ที่หูซ้าย ไม่พบความผิดปกติในโพรงจมูกทั้งสองข้าง

การตรวจร่างกาย

Vital signs: BT 36.8 °C, BP 171/115 mmHg, PR 109/min, RR 22/min

GA: A Thai male, good consciousness, tachycardia, tachypnea, mild pallor, no

jaundice, no cyanosis, BW 105.4 kg, Height 175 cm

HEENT: Mild pale conjunctivae, no scleral icterus

CVS: PMI at 5th ICS MCL, normal S1 S2 sound, SEM grade II at 2nd Lt parasternal border

RS: Fine crepitation at RLL

Abdomen: Globular shape, active bowel sound, no organomegaly

Extremities: Pitting edema 1+ at both lower extremities

Neurological: intact CN, pupil 3 mm RTL BE, no motor deficit

ผลการตรวจปฏิบัติการ

CBC: Hb 8.3 g/dL, Hct 25.3 %, MCV 72.5 fL, RDW 16.8 %, WBC 6,240/mm³ (PMN 79 %, L 10 %, M 2 %, E 1 %), Platelets 378,000 /uL

U/A: pH 5.0, Sp.gr. 1.029, albumin 2+, WBC 10-20 /HPF, RBC >100 /HPF

UPCI 1.02

BUN 14 mg/dL, Cr 0.9 mg/dL

Na 132, K 4.1, Cl 100, HCO₃ 24 mmol/L

Albumin 3.2 g/dL, globulin 3.3 g/dL, AST 34 U/L, ALT 34 U/L, ALP 195 U/L

HBs Ag -ve, Anti-HBs -ve, Anti-HCV -ve

Anti-HIV -ve

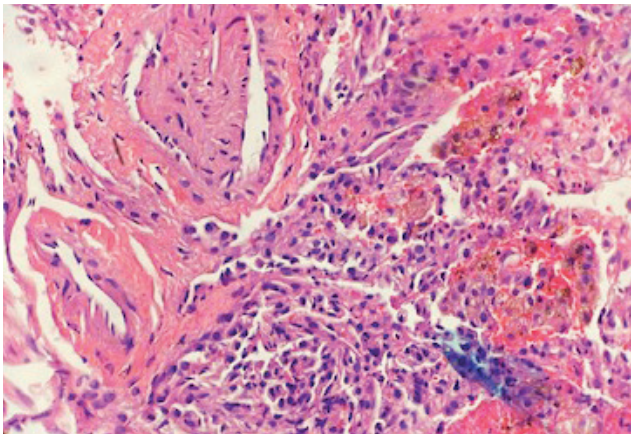
Anti-MPO Ab < 2 RU/mL, Anti-PR3 Ab >200 RU/mL

ABG: pH 7.38, pO₂ 52.6 mmHg, pCO₂ 34.4 mmHg, HCO₃ 20.9 mmol/L, FiO₂ 0.21

Chest film: (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ภาพรังสีวิทยาทรวงอกพบ reticular infiltration ที่ปอดขวาด้านล่าง



รูปที่ 2 ลักษณะทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อปอดพบ Interstitial pneumonitis, alveolar hemorrhage

Sputum culture: -ve for mycobacterium, fungi, virus
Sputum PCR for TB -ve

Broncho-alveolar lavage: Mild chronic inflammation

Lung pathology (รูปที่ 2)

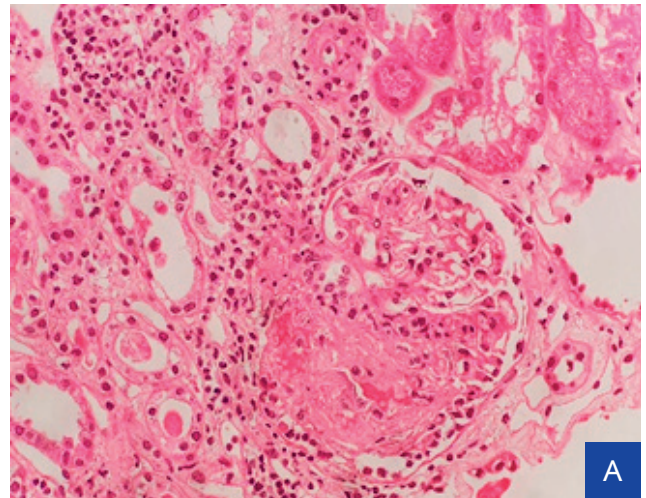
Renal pathology

Light microscopy (รูปที่ 3)

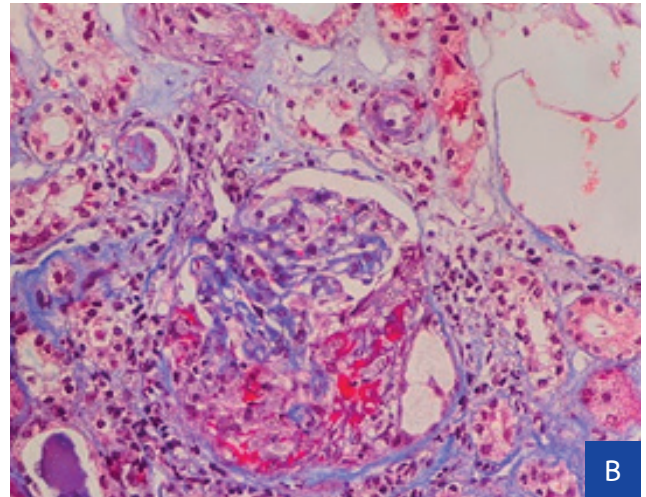
Glomeruli: 22 glomeruli, no global sclerosis, no increase in mesangial cells, no endocapillary hypercellularity, 4 cellular crescents, 1 fibrocellular crescent, segment fibrinoid necrosis in 3 glomeruli, focal break of glomerular basement membrane in fibrinoid necrotic area

Tubules and interstitium:

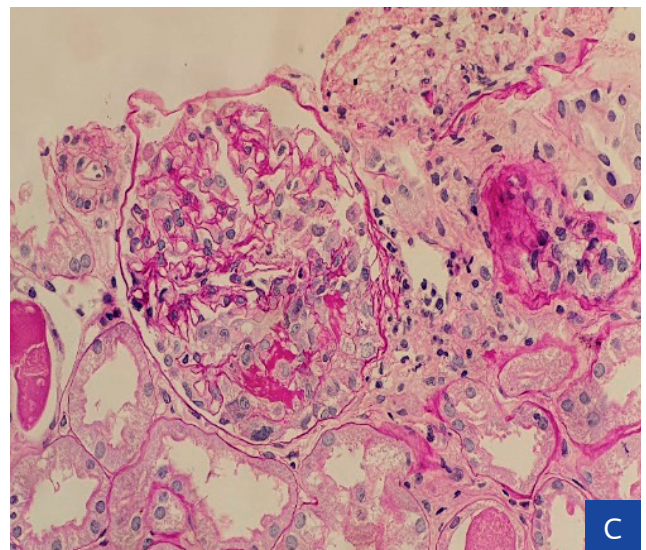
<5% tubular atrophy and interstitial fibrosis



A



B



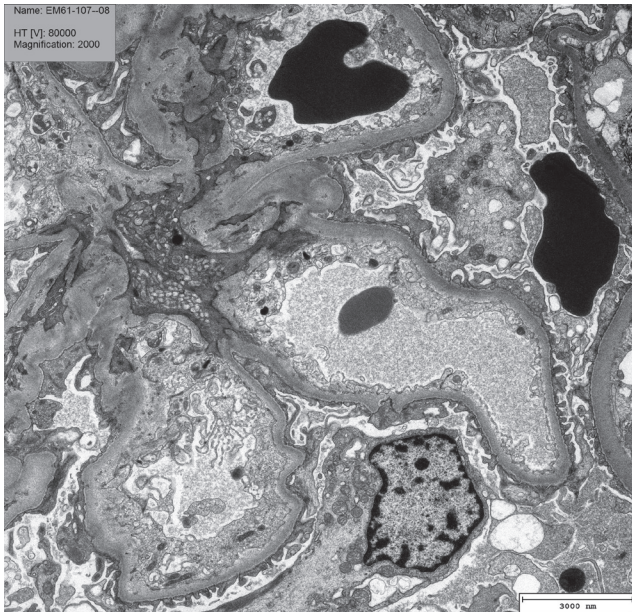
C

รูปที่ 3 A, B: ย้อม H& E (A) และ Masson's trichrome พบ fibrocellular crescentic glomerulus with interstitial inflammation

C: ย้อม PAS พบ periglomerular fibrinoid necrosis and cellular crescent

Immunofluorescence: Focal staining (1^+ to 2^+) in necrotic segment for IgG and fibrinogen

Electron microscopy (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 พยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตใน electron microscopy พบ focal effacement of foot process

การวินิจฉัยโรค

Granulomatosis with polyangiitis (GPA)

อภิปราย

ผู้ป่วยรายนี้มาพบแพทย์ด้วยอาการปัสสาวะมีเลือดปน ร่วมกับตรวจพบความดันโลหิตสูง มีเม็ดเลือดแดงและโปรตีนในปัสสาวะ จึงควรรีบถึงกลุ่มอาการ acute glomerulonephritis หรือ rapidly progressive glomerulonephritis นอกจากนี้ผู้ป่วยมีประวัติไอเป็นเลือด เหนื่อยมากขึ้นนำมาก่อน และพบความผิดปกติของภาพรังสีวิทยาทรวงอก จึงควรรีบถึงภาวะ pulmonary-renal syndrome ซึ่งการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่ กลุ่มโรค ANCA-associated small vessel vasculitis, Goodpasture syndrome และการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจชนิดรุนแรง

จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมพบว่าผลทาง serology

เข้าได้กับกลุ่มโรค ANCA-associated small vessel vasculitis เนื่องจากตรวจพบแอนติบอดีต่อ proteinase 3 (anti-PR3 Ab) ร่วมกับผู้ป่วยมีอาการทางระบบทางเดินหายใจ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อปอดพบ alveolar hemorrhage และมีการอักเสบของ otitis media นำมาก่อน จึงทำให้นึกถึงโรค GPA หรือ Wegener's granulomatosis

ANCA-associated glomerulonephritis ชนิด GPA

GPA หรือเดิมมีชื่อว่า Wegener's granulomatosis (WG) เป็นโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA (ANCA-associated small-vessel vasculitis; AASV) และเป็นโรคหนึ่งในการวินิจฉัยแยกโรคของกลุ่มอาการทางปอดและไต (pulmonary-renal syndrome)¹⁻³ ซึ่งทางพยาธิวิทยาจะพบลักษณะ necrotizing inflammation ร่วมกับ granuloma ของหลอดเลือดขนาดเล็ก

พยาธิสภาพของระบบทางเดินหายใจของ GPA ประกอบด้วย sinusitis, otitis media, ulceration, bony deformities และ subglottic หรือ bronchial stenosis ภาพรังสีวิทยาทรวงอกที่พบได้บ่อยคือ solitary หรือ multiple pulmonary nodules, fixed infiltration หรือ cavities และร่องรอยของ granulomatous ที่ปอดทำให้เกิดอาการไอเป็นเลือดได้ แต่โดยส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ รวมทั้งอาจพบ diffuse alveolar hemorrhage (DAH) จาก capillaritis ทำให้การหายใจล้มเหลว และสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 35-50²

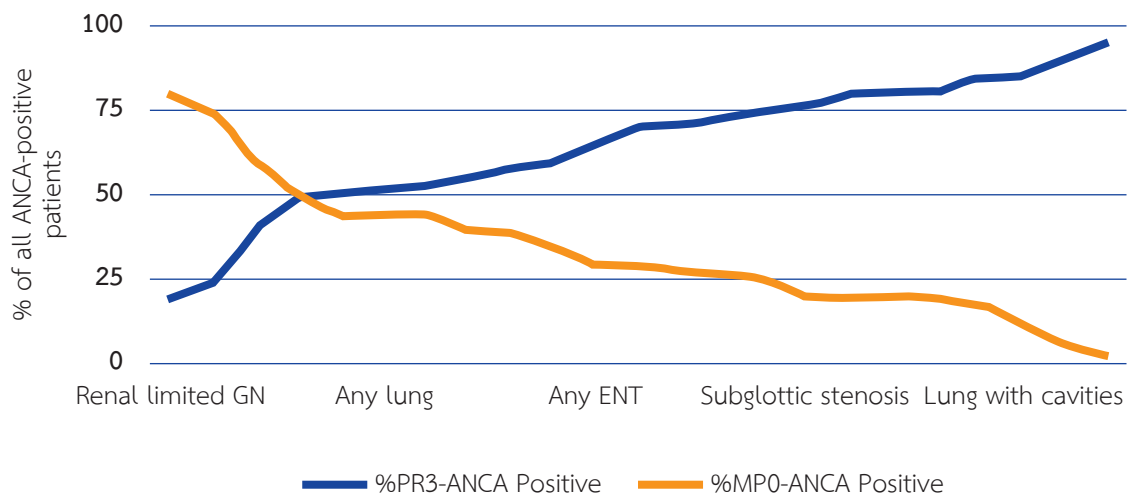
ลักษณะทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตใน GPA จะพบว่า glomerulus มี crescent formation ร่วมกับ necrotizing inflammation และ periglomerular granulomatous inflammation โดยที่ไม่ค่อยพบ immune-complex deposits รวมทั้งพบ interstitial inflammation และการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กและกลาง (small to medium vasculitis)⁴

การวินิจฉัยแยกโรคจาก vasculitis กลุ่มอื่น จะอาศัยอาการทางคลินิก และการตรวจทาง serology ซึ่งผู้ป่วย GPA จะพบแอนติบอดีต่อเอนไซม์ proteinase 3 (anti-PR3 Ab) หรือ c-ANCA โดยอาการแสดงผล serology และลักษณะทางพยาธิวิทยาได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 1 และ รูปที่ 5

ตารางที่ 1 อาการ ผล serology และลักษณะทางพยาธิวิทยาของโรคที่แสดงอาการ pulmonary-renal syndrome⁵

	Granulomatosis with polyangiitis	Microscopic polyangiitis	Goodpasture syndrome
Clinical:			
ENT	+++	Absent or mild	Absent
Pulmonary	Nodules, infiltrates, cavities and/or DAH	DAH	DAH
Renal	Glomerulonephritis	Glomerulonephritis	Glomerulonephritis
Serology:			
Sensitivity	C-ANCA 60-90% *	p-ANCA 60-70%	ABMA ** 90-100%
Target antigen	Proteinase 3 (PR 3)	Myeloperoxidase (MPO)	Type IV collagen
Pathology:			
Necrotizing vasculitis	+++	+++	±
Granulomas	++	Absent	Absent
Immunofluorescence	Negative	Negative	Linear deposition

*ขึ้นกับ limited หรือ generalized form **ABMA = anti-basement membrane antibodies

รูปที่ 5 Frequency of c-ANCA and p-ANCA positivity in patients with a particular organ system involvement⁶

การรักษา

การรักษาหลักของ AASV ประกอบด้วยการให้ steroid และยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจพิจารณาการทำ plasmapheresis ร่วมด้วย โดยแบ่งการรักษาเป็น 2 ช่วง ได้แก่ induction phase มีวัตถุประสงค์เพื่อให้โรคเข้าสู่ระยะสงบได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งส่วนใหญ่ใช้เวลา 3-6 เดือน และ maintenance

phase นาน 1-2 ปี เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค

การรักษาผู้ป่วยในช่วง induction phase ขึ้นกับความรุนแรงและ activity ของโรค โดย European Vasculitis Study Group (EUVAS) แบ่งความรุนแรงของโรคตามอาการ ระดับครีเอตินินในเลือด และการกำเริบในแต่่วยะเป็น 5 ระยะตาม ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 EUVAS grading of disease severity in AASV⁷

Disease classification	Constitutional symptoms	Serum creatinine (mg/dL)	Threatened organ involvement
Limited	No	< 1.4	No
Early, generalized	Yes	< 1.4	No
Active, generalized	Yes	< 5.7	Yes
Severe	Yes	> 5.7	Yes
Refractory	Yes	Any	Yes

โดยในกลุ่มที่เป็น limited disease ที่ยังไม่มีอาการทางไต หรือระดับครีเอตินินในเลือดน้อยกว่า 1.4 มก./ดล. อาจพิจารณาให้ steroid ร่วมกับ mycophenolate mofetil (MMF) ได้ ในรายที่มีอาการทางไตและระดับครีเอตินินในเลือดน้อยกว่า 5.7 มก./ดล. อาจพิจารณาให้ steroid ร่วมกับ cyclophosphamide หรือ rituximab ได้ สำหรับในรายที่มีระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 5.7 มก./ดล. หรือมีเลือดออกในปอด อาจพิจารณาการทำ plasmapheresis ร่วมกับการให้ steroid และ cyclophosphamide หรือ rituximab ได้

สำหรับการรักษาในช่วง maintenance phase ประกอบด้วย การลดขนาดของ steroid ร่วมกับการใช้ยา azathioprine หรือ rituximab ในรายที่เคยได้ rituximab ในช่วง induction phase ขนาดยาใน ตารางที่ 3

ผู้ป่วยรายนี้มีความรุนแรงจัดอยู่ในระยะแรก และอาการรุนแรงจึงรักษาในช่วงแรกด้วย methylprednisolone ขนาด 1,000 มก./วัน ทางหลอดเลือดดำในช่วง 3 วันแรก ตามด้วย

prednisolone รับประทานในขนาด 1 มก./กก./วัน ร่วมกับ cyclophosphamide ขนาด 15 มก./กก. ทุก 2-3 สัปดาห์ ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5 เดือน จากนั้นในช่วง maintenance ผู้ป่วยได้ prednisolone และ azathioprine รับประทานจนกระทั่งสามารถลดขนาดยา prednisolone และหยุดยาได้

สรุป

ผู้ป่วยชายไทยมีอาการปัสสาวะมีเลือดปน และไอเป็นเลือด ร่วมกับมีประวัติการได้ยินเสียงลดลง และ otitis media ตรวจพบความดันโลหิตสูง เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ โปรตีนในปัสสาวะ เลือดออกในปอด และ anti-PR3 Ab ผลทางพยาธิวิทยา เป็น crescentic glomerulonephritis ได้รับการวินิจฉัย GPA และได้รับการรักษาในช่วงแรกด้วย steroid, cyclophosphamide ต่อด้วย prednisolone และ azathioprine ในช่วง maintenance จนเข้าสู่ระยะสงบในที่สุด

ตารางที่ 3 ขนาดยาและการทำ plasmapheresis ในผู้ป่วย AASV⁸

Medication/Intervention	Induction phase	Maintenance phase	Remarks
Oral cyclophosphamide	2 mg/kg/d x 3 months, continue for ongoing activity to a maximum of 6 months		Reduction for age: • 60 yr, 1.5 mg/kg/d • 70 yr, 1.0 mg/kg/d Reduce by 0.5 mg/kg/d for GFR < 30 mL/min/1.73 m ²
i.v. cyclophosphamide	15 mg/kg at week 0, 2, 4, 7, 10, 13 (16, 19, 21, 24 if required)		Reduction for age: • 60 yr, 1.5 mg/kg/d • 70 yr, 1.0 mg/kg/d Reduce by 0.5 mg/kg/d for GFR < 30 mL/min/1.73 m ²
Rituximab	375 mg/m ² /week or 1 g at week 0 and 2	Scheduled dosing protocol: • 500 mg infusion at complete remission, and at month 6, 12, and 18 thereafter • 1 g infusion after induction of remission, and at month 4, 8, 12, and 16 after the first infusion (RITAZAREM)	
Plasmapheresis	7 treatment over max 14 days, 60 mL/kg volume replacement with 5% albumin (or fresh frozen plasma if pulmonary hemorrhage)		Added to other therapy in severe renal/pulmonary involvement
Mycophenolate mofetil	2,000 mg/d (divided doses) may be increased to 3,000 mg/d for poor treatment response	2,000 mg/d (divided doses) at complete remission for 2 years	
Azathioprine		1.5 – 2 mg/kg/d at complete remission until 1 year after diagnosis then decrease by 25 mg every 3 months	Extended AZA at complete remission until 4 years after diagnosis; started at 1.5 - 3 mg/kg/d until 4 years after diagnosis, then taper by 25 mg every 3 months

เอกสารอ้างอิง

1. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan R, Brown KK. Update in diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006;129(2):452-65.
2. Gaudin PB, Askin FB, Falk RJ, Jennette JC. The pathologic spectrum of pulmonary lesions in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase. *Am J Clin Pathol* 1995;104(1):7-16.
3. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988;318(25):1651-7.
4. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr NR, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002;61:80-9.
5. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3452-62.
6. Bosch WK, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibody. *Lancet* 2006;368:404-18.
7. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7.
8. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular disease. *Kidney Int* 2021;100:S1-S276.