

Clinicopathological Conference

Collagen type III glomerulopathy: a case report and literature Review

Pavitra Wasutaprungsan¹, Nuttasith Larpparisuth¹, Boonyarit Cheunsushon²

¹*Division of Nephrology, Department of Medicine,*

²*Department of Pathology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University*

Abstract

Collagen type III glomerulopathy is a rare glomerular disease, characterized by abnormal accumulation of type III collagen fibrils within a mesangial matrix and subendothelial space of glomerulus. Diagnostic confirmation requires electron microscopy of renal tissue to demonstrate curved collagen fibrils. Because of no definite treatment, renal outcome is unfavorable in most studies. No antecedent study of collagen type III glomerulopathy has been conducted in Thailand. We here report a 65-year-old woman with chronic hepatitis B cirrhosis and hepatocellular carcinoma who developed nephrotic syndrome with renal insufficiency. Characteristic curved fibrils were demonstrated using electron microscopy. Treatment with prednisolone and cyclophosphamide was not completely successful; however, the patient still presented stable renal function for more than 2 years. We further reviewed the related literature regarding incidence, demographic data, clinical manifestations, treatment and clinical outcomes of collagen type III glomerulopathy.

Keywords: collagen type III glomerulopathy, collagenofibrotic glomerulopathy, glomerular disease, nephrotic syndrome

Clinicopathological Conference

Collagen type III glomerulopathy:
รายงานผู้ป่วยและทบทวนวรรณกรรมปวีตรา วาสุเทพรังสรรค์¹ นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ¹ บุญฤทธิ์ ชื่นสุขน²¹สาขาวิภะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์²ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

Collagen type III glomerulopathy เป็นโรคของโกลเมอรูลัสที่พบน้อยมาก เกิดจากการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 ผิดปกติบริเวณมีแซงเจียลเมทริกซ์ และบริเวณใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือดภายในโกลเมอรูลัส สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบการสะสมของเส้นใยคอลลาเจนชนิดนี้ ซึ่งมีลักษณะเป็นเส้นโค้งในบริเวณดังกล่าว ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาจำเพาะ จึงทำให้ผลการรักษายังคงไม่เป็นที่น่าพอใจ จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบมีการรายงานถึงโรคไต collagen type III glomerulopathy ในประเทศไทยมาก่อน ผู้นิพนธ์จึงได้นำเสนอผู้ป่วย 1 ราย เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 67 ปี มีโรคประจำตัวเป็นมะเร็งตับและตับแข็งจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มาด้วยกลุ่มอาการเนโฟรติก ร่วมกับมีภาวะไตเสื่อม ได้รับการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไต พบเส้นใยคอลลาเจนลักษณะเป็นเส้นโค้งภายในโกลเมอรูลัสจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone และ cyclophosphamide ถึงแม้ว่าค่าการทำงานของไตไม่ลดลงสู่ระดับปกติแต่สามารถคงสภาพการทำงานของไตให้คงที่ได้มากกว่า 2 ปี ผู้นิพนธ์ได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับโรคไต collagen type III glomerulopathy ถึงอุบัติการณ์ ข้อมูลพื้นฐาน พยาธิกำเนิด อาการ อาการแสดง การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ลักษณะทางพยาธิวิทยา การรักษา และผลการรักษา

คำสำคัญ: collagen type III glomerulopathy, collagenofibrotic glomerulopathy, glomerular disease, nephrotic syndrome

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ หน่วยวิภะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล เลขที่ 2 ถนนพราณนก แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 Email: nl7569@yahoo.com

บทนำ

Collagen type III glomerulopathy เป็นโรคของโกลเมอรูลัสที่ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน เกิดจากการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 ผิดปกติภายในโกลเมอรูลัส ซึ่งพบน้อยมาก¹ ปัจจุบันพบเพียงรายงานผู้ป่วยและรายงานกลุ่มผู้ป่วยเท่านั้น ถึงแม้เป็นโรคที่พบบ่อยแต่ก็อาจเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจนต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตได้ โรคนี้พบบ่อยในประชากรชาวเอเชียมากกว่าตะวันตก อาการและอาการแสดงไม่จำเพาะเจาะจง พบได้ในทุกช่วงอายุ² ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตก็ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ซึ่งอาจเป็นเหตุหนึ่งที่ยังไม่เคยมีรายงานโรคนี้มาก่อนในประเทศไทย ในรายงานฉบับนี้จะแสดงถึงผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไต collagen type III glomerulopathy และทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 65 ปี อาชีพแม่บ้าน ภูมิลำเนาจังหวัดสมุทรปราการ มาโรงพยาบาลด้วยอาการชาวมทั้ง 2 ข้าง นาน 2 สัปดาห์ มีโรคประจำตัวเดิม คือ ความดันเลือดสูง ได้รับการรักษาด้วยยา manidipine 10 มก./วัน propranolol 80 มก./วัน ควบคุมความดันเลือดได้อยู่ในช่วง 140-150 มม.ปรอท

ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวอื่น ๆ คือ โรคตับแข็งจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี Child-Pugh score A เมื่อ 5 ปีก่อน ปริมาณไวรัสเริ่มต้น 1,120,000 IU/มล. ได้รับการรักษาด้วยยา entecavir 0.5 มก./วัน หลังจากนั้นประมาณ 3 เดือน ตรวจพบมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ขนาด 2.4 x 1.8 ซม. ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดเฉพาะที่ผ่านหลอดเลือดแดงเข้าสู่ตับ (trans-arterial chemo-embolization; TACE) และจี้ด้วยคลื่นความถี่วิทยุ (radiofrequency ablation; RFA) จนตรวจไม่พบเนื้องอกอีก

ปริมาณไวรัสในเลือดลดลงเหลือน้อยกว่า 20 IU/มล.

ผู้ป่วยเริ่มสังเกตเห็นมีอาการขาบวมทั้ง 2 ข้าง หน้าบวม ตัวบวม เป็น ๆ หาย ๆ มา 7 ปี ไม่ได้สังเกตว่าปัสสาวะเป็นฟองหรือไม่ ไม่เคยตรวจพบการทำงานของไตผิดปกติมาก่อน เมื่อ 2 ปีก่อน อาการบวมเป็นมากขึ้น ขาบวมทั้ง 2 ข้าง หน้าบวม ตัวบวม ปัสสาวะเป็นฟอง ไม่มีปัสสาวะเป็นเลือดหรือสีน้ำตาลอ่อน ตรวจเบื้องต้นพบมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ แพทย์รักษาโดยให้ยาขับปัสสาวะมารับประทานเป็นช่วง ๆ

2 สัปดาห์ก่อน ผู้ป่วยมาตรวจตามนัดคลินิกโรคไต พบอาการของโรคไตคงที่ไม่มีอีกนอกใหม่ ปริมาณไวรัสในเลือดน้อยกว่า 10 IU/มล. แต่ยังคงมีอาการขาบวม ตัวบวม ตรวจปัสสาวะพบมีโปรตีนรั่วมากขึ้น ปัสสาวะกลางคืน 3-4 ครั้ง ไม่มีเบื่ออาหาร

น้ำหนักลด จึงส่งปรึกษาแพทย์โรคไตเพื่อตรวจเพิ่มเติม ผู้ป่วยปฏิเสธประวัติการใช้ยานอกเหนือจากที่แพทย์สั่ง ยาเสพติด สุรา ยาชุด ยาสมุนไพร และปฏิเสธประวัติโรคไตในครอบครัว

ตรวจร่างกายพบความดันเลือดสูง 149/98 มม.ปรอท generalized edema and pitting edema 2+ of both legs การตรวจร่างกายระบบอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติผลการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการครั้งนี้ ดังแสดงใน ตารางที่ 1 และได้ทบทวนผลการตรวจเกี่ยวกับการทำงานของไตย้อนหลัง ดังแสดงใน ตารางที่ 2 โดยจากผลการตรวจพบว่าผู้ป่วยมีระดับอัตราการกรองของไตลดลงตามลำดับ และมีปริมาณแอลบูมินในเลือดลดลงเรื่อย ๆ แม้จะไม่พบการทำงานของตับแย่งด้วยก็ตาม

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นของผู้ป่วย

ผลการตรวจปัสสาวะ	ผลการตรวจเลือด
Urinalysis: Sp.gr. 1.020, Albumin 2+, WBC 1-2 เซลล์/HPF, RBC 1-2 เซลล์/HPF, No cast Urine albumin creatinine ration (UACR) 1018.4 มิลลิกรัมต่อกรัมครีเอตินิน	BUN 16.2 มก./ดล, Creatinine 1.31 มก./ดล.
	Serum albumin 1.8 กรัม/ดล. Globulin 2.9 กรัม/ดล.
	Cholesterol 160 มก./ดล Triglyceride 58 มก./ดล.
	TB 0.51 มก./ดล, AST 57 U/L, ALT 23 U/L, ALP 100 U/L
	CBC: Hemoglobin 10.0 ก./ดล, Hematocrit ร้อยละ 29.6 WBC 4,400 เซลล์/ลบ.มม., Platelet 116,000 เซลล์/ลบ.มม.

WBC, White Blood cell; HPF, High Power Field; RBC, Red Blood Cell; LPF, Low Power Field; BUN, Blood Urea Nitrogen; TB, Total bilirubin; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase; ALP, Alkaline phosphatase; CBC, Complete Blood Count

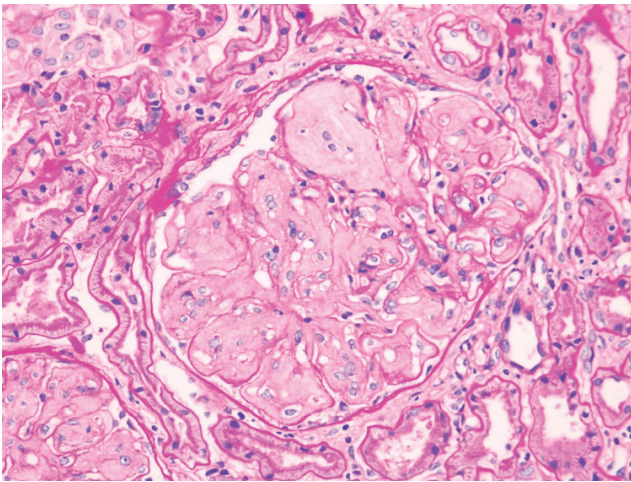
ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังเกี่ยวกับการทำงานของไต

เวลา	31 เดือนก่อน	18 เดือนก่อน	14 เดือนก่อน	9 เดือนก่อน	6 เดือนก่อน	1 เดือนก่อน	ปัจจุบัน
BUN (มก./ดล.)	-	10.3	-	-	16.2	-	-
ครีเอตินิน (มก./ดล.)	-	0.90	1.04	1.11	1.15	1.25	1.31
eGFR (CKD-EPI) (มล./นาที่/1.73/ตร.ม.)	-	67.79	56.92	52.61	50.05	45.25	42.76
Alb (ก./ดล.)	2.3	2.5	2.1	-	1.9	-	1.8
UA: Protein	Trace	2+	-	-	-	-	3+
WBC (เซลล์/HPF)	1-2	1-2	-	-	-	-	0-1
RBC (เซลล์/HPF)	0-1	1-2	-	-	-	-	0-1

BUN, Blood Urea Nitrogen; eGFR, Estimate glomerular filtration rate; Alb, Albumin; UA, Urine analysis; WBC; White Blood Cell; RBC, Red Blood Cell

ผลการตรวจเพิ่มเติมพบว่า ANA, Anti-HCV และ Anti-HIV เป็นลบ ตรวจวัดปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในเลือดน้อยกว่า 10 IU/มล. ผลอัลตราซาวด์พบขนาดไตซ้าย 10.9 ซม. และไตขวา 10.6 ซม. โดยรูปร่างของไตและ echogenicity อยู่ในเกณฑ์ปกติ เบื้องต้นแพทย์ได้ปรับเพิ่มยา manidipine เพื่อคุมความดันเลือดให้ดีขึ้น แต่หลังจากปรับยาเพิ่มไปติดตามพบว่า urine albumin creatinine ratio (UACR) เพิ่มขึ้นจาก 1,018.4 มก./ต่อกรัมครีเอตินิน เป็น 3,549.8 มก./กรัมครีเอตินิน จึงได้ทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไต

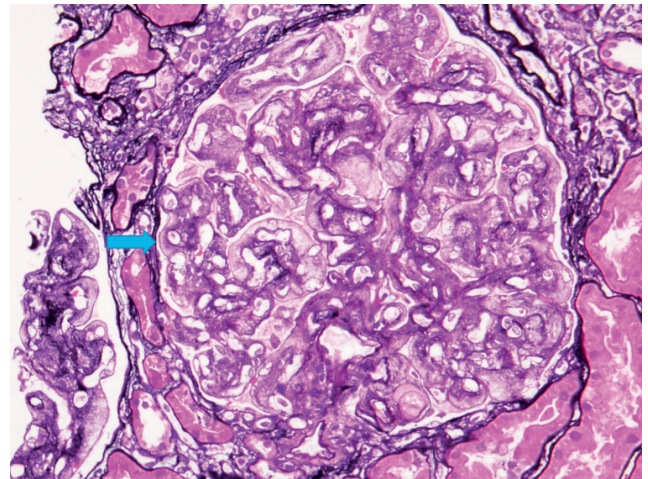
ผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อไตพบ 57 โกลเมอรูลัส โดยเป็น global sclerosis 16 โกลเมอรูลัส ไม่พบ crescent โกลเมอรูลัสทั้งหมดมีลักษณะเป็น lobular มีการสะสมของสารที่มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน ติดสีซีดบริเวณมีแกนเจียลเมทริกซ์ และบริเวณใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือด ผนัง basement membrane มีลักษณะเป็น 2 ชั้น (double contour) ไม่พบการติดสี Congo red ไม่พบการติดสีของอิมมูโนโกลบูลินหรือคอมพลีเมนต์ จากการตรวจ immunofluorescence ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไต collagen type III glomerulopathy ลักษณะทางพยาธิวิทยาดังแสดงตาม รูปที่ 1-3



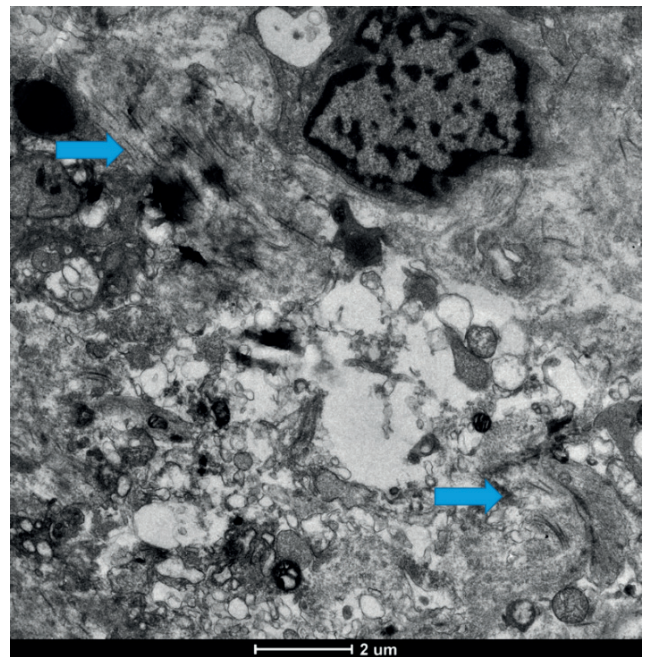
รูปที่ 1 บริเวณโกลเมอรูลัสพบลักษณะ lobular appearance และมีการเพิ่มขึ้นของ mesangial matrix อย่างมาก ติดสีแดงจาง และมีการเพิ่มขึ้นของเซลล์มีแกนเจียลเป็นบางส่วน (segmental mesangial hypercellularity) (สีย้อม periodic acid-Schiff stain x40)

เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่รุนแรงและมีอาการบวมมาก ช่วงแรกจึงได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide 50 มก./วัน และ prednisolone 20 มก./วันเป็นเวลา 6 เดือนร่วมกับได้รับยา losartan 50 มก./วัน ตรวจติดตามพบวาระดับ

ครีเอตินินในเลือดอยู่ระหว่าง 1.21-1.36 มก./ดล. และปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะประมาณ 1,425.6-2,236.1 มก./กรัมครีเอตินิน แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อที่ขา จึงหยุดยากดภูมิคุ้มกัน แต่ยังคงให้ยา losartan ต่อตรวจติดตามจนถึงปัจจุบัน (ประมาณ 2 ปีหลังวินิจฉัย) พบค่าครีเอตินินในเลือดอยู่ในช่วง 1.1-1.3 มก./ดล. และปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะเท่ากับ 1,595.5 มก./กรัมครีเอตินิน



รูปที่ 2 บริเวณผนังหลอดเลือดฝอยของโกลเมอรูลัสพบลักษณะ double contour (ลูกศร) และ intervening pale material (สีย้อม Jones silver stain x40)



รูปที่ 3 Curvilinear collagen fibrils ขนาด 60 นาโนเมตร บริเวณมีแกนเจียลเมทริกซ์ (electron microscopy)

ทบทวนวรรณกรรม

โรคไต collagen type III glomerulopathy ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกช่วงปี พ.ศ. 2522 โดย Arakawa และ Yamanaka พบการสะสมของคอลลาเจนผิดปกติในโกลเมอรูลัสบริเวณมีแชนเจียลเมทริกซ์โดยไม่พบความผิดปกติของเส้นหรือโครงสร้างกระดูก ต่อมาในปี พ.ศ. 2525 Dombros และ Katz ได้รายงานผู้ป่วยที่ตรวจพบเม็ดเลือดแดงผิดปกติในปัสสาวะและมีลักษณะทางพยาธิวิทยาของไตคล้ายกับกลุ่มอาการความผิดปกติของเส้นและกระดูกสะบ้า (Nail-Patella Syndrome)³ คือ มีการสะสมของคอลลาเจนผิดปกติบริเวณ basement membrane ของโกลเมอรูลัสและมีแชนเจียลเมทริกซ์ แต่ไม่พบความผิดปกติของเส้นหรือสะบ้า หลังจากนั้นในปี พ.ศ. 2533 Ikeda และคณะค้นพบว่าเส้นใยที่สะสมอยู่นั้นคือคอลลาเจนชนิดที่ 3 และชื่อโรค collagenofibrotic glomerulopathy และ collagen type III glomerulopathy ได้ถูกบัญญัติขึ้นมาโดย Arakawa และคณะในปี พ.ศ. 2544 ซึ่งโรคนี้ได้ถูกนำมาจำแนกเป็นโรคไตโกลเมอรูลัสประเภทหนึ่งโดยองค์การอนามัยโลกเมื่อปี พ.ศ. 2548³

โดยปกติแล้ว extracellular matrix ในโกลเมอรูลัสอันประกอบด้วย basement membrane ของหลอดเลือดฝอย และสารเมทริกซ์ในมีแชนเจียล (mesangial matrix) นั้นจะมีโครงสร้างพื้นฐานที่คล้ายคลึงกันคือ fibronectin, laminin คอลลาเจนชนิดที่ 4 ชนิดที่ 5 และ sulfated glycosaminoglycan โรคที่มีภัยอันตรายต่อโกลเมอรูลัสไม่ว่าจะเป็นระยะเริ่มต้นหรือระยะท้ายนั้นจะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสารเมทริกซ์นอกเซลล์โดยเฉพาะคอลลาเจนชนิดที่ 4²

คอลลาเจนชนิดที่ 3 เป็นโปรตีนโครงสร้างของสารเมทริกซ์นอกเซลล์ที่พบได้บริเวณเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์และหลอดเลือด แต่ไม่พบในโกลเมอรูลัสปกติ^{1,2} อย่างไรก็ตามคอลลาเจนชนิดนี้สามารถพบเป็นส่วนประกอบของพังผืดในโกลเมอรูลัสบริเวณมีแชนเจียลเมทริกซ์ในโรคไตจากเบาหวาน (diabetic glomerulosclerosis)² ดังนั้นในกรณีที่พบการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 บริเวณมีแชนเจียลเมทริกซ์ หรือได้ชั้นเซลล์หลอดเลือดในโกลเมอรูลัสที่ไม่มีพังผืดจึงเป็นลักษณะจำเพาะของโรค collagen type III glomerulopathy ปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยน้อยกว่า 60 รายทั่วโลก รายงานส่วนใหญ่มาจากประเทศญี่ปุ่น นอกจากนี้ยังพบรายงานจากประเทศแคนาดา อิตาลี บราซิล⁴ ซาอุดีอาระเบีย และจีน¹ จากการทบทวนฐานข้อมูลเชิงประจักษ์รายงานนี้น่าจะเป็นรายแรกจากประเทศไทย

วิทยาการระบาด

Collagen type III glomerulopathy เป็นโรคที่พบน้อยมาก รายงานส่วนใหญ่มาจากประเทศแถบเอเชีย โดยจากรายงานผู้ป่วย

เกือบ 60 รายนั้น ส่วนใหญ่มาจากประเทศญี่ปุ่น นอกจากนั้นมาจากประเทศจีน 20 ราย¹ ประเทศอินเดีย 17 ราย^{5,6} ประเทศฝรั่งเศส 10 ราย ประเทศแคนาดา 1 ราย ประเทศอิตาลี 1 ราย ประเทศสหรัฐอเมริกา 1 ราย⁶ และประเทศบราซิล 3 ราย⁴ ในประเทศไทยยังไม่เคยมีรายงานโรคนี้มาก่อน รายงานผู้ป่วยรายนี้จึงน่าจะเป็นรายแรกในประเทศไทย

จากการศึกษาของ Anila และคณะ เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตที่ศูนย์พยาธิวิทยาของไต้หวันระบบทางเดินปัสสาวะประเทศอินเดีย ระหว่างปี พ.ศ. 2554 ถึง พ.ศ. 2559 จำนวน 10,128 ราย พบผู้ป่วย 8 รายได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไต collagen type III glomerulopathy คิดเป็นร้อยละ 0.08 ในขณะที่ฐานข้อมูลจากประเทศสหรัฐอเมริกาในช่วงเวลาเดียวกันนั้น มีการตัดชิ้นเนื้อไตตรวจทั้งสิ้น 25,964 ราย ไม่พบการวินิจฉัยโรคไต collagen type III glomerulopathy เลย⁵

พยาธิกำเนิด

ปัจจุบันยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่แน่ชัดแต่จากรายงานที่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในทวีปเอเชียและบางครั้งเกิดโรคในครอบครัวเดียวกัน จึงสันนิษฐานว่าเชื้อชาติและพันธุกรรมน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคพยาธิสรีรวิทยาของโรคนี้ถูกอธิบายได้เป็น 2 สมมติฐานคือ เซลล์มีแชนเจียลผลิตคอลลาเจนชนิดที่ 3 ที่ผิดปกติขึ้นมาเองหรือเกิดจากความผิดปกติของโรคที่เกิดทั่วร่างกายแล้วส่งผลให้กระบวนการเมแทบอลิซึมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 ผิดปกติ⁶

การสร้างคอลลาเจนชนิดที่ 3 เริ่มมาจากสารโมเลกุลใหญ่ที่เรียกว่า โปรคอลลาเจนชนิดที่ 3 (type III pro-collagen) ก่อนจะถูกเอนไซม์ย่อยสลายบริเวณ N-terminal ออก ทำให้มีขนาดเล็กลงกลายเป็นคอลลาเจนชนิดที่ 3 โดยปกติจะตรวจพบ N-terminal pro-collagen type III peptide (PIIINP) ที่ถูกตัดออกมา ซึ่งจะมีระดับสูงขึ้นได้ในโรคที่มีการสร้างพังผืด^{5,6} บ่งชี้ว่ามีการเปลี่ยนแปลงโปรคอลลาเจนเป็นคอลลาเจนจำนวนมาก ในผู้ป่วยโรคไต collagen type III glomerulopathy จะพบมีระดับ PIIINP ในเลือดสูงขึ้นได้ โดยระดับที่ยิ่งสูงนั้นจะเป็นตัวบ่งชี้ความรุนแรงของการเกิดพังผืดภายในไต ระดับ PIIINP จะสูงขึ้นเฉลี่ยประมาณ 2 เท่าของค่าปกติในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรัง แต่จะสูงถึง 10-100 เท่าของค่าปกติในผู้ป่วยโรคไต collagen type III glomerulopathy⁶

ลักษณะทางคลินิก

โรคนี้สามารถพบได้ทุก ๆ ช่วงอายุ ทั้งในเพศหญิงและเพศชาย พบอุบัติการณ์สูงสุดในช่วงอายุ 40-70 ปี ส่วนในเด็กนั้นสามารถพบได้ตั้งแต่อายุ 3 เดือนแต่ส่วนใหญ่มักพบตั้งแต่อายุ 15 ปีขึ้นไป มีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบด้อยในขณะที่ยังใหญ่เกิดแบบกระจัดกระจาย⁷

อาการแสดงที่พบได้บ่อยคือ อาการบวม ตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะตั้งแต่ปริมาณเล็กน้อยจนถึงระดับเนโฟรติก โดยมากกว่าร้อยละ 50 พบโปรตีนรั่วระดับเนโฟรติก บางรายอาจพบเม็ดเลือดแดงรั่วผิดปกติในปัสสาวะ พบความดันเลือดสูงร่วมด้วยประมาณร้อยละ 60 โดยทั่วไปการทำงานของไตมักอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือลดลงเพียงเล็กน้อย การดำเนินโรคมีความแตกต่างกัน ตั้งแต่อาการคงที่พบเพียงโปรตีนรั่วในปัสสาวะจนถึงภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย² มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่มีอาการแสดงนอกไตดังรายงานผู้ป่วยของ Tadashi และคณะ พบผู้ป่วยชายอายุ 38 ปี มีอาการของภาวะเนโฟรติก ได้รับการตัดชิ้นเนื้อไตและวินิจฉัยโรคไต collagen type III glomerulopathy หลังจากนั้น มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) และหัวใจล้มเหลว ได้รับการล้างไตทางช่องท้องจนกระทั่งเสียชีวิตจากการติดเชื้อในช่องท้อง ชันสูตรศพพบมีการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 ที่อวัยวะอื่น ๆ คือ หัวใจ ตับ ม้าม และต่อมไทรอยด์³ ในผู้ป่วยบางรายพบมีความสัมพันธ์กับโรค hemolytic uremic syndrome⁷ และโรค inherited factor H deficiency²

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

การตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยกล้องจุลทรรศน์จะพบโกลเมอรูลัสมีขนาดใหญ่ มีการขยายตัวของมีแซนเจียลอันเป็นผลจากสารเมทริกซ์ที่มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกันมาสะสมอยู่บริเวณใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือด โดยมีจำนวนเซลล์อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อย บริเวณมีแซนเจียลเมทริกซ์จะย้อมไม่ติดหรือติดสี Periodic Acid-Schiff (PAS) เพียงเล็กน้อย ย้อม methenamine silver จะไม่ติดสี แต่ถ้าย้อม Masson trichrome จะมีการติดสีฟ้าซึ่งบ่งชี้ว่าสารที่สะสมอยู่นั้นน่าจะเป็นคอลลาเจน และไม่ติดสี Congo red ส่วนบริเวณ basement membrane ของโกลเมอรูลัสมีการหนาตัว บางครั้งแสดงลักษณะเป็น double contour ในกรณีที่โรคดำเนินไปมากจะพบโกลเมอรูลัสมีลักษณะ nodular หรือ lobular เป็นสัดส่วนกับพังผืดบริเวณเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดมีลักษณะ vascular sclerosis ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดภาวะความดันเลือดสูง^{2,5,7}

การย้อมสีด้วยวิธี immunofluorescence จะไม่พบการติดสีของอิมมูโนโกลบูลินหรือคอมพลีเมนต์ ด้วยการย้อมมาตรฐาน แต่จะพบการติดสีของคอลลาเจนชนิดที่ 3 บริเวณมีแซนเจียลเมทริกซ์และ basement membrane ของโกลเมอรูลัส การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบการสะสมของสารที่มีลักษณะโปร่งแสงจากการย้อมมาตรฐาน (lead citrate และ uranyl acetate) หรือพบลักษณะเส้นใยคอลลาเจนที่บริเวณมีแซนเจียลเมทริกซ์และบริเวณใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือดเมื่อย้อมด้วย phosphotungstic แต่ไม่พบการสะสมของเส้นใยคอลลาเจน

บริเวณ basement membrane ของโกลเมอรูลัสชั้น lamina densa อันเป็นลักษณะจำเพาะของโรคความผิดปกติของเส้นใยและกระดูกสะบ้า ลักษณะของเส้นใยคอลลาเจนชนิดที่ 3 มีลักษณะเป็นเส้นโค้ง ขนาดประมาณ 60 นาโนเมตรจัดเรียงตัวอย่างเป็นอิสระ อีกทั้งยังสามารถพบการแบนราบของ podocyte foot processes ร่วมด้วยได้^{2,5}

ในผู้ป่วยรายนี้ พบโกลเมอรูลัสมีลักษณะ lobular พบ basement membrane มีลักษณะ double contour และมีการสะสมของสารที่มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน สีซิดบริเวณมีแซนเจียลเมทริกซ์และบริเวณใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือด ย้อมไม่ติดสี Congo red เมื่อตรวจเพิ่มเติมด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบเส้นใยลักษณะโค้งขนาดประมาณ 60 นาโนเมตรที่บริเวณมีแซนเจียลเมทริกซ์และใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือดซึ่งมีลักษณะเข้าได้กับโรคไต collagen type III glomerulopathy ถึงแม้ว่าจะไม่ได้ย้อมพิเศษ immunofluorescence เพื่อตรวจยืนยันว่าเป็นเส้นใยคอลลาเจนชนิดที่ 3 และไม่ได้ตรวจวัดระดับ PIIINP ซึ่งจะมีค่าสูงผิดปกติ เนื่องจากไม่สามารถตรวจได้ในประเทศไทย

การวินิจฉัยแยกโรค

การสะสมของเส้นใยคอลลาเจนสามารถพบได้ในภาวะใด ๆ ก็ตามที่มีการเกิดพังผืดในไต โดยเฉพาะโรคไตจากเบาหวานซึ่งทำให้เกิดภาวะที่เรียกว่า diabetic fibrillosis โดยจะพบว่ามีอาการแตกต่างจาก collagen type III glomerulopathy คือ จะมีปริมาณการสะสมของคอลลาเจนเพียงเล็กน้อยเท่านั้น⁷ ในขณะที่กลุ่มอาการความผิดปกติของเส้นใยและกระดูกสะบ้า (NPS) จะพบการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 บริเวณ basement membrane ของโกลเมอรูลัสชั้น lamina densa เท่านั้น² ไม่พบการสะสมบริเวณมีแซนเจียลเมทริกซ์หรือใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือดเช่นใน collagen type III glomerulopathy ส่วนโรคอื่น ๆ เช่น fibronectin glomerulopathy เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย สามารถพบการสะสมของเส้นใยคอลลาเจนที่มีการเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบ แต่ไม่พบลักษณะจำเพาะของคอลลาเจนชนิดที่ 3 คือ ลักษณะเป็นเส้นโค้ง และสามารถแยกได้จากการย้อมพิเศษไฟโบรเนกติน (fibronectin) ด้วยวิธีทาง immunohistochemistry

นอกจากนี้ยังมีโรคโกลเมอรูลัสจากสาเหตุอื่น ๆ ที่มีลักษณะเบื้องต้นจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์เป็นแบบ membranoproliferative คล้ายคลึงกับโรคนี้ เช่น โรค monoclonal immunoglobulin deposition disease สามารถแยกจากโรคไต collagen type III glomerulopathy ได้ด้วยการย้อมพิเศษ immunofluorescence หรือโรค amyloidosis ที่จะย้อมติดสี Congo red เป็นต้น⁷ โดยแสดงลักษณะความแตกต่างของเส้นใยชนิดต่าง ๆ ในโรคไตโกลเมอรูลัสอื่น ๆ ดังแสดงใน ตารางที่ 3⁹

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะความแตกต่างของเส้นใยชนิดต่าง ๆ ในโรคไตโกลเมอรูลัส

Characteristics	Amyloidosis	FGN	Immunotactoid Glomerulopathy	Fibronectin Glomerulopathy	Collagen type III Glomerulopathy
Appearance	Fibril	Fibril	Microtubules	Fibril	Fibril
Size (nm)	8-15	12-24	>30	12-16	40-60
Arrangement	Random	Random	Parallel arrays	Random	Random
Congo red staining	Positive	Negative	Negative	Negative	Negative
Ig deposition	Monoclonal light chain in AL type amyloid	Usually polyclonal IgG	Monoclonal or oligoclonal IgG	Negative	Negative staining for immunoglobulin

ความสัมพันธ์ของโรค collagen type III glomerulopathy กับโรคทางระบบอื่น ๆ

ปัจจุบันโรคไต collagen type III glomerulopathy พบได้น้อยมาก ดังนั้นการพบร่วมกับโรคทางระบบอื่นจึงยังพบน้อยมากลงไปอีก³ อย่างไรก็ตาม Tadashi Yasuda และคณะ รายงานผู้ป่วยชายอายุ 38 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยโรค collagen type III glomerulopathy และมีการดำเนินโรคจนเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ได้รับการล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลา 7 ปีก่อนจะเสียชีวิตในที่สุด เมื่อชันสูตรศพพบมีการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 เป็นจำนวนมากที่ไตและม้าม มีการสะสมปริมาณเล็กน้อยที่ตับ ปอด หัวใจ ตับอ่อน และต่อมไทรอยด์⁸ รายงานของ Sonoo Mizuiri และคณะ ที่รายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 49 ปี ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากการได้รับเลือดและโรค collagen type III glomerulopathy พบมีการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 ภายในไต และตับบริเวณ perisinusoidal¹⁰ หรืออีกรายงานของ Sachin S. Soni และคณะ พบโรค collagen type III glomerulopathy ร่วมกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin¹¹ จากรายงานเหล่านี้ช่วยสนับสนุนสมมติฐานว่า อาจมีการสร้างคอลลาเจนที่ผิดปกติมาจากอวัยวะอื่น ๆ หรือเกิดจากความผิดปกติของโรคตามระบบส่งผลให้กระบวนการเมแทบอลิซึมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 ผิดปกติไป โดยผู้ป่วยในรายงานนี้มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานในอดีตที่พบการติดเชื้อนี้ร่วมกับโรค collagen type III glomerulopathy มาก่อน

การรักษาและพยากรณ์โรค

ปัจจุบันยังไม่มี การรักษาจำเพาะ พบเพียงการรักษาแบบประคับประคองเท่านั้น ประกอบด้วยการรักษาเพื่อควบคุมความดันเลือด ลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และลดอาการบวม จาก

รายงานพบว่า การควบคุมความดันเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติโดยการให้ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme หรือ angiotensin receptor blocker สามารถช่วยลดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะได้^{12,13} แนะนำการล้างไตหรือปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ถึงแม้ว่าปัจจุบันจำนวนผู้ป่วย collagen type III glomerulopathy ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตนั้นมีน้อยมาก แต่ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตไปแล้วยังไม่พบการเกิดซ้ำของโรคจากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 1 และชนิดที่ 3 ผิดปกติบริเวณผิวหนัง พบว่าการให้ยาสเตียรอยด์สามารถช่วยลดการสะสมของคอลลาเจนได้¹⁴ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วย collagen type III glomerulopathy มีเพียงรายงานผู้ป่วยเท่านั้นพบว่าการให้ยา prednisolone ขนาด 1 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก.ต่อวัน สามารถช่วยลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้ ดังนั้นการใช้ยาสเตียรอยด์จึงยังเป็นที่ถกเถียงและต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone และ cyclophosphamide พบว่าปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะลดลงและสามารถคงการทำงานของไตให้ยังคงที่ได้

การดำเนินโรคค่อนข้างมีความหลากหลาย แต่ในที่สุดผู้ป่วยจำนวนมากมักมีการดำเนินโรคจนเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย Hisakawa และคณะ เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย 17 ราย พบ 5 ราย มีภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย² หรือจากรายงานของ Suzuki พบว่าผู้ป่วย 7 จาก 14 ราย มีการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยมีอัตราการอยู่รอดของไตที่ 10 ปี ร้อยละ 49¹⁵

สรุป

Collagen type III glomerulopathy เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย เกิดจากการสร้างและสะสมของเส้นใยคอลลาเจนในตำแหน่งที่ผิดปกติภายในโกลเมอรูลัส โรคนี้ไม่มีอาการแสดงจำเพาะทาง

คลินิก ไม่สามารถวินิจฉัยได้ถ้าไม่มีการตรวจชิ้นเนื้อไต การวินิจฉัยจำเป็นต้องอาศัยลักษณะจำเพาะที่เห็นได้จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน หรือพบมีการเพิ่มสูงขึ้นของระดับ PIIINP ในเลือด เนื่องจากยังไม่มีการรักษาจำเพาะ โรคส่วนหนึ่งจึงดำเนินเข้าสู่ภาวะไตเสื่อมจนต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต

เอกสารอ้างอิง

- Dong J, Wei H, Han M, Guan Y, Wu Y, Li H. Collagen type III glomerulopathy: A case report and review of 20 cases. *Exp Ther Med*. 2015;10(4):1445-9.
- Cohen AH. Collagen Type III Glomerulopathies. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(2):101-6.
- Alsaad KO, Edrees B, Rahim KA, Alanazi A, Ahmad M, Aloudah N. Collagenofibrotic (Collagen Type III) glomerulopathy in association with diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(4):898-905.
- Ferreira RD, Custodio FB, Guimaraes CS, Correa RR, Reis MA. Collagenofibrotic glomerulopathy: three case reports in Brazil. *Diagn Pathol*. 2009;4:33.
- Kurien AA, Larsen CP, Cossey LN. Collagenofibrotic glomerulopathy. *Clin Kidney J*. 2015;8(5):543-7.
- Duggal R, Nada R, Rayat CS, Rane SU, Sakhuja V, Joshi K. Collagenofibrotic glomerulopathy-a review. *Clin Kidney J*. 2012;5(1):7-12.
- Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Type III Collagen Glomerulopathy*. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):e25-e6.
- Yasuda T, Imai H, Nakamoto Y, Ohtani H, Komatsuda A, Wakui H, et al. Collagenofibrotic glomerulopathy: a systemic disease. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(1):123-7.
- Lusco MA, Chen YP, Cheng H, Dong HR, Najafian B, Alpers CE, et al. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Fibronectin Glomerulopathy*. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(5):e21-e2.
- Mizui S, Hasegawa A, Kikuchi A, Amagasaki Y, Nakamura N, Sakaguchi H. A case of collagenofibrotic glomerulopathy associated with hepatic perisinusoidal fibrosis. *Nephron*. 1993;63(2):183-7.
- Soni SS, Gowrishankar S, Nagarik AP, Barnela SR, De Padua M, Adikey GK, et al. Collagenofibrotic glomerulopathy in association with Hodgkin's lymphoma. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(1):126-9.
- Pizzo HP, Haas M, Puliyanda D. Collagen type III glomerulopathy. *Kidney Int*. 2018;93(6):1490.
- Reddy MHK, Kumar ACV, Chandra VS, Praveen N, Kurien AA, Sangeetha B, et al. Collagenofibrotic Glomerulopathy. *Indian J Nephrol*. 2017;27(4):331-3.
- Autio P, Oikarinen A, Melkko J, Risteli J, Risteli L. Systemic glucocorticoids decrease the synthesis of type I and type III collagen in human skin in vivo, whereas isotretinoin treatment has little effect. *Br J Dermatol*. 1994;131(5):660-3.
- Suzuki T, Okubo S, Ikezumi Y, Ueno M, Nishi S, Saito K, et al. [Favorable course of collagenofibrotic glomerulopathy after kidney transplantation and questionnaire survey about the prognosis of collagenofibrotic glomerulopathy]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2004;46(4):360-4.