
Membranous Nephropathy in Chronic Graft Versus Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Report and Literature Review

Nopparat Sanyakeun, Phoom Narongkiatikhun

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is one of the most effective therapeutic modalities for malignant and non-malignant hematologic diseases. Although HSCT can result in satisfactory patient outcomes, complications during the procedure are not uncommon. Graft versus host disease (GVHD) is a serious complication in HSCT that may result in death of the recipients. GVHD is categorized into acute and chronic variants depending on the time of onset. The acute presentation occurs during the first 7-100 days and the chronic presentation occurs after 100 days of HSCT. GVHD may affect several organs including the kidneys. Most patients present with nephritic or nephrotic syndrome. Although the incidence of membranous nephropathy is low, it is the most common cause of glomerular disease after HSCT and is associated with chronic GVHD. A proposed mechanism of membranous nephropathy in this setting is immune dysregulation from B-cells and T-cells. Autoantibodies induced by donor immune cells can target podocyte antigens of the recipients. Treatment decision normally depends on the severity of the disease. Rituximab has become the initial immunosuppressive therapy of choice among those with severe presentation. Cyclosporine or tacrolimus with steroid is another alternative treatment regimen.

Keywords: glomerular disease; nephrotic syndrome; membranous nephropathy; proteinuria; hematopoietic stem cell transplantation; graft versus host disease

Corresponding author: Phoom Narongkiatikhun

Email: phoom.n@cmu.ac.th



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะชนิด membranous Nephropathy ในผู้ป่วยที่มีภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายแบบเรื้อรังภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเม็ดเลือดของผู้อื่น: รายงานผู้ป่วยและการทบทวนวรรณกรรม

นพรัตน์ สัญญาเชื่อน, ภูมิ ณรงค์เกียรติคุณ

หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplant; HSCT) ปัจจุบันเป็นหนึ่งในวิธีการรักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบโลหิตได้อย่างมีประสิทธิภาพ และมีการใช้กันอย่างแพร่หลายมากขึ้นทั้งในโรคเลือดที่เกิดจากมะเร็งและโรคเลือดอื่นๆ แม้ว่าวิธีการรักษาดังกล่าวจะให้ผลลัพธ์ในการรักษาที่ดีต่อผู้ป่วย แต่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนหลากหลายเกิดขึ้นได้ระหว่างการทำให้ HSCT โดยภาวะแทรกซ้อนหนึ่งที่มีความรุนแรงและอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ คือ ภาวะเซลล์ของผู้บริจาคทำปฏิกิริยาต่อเซลล์ร่างกายของผู้ป่วย (graft versus host disease; GVHD) ภาวะ GVHD นี้สามารถเกิดได้ทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง โดยแบบเฉียบพลันมักเกิดภายใน 7-100 วันแรก และแบบเรื้อรังมักเกิดภายหลัง 100 วันหลังการทำ HSCT ภาวะดังกล่าวมีผลกระทบต่อหลายระบบในร่างกายรวมถึงไต ผู้ป่วยมักจะมีอาการแสดงแบบไตอักเสบ (nephritis) หรือแบบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic) เป็นที่น่าสนใจว่าแม้ว่า membranous nephropathy จะมีอุบัติการณ์ของโรคค่อนข้างต่ำ แต่พบว่าเป็นโรคในกลุ่มโรคโกลเมอรูลัสที่พบได้มากที่สุดหลังการทำ HSCT นอกจากนี้ การเกิด membranous nephropathy ยังสัมพันธ์กับภาวะ GVHD สาเหตุเชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันทั้ง B cell และ T cell ทำให้เกิดการสร้าง autoantibodies ต่อโกลเมอรูลัสของผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด การรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค หากโรคมีความรุนแรงมากแนะนำให้ใช้ยา rituximab เป็นยาตัวแรก และใช้ cyclosporine หรือ tacrolimus ร่วมกับการให้สเตียรอยด์เป็นยาในลำดับถัดไป

คำสำคัญ: โรคโกลเมอรูลัส; โปรตีนรั่วในปัสสาวะ; การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด; ภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ ต่อต้านร่างกาย

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 46 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ (Acute lymphoblastic leukemia; ALL) มาได้ประมาณ 1 ปีครึ่ง ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone) จนครบและพบว่าโรคสงบดี ต่อมา 1 ปี ก่อน ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากพี่ชาย และได้รับยา cyclosporine ร่วมกับ prednisolone เพื่อป้องกันภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย (graft versus host

disease; GVHD) ภายหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้ 2 สัปดาห์ผู้ป่วยมีอาการถ่ายเหลวมีมูกเลือดปน ได้รับยาปฏิชีวนะ และได้รับการส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร ร่วมกับการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งพบลักษณะของภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายแบบเฉียบพลัน (acute graft versus host disease; aGVHD) แพทย์ผู้รักษาพิจารณาให้ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำติดต่อกัน 3 วัน ร่วมกับ cyclosporine และ prednisolone ต่อเนื่อง จนกระทั่งสามารถหยุดยากดภูมิคุ้มกันได้เมื่อ 6 เดือนก่อน ต่อมาผู้ป่วยมีผื่นแบบ lichen planus ที่ลำตัว

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ภูมิ ณรงค์เกียรติคุณ

อีเมล: phoom.n@cmu.ac.th

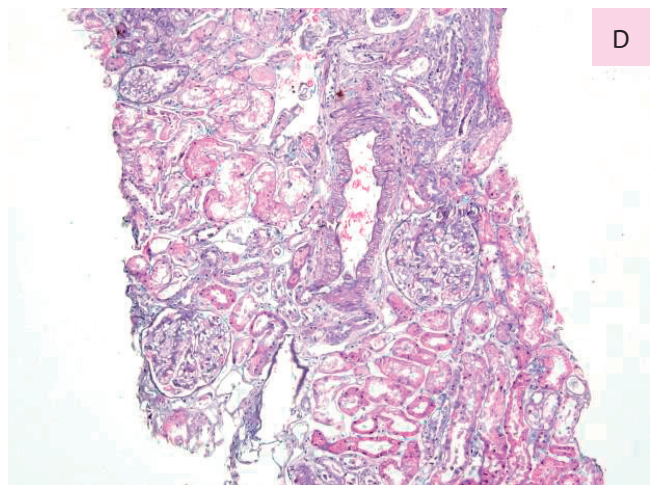
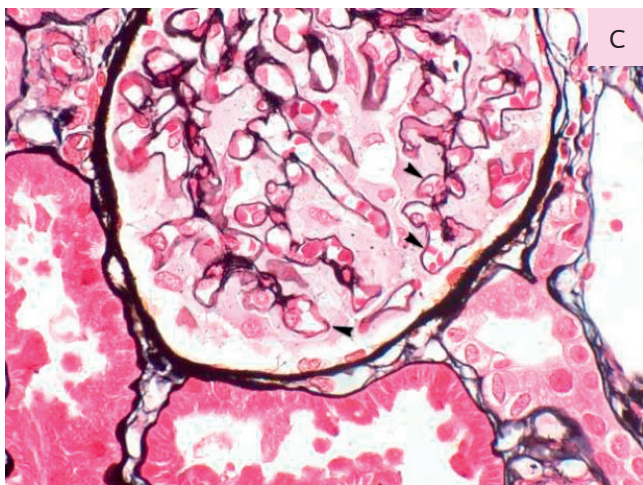
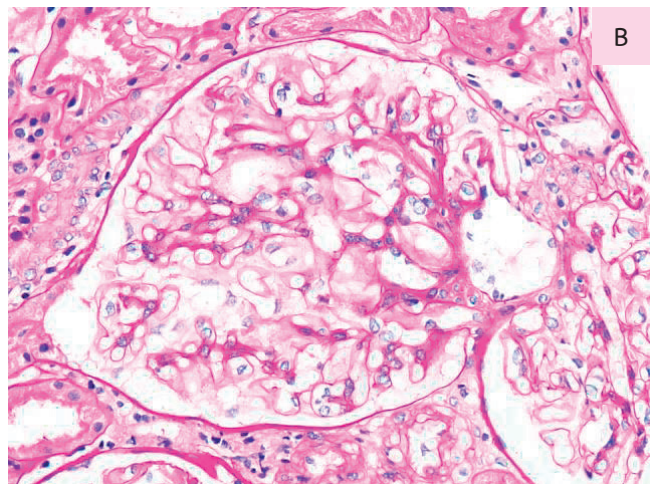
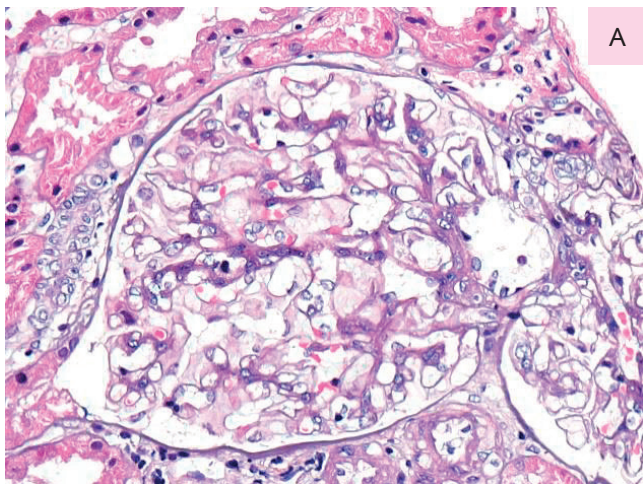


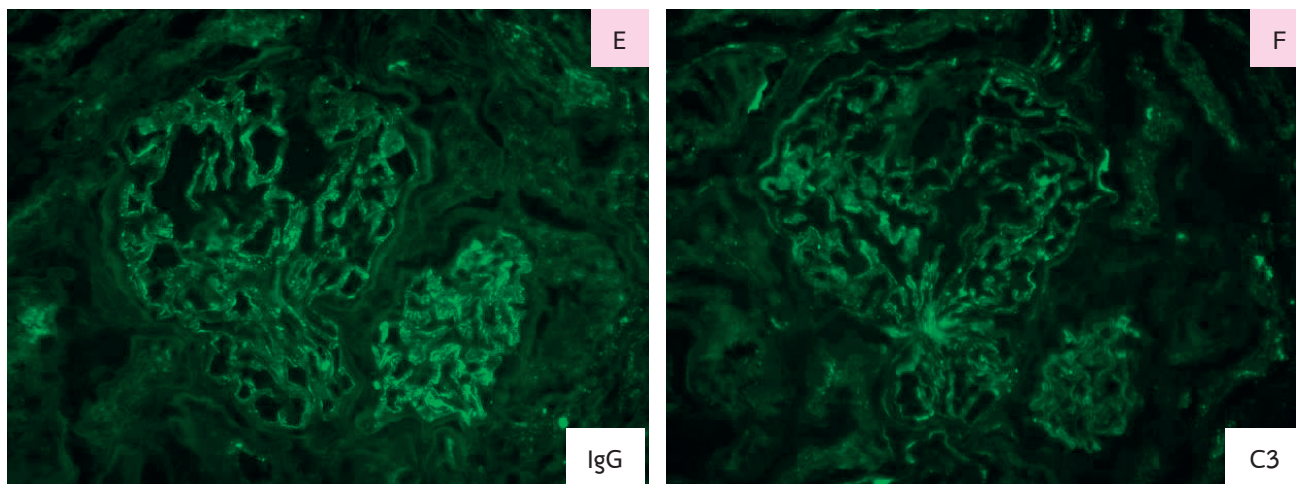
All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

แขนขา ร่วมกับมี sclerotic mouth และมีอาการตาแห้งหลังหยุดยากดภูมิคุ้มกันได้ 2 เดือน ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายแบบเรื้อรัง (chronic graft versus host disease; cGVHD) แต่ผู้ป่วยไม่ได้ติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง

2 เดือนต่อมาผู้ป่วยมีอาการบวมบริเวณใบหน้า แขนและขา ร่วมกับมีปัสสาวะเป็นฟอง อาการบวมเพิ่มมากขึ้นในระยะเวลา 3 สัปดาห์ แรกได้รับตรวจพบความดันโลหิต 120/80 มม.ปรอท ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด (blood urea nitrogen; BUN) 9 มก./ดล. ระดับครีเอตินิน (creatinine; Cr) ในเลือด 0.86 มก./ดล. ระดับแอลบูมินในเลือด 2.6 กรัม/ดล. ระดับคอเลสเตอรอลในเลือด 337 มก./ดล. และค่าฮีโมโกลบิน (hemoglobin; Hb) 13 กรัม/ดล. การตรวจปัสสาวะด้วยแผ่นทดสอบสำเร็จรูปพบแอลบูมินระดับ 3+ พบเม็ดเลือดแดง 20-30 เซลล์ต่อ high power field (HPF) เม็ดเลือดขาว 1-2 เซลล์ต่อ HPF รวมทั้งพบ oval fat bodies และ fatty cast จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ ระดับโปรตีนต่อระดับครีเอตินิน

ในปัสสาวะเท่ากับ 9 มก.โปรตีน/มก.ครีเอตินิน เนื่องจากภาพรังสีวิทยาทรวงอกไม่พบภาวะน้ำเกินหรือก้อนเนื้อที่ผิดปกติ ดังนั้นสาเหตุของอาการบวมของผู้ป่วยรายนี้จึงน่าจะเกิดจากกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) มากที่สุด ผู้ป่วยได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุที่เป็นไปได้ โดยพบว่าผลตรวจไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี และเอชไอวี เป็นลบทั้งหมด ผล antinuclear antibody (ANA) เป็นบวก (nucleolar 1:1,280, fine speckle 1:320), anti-dsDNA <10 ยูนิต/มล. (ค่าปกติ <100 ยูนิต/มล.), complement C3 1,480 ไมโครกรัม/มล. (ค่าปกติ 550-1,200 ไมโครกรัม/มล.), complement C4 274 ไมโครกรัม/มล. (ค่าปกติ 100 - 400 ไมโครกรัม/มล.), anti PLA2R antibody เป็นลบ ระดับน้ำตาลในเลือด 83 มก./ดล. และการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระเป็นลบ นอกจากนี้ผู้ป่วยได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรค โดยมีลักษณะทางพยาธิวิทยาดังแสดงในรูปที่ 1





รูปที่ 1 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วย

- A. (H&E) และ B. (PAS): พบการหนาตัวของผนังหลอดเลือดไตฝอยในโกลเมอรูลัส โดยไม่พบลักษณะของ segmental sclerosis, crescent หรือ endocapillary proliferation และจำนวน mesangial cell และ ปริมาณ mesangial matrix ไม่เพิ่มขึ้น
- C. Jones methenamine silver: พบการหนาตัวของผนังหลอดเลือดไตฝอย ในโกลเมอรูลัส และที่ลูกศรชี้พบ subepithelial protein deposits
- D. ย้อม H&E: พบ tubular atrophy 30%, interstitial fibrosis 10%, interstitial inflammatory cell infiltration 5% โดยที่ไม่พบ arteriolar hyalinosis
- E. และ F. Immunofluorescence study พบการติด IgG (2+) และ C3 (1+) เป็นแบบ global granular บริเวณ capillary loop ไม่พบการติดของ IgA, IgM, C1q

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคในกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะชนิด membranous nephropathy ที่เกิดจากภาวะ cGVHD และได้รับการรักษาด้วย prednisolone 15 มก./วัน และ cyclosporine 200 มก./วัน (4 มก./กก./วัน) ร่วมกับได้ enalapril 10 มก./วัน และ atorvastatin 40 มก./วัน ภายหลังการรักษา 1 เดือนพบว่าอัตราส่วนระดับโปรตีนต่อระดับครีเอตินินในปัสสาวะลดลงเหลือ 4 มก.โปรตีน/มก.ครีเอตินิน และลดลงเหลือน้อยกว่า 3 มก.โปรตีน/มก.ครีเอตินิน ภายหลังการรักษาได้ 3 เดือน

บทนำ

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) เป็นการรักษาภาวะผิดปกติของระบบโลหิตโดยเฉพาะในโรคมะเร็งเม็ดเลือด (malignant hematologic disease) ที่มีประสิทธิภาพในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ HSCT ร้อยละ 9 – 50 จะเกิดภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย (graft versus host disease; GVHD)^{1,2} ซึ่งสัมพันธ์กับการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น โดยพบว่าภาวะดังกล่าวเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่พบได้ถึง

ร้อยละ 45.8 ของผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด³ ภาวะนี้สามารถเกิดได้แบบเฉียบพลันและเรื้อรัง โดยแบบเฉียบพลัน (acute graft versus host disease; aGVHD) มักเกิดภายใน 7-100 วัน ภายหลังการทำ HSCT ซึ่งอาการผิดปกติมักเกิดขึ้นกับ 3 อวัยวะหลัก ได้แก่ ผิวหนัง ลำไส้ และตับ ผู้ป่วยจะมีผื่นแดงที่ผิวหนัง ร่วมกับถ่ายอุจจาระเหลว และตัวเหลือง สำหรับแบบเรื้อรัง (chronic graft versus host disease; cGVHD) มักเกิดภายหลัง 100 วันหลังได้รับเซลล์ต้นกำเนิด โดยอาจเกิดขึ้นโดยที่มีหรือไม่มี aGVHD นำมาก่อนก็ได้ และสามารถเกิดได้กับหลายอวัยวะ ได้แก่ ผิวหนัง ตับ ปอด รวมถึงระบบภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้ยังพบภาวะแทรกซ้อนทางไตที่เกิดตามหลัง การทำ HSCT ได้แก่ ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury) จากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เคมีบำบัด หรือยาในกลุ่ม calcineurin inhibitors เป็นต้น โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) จากการได้รับยาในกลุ่ม calcineurin inhibitors เป็นระยะเวลานาน หรือจากกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) เป็นต้น⁴ โดยกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่เกิดตามหลังการทำ HSCT พบได้ประมาณร้อยละ 4.3⁵ มักเกิดตามหลัง cGVHD ทำให้มีสมมุติฐานว่ากลุ่มอาการโปรตีนรั่ว

ในปัสสาวะอาจจะเป็นหนึ่งในอาการของ cGVHD จากการทบทวนวรรณกรรมในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะภายหลังการทำ HSCT 116 คนที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไต พบลักษณะพยาธิวิทยาแบบ membranous nephropathy มากที่สุด (ร้อยละ 66) รองลงมาเป็น minimal change disease (ร้อยละ 19) ส่วนที่เหลือเป็น focal segmental glomerulosclerosis, immunoglobulin A (IgA) nephropathy, และ mesangial proliferative disease⁶

ภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย (graft versus host disease; GVHD)

เป็นปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการที่เม็ดเลือดขาวชนิด T-lymphocyte ของผู้บริจาคเพิ่มปริมาณและทำปฏิกิริยาต่อต้านต่อเนื้อเยื่อของผู้รับ โดยสามารถจำแนก GVHD เป็น 3 รูปแบบ ได้แก่ แบบเฉียบพลัน (acute GVHD: aGVHD) แบบเรื้อรัง (chronic GVHD: cGVHD) และแบบผสม (overlapped syndrome) ตามลักษณะอาการ และระยะเวลาของการเกิดโรคภายหลังการได้รับเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 classification ของ graft versus host disease ตาม NIH consensus 2005

Category	Time of symptoms after HSCT or DLI	Presence of aGVHD features	Presence of cGVHD features
aGVHD - Classic - Persistent, recurrent or late onset	≤ 100 days	Yes	No
	> 100 days	Yes	No
cGVHD: Classic	No time limit	No	Yes
Overlapped syndrome	No time limit	Yes	Yes

HSCT, hematopoietic stem cell transplant; DLI, donor lymphocyte infusion; aGVHD, acute graft versus host disease; cGVHD, chronic graft versus host disease

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของ aGVHD ได้แก่ ความไม่เข้ากันของเนื้อเยื่อ (HLA incompatibility) จำนวนของ donor cell การได้รับยาป้องกันการเกิด GVHD ผู้ป่วยอายุมาก การใช้ peripheral blood เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแทนไขกระดูก และ การใช้สูตรปรับสภาพไขกระดูก (conditioning regimen)

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของ cGVHD ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิด aGVHD การใช้ peripheral blood เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ผู้ป่วยอายุมาก และระยะเวลาของการให้ยากดภูมิคุ้มกันที่สั้นเกินไป

พยาธิสรีรวิทยาการเกิดภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย

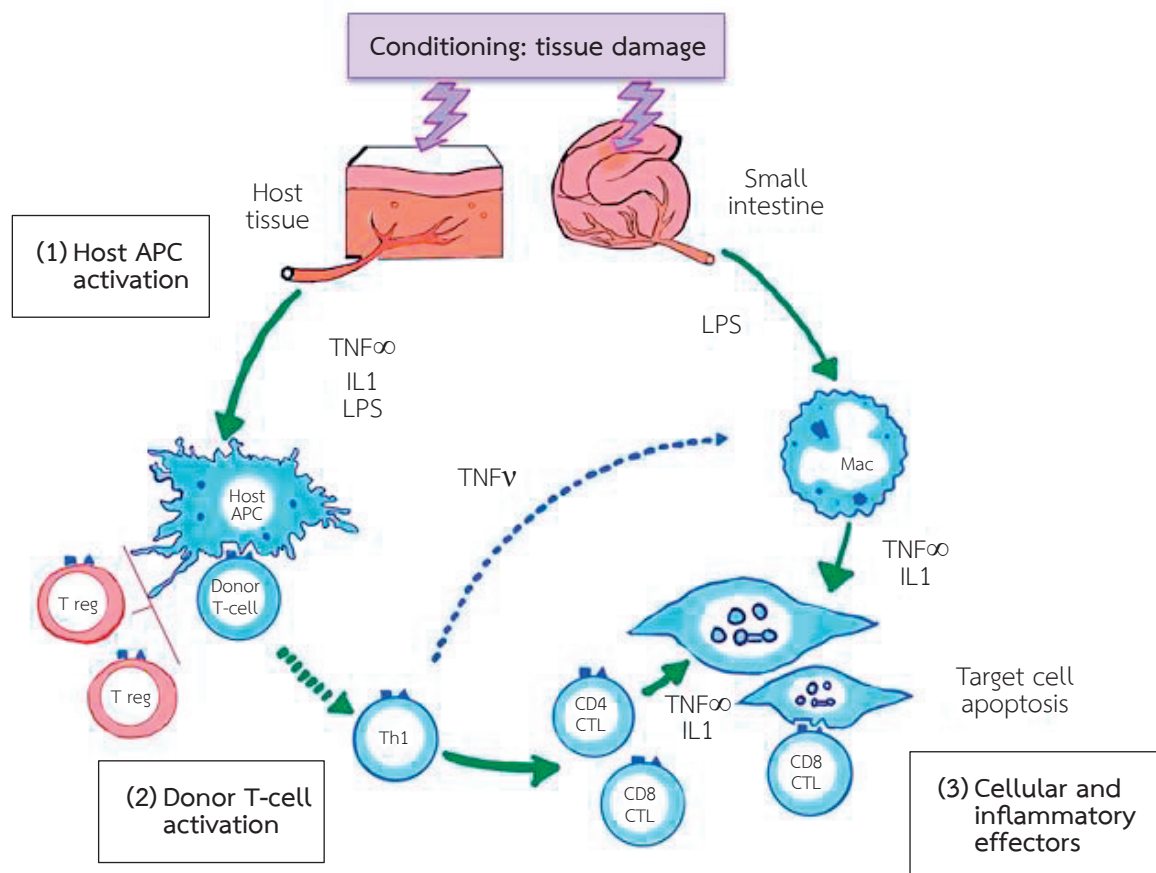
การเกิดภาวะ aGVHD แบ่งออกเป็น 3 ระยะ (รูปที่ 2) คือ

ระยะที่ 1: Host antigen-presenting cell activation เริ่มจากที่มีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ (tissue injuries) จากการปรับสภาพไขกระดูก (conditioning regimen) ที่รวมถึงยาเคมี

บำบัดขนาดสูงและการฉายรังสี ซึ่งมีผลต่อเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น ผิวหนัง เยื่อบุลำไส้เล็ก ตับ ก่อให้เกิดการหลั่งสารก่อการอักเสบ (inflammatory cytokines) เช่น tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), interleukin 1 (IL-1) เป็นผลให้มีการ upregulate MHC molecule และ adhesion molecule บริเวณนั้นออกมา ดังนั้นเนื้อเยื่อที่บริเวณดังกล่าวจึงมีโอกาสดูงที่จะเกิดปฏิกิริยาต่อ donor lymphocytes

ระยะที่ 2: Donor T cell activation เนื่องจากระยะแรก host antigen ที่ได้ถูกเพิ่มจำนวนจะถูกนำเสนอต่อ donor T cell ที่ให้เข้าไป โดย antigen presenting cell (APC) ผ่านทาง HLA complex ไปยัง donor T cell ที่เป็น T-helper 1 (Th1) ต่อมาเซลล์นี้จะมีการหลั่ง IL-2 เพื่อไปกระตุ้นทั้ง cytotoxic T cells และ NK cell ทำให้เซลล์เหล่านี้ซึ่งมีความจำเพาะต่อ host cell เพิ่มจำนวนมากขึ้น

ระยะที่ 3: Cellular and Inflammatory effectors เป็นระยะที่ effector cells มีความจำเพาะต่อเนื้อเยื่อเป้าหมาย และก่อให้เกิดการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อเป้าหมายโดยผ่าน cytokine, effector cell และ NK cell

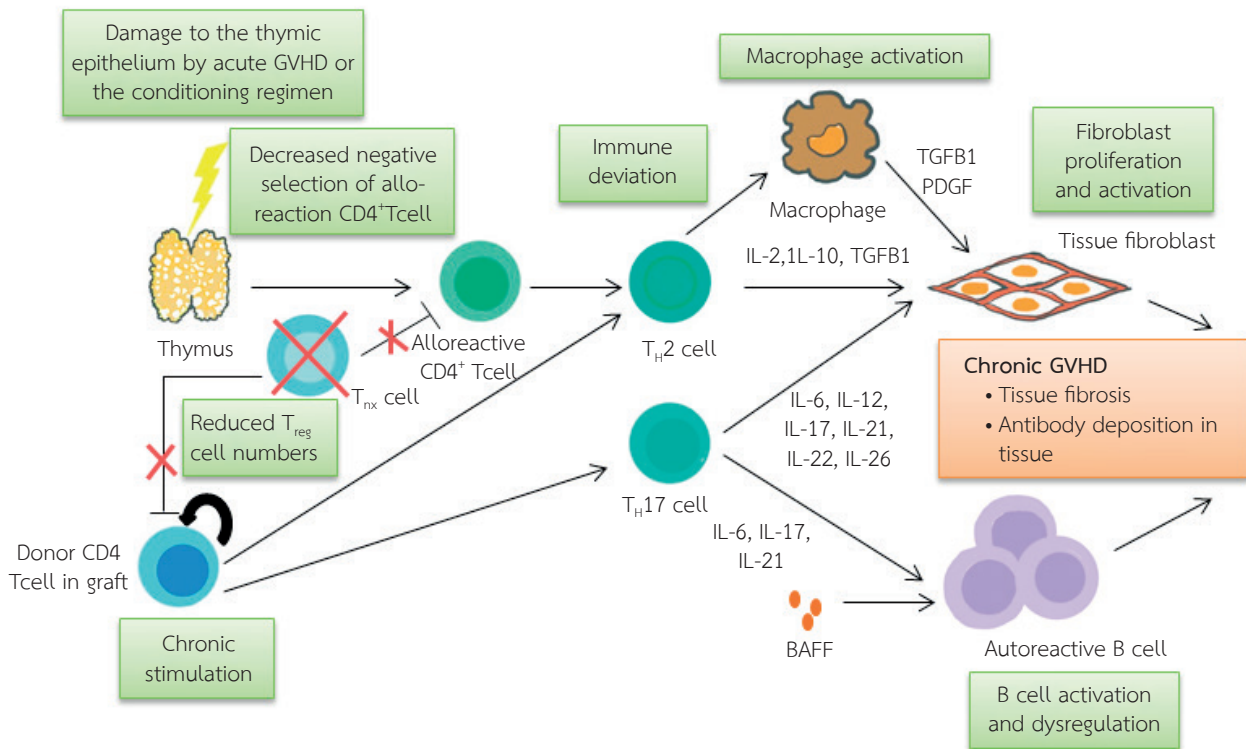


รูปที่ 2 การเกิด Acute graft versus host disease (aGVHD)⁷

APC, antigen presenting cell; LPS, lipopolysaccharide; TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; T reg, regulatory T cell; CTL, cytotoxic T lymphocyte; Th1, T helper 1 cell

การเกิด cGVHD เป็นผลสืบเนื่องมาจากการบาดเจ็บของต่อมไทมัสจากผลของภาวะ aGVHD หรือระหว่างที่ได้รับการปรับสภาพไขกระดูก (conditioning regimen) ทำให้กระบวนการ negative selection ของ alloreactive CD4⁺ T cell ของผู้ป่วยทำงานได้ไม่ดี ทำให้เกิด immune deviation ของ Th2 cytokine response ที่จะสามารถหลั่ง IL-2, IL-10, transforming growth factor beta1 (TGF-β1) และสามารถกระตุ้น macrophage เพื่อหลั่ง TGF-β1 และ platelet derived growth factor (PDGF) ซึ่งจะมีผลต่อ tissue fibroblast นอกจากนั้นการบาดเจ็บต่อม

ไทมัสยังมีส่วนต่อการลดลงของ regulatory T cell ทำให้มีตัวยับยั้งการทำงานของ alloreactive CD4⁺ T cell, donor CD4⁺ T cell ลดลง ส่งผลให้ Th2 cell และ Th17 cell ถูกกระตุ้นและเพิ่มจำนวน หลั่ง cytokine ออกมาเพื่อกระตุ้น tissue fibroblast หรือกระตุ้น autoreactive B cell สร้าง autoreactive antibodies เกิดลักษณะที่คล้าย autoimmune เกิดการสะสม collagen ตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตา ผิวหนัง ปอด ตับ และไต เป็นต้น ซึ่งก่อให้เกิด cGVHD (รูปที่3)⁸



รูปที่ 3 การเกิด chronic graft versus host disease (cGVHD)⁸

BAFF, B cell activating factor; T reg, regulatory T cell; Th cell, T helper cell; IL, interleukin; PDGF, platelet derived growth factor; TGFβ1, transforming growth factor beta¹

อาการนอกไตของภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ ต่อต้านร่างกาย

ลักษณะทางคลินิกของ aGVHD มักพบได้ใน 3 ระบบ คือ

1. ผิวหนัง จะพบผื่นลักษณะเป็น maculopapular rash ที่ฝ่ามือ ฝ่าเท้า ไหล่ คอ หลัง และบางครั้งมีอาการคันร่วมด้วย
2. ตับและทางเดินน้ำดี ผู้ป่วยมักจะมีอาการดีซ่าน และผลการทำงานของตับ จะพบลักษณะ cholestasis และ hepatocellular injury pattern โดยส่วนใหญ่จะพบลักษณะ cholestasis
3. ระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยมักจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน รับประทานอาหารได้น้อย ปวดท้อง และ ถ่ายอุจจาระเหลว โดยมักจะเป็นแบบ watery diarrhea

เนื่องจากอาการและการแสดงของภาวะ aGVHD มีความไม่จำเพาะเจาะจง ดังนั้นเมื่อสงสัยภาวะ aGVHD จึงควรทำการสืบค้นเพื่อคัดกรองสาเหตุอื่นที่มีความเป็นไปได้ก่อน แล้วพิจารณาตรวจชิ้นเนื้อในตำแหน่งรอยโรคหากยังสงสัยภาวะ aGVHD เพื่อยืนยันการวินิจฉัย

สำหรับภาวะ cGVHD พบอาการได้ในหลายระบบ ซึ่งอาการที่พบบ่อย ได้แก่ ผื่นลักษณะ sclerotic features หรือ lichen planus-like features อาการในช่องปากที่มีลักษณะ lichen-type

features และ sclerotic mouth ตาแห้ง การทำงานของตับผิดปกติ ภาวะหลอดอาหารตีบ ข้อติด และ bronchiolitis obliterans⁹

อาการทางไต และพยาธิสรีรวิทยาของโรค

ความผิดปกติของไตที่พบได้มากที่สุดภายหลังการเกิด GVHD คือ กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) ขณะที่ภาวะไตอักเสบ (nephritic syndrome) และไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) พบได้น้อย กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะมักเกิดขึ้นภายใน 5 เดือนตามหลัง cGVHD¹⁰ ซึ่งสัมพันธ์กับการลดหรือหยุดยาคุมกำเนิด โดยพบว่า ร้อยละ 63 ของผู้ป่วยที่ทำ HSCT เกิดความผิดปกติที่เข้าได้กับกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะภายใน 9 เดือนหลังลดหรือหยุดยาคุมกำเนิด 11 สำหรับสัดส่วนของโรคในกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะพบว่าเกิดจาก membranous nephropathy (MN) มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 66 รองลงมาเป็น minimal change disease (MCD) คิดเป็นร้อยละ 19 และโรคอื่นที่อาจพบได้ คือ focal segmental glomerulosclerosis, IgA nephropathy และ mesangial proliferative disease⁶ โดยความแตกต่างของ MN และ MCD ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตารางเปรียบเทียบระหว่าง MN และ MCD ภายหลังการเกิด GVHD¹⁰

	MN	MCD
ปริมาณเฉลี่ยของโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ	< 7.6 กรัม/วัน	13 กรัม/วัน
ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดโรคหลังการทำ HSCT	14 เดือน	8 เดือน
ระยะเวลาเฉลี่ยหลังลดหรือหยุดยากดภูมิคุ้มกัน	5 เดือน	1 เดือน

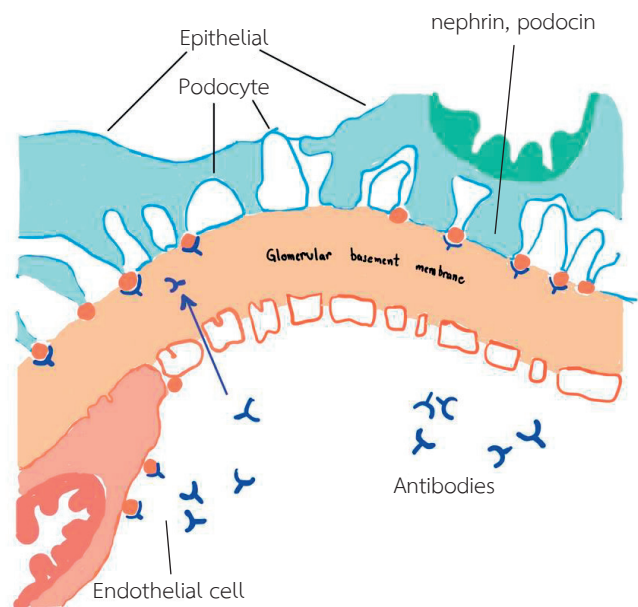
MN, membranous nephropathy; MCD, minimal change disease; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation

Membranous nephropathy ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

Membranous nephropathy พบได้ภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดตั้งแต่ 3 เดือนถึง 134 เดือน (เฉลี่ย 17 เดือน) พบได้ตั้งแต่อายุ 5 - 68 ปี (เฉลี่ย 43 ปี) ผู้ป่วยร้อยละ 70 มักมีประวัติของ aGVHD นำมาก่อน และร้อยละ 84 - 93 มีประวัติ cGVHD นำมาก่อน และมักตรวจไม่พบ anti-phospholipase A2 receptor (anti PLA2R) antibody ในเลือด¹² การเกิด MN ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด มีปัจจัยเสี่ยงเช่นเดียวกันกับการเกิด GVHD¹¹ ได้แก่ มีประวัติ หรืออยู่ในภาวะ cGVHD มีการลดหรือหยุดยากดภูมิคุ้มกัน ได้รับการปรับสภาพไขกระดูก (conditioning regimen) ความรุนแรงของ mixed hematopoietic chimerism

พยาธิสรีรวิทยาของโรค membranous nephropathy ภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรค MN ที่พบหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่แน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าเกิดจากกลไกของ cGVHD ทำให้การควบคุมของระบบภูมิคุ้มกันมีความผิดปกติ และส่งผลต่อทั้งเม็ดเลือดขาวชนิด B-cell และ T-cell โดยที่ autoreactive B-cell จะสร้าง autoantibodies ไปจับกับแอนติเจนเป้าหมาย เช่น neutral endopeptidase ที่เป็นแอนติเจนเป้าหมายใน human antenatal membranous nephropathy, nephrin และ podocin ที่เป็นโปรตีนของ slit diaphragm ก่อให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ⁴ ส่วน Th cell ที่เกิดจากการกระตุ้นของ alloreactive CD4⁺ T-cell และ donor CD4⁺ T-cell สามารถกระตุ้น effector cell หรือ Th cell ให้หลั่ง cytokine หลายชนิดออกมา เช่น IL-2, IL-6, IL-12, IL-21, และ TGF- β 1 ร่วมกับการสร้าง autoantibodies ทำให้เนื้อเยื่อทั้ง endothelial cell, mesangial matrix, tubular basement membrane เกิดการบาดเจ็บ และก่อให้เกิดโรคตามมา¹² (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 พยาธิสรีรวิทยาของโรค membranous nephropathy HSCT จากรูปแสดง autoantibodies ที่สร้างมาจาก autoreactive B-cell ไปจับกับแอนติเจนเป้าหมายได้แก่ nephrin และ podocin ที่เป็นโปรตีนของ slit diaphragm และ endothelial cell เกิดการบาดเจ็บ และก่อให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

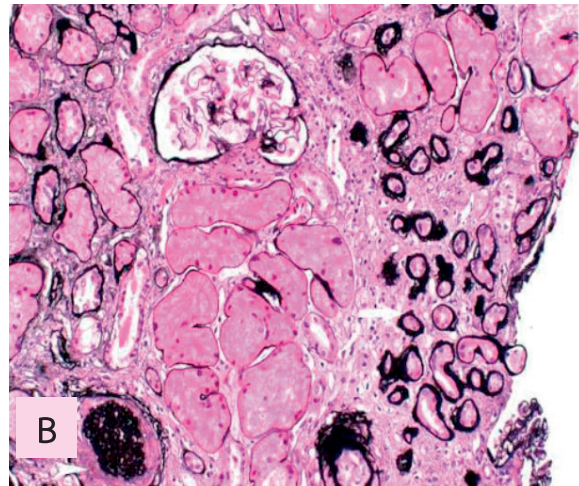
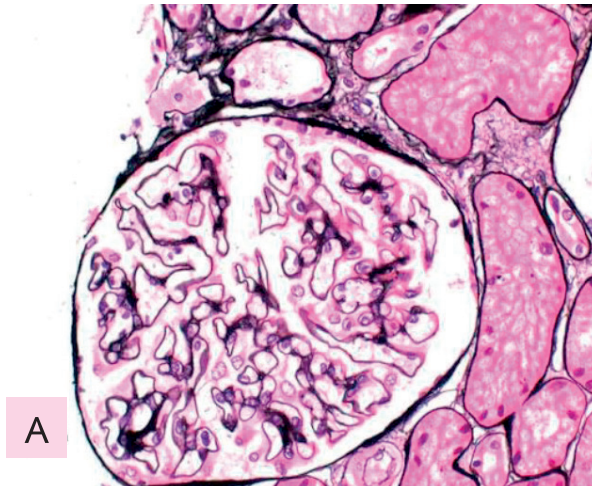
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจปัสสาวะ (urinalysis) พบ urine sediment ที่พบได้ในกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ได้แก่ oval fat bodies, lipid droplets และ fatty casts รวมทั้งอาจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (microscopic hematuria) ได้ สำหรับปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) สามารถพบได้ตั้งแต่ subnephrotic range ถึง nephrotic range¹² การตรวจเลือด พบระดับแอลบูมินในเลือดต่ำ ร่วมกับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง โดยมีรายงานพบว่าระดับแอลบูมินในเลือดที่น้อยกว่า 2.8 กรัมต่อดล. จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) นอกจากนี้การตรวจทาง serology อาจพบ antinuclear antibody

ในเลือดได้ เนื่องจากกลไกการเกิดโรคเป็น autoimmunity แต่ไม่พบ anti-PLA2R antibody ในเลือด

พยาธิสภาพของไต

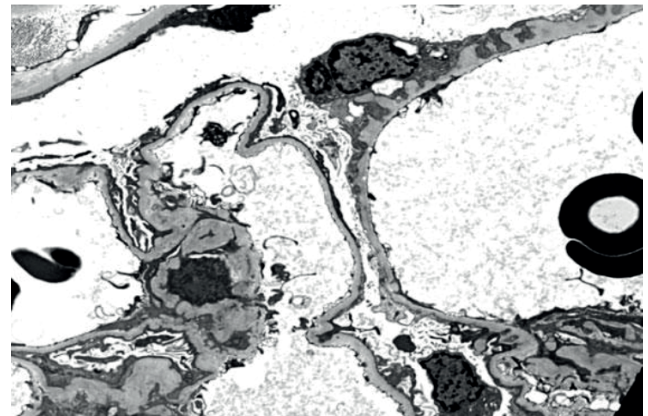
ในระยะแรกของโรคอาจไม่พบความผิดปกติทางพยาธิสภาพของไต จากการตรวจด้วย light microscopy (LM) และ immunofluorescence (IF) เมื่อมีการดำเนินโรคจะพบลักษณะทางพยาธิวิทยา^{11,12,13,18} ดังนี้



รูปที่ 5 ลักษณะทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตใน Jones methenamine silver stain พบการหนาตัวของผนังหลอดเลือดไตฝอย จาก PAS ยังไม่พบ holes และ spikes (รูป 5A) และพบ tubular atrophy, interstitial fibrosis, และ global sclerosis ในบางส่วนของโกลเมอรูลัส (รูป 5B)

Immunofluorescence (IF) พบการติดสีของ polyclonal IgG (IgG1 และ IgG4)⁴ และ C3 รูปแบบ fine granular ที่ตำแหน่ง capillary loop, mesangium, subepithelium, subendothelium และ tubular basement membrane

Electron microscopy (EM) พบ electron dense deposit บริเวณ subepithelium และบริเวณ intramembranous เป็นหลัก แต่อาจพบบริเวณ mesangium และ subendothelium ร่วมด้วยได้ (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 ลักษณะทาง Electron microscope (EM) พบ electron dense deposits บริเวณ subendothelium และ mesangium

ความแตกต่างของพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตระหว่าง membranous nephropathy ชนิดปฐมภูมิ (primary MN) และชนิดทุติยภูมิ (secondary MN) ที่เกิดขึ้นหลังการทำ HSCT ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ความแตกต่างของลักษณะพยาธิสภาพในไตระหว่าง primary MN และ secondary MN ที่เกิดขึ้นภายหลัง HSCT

	Primary MN	Secondary MN after HSCT
Light Microscopy	GBM thickening (H&E/PAS) Holes and spikes (Silver stain)	Proliferative features in mesangial and / or endocapillary area
Immunofluorescence staining	Subepithelial area	Subepithelial, mesangial, subendothelial, and extraglomerular area
Subclass of immunoglobulins	Mostly IgG4, variable amounts of IgG1	IgG1, IgG4
Complement	C3, C4, and rarely C1q	C3, C4, and C1q
Electron microscopy: Location of electron dense deposits	Subepithelial and intramembranous area	Subepithelial, Intramembranous, mesangial and subendothelial area

HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IC, immune complex; Ig, immunoglobulin

การรักษา membranous nephropathy ที่พบหลังการทำ HSCT

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจนสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่มีคำแนะนำว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย MN จากการตรวจชิ้นเนื้อไตและตรวจพบ anti-PLA2R antibody ควรให้การรักษาแบบ primary MN ขณะที่ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ anti-PLA2R antibody แนะนำให้พิจารณาการรักษาตามความรุนแรงของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ ผู้ป่วยที่มี sub-nephrotic ranged proteinuria พิจารณาให้การรักษาประคับประคองตามอาการ (supportive treatment) ของโรคไตไกลเมอรูลัส¹² ได้แก่ จำกัดเกลือโซเดียม น้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน เพื่อลดอาการบวม และเพื่อควบคุมความดันโลหิต ควบคุมความดันโลหิตโดยมีเป้าหมาย คือน้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท ให้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB ร่วมกับ จำกัดโปรตีน 0.6 - 0.8 กรัม/กก./วัน เพื่อลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ควรได้รับแคลอรี 30 - 35 กิโลแคลอรี/กก./วัน จำกัดอาหารที่มีไขมันสูงในผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดสูง ให้ยาขับปัสสาวะหากมีอาการบวม และน้ำเกิน

ผู้ป่วยที่มี nephrotic ranged proteinuria พิจารณาให้การรักษาจำเพาะด้วยการให้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agent) ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองตามอาการ ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ rituximab ซึ่งเป็น anti-CD20 เป็นยาตัวแรก (first line drug) ในการรักษาผู้ป่วย MN ที่พบภายหลังการทำ HSCT หรือมีภาวะ cGVHD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น (refractory cGVHD) สำหรับขนาดของยา rituximab ที่ใช้ คือ 375 มก./ตร.ม. ทุก 1 สัปดาห์เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ สามารถให้ต่อเนื่อง 6 - 12 เดือน หลังจากนั้นให้ติดตามระดับครีเอตินิน

และระดับแอลบูมินในเลือด รวมถึงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงทุกเดือน พบว่าผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้นภายใน 2 - 3 เดือนหลังการรักษา หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายหลังให้ยารานาน 6 เดือนสามารถให้ยา rituximab ได้อีกเป็นครั้งที่ 2 ในกรณีที่ไม่สามารถเข้าถึงยา rituximab หรือผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาให้พิจารณาเปลี่ยนยาเป็นกลุ่ม calcineurin inhibitors เช่น cyclosporine ขนาด 3.5 - 5 มก./กก./วัน หรือ tacrolimus ขนาด 0.05 - 0.075 มก./กก./วัน นาน 6 เดือน^{14,15,16,17}

สรุป

ความผิดปกติของไตที่พบได้มากที่สุดภายหลังการเกิด GVHD คือ กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่เกิดจากโรค membranous nephropathy ภาวะดังกล่าวมักสัมพันธ์กับการลดหรือหยุดยากดภูมิคุ้มกัน หรือได้รับสูตรปรับสภาพไขกระดูก พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าเกิดจากกลไกของ cGVHD ทำให้การควบคุมของระบบภูมิคุ้มกันมีความผิดปกติ และส่งผลต่อทั้ง B-cell และ T-cell ก่อให้เกิดการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อเป้าหมายในไต ไกลเมอรูลัส ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจน โดยการศึกษาที่ผ่านมาแนะนำให้รักษาตามความรุนแรงของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ หากมีความรุนแรงของโรคมากแนะนำให้ rituximab เป็นยาตัวแรก และให้ติดตามระดับครีเอตินินและระดับแอลบูมินในเลือด รวมถึงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะหลังการรักษา กรณีที่ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถเข้าถึงยา rituximab อาจพิจารณาใช้กลุ่ม calcineurin inhibitors ในลำดับถัดไป

เอกสารอ้างอิง

- Jagasia M, Arora M, Flower ME, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119(1):296-307.
- Lee SE, Cho BS, Kim JH, Yoon JH, Shin SH, Yahng SA, et al. Risk and prognosis factors for acute GVHD base on NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(4):587-92.
- Styczynski J, Tridello G, Kosler L, Iacobelli S, von Biezen A, von der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:126-36.
- Terrier B, Delmas Y, Hummel A, Presne C, Glowacki F, Knebelmann B, et al. Post-allogeneic haematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy: clinical presentation, outcome and pathogenic aspects. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1369-76.
- Srinivasan R, Balow JE, Sabnis S, Lundquist A, Igarashi T, Takahashi Y, et al. Nephrotic syndrome: an under-recognised immune-mediated complication of non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2005;131(1):74-9.
- Beyar-Katz O, Davila EK, Zuckerman T, Fineman R, Haddad N, Okasha D, et al. Adult nephrotic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: renal pathology is the best predictor of response to therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(6):975-81.
- Ferrara JLM, Levine JE. A new approach to therapy for acute GVHD. *Cell Ther Transplant* 2008;1:25-27.
- Blazer BR, Murphy W, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 2012;12(6):443-58.
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowan EW, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft versus host disease: the 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389-401.
- Bruckamp K, Doyle AM, Bloom RD, Bunin N, Tomaszewski JE, Cizman B, et al. Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(4):685-94.
- Abudayyeh A, Truong LD, Beck LH, Weber DM, Rezvani K, Abdelrahim M, et al. Membranous nephropathy in autologous hematopoietic stem cell transplant: autologous graft-versus-host disease or autoimmunity induction. *Clin Kidney J* 2015;8(4):440-4.
- Nicola P, Tendas A, Luo X, Catalans G, Scaramucci L, Cupelli L, et al. The management of membranous glomerulopathy in allogeneic stem cells transplantation: updated literature. *Cardiovas Hematol Agents Med Chem* 2013;11(1):67-76.
- Nasr SH, Leung N, Said SM, Alkhateeb H, Madden BJ, Charlesworth MC, et al. Membranous nephropathy with extensive tubular basement membrane deposits following allogeneic hematopoietic cell transplant: a report of 5 cases. *Am J Kidney Dis* 2021 Sep 8;S0272-6386(21):840-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.07.021.
- Wong E, Lasica M, He SZ, Bajel A, Robert AW, Mason KD, et al. Nephrotic syndrome as a complication of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Intern Med J* 2016;46(6):737-41.
- Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C, Silver S, Reddy P, Becker M, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(8):505-11.
- Vischini G, Cudillo L, Ferrannini M, Daniele ND, Cerretti R, Becker M, et al. Rituximab in post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy: a case report. *J Nephrol* 2009;22(1):160-3.
- Mattei D, Sorasio R, Guarnieri A, Marazzi F, Formica M, Fortunato M, et al. Long-term results of rituximab treatment for membranous nephropathy after allogeneic hematopoietic SCT: a case report. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(6):1111-2.
- Stylianou K, Stratakis S, Mavroei V, Petrakis I, Xydakis D, Vardaki E, et al. Membranous nephropathy and lupus-like syndrome after hematopoietic cell transplantation: a case report. *J Med Care Rep* 2010;4:303. doi: 10.1186/1752-1947-4-303.