
Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis

Tanin Apiyangkool, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of medicine, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) has become increasingly prevalent in the recent years, and it is one of the important causes of chronic kidney disease. The presentation may range from asymptomatic proteinuria to full-blown nephrotic syndrome. To make a correct diagnosis, kidney biopsy is mandatory. An autoimmune process is believed to be involved in the pathogenesis of primary FSGS, but the mechanisms remain poorly understood. The treatment includes symptomatic management to reduce proteinuria and blood pressure and immunosuppressive therapy. Glucocorticoid is the first line treatment with calcineurin inhibitor as an alternative therapy. The goal is to reduce proteinuria, lower blood pressure and preserve kidney function.

Keywords: kidney failure; glomerular disease; immune complex; CKD; renal failure; glomerulonephritis

Corresponding author: Tanin Apiyangkool

Email: benz.docmed@gmail.com



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

โรค Focal segmental glomerulosclerosis ชนิดปฐมภูมิ

ธนิษฐ์ อภิยางกุล, บัณฑิตา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) ชนิดปฐมภูมิ เป็นภาวะที่พบได้บ่อยขึ้นในปัจจุบัน และเป็นสาเหตุที่สำคัญสาเหตุหนึ่งของโรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะเพียงเล็กน้อย ไปจนถึงมีอาการของกลุ่มโรคเนฟโรติก การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องจำเป็นต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา สาเหตุของโรคเชื่อว่าเกิดจากการที่ร่างกายมีภาวะภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตนเอง แต่ข้อมูลเท่าที่มีในปัจจุบันยังไม่สามารถระบุกลไกการเกิดโรคได้อย่างแน่ชัด การรักษาประกอบด้วยการรักษาตามอาการ และการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งยากดภูมิคุ้มกันที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวแรก คือ ยาสเตียรอยด์ ส่วนยาในกลุ่ม calcineurin inhibitors สามารถใช้เป็นยาทางเลือกได้ โดยการรักษานี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ลดความดันโลหิต และ รักษาระดับการทำงานของไตไว้ให้นานที่สุด

คำสำคัญ: ปัสสาวะเป็นฟอง; บวม; ไตวาย; ไตเสื่อม; ไตอักเสบ

บทนำ

ข้อมูลทางระบาดวิทยาของโรคทางไกลเมอรูลัสที่พบในประเทศไทย พบว่ามีอัตราการพบ focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) เพิ่มขึ้น โดยพบเป็นอันดับที่ 3 ของโรคทางไกลเมอรูลัสทั้งหมด¹ จากการรวบรวมข้อมูลในปี พ.ศ.2546 พบความชุกของ FSGS ในอัตราส่วน 7 รายต่อประชากรหนึ่งล้านคน^{2,3} โดยพบว่า FSGS เป็นสาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการเนฟโรติกในผู้ใหญ่ประมาณร้อยละ 40 และเป็นสาเหตุในเด็กประมาณร้อยละ 20 นอกจากนี้ข้อมูลจากหลายการศึกษาายังแสดงให้เห็นว่าโรค FSGS เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการเข้ารับการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไต “focal segmental glomerulosclerosis” เป็นคำอธิบายลักษณะที่ตรวจพบทางพยาธิวิทยาของการเกิดพังผืดในไกลเมอรูลัส โดยอาจพบเพียงบางส่วนในระยะแรก (focal glomerulosclerosis) จนกระทั่งกลายเป็นพังผืดทั่วไกลเมอรูลัส (global glomerulosclerosis) ในระยะหลัง ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรค FSGS ชนิดปฐมภูมียังมีไม่มากนัก ดังนั้นการทำความเข้าใจกลไกการเกิดโรค ลักษณะพยาธิสภาพและพยาธิวิทยา รวมไปถึงข้อมูลของการรักษาเท่าที่มีอยู่ในปัจจุบัน

จะช่วยให้สามารถทำการวินิจฉัยโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิได้อย่างถูกต้อง และสามารถให้การดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม ทั้งนี้เพื่อลดโอกาสการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายของผู้ป่วย

โครงสร้างของไกลเมอรูลัส

โครงสร้างของไกลเมอรูลัสประกอบด้วยโครงสร้างที่สำคัญ 3 ชนิด^{2,3,4} คือ ผนังหลอดเลือดฝอย glomerular basement membrane (GBM) และเซลล์ podocyte โดยลักษณะของเซลล์ podocyte มีลักษณะยื่นออกมาเป็นลักษณะคล้ายนิ้ว เรียกว่า foot process และ foot process จะมีการยึดเกาะกับผนังของ GBM และมีการเกาะกันระหว่าง foot process ด้วยกันเอง ดังแสดงในรูปที่ 1 จะเห็นว่า Nephrin, Podocin และ Nephrin-like protein type 1 (NEPH1) จะเรียงตัวเป็นโครงสร้างที่สำคัญตรงช่องว่างระหว่างเซลล์ ทำให้เกิดการเลือกกรองผ่านของสารส่วนตำแหน่ง GBM จะถูกยึดติดกับ podocyte ด้วยโปรตีน Integrin และ Dystroglycan กับ Laminin ซึ่งเป็นส่วนประกอบใน GBM ความสำคัญของโครงสร้างทั้งหมด คือ เมื่อเซลล์ของ podocyte มีการเคลื่อนไหว จะทำให้มีการกระตุ้นการสร้าง

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ธนิษฐ์ อภิยางกุล

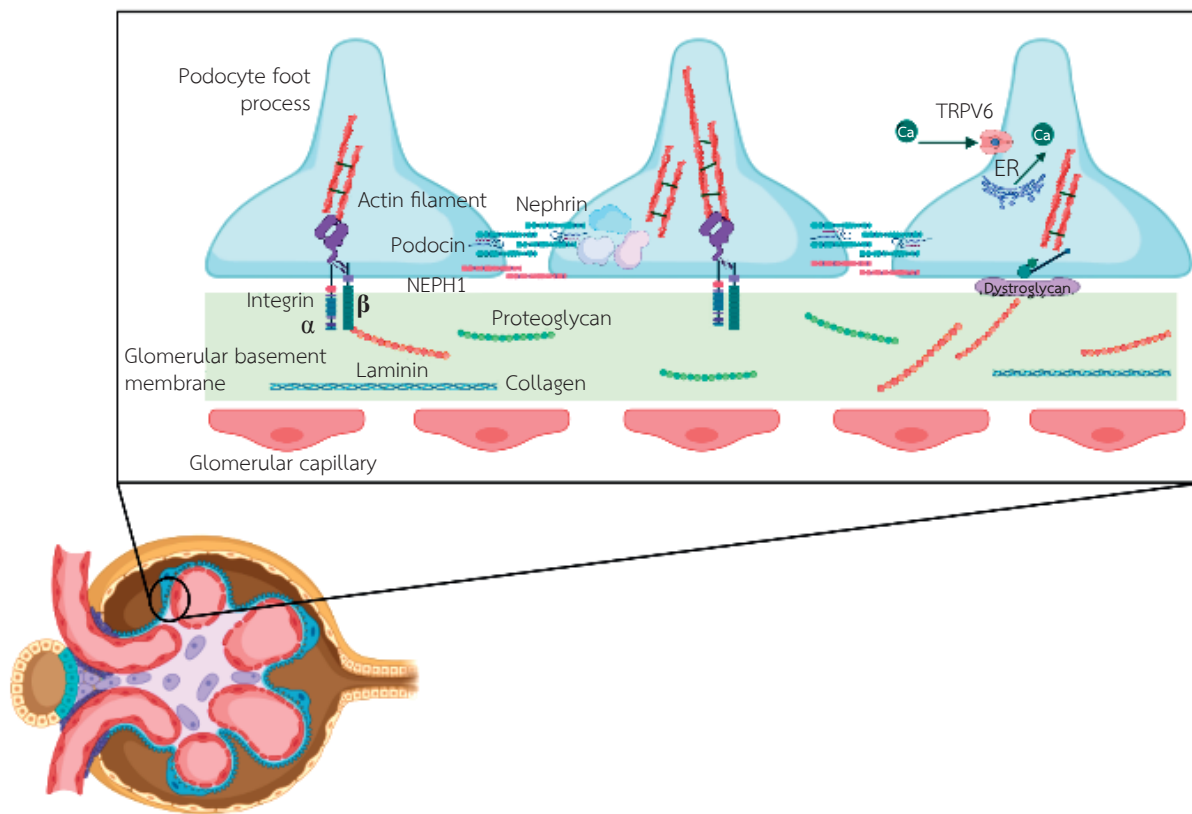
อีเมล: benz.docmed@gmail.com



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

หรือ สลายสายแอกติน (actin filament) ซึ่งเป็นองค์ประกอบของโครงสร้างเซลล์ ทำให้เซลล์ของ podocyte และ GBM เคลื่อนที่ได้อย่างสัมพันธ์กัน และถ้าหากมีโครงสร้างใดก็ตามเกิดความผิดปกติ จะส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ podocyte

ทำให้ลักษณะโครงสร้างเซลล์ผิดปกติ หรือที่เรียกว่าเกิด foot process effacement ส่งผลให้การกรองสารผ่านของไตผิดปกติ และเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ



รูปที่ 1 โครงสร้างความสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ podocyte กับ glomerular basement membrane

ดัดแปลงมาจาก Vivette D, D'Agati, et al.³ และ Luca Perico, Sara Conti, et al.⁴

NEPH1: Nephlin-like protein type 1; TRPV6: Transient receptor potential vanilloid subfamily member 6

กลไกการเกิดโรค

ในปัจจุบันเชื่อว่ามีกลไกที่สำคัญต่อการเกิดโรคทั้งหมด 3 กลไก^{2,3} คือ (1) การสูญเสียผนังการกรองเกิดจากการที่มีการบาดเจ็บของเซลล์ podocyte การทำงานของโครงสร้างผิวเซลล์กับโครงสร้างภายในเซลล์ไม่สัมพันธ์กัน จึงทำให้เกิด foot process effacement; (2) การลดลงของ podocyte เนื่องจากเป็นเซลล์ที่ไม่มีการสร้างทดแทน ในกรณีที่มีการบาดเจ็บรุนแรงจนทำให้เซลล์ตายจะทำให้ปริมาณของเซลล์ลดลง และ (3) การเปลี่ยนแปลงของยีนส์ เนื่องจากการทำงานของโครงสร้างในตำแหน่ง foot process ต้องอาศัยการทำงานของโปรตีนหลายชนิด ดังนั้นหากมีความผิดปกติของยีนส์ที่ควบคุมการสร้างโปรตีนก็จะทำให้โครงสร้างของ podocyte กับ GBM ผิดปกติ และเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของ FSGS มีได้หลากหลาย ตั้งแต่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ โดยไม่แสดงอาการผิดปกติ โดยสามารถพบโปรตีนรั่วได้ตั้งแต่ 1-30 กรัมต่อวัน กลุ่มอาการเนฟโรติกซึ่งพบได้ร้อยละ 50-70 ความดันโลหิตสูงร้อยละ 30-65 เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะร้อยละ 30-75 และอัตราการกรองของไตลดลงร้อยละ 20-50 มีอาการแสดงของการทำงานท่อไตที่ผิดปกติ เช่น มีน้ำตาลรั่วออกมาในปัสสาวะ ความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นของไตผิดปกติ เป็นต้น⁵

การจำแนกชนิดของ Focal Segmental Glomerulosclerosis

การจำแนก FSGS ตามสาเหตุของการเกิดโรคสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ FSGS ชนิดปฐมภูมิ (primary FSGS) และ

โรค FSGS ชนิดทุติยภูมิ (secondary FSGS) หรือจำแนกตามลักษณะที่ตรวจพบทางพยาธิวิทยาโดยอาศัย Columbia classification แต่อย่างไรก็ตาม The kidney disease: improving global outcome (KDIGO) 2021 clinical practice guideline

for the management of glomerular disease ได้แนะนำให้อาศัยลักษณะอาการทางคลินิก ความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตทางกล้องจุลทรรศน์ และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนเพื่อแบ่งโรคออกเป็น 4 กลุ่ม⁶ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

ปฐมภูมิ (Primary)	พันธุกรรม (Genetic)	ทุติยภูมิ (Secondary)	ไม่ทราบสาเหตุ (NOS)
มีอาการของ กลุ่มโรคเนฟโรติก EM: diffuse foot process effacement	มีประวัติครอบครัว มีอาการเข้าได้กับ sporadic FSGS	มีประวัติติดเชื้อไวรัส มีประวัติได้รับยา เป็นการปรับตัวของ โกลเมอรูลัสจาก ความดันภายในที่เพิ่มขึ้น	อาการไม่เข้ากับกลุ่มโรค เนฟโรติก EM: segmental foot process effacement ไม่พบสาเหตุของ FSGS แบบทุติยภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงการจัดกลุ่มโรค Focal Segmental Glomerulosclerosis ตาม KDIGO 2021

ดัดแปลงจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

NOS: not otherwise specified; EM, electron microscopy; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis

FSGS ชนิดปฐมภูมิ

เป็นกลุ่มโรคที่สาเหตุของการเกิดพยาธิสภาพอยู่ที่ตำแหน่งของเซลล์ podocyte การวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้จะต้องประกอบด้วยอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับกลุ่มอาการเนฟโรติก และการตรวจชิ้นเนื้อไตโดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบลักษณะของ diffuse foot process effacement โดยโรคในกลุ่มนี้สมัยก่อนเรียกว่า idiopathic FSGS เนื่องจากไม่ทราบสาเหตุและกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด แต่จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันทำให้มีแนวคิดว่าการเกิดโรคในกลุ่มนี้น่าจะเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันที่ทำงานผิดปกติ โดยหลักฐานสนับสนุนแนวคิดนี้มาจากหลายการศึกษา เช่น การศึกษาในทารกแรกคลอดที่มีมารดาเป็น FSGS หลังจากคลอดพบว่าทารกจะมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะชั่วคราว และภาวะดังกล่าวสามารถหายไปเองหลังจากระยะเวลาผ่านไป ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการเกิดภาวะนี้อาจเกิดจากการมีสารบางอย่างจากมารดาที่สามารถผ่านรกมายังทารกได้ โดยที่ทารกเองไม่สามารถสร้างสารชนิดนั้นได้ ทำให้เมื่อเวลาผ่านไปอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะดีขึ้น⁷ หรืออีกกรณีศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังจาก FSGS เมื่อมาทำการปลูกถ่ายไตพบว่ามีการกลับมาเป็นซ้ำของโรค FSGS ได้อย่างรวดเร็ว แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี circulating antibody ต่อเซลล์ podocyte ซึ่งเมื่อได้รับการปลูกถ่ายไตจึงเกิดอาการและอาการแสดงของ FSGS ขึ้นกับไตที่ได้รับการปลูกถ่าย นอกจากข้อมูลในเบื้องต้นแล้ว ยังมีการศึกษาแบบสังเกตการณ์หลายการศึกษาที่สนับสนุนทฤษฎีดังกล่าว⁷ เช่น FSGS มีอาการ

ดีขึ้นหลังจากให้การรักษาโดยใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ไม่ว่าจะเป็นยาในกลุ่มสเตียรอยด์ หรือ cyclophosphamide นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าอาการของผู้ป่วย FSGS ดีขึ้นเองหลังจากที่ผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อหัด ซึ่งในภาวะดังกล่าวจะมีการยับยั้งการทำงานของ T-lymphocyte จึงทำให้เกิดทฤษฎีว่า T-lymphocyte อาจมีบทบาทในการเกิดโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิ

ในปัจจุบันแนวคิดเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย หรือที่เรียกว่า autoimmunity มีการศึกษาทดลองหลายการศึกษา⁸ และมีการค้นพบว่าอาจเกิดจากการทำงานผิดปกติ ของ T-lymphocyte หรือ B-lymphocyte หรือการมีสารต่อต้านร่างกายบางชนิดในเลือดผู้ป่วย (circulating antibody) ดังแสดงในรูปที่ 2 ข้อมูลของ circulating antibody ในปัจจุบันยังไม่มีการสรุปที่ชัดเจนว่าสารชนิดใดมีความจำเพาะกับโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิ จึงขอสรุปเฉพาะสาเหตุที่อาจเกี่ยวข้องและมีข้อมูลการศึกษายืนยันดังนี้

Cardiotrophin-like cytokine factor-1 (CLCF1)

เป็นสารที่อยู่ในกลุ่มของ interleukin-6 โดยปกติจะตรวจพบได้ที่ตำแหน่งต่อมน้ำเหลือง ม้าม หรือเม็ดเลือดขาว จากข้อมูลการศึกษาพบว่าระดับของ CLCF-1 ในผู้ป่วยมีระดับสูงกว่าคนปกติถึง 100 เท่า และจากการศึกษาในหลอดทดลองยังพบว่า CLCF-1 มีผลเพิ่มการกรองผ่านของแอลบูมินในโกลเมอรูลัส และมีผลลดปริมาณของ Nephrin ในเซลล์ podocyte เพาะเลี้ยง⁸

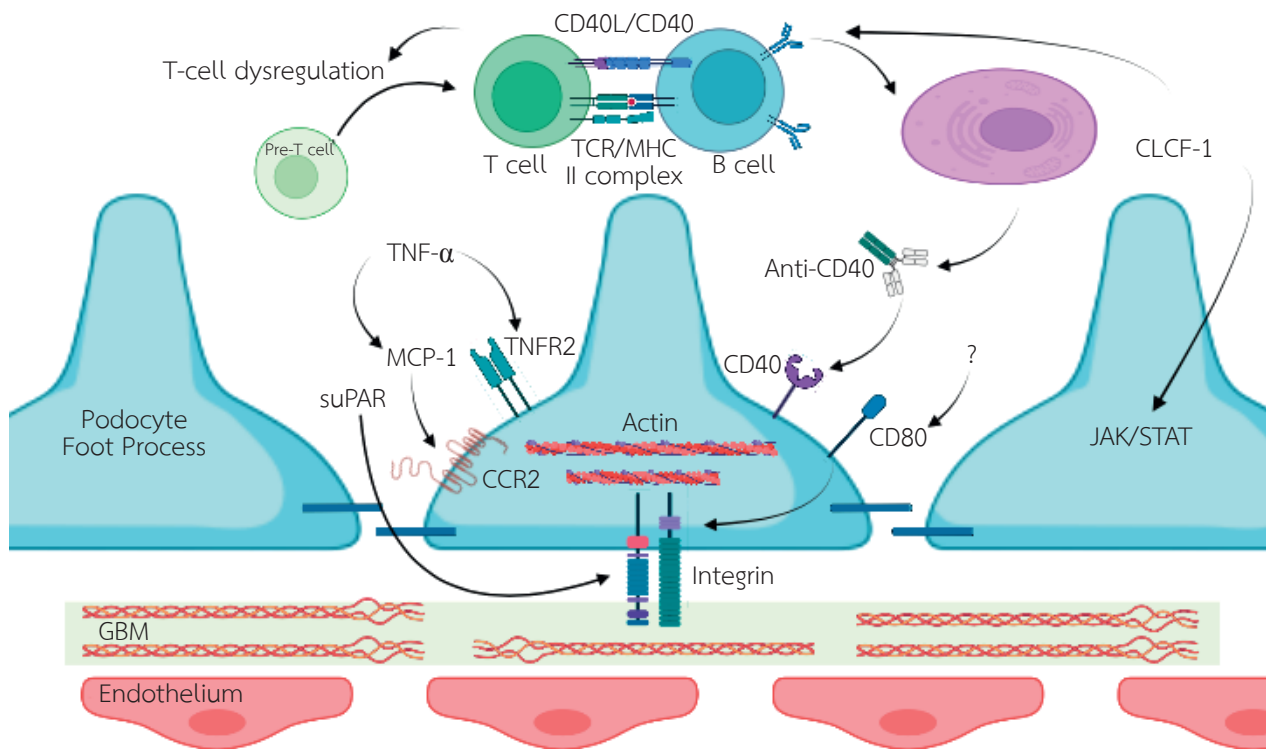
Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR)

เป็นโปรตีนที่ถูกตัดออกมาจาก urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) โดยจากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย FSGS มีระดับของ suPAR ในเลือดสูงกว่าคนปกติ และจากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า suPAR จะไปกระตุ้นผ่าน integrin ตรงตำแหน่งของ GBM ส่งผลให้มีการกระตุ้นและเกิดการเรียงตัวของสายแอกตินที่ผิดปกติ ซึ่งทำให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าระดับ suPAR ที่สูงขึ้นสามารถพบได้ในกลุ่มโรคเนฟโรติกอื่นๆ ด้วย จึงมีข้อสันนิษฐานว่า suPAR อาจไม่ได้เป็นสารที่จำเพาะเจาะจงกับโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิ แต่ก็ยังมีทฤษฎีเชื่อว่า suPAR อาจมีการถูกตัดโดยเอนไซม์บางชนิดทำให้กลายเป็นโปรตีนที่มีขนาดเล็กกว่า และอาจจำเพาะกับโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิ⁹

Anti-CD40

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบมี CD40 อยู่บนผิวเซลล์ของ podocyte ในผู้ป่วย FSGS ซึ่งโดยปกติจะไม่พบ CD40 ที่ผิวเซลล์ของ podocyte และยังพบว่า anti-CD40 ทำงานร่วมกับการกระตุ้นของ tumor necrosis factor (TNF)-alpha ส่งผลให้เกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะได้¹⁰

นอกจากข้อมูลที่ได้กล่าวในเบื้องต้นแล้วยังพบ circulating factors อื่นๆ อาทิเช่น angiopoietin related protein3 (ANGPTL3) และ apolipoprotein A-1b11 การศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเรื้อรังจาก FSGS และยังคงมีระดับ serum apolipoprotein A-1b สูง จะมีโอกาสเกิดการกลับมาเป็นโรค FSGS ซ้ำหลังจากปลูกถ่ายไตสูงกว่าผู้ที่ไม่มีระดับ apolipoprotein A-1b ต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 2 ทฤษฎีการเกิด autoimmunity ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการเกิด Focal Segmental Glomerulosclerosis ชนิดปฐมภูมิ ดัดแปลงมาจาก Manuel Alfredo Podesta, Claudio Ponticelli⁷

ASC: antibody-secreting cell; B: B cell; CCR2: C-C motif chemokine receptor type 2; CLCF-1: cardiotrophin-like cytokine factor-1; GBM: glomerular basement membrane; JAK/STAT: Janus kinases (JAK) and signal transducer and activator of transcription proteins (STAT) signaling pathway; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; Pre-T: T-cell precursor; suPAR: soluble urokinase plasminogen activator receptor; T: T cell; TNF: tumor necrosis factor; TNFR2: TNF receptor 2

FSGS จากความผิดปกติทางพันธุกรรม (Genetic FSGS)

จากโครงสร้างและความสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ podocyte และ GBM จะพบว่าโปรตีนหลายชนิดที่ทำงานร่วมกัน ถ้าหากมีความผิดปกติของยีนส์ที่ทำหน้าที่ในการสร้างโปรตีน จะส่งผลให้โครงสร้างและการทำงานของ podocyte ทำงานผิดปกติเกิด foot process effacement ได้⁴ Genetic FSGS พบว่าเกิดจากความผิดปกติของยีนส์ที่ควบคุมการสร้างโปรตีนที่ตำแหน่งของ slit diaphragm เช่น nephrin, podocin, TRPC6 หรือกลุ่มโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับสายแอกติน เช่น α -actinin-4, inverted formin-2, myosin1E ส่วนยีนส์อื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดได้แก่ APOL1 ซึ่งในปัจจุบันพบว่าสัมพันธ์กับการเกิดโรค FSGS ความดันโลหิตสูง และโรคไตเรื้อรัง

FSGS ชนิดทุติยภูมิ

เป็นกลุ่มโรคที่มีสาเหตุมาจากโรคในระบบอื่นๆ แล้วมีผลทำให้เกิด FSGS สาเหตุของ FSGS ชนิดทุติยภูมิ⁶ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

FSGS ที่ไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรค (Not otherwise classified)

เป็นกลุ่มโรคที่ไม่เข้ากับกลุ่มโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิ แต่ยังไม่สามารถหาสาเหตุการเกิดโรคได้ ปัจจุบันเชื่อว่าน่าจะเป็นโรคในกลุ่มโรค FSGS ชนิดทุติยภูมิ หรือ genetic FSGS แต่อาจต้องอาศัยการศึกษาที่มีมากกว่าในปัจจุบัน

ตารางที่ 1 สาเหตุของการเกิด focal segmental glomerulosclerosis ชนิดทุติยภูมิ

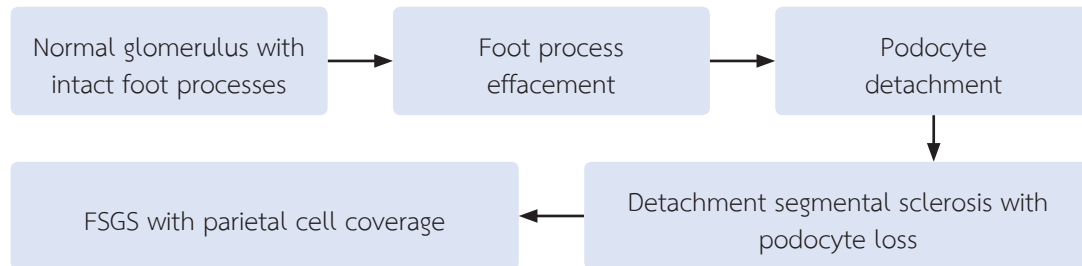
การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ podocyte จาก	
การติดเชื้อไวรัส	HIV CMV Parvovirus B19, EBV, HCV Hemophagocytic syndrome SARS-COV-2
ยา	Direct-acting antiviral therapy mTOR inhibitors, Calcineurin inhibitors Anthracyclines Heroin Lithium Interferon Anabolic steroids NSAIDs
การปรับตัวของโกลเมอรูลัสต่อความดันภายในที่เพิ่มขึ้นจาก	
จำนวนเนฟรอนลดลง	Reflux nephropathy Renal dysplasia Oligomeganephronia Sickle cell disease Age-related FSGS
จำนวนเนฟรอนเท่าเดิม	Obesity-related glomerulopathy Primary glomerular disease Systemic conditions, e.g., diabetes nephropathy, hypertensive nephrosclerosis

ดัดแปลงมาจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

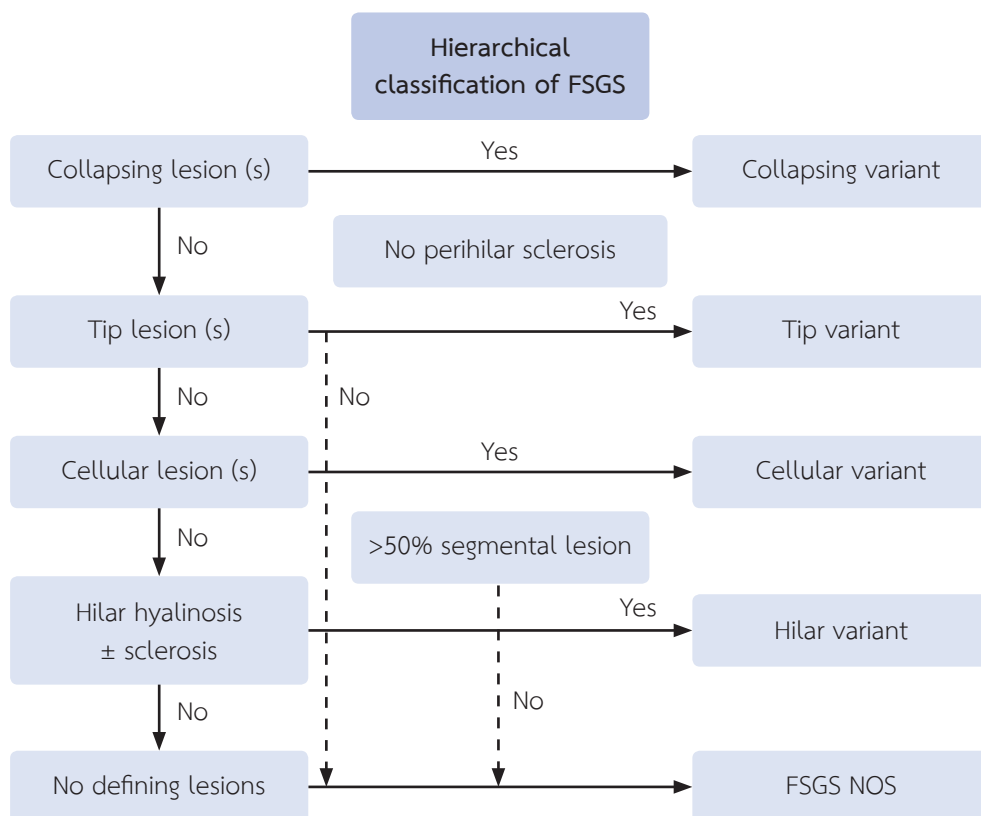
ปัจจุบันเชื่อว่ากลไกการเกิดโรคเริ่มต้นจากการมีการบาดเจ็บของเซลล์ podocyte จากนั้นเกิด foot process effacement และส่งผลให้เกิดการหลุดออกของเซลล์ podocyte จาก GBM ส่งผลให้เกิดการอักเสบตรงบริเวณดังกล่าว และเกิดลักษณะพังผืด

ที่เป็น segmental sclerosis ตามมาในภายหลัง^{2,3} ดังแสดงใน **แผนภูมิที่ 2** และปัจจุบันได้มีการจัดกลุ่มโรคโดยใช้ลักษณะทางพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อ โดยการจัดกลุ่มนี้มีประโยชน์ช่วยในการพยากรณ์โรคได้^{10,11} ซึ่งรายละเอียดการวินิจฉัยแสดงใน **แผนภูมิที่ 3** และ **ตารางที่ 2**



แผนภูมิที่ 2 พยาธิกำเนิดของ focal segmental glomerulosclerosis

ดัดแปลงมาจาก Vivette D, D'Agati, et al.³



แผนภูมิที่ 3 การแบ่งชนิดของ focal segmental sclerosis ตาม Columbia classification

ดัดแปลงมาจาก Man-Hoon Han, Yong-Jin Kim.¹²

FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; NOS, not otherwise specified

ตารางที่ 2 ชนิดและรายละเอียดของ Focal Segmental Glomerulosclerosis variant ตาม Columbia classification

Histologic subtype	ลักษณะทางพยาธิวิทยา	ภาวะที่เกี่ยวข้อง	อาการและอาการแสดง	โอกาสเกิด ESKD (%)
NOS	At least 1 glomerulus with segmental increase in matrix obliterating the capillary lumina There may be segmental glomerulus capillary wall collapse without overlying podocyte hyperplasia	พบได้ทั้งโรคในกลุ่ม primary และ secondary FSGS พบได้บ่อยที่สุด อาจเปลี่ยนแปลงมาจากชนิดอื่นๆ	กลุ่มโรคไตเนฟโรติก หรือ มีโปรตีนรั่วน้อยกว่าระดับเนฟโรติก	30-40
Perihilar	Perihilar hyalinosis with or without sclerosis >50% of glomeruli with segmental lesions must have perihilar sclerosis and/or hyalinosis	พบได้บ่อยในกลุ่มโรคที่เป็น adaptive FSGS	มักมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะน้อยกว่าระดับเนฟโรติก ระดับแอลบูมินในเลือดมักปกติ	30-50
Cellular	At least 1 glomerulus with segmental endocapillary hypercellularity occluding lumina, with or without foam cells and karyorrhexis	มักเป็นโรคในกลุ่ม primary FSGS แต่ก็สามารถพบได้ใน secondary FSGS เป็นชนิดที่พบน้อยที่สุด อาจเป็นรูปแบบแรก ก่อนเปลี่ยนไปเป็นชนิดอื่น	มักมีอาการเข้าได้กับกลุ่มโรคไตเนฟโรติก	30
Tip	At least 1 segmental lesion involving the tip domain Tubular pole must be identified in the defining lesion The lesion must have either an adhesion or confluence of podocytes with parietal or tubular cells at tubular lumen	มักพบใน primary FSGS	มักมีอาการเข้าได้กับกลุ่มโรคไตเนฟโรติก พยากรณ์โรคดีที่สุด ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์	5-20
Collapse	At least 1 glomerulus with segmental or global collapse and overlying podocyte hypertrophy and hyperplasia	พบได้ทั้ง primary และ secondary FSGS ไวรัส: HIV-1, parvovirus B19, SV40, EBV, CMV, hemophagocytic syndrome ยา: pamidronate, interferon Vaso-occlusive disease	กลุ่มโรคไตเนฟโรติก ที่มีอาการรุนแรง มีความรุนแรงมากที่สุด และมีพยากรณ์โรคแย่ที่สุด ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์	70

ดัดแปลงจาก Vivette D, D'Agati, et al.³

NOS, not otherwise classified; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; ESKD, end-stage kidney disease

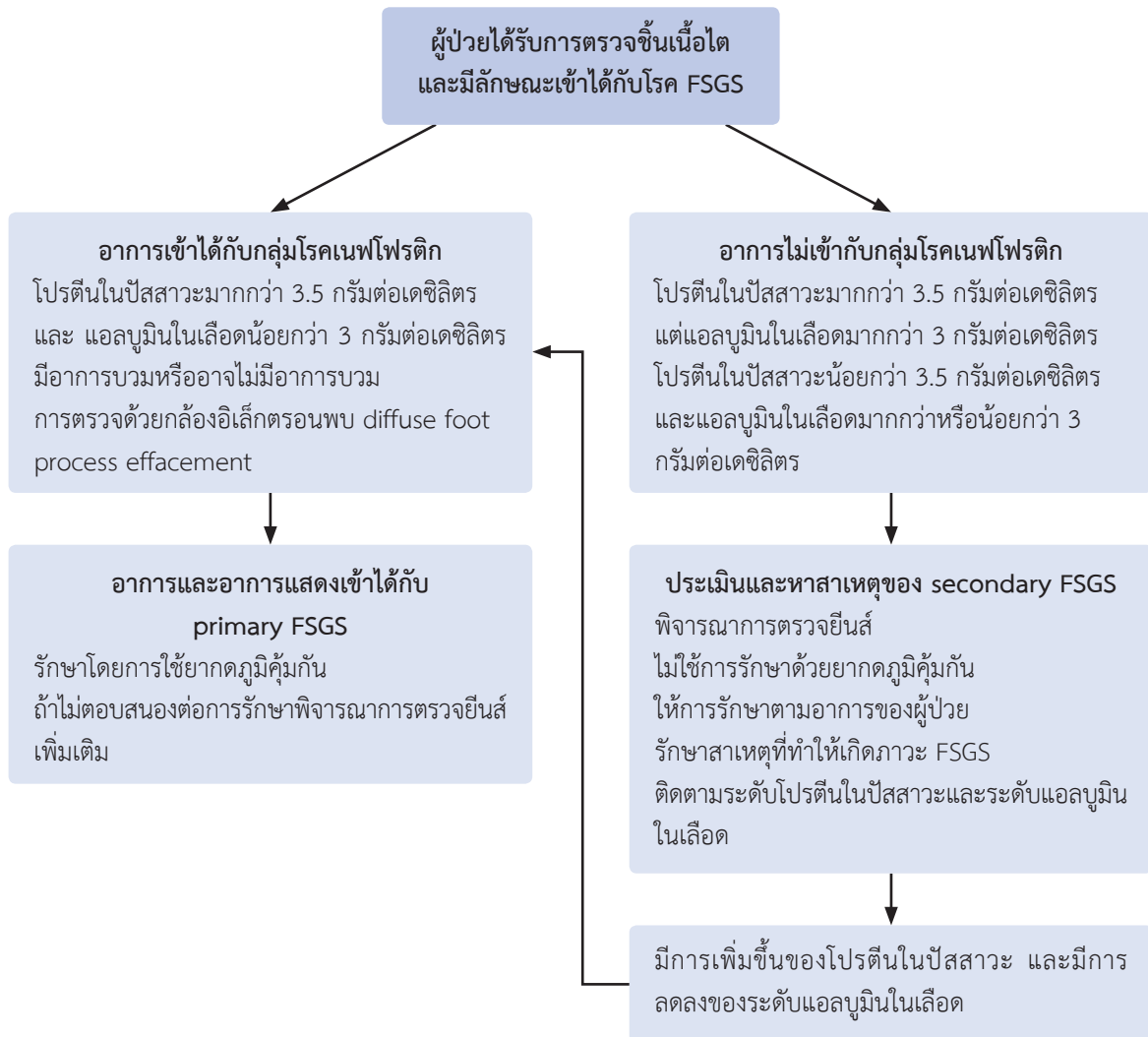
แนวทางการวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรค FSGS ประกอบด้วยการซักประวัติและการตรวจร่างกาย โดยผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงได้หลากหลายดังที่ได้กล่าวไว้เบื้องต้น และต้องค้นหาสาเหตุในการเกิดโรคในกลุ่มโรค FSGS ชนิดทุติยภูมิไว้ด้วย นอกจากนี้ต้องใช้ผลตรวจทางชิ้นเนื้อไตประกอบจึงจะสามารถให้การวินิจฉัยโรคนี้ได้ ซึ่งตามคำแนะนำของ KDIGO

2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁶ ได้ให้คำแนะนำเพิ่มเติมเกี่ยวกับการวินิจฉัยโรค FSGS ดังนี้ FSGS ในผู้ใหญ่ที่อาการและอาการแสดงไม่เข้ากับกลุ่มอาการเนฟโรติก ควรได้รับการตรวจหา สาเหตุของโรค FSGS ชนิดทุติยภูมิ (ดังแสดงในตารางที่ 1) การตรวจค้นหาโรคทางพันธุกรรม ให้พิจารณาส่งตรวจในผู้ป่วยที่มี (1) ลักษณะเข้าได้

กับกลุ่มอาการของโรค และ/หรือ มีประวัติโรคดังกล่าวในครอบครัว; (2) เพื่อช่วยการวินิจฉัยในกรณีอาการและอาการแสดงทางคลินิกไม่เข้ากับโรค; (3) ในกรณีที่มีข้อจำกัดในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่มีการต้องการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน; (4) เพื่อประเมินความเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำในกรณีที่ผู้ป่วยจะเข้ารับ

การปลูกถ่ายไต; (5) เพื่อประเมินความเสี่ยงของผู้บริจาคไต หรือในกรณีที่สงสัยว่ามีความหลากหลายของ APOL1 และ (6) ในการตรวจเพื่อวินิจฉัยก่อนคลอด แนวทางการส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยโรค FSGS ได้แสดงไว้ในแผนภูมิที่ 4



แผนภูมิที่ 4 แนวทางการส่งตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ผลตรวจทางพยาธิเข้าได้กับ focal segmental glomerulosclerosis
ดัดแปลงจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

การรักษา

FSGS มีอาการและอาการแสดงแตกต่างกันในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่¹³ และจากการศึกษาพบว่า การตอบสนองต่อการรักษาที่มีความแตกต่างกัน โดยในผู้ป่วยเด็กจะมีการตอบสนองต่อ

การได้รับยากดภูมิคุ้มกันดีกว่าในผู้ใหญ่ รายละเอียดของคำจำกัดความที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการรักษาได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 คำจำกัดความที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการรักษา

Complete remission
มีการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะเหลือน้อยกว่า 0.3 กรัมต่อวัน หรือ อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะน้อยกว่า 300 มิลลิกรัมต่อกรัม มีระดับครีเอตินินในเลือดคงที่ และระดับแอลบูมินในเลือดมากกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร
Partial remission
มีการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะเหลืออยู่ระหว่าง 0.3-3.5 กรัมต่อวัน หรือ อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 300-3500 มิลลิกรัมต่อกรัม และมีการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 50%
Relapse
มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัมต่อวัน หรือ อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะมากกว่า 3500 มิลลิกรัมต่อกรัม หลังจากผู้ป่วยมี complete remission หรือมีระดับโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 หลังจากได้ partial remission
Steroid resistant
มีระดับของโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัมต่อวัน หรือ อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะมากกว่า 3500 มิลลิกรัมต่อกรัม และลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 จากตอนเริ่มต้น โดยได้รับยา prednisolone 1 มก./กก./วัน หรือ 2 มก./กก/วัน เว้นวัน อย่างน้อย 16 สัปดาห์
Steroid dependent
มี Relapse เกิดขึ้นภายใน 2 สัปดาห์หลังหยุดการรักษาด้วยยา glucocorticoid
Calcineurin inhibitor-resistant
มีระดับของโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัมต่อวัน หรือ อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะมากกว่า 3500 มิลลิกรัมต่อกรัม และลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 จากตอนเริ่มต้น โดยได้รับการรักษาด้วยยา cyclosporine และมีระดับยาในเลือด 100-175 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หรือได้รับยา tacrolimus และมีระดับยาในเลือด 5-10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร อย่างน้อย 4-6 เดือน
Calcineurin inhibitor-dependent
มี Relapse เกิดขึ้นภายใน 2 สัปดาห์หลังหยุดการรักษาด้วยยา cyclosporine หรือ tacrolimus โดยได้รับยามาอย่างน้อย 12 เดือน

ดัดแปลงจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรค FSGS แบบปฐมภูมิมีอยู่น้อย และการศึกษาบางส่วนเป็นการศึกษาในผู้ป่วยเด็กเป็นหลัก ดังนั้นในการรักษาบางครั้งจึงอาจต้องใช้ข้อมูลการรักษาของโรคอื่นเช่น minimal change disease มาร่วมประกอบการตัดสินใจ ซึ่งแนวทางการรักษาต่อจากนี้จะต้องอิงตาม KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁵ เป็นหลัก โดยสามารถแบ่งแนวทางการรักษาออกเป็น 2 ส่วนใหญ่ๆ คือ การรักษาตามอาการ และการรักษาโดยใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

การรักษาตามอาการ

ประกอบด้วยกำกัดเกลือในอาหาร การหยุดสูบบุหรี่ และดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยาขับปัสสาวะหากมีภาวะน้ำเกินในร่างกาย การให้ยาไขมันในกลุ่ม statin และการให้ยาลดความดันโลหิต

ในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor หรือ angiotensin receptor blocker เพื่อลดโปรตีนในปัสสาวะและชะลอการเสื่อมของไต

การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

หลักการพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันตามคำแนะนำของ KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁶ คือ (1) การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ใหญ่ไม่ควรใช้ในกรณีที่เป็น FSGS ชนิดทุติยภูมิ หรือกลุ่ม FSGS-NOS; (2) แนะนำการใช้สเตียรอยด์รูปแบบรับประทานเป็นยาชนิดแรกในการรักษาผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิ และ (3) แนะนำการปรับขนาดของยากดภูมิคุ้มกัน ระยะเวลาในการใช้ยา รวมถึงการประเมินผลของการรักษาตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ขนาดของยากดภูมิคุ้มกันและแนวทางการบริหารยา

ชนิดของยา	ขนาดและระยะเวลาของการให้ยา
Glucocorticoids	ขนาดยาเริ่มต้น Prednisolone 1 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุด 80 มก./วัน) หรือ 2 มก./กก./วัน รับประทานวันเว้นวัน (ขนาดสูงสุด 120 มก./วัน)
	ระยะเวลาการให้ยาขนาดสูง (High-dose glucocorticoid treatment duration) - ให้ยาขนาดสูงติดต่อกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์ จนกระทั่งผู้ป่วยมี complete remission นานสูงสุด 16 สัปดาห์ - ผู้ป่วยที่มี remission จะมีการลดลงของระดับโปรตีนในปัสสาวะภายใน 16 สัปดาห์ - ถ้าไม่มีการตอบสนอง ไม่มีความจำเป็นต้องรอให้ยาจนครบ 16 สัปดาห์ โดยเฉพาะถ้าเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา
	การลดปริมาณยาสเตียรอยด์ (Glucocorticoid tapering) - ถ้าผู้ป่วยได้ complete remission ให้ใช้ยาปริมาณสูงต่ออย่างน้อย 2 สัปดาห์ หรือจนโปรตีนรั่วในปัสสาวะหายไป หลังจากนั้นให้ลดปริมาณยา 5 มก. ทุก 1-2 สัปดาห์ และหยุดยาหลังจากได้ยาครบ 6 เดือน - ถ้าผู้ป่วยได้ partial remission ภายใน 8-12 สัปดาห์ หลังจากได้ยาสเตียรอยด์ปริมาณสูง ให้ใช้ยาปริมาณเดิม จนกระทั่งผู้ป่วยได้ complete remission หรือได้ยาจนครบ 16 สัปดาห์ จากนั้นให้ลดปริมาณยา 5 มก. ทุก 1-2 สัปดาห์ และหยุดยาหลังจากได้ยาครบ 6 เดือน - ถ้าผู้ป่วยเข้าได้กับภาวะ steroid resistant หรือมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาสเตียรอยด์ ควรลดปริมาณการใช้ยาสเตียรอยด์ลงอย่างรวดเร็ว โดยไม่เกิดผลข้างเคียงจากการลดปริมาณยาและพิจารณาเลือกใช้ในกลุ่ม CNI
Calcineurin inhibitors	ขนาดยาเริ่มต้น - Cyclosporine 3-5 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง หรือ tacrolimus 0.05-0.1 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง - ควรมีการติดตามระดับยาในเลือดเพื่อลดการเกิดผลเสียต่อไต - เป้าหมายระดับยา Cyclosporine ในเลือด 100-175 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร - เป้าหมายระดับยา Tacrolimus ในเลือด 5-10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร
	ระยะเวลาในการให้ยาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา (Treatment duration to determining efficacy) ผู้ป่วยควรได้รับยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ให้ได้ระดับตามเป้าหมายอย่างน้อย 4-6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Calcineurin inhibitor-resistant FSGS
	ระยะเวลาการให้ยา - ในผู้ป่วยที่ได้ partial หรือ complete remission ควรได้รับยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ให้ได้ระดับตามเป้าหมายอย่างน้อย 12 เดือน เพื่อลดโอกาสในการกลับมาเป็นโรคซ้ำ - สามารถลดปริมาณยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ในช่วง 6-12 เดือนหลังได้รับยา

ดัดแปลงจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

การมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะในปริมาณที่สูงมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรัง¹⁴ มีการศึกษาย้อนหลังที่รวบรวมข้อมูลในผู้ป่วยโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิจำนวน 81 ราย ติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะสูงเข้าได้กับกลุ่มอาการเนฟโรติก จะมีการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 43 ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่าระดับของกลุ่มอาการเนฟโรติก จะพบการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 8 จึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องให้การรักษาลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ มีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มที่ใช้ยาสเตียรอยด์ กับกลุ่มที่ไม่ใช้ยาสเตียรอยด์¹⁶

พบว่าการได้ยาสเตียรอยด์ส่งผลให้ผู้ป่วยมี complete remission สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยากดภูมิคุ้มกันกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา¹⁷ พบว่าโรค FSGS ชนิดปฐมภูมิมิโอกาสหายได้เองร้อยละ 30 แต่เมื่อได้รับยากดภูมิคุ้มกันพบว่าโอกาสหายจากโรคเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 75 แม้ว่าการศึกษาของการใช้ยาสเตียรอยด์จะยังมีไม่มากนัก และการใช้ยาสเตียรอยด์อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น การติดเชื้อ การเกิดภาวะกระดูกพรุน หรือการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง แต่การที่ผู้ป่วยยังคงมีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะจะเพิ่มโอกาสการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

อย่างชัดเจน ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าการใช้ยาสเตียรอยด์มีประโยชน์เมื่อเปรียบเทียบกับผลเสียที่ได้รับจากยา จึงเป็นเหตุผลสำคัญที่ KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁶ แนะนำการใช้ยาสเตียรอยด์เป็นยาชนิดแรกในการรักษาผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิ

ประเด็นต่อมาคือระยะเวลาในการใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดสูง การศึกษาของ Claudio Ponticelli และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดสูงนานเกิน 16 สัปดาห์มีโอกาสเกิด complete remission ร้อยละ 61 เทียบกับร้อยละ 15 ในกลุ่มที่ได้ยาน้อยกว่า 16 สัปดาห์ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁸ อีกหนึ่งการศึกษาที่สนับสนุนแนวคิดดังกล่าวคือการศึกษาของ Shouichi Fujimoto¹⁹ ในผู้ป่วย minimal change disease จำนวน 33 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการได้รับยาสเตียรอยด์ ถ้าเพิ่มระยะเวลาการให้ยาจาก 4 สัปดาห์ เป็น 16 สัปดาห์ จะเพิ่มโอกาสในการเกิด remission ได้อีกร้อยละ 10-25 แต่ถ้าให้ยานานเกิน 16 สัปดาห์ พบว่าไม่สามารถเพิ่มจำนวนขอ remission ได้อีก ในผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิที่มีการตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์น้อยกว่าผู้ป่วย minimal change disease อยู่แล้ว จึงอาจพอสรุปได้ว่าการให้สเตียรอยด์ขนาดสูงนานเกิน 16 สัปดาห์ ไม่น่าจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิเช่นเดียวกัน จึงเป็นที่มาของการใช้ระยะเวลา 16 สัปดาห์ เป็นตัวกำหนดการวินิจฉัยภาวะ steroid-resistant FSGS นั้นเอง

การรักษาทางเลือกอื่น ได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม calcineurin inhibitors (CNI) จากการศึกษาพบว่าการใช้ยา cyclosporine คู่กับการใช้ยาสเตียรอยด์พบว่าสามารถเพิ่มโอกาสในการเกิด remission จากร้อยละ 62.5 เมื่อใช้ยาสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียวเป็นร้อยละ 85.7 เมื่อใช้ยา cyclosporine คู่กับยาสเตียรอยด์¹⁵ การศึกษาของ Neill Duncan และคณะ ถึงประสิทธิภาพของยา tacrolimus พบว่าการใช้ยา tacrolimus ช่วยเพิ่มโอกาสการเกิด remission ได้²⁰ หลักฐานการศึกษาประสิทธิภาพของยา CNI ในการรักษาผู้ป่วยโรค FSGS ชนิดปฐมภูมียังมีอยู่น้อย ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามข้อมูลเท่าที่มีพอที่จะสรุปได้ว่ายากกลุ่ม CNI สามารถนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิได้ ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงทำให้ KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁶ ได้แนะนำให้เลือกใช้ยาในกลุ่ม CNI เป็นการรักษาทางเลือกสำหรับผู้ป่วย FSGS ชนิดปฐมภูมิ โดยเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยาสเตียรอยด์

การรักษาผู้ป่วย steroid-resistant FSGS

Steroid-resistant FSGS คือผู้ป่วยที่มีระดับของโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัมต่อวัน หรือ อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะมากกว่า 3500 มิลลิกรัมต่อกรัม และลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 จากตอนเริ่มต้น โดยได้รับยา prednisolone 1 มก./กก./วัน หรือ 2 มก./กก วันเว้นวัน อย่างน้อย 16 สัปดาห์ ตามคำแนะนำของ KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁶ แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม CNI คือ cyclosporine หรือ tacrolimus ร่วมกับการใช้ยากกลุ่มสเตียรอยด์เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน ซึ่งคำแนะนำที่ได้มาจากผลการศึกษาแรกๆของ Claudio Ponticelli และคณะ ได้ศึกษาการใช้ยา cyclosporine ร่วมกับ prednisolone เปรียบเทียบกับการใช้ยา prednisolone เพียงอย่างเดียว โดยติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่า การใช้ยาสองชนิดร่วมกันจะเพิ่มโอกาสในการเกิด remission (partial หรือ complete) ได้จากร้อยละ 10 เป็นร้อยละ 60 และลดระดับโปรตีนในปัสสาวะได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน²¹ การศึกษาที่สองเป็นของ Daniel Cattran และคณะ ได้ศึกษาการใช้ยา cyclosporine ในการรักษาผู้ป่วยเช่นเดียวกับการศึกษาแรก พบว่ากลุ่มที่ได้ cyclosporine จะมีโอกาสเกิด remission สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone เพียงอย่างเดียว แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามีโอกาสกลับมาเป็นซ้ำสูง และการได้รับยา cyclosporine เป็นระยะเวลานานติดต่อกันสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้²² จากการศึกษาทั้งสองพบว่าอัตราการกลับมาเป็นซ้ำหลังจากหยุดยาใน 12 เดือนยาสูงถึงร้อยละ 69 โดยสรุปยา cyclosporine สามารถเพิ่มโอกาสในการเกิด remission ในผู้ป่วย steroid-resistant FSGS และช่วยลดระดับโปรตีนในปัสสาวะในระยะยาว เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยากกลุ่มสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว โดยที่อัตราการกรองของไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา cyclosporine มีค่าคงที่ และการหยุดยา cyclosporine เร็วเกินไปในช่วง 12 เดือนแรกของการรักษาจะทำให้โอกาสกลับมาเป็นซ้ำสูง จึงควรให้การรักษาด้วยยา cyclosporine เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12 เดือน จากข้อมูลที่ได้กล่าวมาทั้งหมดทำให้ KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease⁶ แนะนำการใช้ยากกลุ่ม CNI ในการรักษาภาวะ steroid-resistance FSGS ซึ่งแนวทางการบริหารยาได้สรุปไว้ในตารางที่ 5 ส่วนยา tacrolimus แม้ยังไม่มีการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม แต่ด้วยกลไกของยาที่เหมือนกับ cyclosporine จึงน่าจะมีประโยชน์เช่นเดียวกับ cyclosporine

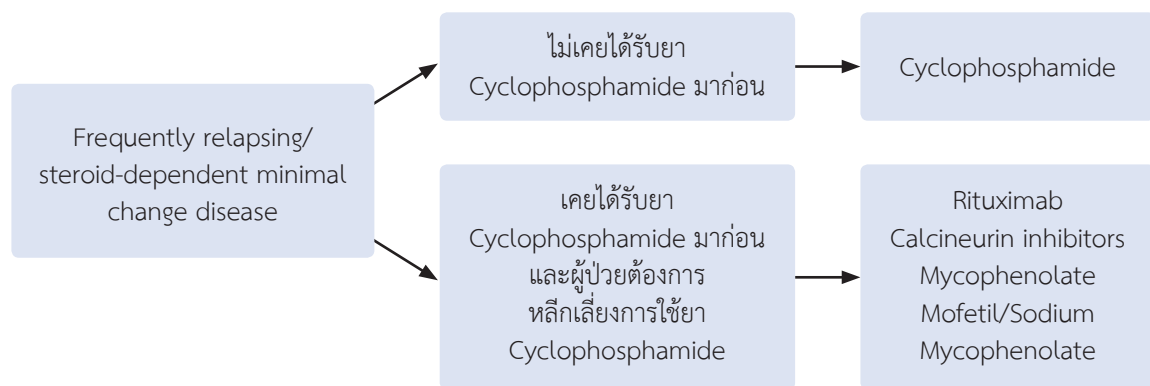
ตารางที่ 5 การรักษา steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis

ชนิดของยา	ขนาดและระยะเวลาของการให้ยา
Calcineurin inhibitors	ขนาดยาเริ่มต้น : - Cyclosporine 3-5 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง หรือ Tacrolimus 0.05-0.1 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง - ควรมีการติดตามระดับยาในเลือดเพื่อลดการเกิดผลเสียต่อไต - เป้าหมายระดับยา Cyclosporine ในเลือด 100-175 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร - เป้าหมายระดับยา Tacrolimus ในเลือด 5-10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร
	ระยะเวลาในการให้ยากลุ่ม calcineurin inhibitor เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา (Treatment duration to determining calcineurin inhibitor efficacy) ผู้ป่วยควรได้รับยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ให้ได้ระดับตามเป้าหมายอย่างน้อย 4-6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น calcineurin inhibitor-resistant FSGS
	ระยะเวลาการให้ยา calcineurin inhibitor (Total calcineurin inhibitor treatment duration) - ในผู้ป่วยที่ได้ partial หรือ complete remission ควรได้รับยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ให้ได้ระดับตามเป้าหมายอย่างน้อย 12 เดือน เพื่อลดโอกาสในการกลับมาเป็นโรคซ้ำ - สามารถลดปริมาณยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ในช่วง 6-12 เดือนหลังได้รับยา - พิจารณาหยุดยา Cyclosporine หรือ Tacrolimus ถ้าอัตราการกรองของไตลดลงต่ำกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม.

ดัดแปลงจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

การรักษา relapsing FSGS

เนื่องจากข้อมูลการรักษา relapsing FSGS ยังมีไม่มาก management of glomerular disease⁶ จึงได้แนะนำให้รักษา ปัจจุบันทาง KDIGO 2021 clinical practice guideline for the เหมือนกับผู้ป่วย relapse MCD ดังแผนภูมิที่ 5



แผนภูมิที่ 5 แนวทางการรักษากรณีผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของโรค

ดัดแปลงจาก Garabed Eknoyan, et al.⁶

การพยากรณ์โรค

จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่าปัจจัยที่มีผลในการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายของผู้ป่วย FSGS ได้แก่ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ การเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินิน และความดันโลหิตสูง

ลักษณะพยาธิของชิ้นเนื้อไตเป็น collapsing variant มี tubulointerstitial fibrosis ในปริมาณมาก และมีการสะสมของ IgM และ C3 บริเวณ mesangium การไม่ตอบสนองหลังการรักษา และไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้^{5,10}

ตารางที่ 6 สรุปการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคและการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

Study	Design	N	Population	Study group	Control	Primary outcome	Result
ผลของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะต่อการพยากรณ์โรค							
James J. (1995)	Retrospective cohort	81	Biopsy proven FSGS patients	Non-nephrotic range proteinuria	Nephrotic range proteinuria	10-year renal survival	Nephrotic patients had significant poorer prognosis compared with non-nephrotic patients (57% vs 92%)
Goumenos D.S. (1999)	Prospective cohort	51	Biopsy proven FSGS patients	Steroid therapy alone or in combination with azathioprine or cyclosporine	Non-steroid therapy	5-year renal survival	Non-treated patients had significant poorer prognosis compared with treated patients Non-treated patients had significant poorer remission compared with treated patients (30.7% vs 75%)
Stephan T. (2005)	Prospective cohort	281	Biopsy proven FSGS patients	Non-response (NR) or partial remission (PR)	Complete remission	10-year renal survival	NR<PR<CR (55% vs 82% vs 94%) High dose prednisolone was associated with a higher rate of CR and PR
ระยะเวลาในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน							
Claudio P. (1999)	Prospective cohort	80	Biopsy proven FSGS patients	Treatment with corticosteroid >16 weeks	Treatment with corticosteroid <16 weeks	Complete remission	Treatment with corticosteroid >16 weeks showed a higher rate complete remission (61% vs 15%)
Shouichi F. (1991)	Observational study	33	Biopsy proven MCD patients	MCD patients treated with corticosteroid	-	Complete remission	The extension of high dose glucocorticoid therapy to 16 weeks resulted in an increase in remission rate 10-25%
การใช้ยา calcineurin inhibitor							
Goumenos D.S. (1999)	Prospective cohort	51	Biopsy proven FSGS patients	Steroid therapy alone or in combination with azathioprine or cyclosporine	Non-steroid therapy	Remission	The combination of low-dose prednisolone with azathioprine or cyclosporine resulted in higher CR or PR compared with high dose prednisolone alone (80% vs 85.7% vs 62.5%)
Neill D. (2010)	Observational study	6	Biopsy proven FSGS patients	Tacrolimus treatment	-	Remission	All 6 patients treated with tacrolimus achieved PR after 6.5±5.9 month
การรักษา steroid resistant FSGS							
Claudio P. (1993)	Randomized controlled trial	45	Steroid-resistant FSGS	Cyclosporine + Glucocorticoid	Glucocorticoid	Remission	Cyclosporine resulted in a 60% remission rate in patients with steroid resistant FSGS
Daniel C. (1999)	Randomized controlled trial	49	Steroid-resistant FSGS	Cyclosporine + Glucocorticoid	Glucocorticoid	Remission	Cyclosporine resulted in a 60% remission rate in patients with steroid resistant FSGS (70% vs 4%) Renal function was better preserved in the cyclosporine group

สรุป

FSGS ชนิดปฐมภูมิเป็นโรคที่อยู่ในกลุ่มที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ถ้าไม่ได้รับการดูแลรักษาจะมีการดำเนินโรคไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในที่สุด การวินิจฉัยโรคจำเป็นต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยา กลไกการเกิดโรคเชื่อว่าเกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันต้านตัวเอง ส่วนการรักษาการรักษาร่วมกับการรักษาตามอาการ และการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งยากดภูมิคุ้มกันที่แนะนำเป็นตัวแรกคือยาสเตียรอยด์ และพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์

เอกสารอ้างอิง

- Paisal P, Ratana C, Chairat S, Boonyarit C, Somkiat V, Kriengsak V, et al. An analysis of 3,555 cases of renal biopsy in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2006;89:106-11.
- Chagriya K, Jeffrey K, Paul E. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23(2):172-82.
- Vivette D, D'Agati, Frederick J. K, Ronald J. F. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Eng J Med* 2011;365: 2398-411.
- Luca P, Sara C, Ariela B, Giuseppe R. Podocyte-actin dynamics in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(11):692-710.
- Gerald B. Appel, Vivette D. D'Agati. Primary and secondary causes of focal and segmental glomerulosclerosis. In: John F, Jurgen F, Marcello T, Richard J. *Comprehensive clinical nephrology*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- Garabed Eknoyan, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in adult. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular disease. *Kidney Int* 2021;P.161-71.
- Manuel A. P, Claudio P. Autoimmunity in focal segmental glomerulosclerosis: A long-standing yet elusive association. *Front Med* 2020;7:604961.
- Savin VJ, Sharma M, Zhou J, Gennochi D, Fields T, Sharma R, et al. Renal and hematological effects of CLCF-1, a B-cell stimulating cytokine of the IL-6 family. *J Immunol Res* 2015;714964.
- Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17:952-60.
- Delville M, Sigdel TK, Wei C, Li J, Hsieh S-C, Fornoni A, et al. A circulating antibody panel for transplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med* 2014;6:256ra136.
- Natalia P, Conxita J, Joana S, Lluís G, Francisco G. R, Carlos J, et al. Apolipoprotein A-Ib as a biomarker of focal segmental glomerulosclerosis recurrence after kidney transplantation: diagnostic performance and assessment of its prognostic value - a multi-center cohort study. *Transpl Int* 2019;32(3):313-22.
- Man-Hoon H, Yong-Jin K. Practical application of Columbia classification for focal segmental glomerulosclerosis. *Biomed Int* 2016;9375753.
- Shabaka A., Ana T. R, Geme F. Focal segmental glomerulosclerosis: State-of-the-art and clinical perspective. *Nephron* 2020;144(9):413-427.
- Stephen M. K, Rush P. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(11):1769-776.
- Jame J. R, Stephen M. K, Schwartz M. Focal segmental glomerulosclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25(4):534-42.
- Stephen T, Catherine A. W, Judith A. M, James W. S, Daniel C. C. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1061-68.
- Goumenos D.S., Tsagalis G, Nahas A, John S, Periklis D, John V, et al. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: A five-year follow-up study. *Nephron clin pract* 2006;104:c75-82.
- Claudio P, Margarita V, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, et al. Can prolong treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1999;34(4):618-25.
- Shouichi F, Yoshitaka Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 1991;17(6):687-92.
- Neill D, Ajay D, Jane O, Thomas C, Megan G, Adam M, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;25(8):2537-41.
- Claudio P, Gianfranco R, Edenfonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, et al. A Randomized trial of cyclosporine in steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney int* 1993;43(6):1377-84.
- Daniel C, Gerald B, Hebert L, Hunsicker L, Pohl M, Hoy W, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56(6):2220-6.