

Sjogren Syndrome

รองศาสตราจารย์นายแพทย์โกศล คำพิทักษ์
ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ภาวะตาแห้ง เป็นปัญหาที่พบบ่อยในปัจจุบัน Sjogren syndrome เป็นอีกสาเหตุหนึ่งของภาวะตาแห้ง ซึ่งจักษุแพทย์จำเป็นต้องมีความรู้ เพื่อให้การวินิจฉัย และให้การรักษาอย่างถูกต้อง จึงจะสามารถช่วยให้ผู้ป่วยหายจากปัญหาต่าง ๆ ได้

Sjogren syndrome (อ่านว่า “shurgren’s”) เป็นโรคทาง autoimmune ชนิดหนึ่ง มีอาการเด่นคือ อาการตาแห้งและปากแห้ง เกิดจากต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลายผลิตน้ำออกมาได้น้อยกว่าปกติ นอกจากนี้ยังพบว่าการผลิตน้ำจากต่อมต่างๆ ในอวัยวะอื่นได้น้อยด้วย เช่น ผิวแห้ง หลอดลมในปอดมีการสร้างเยื่อเมือกลดลงทำให้มีอาการไอ ในผู้ป่วยหญิงช่องคลอดอาจแห้ง ทำให้เกิดอาการแสบคัน และเสี่ยงต่อการติดเชื้อ อาจพบร่วมกับโรคทาง connective tissue disease เช่น rheumatoid arthritis

กลไกการเกิดโรค

กลไกการเกิดโรคจริง ๆ ไม่ทราบ แต่พบว่า กระบวนการที่ T cell คอยกด B cell ไว้เกิดผิดปกติไป ทำให้มีการกระตุ้น B cell เกิดการสร้าง autoantibody เช่น SS-A, SS-B และ rheumatoid factor ในต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลายพบมี lymphocyte และ plasma cell มาสะสม¹ เริ่มจากมีการ infiltrate บริเวณ perivascular ของ lobule บริเวณที่มี mononuclear cell infiltrate สัมพันธ์กับ focal degeneration ของ glandular acini, มีการเพิ่ม cellular infiltration และ glandular atrophy, มี proliferating ductal epithelial cell จาก myoepithelial islands ในที่สุดทั่วทั้งต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลายจะถูกแทนที่ด้วย connective tissue

การติดเชื้อ Epstein-Barr virus อาจเกี่ยวข้องกับการเกิด Sjogren syndrome พบว่าการเพิ่ม antibody titer ต่อ Epstein-Barr virus antigen มีการพบ DNA ของ Epstein-Barr virus ในต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลายของผู้ป่วย Sjogren syndrome^{2,3} ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการติดเชื้อ primary Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis) มักเกิดที่ต่อมน้ำลาย และต่อมน้ำลายเองยังเป็นแหล่งที่เกิด latent infection ได้บ่อย ซึ่งเชื้อ Epstein-Barr virus เองเป็นตัวกระตุ้นให้มีการสร้าง autoantibody ขึ้นได้ เช่น rheumatoid factor

การวินิจฉัย

การวินิจฉัย Sjogren syndrome ที่แน่นอน ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ มีการกำหนด criteria หลายแบบเช่น San Diego criteria⁴ ในปี 1986 (ตารางที่ 1), European (EEC) criteria^{5,6} ในช่วงทศวรรษที่ 1990 และต่อมามีการใช้ข้อกำหนดร่วมกันที่เรียกว่า US-EEC consensus classification criteria⁷ ในปี 2002 (ตารางที่ 2)

Primary Sjogren syndrome คือกลุ่มอาการที่ผู้ป่วยมีเฉพาะอาการตาแห้งและปากแห้ง ไม่มีโรคทาง systemic autoimmune อื่น

Secondary Sjogren syndrome คือกลุ่มที่มีอาการตาแห้ง ปากแห้ง และโรคทาง systemic autoimmune เช่น rheumatoid arthritis หรือ systemic lupus erythematosus

ตารางที่ 1

San Diego Criteria for Diagnosis of Sjogren Syndrome (SS)

1. Primary SS
 - A. Symptoms and objective signs of ocular dryness
 1. Schirmer's test less than 8 mm wetting per 5 minutes and
 2. Positive rose bengal staining of cornea or conjunctiva to demonstrate keratoconjunctivitis sicca
 - B. Symptoms and objective signs of dry mouth
 1. Decreased parotid flow rate using Lashley cups or other methods and
2. Abnormal biopsy of minor salivary gland (focus score of ≥ 2 based on average of four evaluable lobules)*
 - C. Evidence of a systemic autoimmune disorder
 1. Elevated rheumatoid factor $\geq 1:320$ or
 2. Elevated antinuclear antibody $\geq 1:320$ or
 3. Presence of anti-SS-A (ro) or anti-SS-B (la) antibodies
- II. Secondary SS

Characteristic signs and symptoms of SS (described above) plus clinical features sufficient to allow a diagnosis of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, polymyositis, scleroderma. or biliary cirrhosis
- III. Exclusions

Sarcoidosis, preexistent lymphoma, acquired immunodeficiency disease, and other known causes of keratitis sicca or salivary gland enlargement

* Probable SS does not require a minor salivary gland biopsy but can be diagnosed with demonstration salivary function (criteria IA, IB-1, and IC).

ตารางที่ 2

US-EEC Consensus Classification Criteria for SS (1)

- A. Ocular symptoms (at least 1 present)
 - 1. Daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months
 - 2. Recurrent sensation of sand or gravel in the eyes
 - 3. Use of a tear substitute more than 3 times a day
- B. Oral symptoms (at least 1 present)
 - 1. Daily feeling of dry mouth for at least 3 months
 - 2. Recurrent feeling of swollen salivary glands as an adult
 - 3. Drink liquids to aid in washing down dry foods
- C. Objective evidence of dry eyes (at least 1 present)
 - 1. Schirmer I test
 - 2. Rose Bengal
 - 3. Lacrimal gland biopsy with focus score 1
- D. Objective evidence of salivary gland involvement (at least 1 present)
 - 1. Salivary gland scintigraphy
 - 2. Parotid sialography
 - 3. Unstimulated whole sialometry (1.5 mL per 15 min)
- E. Laboratory abnormality (at least 1 present)
 - 1. Anti-SS A or anti-SS B antibody
 - 2. Antinuclear antibody (ANA)
 - 3. IgM rheumatoid factor (anti-IgG Fc)

Primary SS should meet 4 of the 5 criteria above, or meet 3 criteria plus exhibit either an antibody directed against SS-A or a characteristic minor salivary gland biopsy (focus score 1 or greater). Exclusions include hepatitis C, preexisting lymphoma or medications associated with anticholinergic side effects.

ระบาดวิทยา

ขึ้นกับหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัย ถ้าข้อกำหนดได้กำหนดไว้กว้างๆ จะได้ผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์วินิจฉัยมากกว่าการใช้เกณฑ์ข้อกำหนดที่เจาะจง จาก San Diego criteria พบประมาณ 1 ใน 1,250 คน⁸ primary Sjogren syndrome มักพบในช่วงอายุ 30 ถึง 60 ปี เพศหญิงเป็นมากกว่าชาย 9 เท่า secondary Sjogren syndrome พบในผู้ป่วยที่เป็น

rheumatoid arthritis ร้อยละ 15 ถึง 30 โดยร้อยละ 20 พบใน progressive systemic sclerosis และร้อยละ 8 พบใน systemic lupus erythematosus

มีอุบัติการณ์พบโรคทาง autoimmune เพิ่มขึ้นในครอบครัวของผู้ป่วยทั้ง primary และ secondary Sjogren syndrome ในคนขาวสัมพันธ์กับ HLA-DR2, DRw52a, DQw2.1 ในผู้ป่วยที่เป็น primary Sjogren syndrome⁹

อาการและอาการแสดง

- **ตา** มีอาการตาแห้ง แสบตา เคืองตา สู้แสงไม่ได้ อาจตรวจพบ corneal punctate staining, filamentary keratitis, corneal ulcer ถ้าเป็นมากอาจมี corneal perforation จนถึงตาบอดได้

- **ช่องปาก** มีอาการปากแห้ง (xerostomia) ทำให้เกิดการกลืนลำบาก รับประทานเผ็ดไม่ได้ การรับรู้รสเปลี่ยนไป มีกลิ่นปากจากฟันผุ เหงือกอักเสบ ลิ้นเป็นร่อง เกิดแผลที่ลิ้นและ buccal mucous membrane ทำให้ในช่องปากเป็นแหล่งติดเชื้อได้ง่าย ถ้าเป็นมากอาจทำให้เชื้อเข้าสู่กระแสเลือดได้

- **Extraglandular** (ตารางที่ 3) เช่น กล้ามเนื้อ ข้อต่อ ผิวหนัง ไต ระบบประสาท และเลือด ทำให้เกิด fatigue, myalgia และ arthritis พบร้อยละ 60 ของผู้ป่วย, lymphadenopathy และปอดผิดปกติ พบร้อยละ 14 ของผู้ป่วย, vasculitis พบร้อยละ 11, autoimmune thyroiditis ก็พบได้บ่อย มี serum IgM paraproteins รวมทั้ง cryoglobulin สำหรับ lymphoreticular proliferation พบร้อยละ 5-10 มี

โอกาสเกิด lymphoma ได้ 40 เท่า มักเป็น Hodgkin's B cell lymphoma ความผิดปกติใน central nervous system พบได้มากกว่าร้อยละ 20 ใน primary Sjogren syndrome

ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยพบมี hypergammaglobulinemia, rheumatoid factor, antinuclear antibody และ antibody ต่อ ribonucleoprotein Ro (SS-A) พบ SS-A antibody ได้มากกว่าร้อยละ 90 ในผู้ป่วย primary Sjogren syndrome (ตาม San Diego criteria) และพบได้ประมาณร้อยละ 50 ในผู้ป่วย systemic lupus erythematosus การที่มี SS-A antibody มักพบร่วมกับการที่ผู้ป่วยมีอาการทาง systemic มากเช่น vasculitis, intracranial hemorrhage, hyperglobulinemia และ cryoglobulinemia เด็กที่เกิดจากแม่ที่มี SS-A antibody มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิด cardiac conduction defect เนื่องจากพบ SS-A 52-kDa antigen ในหัวใจของเด็กทารกที่อยู่ในครรภ์ anti 52-kDa ในเลือดแม่สามารถผ่านรกไปสู่เด็กได้

ตารางที่ 3

Extraglandular Manifestations in Patients with Sjogren Syndrome

Manifestation

Respiratory	Chronic bronchitis secondary to dryness of upper and lower airway with mucus plugging Lymphocytic interstitial pneumonitis Pseudolymphoma with nodular infiltrates Lymphoma Pleural effusions Pulmonary hypertension
Gastrointestinal	Dysphagia associated with xerostomia Atrophic gastritis Liver disease including biliary cirrhosis and sclerosing cholangitis
Skin and mucous	Candida-oral and vaginal

membranes	Vaginal dryness
	Hyperglobulinemic purpura
	Raynaud's phenomenon
	Vasculitis
Endocrine, neurological, and	Thyroiditis
Muscular	Peripheral neuropathy involvement of hands and/or feet
	Mononeuritis multiplex
Hematological	Myositis
	Neutropenia, anemia, thrombocytopenia
	Pseudolymphoma
	Lymphadenopathy
	Lymphoma and myeloma
Renal	Tubular-interstitial nephritis (TIN)
	Glomerulonephritis, in absence of antibodies to DNA
	Mixed cryoglobulinemia
	Amyloidosis
	Obstructive nephropathy due to enlarged periaortic lymph nodes
	Lymphoma
	Renal artery vasculitis

การรักษา

ปัญหาของการรักษา ผู้ป่วยบางรายอาจมี ปัญหาในการกลืนยา เนื่องจากมีน้ำลายน้อย ยาอาจ ติดที่หลอดอาหาร ทำให้เกิดมีแผลขึ้นที่ mucosa ได้

1. ยากลุ่มที่ให้เพื่อหวังผลลดอักเสบ

NSAID ผลอาจทำให้มีการเพิ่มน้ำลายและมีการสร้างน้ำตาเพิ่มขึ้นเล็กน้อย มีการทำยาเหน็บ indomethacin เพื่อช่วยผู้ป่วยที่มีปัญหาในการกลืน

Corticosteroid อาจทำให้มีการเพิ่มน้ำลาย และน้ำตา ได้ผลดีใน vasculitis skin, pneumonitis, neuropathy และ nephritis

Hydroxychloroquine มีผลลด arthralgia, myalgia และ lymphadenopathy สามารถลด eryth-

rocyte sedimentation rate และ polyclonal hyperglobulinemia ให้เฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากยาที่สำคัญคือ maculopathy

Cyclosporin ระวัง interstitial nephritis (สำหรับผลในการรักษาตาแห้งโดยเฉพาะ ปัจจุบันมีการใช้ยา topical เพื่อลด systemic side effect เช่น cyclosporin emulsion eye drop)

อื่นๆ เช่น azathioprine และ methotrexate

2. การรักษาอาการปากแห้ง

การให้ยากินเพื่อเพิ่มน้ำลาย (อาจทำให้มีน้ำตาเพิ่มได้) เช่น pilocarpine และ cevimeline

Pilocarpine ช่วยกระตุ้นให้ต่อมน้ำลายสร้างน้ำลายมากขึ้น ผลข้างเคียงทำให้มีเหงื่อมากขึ้น หน้าแดง ลำไส้และกระเพาะปัสสาวะบีบตัวมาก

Cevimeline ช่วยกระตุ้นให้มีการหลั่งน้ำลาย เช่นเดียวกัน ห้ามใช้ในผู้ป่วย uveitis และ narrow angle glaucoma

การรักษาอนามัยในช่องปาก ระวังฟันผุ การเคี้ยวหมากฝรั่งหรือลูกอมที่ปราศจากน้ำตาลอาจช่วยกระตุ้นให้มีการหลั่งน้ำลายเพิ่มในผู้ป่วยบางราย

3. การรักษาอาการตาแห้ง

การใช้น้ำตาเทียม ถ้าต้องหยอดบ่อยๆ ควรใช้เป็นแบบ nonpreservative

ยาหยอดตา cyclosporine¹⁰ มีรายงานว่าทำให้ผู้ป่วยมีการสร้างน้ำตาเพิ่ม และมีข้อดีคือเป็นการลด systemic side effect ของยากิน

การอุดท่อน้ำตา

การปรับสิ่งแวดล้อมรอบตัว เช่น หลีกเลี่ยงการถูกลมเป่าตา แสงจ้า ลดเวลาการอ่านหนังสือนานๆ ขณะใช้สายตาให้กะพริบตาบ่อยๆ การใส่แว่นตา ถ้าเป็นมากอาจใส่แว่นตาที่มีลักษณะคล้ายแว่นตาว่ายน้ำเพื่อลดการระเหยของน้ำตา

บทสรุป

Sjogren syndrome เป็นโรคทาง systemic autoimmune ชนิดหนึ่ง อาการเด่นคือมีอาการตาแห้ง ปากแห้ง การที่จะวินิจฉัยโรคนี้จะต้องหาสาเหตุอื่นๆ ของการที่ทำให้ตาแห้ง ปากแห้งออกไปก่อน การรักษาควรเป็นการร่วมมือกันระหว่างแพทย์หลายสาขา เช่น จักษุแพทย์ แพทย์ด้านระบบภูมิคุ้มกัน (rheumatologist) หรือแม้แต่ทันตแพทย์ เนื่องจากโรคอาจเกิดขึ้นได้กับหลายอวัยวะทั่วร่างกาย

เอกสารอ้างอิง

1. Williamson J. keratoconjunctivitis sicca, histology of lacrimal gland. Br J Ophthalmol 1973; 57:852-8.
2. Karameris A et al. Detection of Epstein Barr viral genome by an in situ hybridization method in salivary gland biopsies from patients with secondary Sjogren's syndrome. Clin Exp rheumatol 1992; 10:327-32.
3. Pflugfelder DC et al. Amplification of Epstein Barr virus genomic sequences in blood cells, lacrimal glands, and tears from primary Sjogren's syndrome patients. Ophthalmology 1990; 97:976-84.
4. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. Arthritis Rheum 1986; 577-85.
5. Fox RI, Tornwall J, Michelsom P. Current issues in diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome. Curr Opin Rheumatol 1999; 11:364-71.
6. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of prospective multicenter study. The European study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome. Ann Rheum dis 1996; 55:116-21.

7. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann rheum Dis* 2002; 61:554–8.
8. Fox RI, Saito I. Criteria for diagnosis of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:391–407.
9. Reveille JD, Arnett FC. The immunogenetics of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 18:539–50.
10. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology* 2005; 112(10): 1790–4.