

Mixed Cryoglobulinemia and Hepatitis C Viral Infection

รจนา ณะเจริญกิจ
รัทนา บุญศิริจันทร์

หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

อุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (chronic HCV infection) พบประมาณ 170 ล้านคนทั่วโลก นอกจากจะเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดตับแข็ง และมะเร็งตับแล้ว การติดเชื้อไวรัสยังไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้เกิดอาการและอาการแสดงอื่นๆ นอกตับได้ โดยเฉพาะที่รุนแรงและพบได้บ่อย คือ “mixed cryoglobulinemia”

Cryoglobulinemia คือ ภาวะที่มี immunoglobulin ในกระแสเลือด ซึ่งจะเกิดการตกตะกอนเมื่ออยู่ในภาวะที่มีอุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิปกติของร่างกาย และจะละลายเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น

Cryoglobulin แบ่งออกได้เป็น 3 ชนิด ตาม Brouet classification¹ (ตารางที่ 1)

Type I จะพบได้ใน plasma cell dyscrasia เช่น multiple myeloma หรือ Waldenstrom macroglobulinemia

Type II และ III เป็น mixed type cryoglobulinemia ซึ่งสัมพันธ์กับการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัส HIV และไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอื่นๆ นอกจากนี้ยังพบได้ในโรคกลุ่ม connective tissue disease, autoimmune diseases และโรคมะเร็ง ได้อีกด้วย^{2,3}

ตารางที่ 1 Brouet classification of cryoglobulin

Type	Composition	Percentage	Description
Type I	Single monoclonal immunoglobulins	10-15% of the total cases	Usually IgM Sometimes, represented by light chains
Type II	Immunocomplexes formed by monoclonal IgM	50-60% of reported cases	Polyclonal IgG + monoclonal IgM (which has an rheumatoid factor activity)
Type III	Immunocomplexes formed by polyclonal IgM	25-% of reported cases	Polyclonal IgG + polyclonal IgM (which has an rheumatoid factor activity)

พยาธิกำเนิด

มีรายงานการเกิด mixed cryoglobulinemia ครั้งแรกในปี ค.ศ.1966 โดย Meltzer และคณะ⁵² พบผู้ป่วย 9 ราย ที่มาด้วยอาการผื่น ปวดข้อ อ่อนเพลีย แต่ในขณะนั้นยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่ชัดเจนรวมถึงความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ

การศึกษาในเวลาต่อมาทำให้ทราบว่าไวรัสตับอักเสบบีกระตุ้น B-lymphocytes โดยเกิด polyclonal B-cell activation ผ่านทาง E2 envelope glycoprotein ของไวรัส ซึ่งจะไปรวมกับ CD81 receptor (HCV receptors บน B-lymphocytes) และกระตุ้นการสร้าง cryoglobulin, rheumatoid factor และ autoantibody ขึ้น⁴

ผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia พบอุบัติการณ์ของ anti-HCV antibody ได้ประมาณร้อยละ 40-50⁵ นอกจากนี้ การตรวจพบ HCV particle บนผิวของ lymphocyte ของผู้ป่วย cryoglobulinemia ยังเป็นหลักฐานที่แสดงถึงพยาธิกำเนิดของการเกิดโรคนี้ว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังพบการเกิดภาวะ mixed cryoglobu-

linemia ใต้ร้อยละ 36-55 แต่มีเพียงร้อยละ 2-10 ของผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia เท่านั้นที่จะแสดงอาการทางคลินิก^{6-8,55}

อาการที่เกิดขึ้น เรียกว่า mixed cryoglobulinemia syndrome หรือ cryoglobulinemic vasculitis อาการทางคลินิกที่พบบ่อย ได้แก่ อาการทางผิวหนัง ข้อ ระบบประสาทส่วนปลาย และอาการทางไต

อาการทางผิวหนัง

พบได้บ่อยที่สุด โดยเกิดจากการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็ก พบลักษณะ palpable purpura ใต้ร้อยละ 70-90 ของผู้ป่วย^{56,57} (ภาพที่ 1) ผื่นมีลักษณะเป็นจุดสีแดงหรือแดงคล้ำขนาด 3-10 มม. ขึ้นกระจัดกระจาย หรืออยู่รวมกันเป็นกลุ่มเล็กๆ และจะพบมากที่ขาท่อนล่าง ผื่นผิวหนังชนิดนี้จะสัมพันธ์กับท่าทางการยืนนานๆ (orthostatic) เนื่องจากการสร้าง cryoglobulin ฤกษ์กระตุ้นจากภาวะ venous stasis รอยโรคมักอยู่ที่ตำแหน่งใกล้ข้อเท้า ผื่นจะขึ้นเป็นๆ หายๆ คงอยู่ต่อเนื่องประมาณ 3-10 วัน เมื่อหายจะกลายเป็นแผลเป็นสีน้ำตาล นอกจากนี้ ยังพบ chronic leg ulcers ได้ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบ leucocytoclastic vasculitis⁹



ภาพที่ 1 Cutaneous cryoglobulinemic vasculitis แสดง Palpable purpura (ภาพซ้าย) Confluent lesion (ภาพกลาง) และ Perimalleolar ulcer (ภาพขวา) Picture from doi:10.1016/j.amjmed.2009.09.038

อาการทางไต

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มี cryoglobulinemia พบ cryoglobulinemic glomerulonephritis ได้ประมาณ 1 ใน 3¹⁰⁻¹² ซึ่งจะมีความรุนแรงแตกต่างกันคือ ตั้งแต่ asymptomatic proteinuria, hematuria, overt nephritis (ร้อยละ 20-30), nephrotic syndrome (ร้อยละ 20) ไปจนถึง renal insufficiency อย่างไรก็ตาม ภาวะไตวายนั้นพบได้น้อย (ร้อยละ 10) ส่วนความดันโลหิตสูงพบได้บ่อยถึงร้อยละ 80 ของผู้ป่วย

ความผิดปกติทางพยาธิวิทยาที่พบบ่อยที่สุดคือ membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) โดยพบร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วย cryoglobulinemia ที่มีอาการไตอักเสบ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับ type II IgM (RF) mixed cryoglobulinemia^{12,14-16}

อาการทางระบบประสาท

พบอุบัติการณ์ของ peripheral neuropathy ร้อยละ 50-86 ในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia¹⁷ โดยเป็นชนิด sensory หรือ sensory-motor ก็ได้ ภาวะที่พบบ่อยที่สุดคือ chronic sensory polyneuropathy และพบผู้ป่วยมาด้วยอาการของ mononeuritis multiplex ได้บ่อย^{17,18}

Axon ถูกทำลายเนื่องจากการอุดตันของหลอดเลือด vasa nervorum ซึ่งเกิดจาก cryoglobulin เอง หรือจากภาวะ vasculitis

นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า พบภาวะหลอดเลือดสมองตีบตัน และ Guillain Barre syndrome ได้อีกด้วย^{71,72}

อาการทางข้อ

อาการทางข้อที่สำคัญ ได้แก่ อาการปวดข้อ พบได้ร้อยละ 40-80^{19,58} ซึ่งเป็นลักษณะสมมาตรกันทั้ง 2 ข้าง¹⁹ อาการข้ออักเสบพบได้น้อยกว่า เป็นลักษณะ mild nonerosive oligoarthritis ในข้อขนาดกลางถึงขนาดใหญ่ หรืออาจพบ symmetrical polyarthritis ในข้อขนาดเล็กคล้ายกับข้ออักเสบรูมาตอยด์แต่อาการจะ

รุนแรงน้อยกว่า มี morning stiffness ได้ และตรวจ rheumatoid factor ให้ผลบวกกลางประมาณร้อยละ 50-80 ESR สูง แต่ไม่มากเท่า rheumatoid arthritis และไม่พบ rheumatoid nodule^{20,21}

การแยกแยะระหว่าง rheumatoid arthritis กับ HCV-related cryoglobulinemia สามารถทำได้โดยตรวจ anti-CCP antibody ซึ่งจะให้ผลลบในกลุ่ม HCV-related

นอกจากนี้ อาจพบ อาการปากและตาแห้ง (xerostomia, xerophthalmia) คล้ายใน Sjögren syndrome ได้²²

อาการทางตับ

พบว่าสองในสามของผู้ป่วยที่มี HCV-related mixed cryoglobulinemia จะตรวจพบการอักเสบเรื้อรังของตับ^{8,10} ยืนยันจากการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับซึ่งพบว่า มี chronic active hepatitis หรือตับแข็ง

จาก meta-analysis²³ ซึ่งรวบรวมจากงานวิจัย 19 ชิ้น พบว่า การมี cryoglobulinemia ร่วมด้วยเป็นปัจจัยอิสระที่ส่งเสริมให้ตับแข็งเป็นมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า การมี cryoglobulinemia ร่วมด้วยทำให้โอกาสเกิด advanced liver fibrosis และ steatosis เพิ่มขึ้น 3 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่ไม่มี cryoglobulinemia³⁶

อาการอื่นๆ

ได้แก่ อาการปวดท้อง เลือดออกจากทางเดินอาหารจากการมี mesenteric vasculitis^{7,8} โรคหัวใจขาดเลือดจาก coronary vasculitis และ diffuse interstitial pulmonary fibrosis ได้²⁴⁻²⁶

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยอาศัยอาการทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางพยาธิวิทยา ได้มีการออก criteria ในการวินิจฉัย mixed cryoglobulinemia

โดยคณะวิจัยจากอิตาลี ดัง ตารางที่ 2²

สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่²⁷

1) Cryoglobulin testing โดยตรวจหา serum cryoglobulins หรือ cryocrit

2) Electrophoresis และ immunoelectrophoresis โดยตรวจวัดปริมาณของ total serum protein และ immunoglobulin เพื่อประเมิน monoclonal immunoglobulin และ polyclonal hypergammaglobulinemia

3) Rheumatoid Factor พบได้ร้อยละ 50-80 ของผู้ป่วย^{53,54}

4) Complement level โดยตรวจพบการลดลงของ C1 C2 และ C4 ในขณะที่ C3 จะแปรผันตามระยะของโรค

5) Virologic markers (anti-HCV antibody, HCV RNA, hepatitis B virus serology, hepatitis B virus DNA) โดยอุบัติการณ์ของ cryoglobulinemia ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบประมาณร้อยละ 55 และในไวรัสตับ

ตารางที่ 2 Proposed Criteria for the Diagnosis and Classification of Mixed Cryoglobulinemia

Criteria	Major	Minor
Serologic	Mixed cryoglobulins	Rheumatoid factor
	Low C4	HCV+ HBV+
Pathologic	Leukocytoclastic vasculitis	Clonal B-cell infiltrates (liver or bone marrow)
Clinical	Purpura	Chronic hepatitis
		Membranoproliferative glomerulonephritis
		Peripheral neuropathy
		Skin ulcers

Definite mixed cryoglobulinemia syndrome:

- 1) Serum mixed cryoglobulins (\pm low C4) + purpura + leukocytoclastic vasculitis
- 2) Serum mixed cryoglobulins (\pm low C4) + 2 minor clinical symptoms + 2 minor serologic/pathologic findings

Essential or secondary mixed cryoglobulinemia syndrome: Absence or presence of well-known disorders (infectious, immunologic or neoplastic)

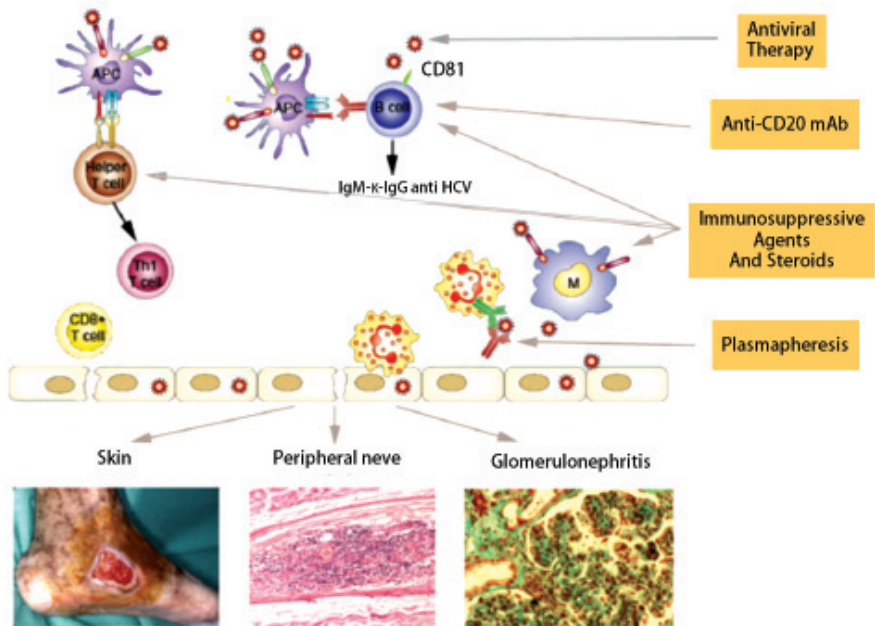
อีกเสบมีพบประมาณร้อยละ 15 (ไม่ได้มีอาการทุกราย)

ระดับของ cryoglobulin, rheumatoid factor และ complement พบว่าไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค

การดูแลรักษา

การรักษาโดยตรง คือ การกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี เพื่อยับยั้ง B-cell clonal expansion และยับยั้งการสร้าง cryoglobulin ใช้เป็นการรักษาเดี่ยวๆ ในรายที่มีอาการไม่รุนแรง

ในรายที่อาการรุนแรง การกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีทำหลังจากให้การรักษาด้วยยากดภูมิจนอาการทุเลาระยะหนึ่ง



ภาพที่ 2 ทางเลือกในการรักษา hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemic vasculitis (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 59)

การรักษาไวรัสตับอักเสบซี

Pegylated interferon alfa ร่วมกับ ribavirin

เป็นการรักษามาตรฐานในการกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ซึ่งได้ผลในการควบคุมไวรัสในระยะยาว (SVR) ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วย จากการศึกษารandomized controlled trial²⁹⁻³² พบว่าการให้ combination therapy ด้วย pegylated interferon alfa ร่วมกับ ribavirin ในผู้ป่วย HCV-related cryoglobulinemia ได้ผลการตอบสนองไม่แตกต่างไปจากการรักษาไวรัสตับอักเสบซีทั่วไป และดีกว่าการรักษาด้วย conventional interferon ร่วมกับ ribavirin ทั้งด้าน complete clinical response (ร้อยละ 67.5 เทียบกับ 56.2) virological response (ร้อยละ 62.5 เทียบกับ 53.1) และ immunological response (ร้อยละ 57.5 เทียบกับ 31.2) รวมทั้งโอกาสกลับเป็นซ้ำของไวรัสตับอักเสบซีก็น้อยกว่า⁶⁰⁻⁶²

ในผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง การควบคุมไวรัสได้ในระยะยาว (SVR) ทำให้ cryoglobulinemia หายขาดได้ ต่างกับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงซึ่งจะมีการกำเริบของโรคได้บ่อยกว่า

จากการศึกษาของ Saadoun et al³² ในผู้ป่วย 40 ราย โดยใช้ pegylated interferon alfa ร่วมกับ ribavirin ในรายที่อาการไม่รุนแรง มีอาการทางผิวหนัง ดีขึ้นร้อยละ 87.5 (21/24) อาการทางข้อดีขึ้นร้อยละ 81.8 (18/22) อาการทางระบบประสาทดีขึ้นร้อยละ 74 (20/27) และอาการทางไตดีขึ้นร้อยละ 50 (5/10)

ข้อควรระวัง คือการรักษาด้วย interferon อาจกระตุ้นให้ vasculitis เป็นมากขึ้น (glomerulonephritis, neuropathy) และ ribavirin เป็นข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย³³⁻³⁵

การรักษาโดยให้ยาที่ยับยั้งภูมิคุ้มกัน

Corticosteroid

ใช้ลดการอักเสบและการสร้างภูมิในระยะแรกของโรค ในรายที่อาการไม่รุนแรงขนาดเริ่มต้นยารับประทานคือ prednisolone 0.5-1.5 mg/kg/day และในรายที่รุนแรงควรใช้ intravenous pulse methylprednisolone 0.5-1.0 g/day 3

วัน ตามด้วยยารับประทาน prednisolone 1.0 mg/kg/day และควรลดขนาดยา ลงภายใน 2-4 สัปดาห์ ข้อควรระวัง คือ ยาสเตียรอยด์อาจทำให้ไวรัสตับอักเสบบี กำเริบขึ้นได้³⁶⁻³⁸

การใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดต่ำอย่างเดียวยังเพื่อทุเลาอาการปวดข้อและผื่น ผิวหนังได้ แต่ไม่ช่วยมากในรายที่มีอาการรุนแรง เช่น อาการทางไตหรือระบบ ประสาทรุนแรง จากการศึกษานึ่งพบว่าการใช้ interferon alfa อย่างเดียว และ in- terferon alfa ร่วมกับ methylprednisolone เป็นเวลา 1 ปี มีการตอบสนองทาง คลินิกดีกว่าการใช้ methylprednisolone อย่างเดียว (ร้อยละ 66 และร้อยละ 71 เทียบกับร้อยละ 22)⁶²

Cytotoxic agents

เช่น cyclophosphamide, chlorambucil และ azathioprin ใช้ร่วมกับ corticosteroid ในการรักษาระยะ induction ในรายที่อาการรุนแรง โดยยากลุ่มนี้ จะลดการสร้าง cryoglobulin โดยไปลดการสร้าง B lymphocyte

ยาที่นิยมใช้มากที่สุด คือ cyclophosphamide ขนาด 2 mg/kg/d ในช่วง สองถึงสามเดือนแรก แต่การใช้ยาในระยะยาวจะเพิ่มผลข้างเคียงและทำให้ไวรัสตับ อักเสบบีกำเริบขึ้นได้^{3,37}

ยาที่เริ่มนิยมใช้มากขึ้นเรื่อยๆ คือ mycophenolate mofetil ขนาด 1 กรัม วันละ 2 ครั้ง ยามีผลจำเพาะต่อ lymphocyte proliferation มากกว่า cyclophos- phamide และมีแนวโน้มที่จะลดปริมาณไวรัสตับอักเสบบีได้ด้วย (เช่นผลจากการ ศึกษาในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตและหัวใจ) เนื่องจากยานี้ไปยับยั้งการทำงานของ inosine monophosphate dehydrogenase เช่นเดียวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา ribavirin นั้นเอง³⁹

Plasmapheresis

ใช้รักษาร่วมในรายที่มีการกำเริบรุนแรงเป็นครั้งคราว โดยเฉพาะในรายที่มี active cryoglobulinemic glomerulonephritis^{14,40} การทำ plasmapheresis จะไปลด circulating cryoglobulin ทำให้อาการดีขึ้นชั่วคราว

การทำ plasmapheresis โดยต่อเนื่องไม่มีประโยชน์ เพราะไม่ได้ลดการสร้าง cryoglobulin โดยตรง ควรใช้ควบคู่กับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการเพิ่มขึ้นทันที (rebound) ของ cryoglobulin หลังหยุด plasmapheresis

การทำ plasmapheresis ไม่มีผลต่อการตอบสนองของไวรัสตับอักเสบบี ต่อยา interferon alfa⁶³

Rituximab

เป็น monoclonal antibody ต่อ CD20 แอนติเจนของ B cells ผลของยาจะลดจำนวนของ B cells และ plasma cells ยังผลให้ลดการสร้าง cryoglobulin

ข้อบ่งชี้ของการใช้ rituximab คือ ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานสำหรับไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับ cytotoxic agents

ขนาดของ rituximab ที่ให้ คือ 375 mg/m² สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ได้ผลดีในการลดจำนวน B Cells และลดปริมาณ cryoglobulin⁴¹⁻⁴³

ผลจากการศึกษาในผู้ป่วย 43 รายจากงานวิจัย 8 ชิ้น^{44,64-70} พบว่าการรักษาด้วย rituximab ทำให้อาการทางผิวหนังดีขึ้นร้อยละ 73 (24/33) อาการทางข้อดีขึ้นร้อยละ 53 (15/30) อาการทางระบบประสาทดีขึ้นร้อยละ 36 (9/25) และอาการทางไตดีขึ้นร้อยละ 70 (9/13)

ผลข้างเคียงของ rituximab พบได้บ่อยถึงร้อยละ 80 ได้แก่ อาการไข้หนาวสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ผื่นแพ้ orthostatic hypotension และ bronchospasm แม้อาการเหล่านี้มักจะไม่รุนแรง แต่ก็อาจเป็นเหตุทำให้ต้องระงับการให้ยาได้ นอกจากนี้ข้อควรระวังในบางรายคือ ยาอาจทำให้ไวรัสตับอักเสบบีกำเริบได้ จึงควรให้คู่กับยาต้านไวรัสเสมอ⁴⁴ ผลของยาจะคงอยู่ได้ประมาณ 1 ปี ในช่วงนี้อาจมีการกำเริบของ cryoglobulinemia ได้เป็นระยะ ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ rituximab แบบ maintenance therapy กับการให้เป็นระยะเมื่อมีการกำเริบขึ้น

การรักษาอื่น

การรักษาอื่นๆ ที่มีการทดลองใช้ในผู้ป่วยบางราย เช่น การใช้ anti-tumor

necrosis factor antibodies และการใช้ cyclosporin A^{45,46} ซึ่งยังไม่มีความชัดเจนเพียงพอจะนำมาสรุปได้

การรักษาตามอาการ

ในรายที่อาการไม่รุนแรง เช่น มีเพียงปวดข้อ หรือผื่น purpura ควรให้ prednisolone 0.1-0.3 mg/kg/day ในรายที่มี neuropathic pain ควรใช้ยาในกลุ่ม antidepressant เช่น duloxetine 60-120 mg/day หรือ ยากลุ่มกันชัก pregabalin 300-600 mg/day⁴⁸ ในรายที่มี progressive gangrene จาก necrotizing vasculitis ควรให้ iloprost ร่วมด้วย⁴⁹

นอกจากนี้ยังมีการนำ colchicine ซึ่งเป็นยาลดการอักเสบชนิดหนึ่งมาทดลองใช้ด้วย พบว่าได้ผลดีในกลุ่มที่มีอาการไม่รุนแรง โดยให้ในขนาด 1 mg/day เป็นเวลา 6-48 เดือน⁵⁰

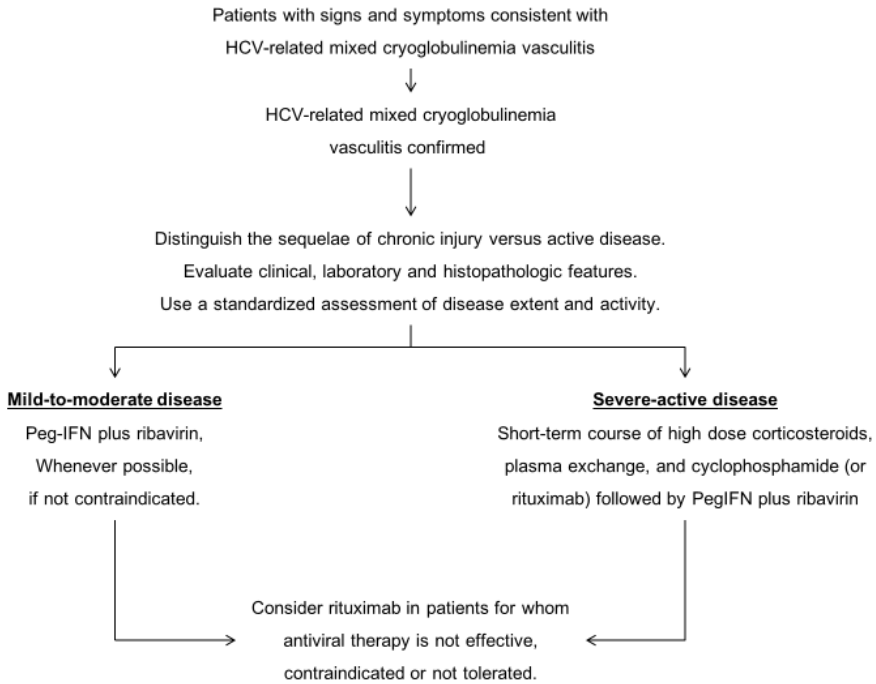
การรักษาจำแนกตามความรุนแรงของโรค

จำแนกออกเป็น 2 กลุ่ม คือ อาการเล็กน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate disease) และ อาการรุนแรงหรือกำเริบ (severe/active disease) ควรให้การรักษาดังนี้ (ภาพที่ 3)

อาการเล็กน้อยถึงปานกลาง

ผู้ป่วยที่มีเพียงอาการปวดข้อ ผื่น purpura มีอาการทางระบบประสาทเช่น peripheral neuropathy หรือมีอาการทางไตเพียงเล็กน้อย (glomerulonephritis with stable renal function, inactive urine sediment, mild to moderate histological lesions at renal biopsy) แนะนำให้รักษาด้วย pegylated interferon alfa ร่วมกันกับ ribavirin ยกเว้นแต่มีข้อบ่งห้าม ขนาดของยาและระยะเวลาการรักษาถือตามการรักษาไวรัสตับอักเสบบีโดยปกติ

ในรายที่การทำงานของไตบกพร่อง ให้ลดขนาดยาของทั้ง pegylated interferon alfa และ ribavirin โดยในกรณีเจาะ ribavirin plasma concentration ได้ ให้รักษาระดับยาไว้ที่ 10-15 micromol/L ไม่แนะนำให้ใช้ ribavirin⁵¹ ในรายที่ GFR



HCV, hepatitis C virus; Peg-IFN, Pegylated alfa Interferon (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 28)

ภาพที่ 3 การรักษา hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemic vasculitis ตามความรุนแรงของอาการ

<50 mL/min/1.73 m²

อาการรุนแรงหรือกำเริบ

ผู้ป่วยที่มีอาการทางไตรุนแรง (nephritic syndrome with renal function impairment or nephritic syndrome with active urine sediment, and severe histological lesions at renal biopsy) หรือ severe motor neuropathy, skin ulcer, wide spread vasculitis แนะนำให้ใช้ corticosteroids หรือ cyclophosphamide ในระยะเริ่มต้น ในรายที่อาการรุนแรงกำปลัน ให้การ



รักษาเสริมด้วย plasmapheresis ร่วมด้วย

อาจนำ rituximab มาใช้เป็น induction therapy แทน cyclophosphamide เพื่อลดผลข้างเคียงของ cyclophosphamide

เมื่อภาวะ vasculitis ควบคุมได้ดีแล้ว จึงให้การรักษาโดยการกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีต่อไป

การพยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรคไม่ดีในกลุ่มที่มีอาการแสดงทางไตและมี vasculitis มาก ปัจจัยลบต่อการพยากรณ์โรคได้แก่ เริ่มวินิจฉัยเมื่ออายุมากกว่า 60 ปี และมีอาการแสดงทางไต¹¹

โดยรวมโอกาสมีชีวิตรอดที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 90 แต่หากมีอาการแสดงทางไต จะมีโอกาสรอดชีวิตที่ 5 ปีเหลือร้อยละ 50 เนื่องจากพบอุบัติการณ์การติดเชื้อและอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น^{11,13}

เอกสารอ้างอิง

1. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* 1974;57:775-88.
2. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 2002;55:4-13.
3. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2507-16.
4. Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M, Giannitti C, Manno D, Mieli-Vergani G, et al. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(Suppl 48):S39-47.
5. Sansonno D, Carbone A, De Re V, Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:572-8.
6. Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol.* 2004;40:341-52.



7. Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis.* 2004;19:357-81.
8. Gorevich PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med.* 1980;69:287-308.
9. Agnello V, Abel G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2007-15.
10. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia: a study of 29 patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med.* 1966;40:828-36.
11. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:355-74.
12. Johnson RJ, Willson R, Yamabe H, et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int.* 1994;46:1255-1263.
13. Tarantino A, Campise M, Banfi G, Confalonieri R, Bucci A, Montoli A, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1995;47:618-23.
14. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1998;54:650-71.
15. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:69-82.
16. Smith KD, Alpers CE. Pathogenic mechanism in membranoproliferative glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14:396-403.
17. Zaltron S, Puoti M, Liberini P, Antonini L, Quinzanini M, Manni M, et al. High prevalence of peripheral neuropathy in hepatitis C virus infected patients with symptomatic and asymptomatic cryoglobulinemia. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1998;30:391-5.



18. Apartis E, Leger J-M, Musset L, Gugenheim M, Cacoub P, Lyon-Caen O, et al. Peripheral neuropathy associated with essential mixed cryoglobulinaemia: a role for hepatitis C virus infection? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:661-6.
19. Lee YH, Ji JD, Yeon JE, Byun KS, Lee CH, Song GG. Cryoglobulinemia and rheumatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:728-31.
20. Palazzi C, Olivieri I, D'Amico E, Cacciatore P, Pennese E. Difficulties in the differential diagnosis between primitive rheumatic diseases and hepatitis C virus-related disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:2-6.
21. Olivieri I, Palazzi C, Padula A. Hepatitis C virus infection and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:111-22.
22. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Limal N, Thibault V, van Boekel T, Piette JC, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:394-7.
23. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002;36:978-85.
24. Matsumori A, Ohashi N, Hasegawa K, Sasayama S, Eto T, Imaizumi T, et al. Hepatitis C virus infection and heart diseases: a multicenter study in Japan. *Jpn Circ J*. 1998;62:389-91.
25. Manganelli P, Salaffi F, Subiaco S, Carotti M, Cervini C, Consigli G, et al. Bronchoalveolar lavage in mixed cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus. *Br J Rheumatol*. 1996;35:978-82.
26. Ferri C, La Civita L, Fazzi P, Solfanelli S, Lombardini F, Begliomini E, et al. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*. 1997;36:360-5.
27. Kallemuchikkal U, Gorevic PD. Evaluation of cryoglobulins. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123:119-25.
28. Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G. Management of Hepatitis C Virus-related



- Mixed Cryoglobulinemia. *Am J Med.* 2010;123:400-8.
29. Sabry AA, Sobh MA, Sheaashaa HA, Kudesia G, Wild G, Fox S, et al. Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1924-30.
 30. Rossi P, Bertani T, Baio P, Caldara R, Luliri P, Tengattini F, et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy. *Kidney Int.* 2003;63:2236- 41.
 31. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, Donada C, Di Gennaro G, Maso LD, et al. Treatment with peg-interferon alfa-2 b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol.* 2005;42:632-8.
 32. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term follow up study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3696-706.
 33. Boonyapisit K, Katirji B. Severe exacerbation of hepatitisC-associated vasculitic neuropathy following treatment with interferon alpha: a case report and literature review. *Muscle Nerve.* 2002;6:909-13.
 34. Otha S, Yokoyama H, Wada T, Sakai N, Shimizu M, Kato T, et al. Exacerbation of glomerulonephritis in subjects with chronic hepatitis C virus infection after interferon therapy. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:1040-8.
 35. Bruchfeld A, Lindahl K, Stahle L, Söderberg M, Schvarcz R. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1573-80.
 36. Saadoun D, Asselah T, Resche-Rigon M, Charlotte F, Bedossa P, Valla D, et al. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:1337-45.
 37. Campise M, Tarantino A. Glomerulonephritis in mixed cryoglobulinemia: what treatment? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:281-3.
 38. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Hepatitis C virus infection and vasculitis. Implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:585-97.



39. Ramos-Casals M, Font J. Mycophenolate mofetil in patients with hepatitis C virus infection. *Lupus*. 2005;14(Suppl 1):S64-72.
40. Bombardieri S, Ferri C, Paleologo G, Bibolotti E, Camici M, Fosella PV, et al. Prolonged plasma exchange in the treatment of renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Int J Artif Organs*. 1983;6(Suppl 1):S47-50.
41. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Gennaro M, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:3054-61.
42. Ghijssels E, Lerut E, Vanrenterghem Y, Kuypers D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for hepatitis C-negative therapy resistant essential mixed cryoglobulinemia with renal and cardiac failure. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:e34-8.
43. Koukoulaki M, Abeygunasekara SC, Smith KGC, Jayne DRW. Remission of refractory hepatitis C-negative cryoglobulinaemic vasculitis after rituximab and infliximab. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:213-6.
44. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood*. 2003;101:3818-26.
45. Chandesris MO, Gayet S, Schleinitz N, Doudier B, Harle JR, Kaplanski G. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia. *Rheumatology*. 2004;43:532-3.
46. Galeazzi M, Bellisai F, Giannitti C, Manganelli S, Morozzi G, Sebastiani GD. Safety of cyclosporin A in HCV-infected patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1110:544-9.
47. Ferri C, Pietrogrande M, Cecchetti C, Tavoni A, Cefalo A, Buzzetti G, et al. Low-antigen-content diet in the treatment of mixed cryoglobulinemia patients. *Am J Med*. 1989;87:519-24.
48. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmiikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006;13:153-69.



49. Lo Gullo R, De Filippis L, Caliarì A, Bagnato G. Successful treatment of necrotizing vasculitic lesions after infusion of iloprost in a patient with cryoglobulinemia and chronic HCV infection. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:912-3.
50. Monti G, Saccardo F, Rinaldi G, Petrozzino MR, Gomitoni A, Invernizzi F. Colchicine in the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13(Suppl 13):S197-9.
51. Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. Guideline 2: treatment of HCV infection patients with CKD. *Kidney Int.* 2008;73(Suppl 109):S20-45.
52. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia—a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med.* 1966;40:837-56.
53. Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Yagüe J, Jimenez S, de la Red G, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:252-62.
54. Saadoun D, Aaron L, Resche-Rigon M, Pialoux G, Piette JC, Cacoub P. Cryoglobulinaemia vasculitis in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS.* 2006;20:871-7.
55. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2204-12.
56. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-center study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJM.* 1995;88:115-26.
57. Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Cacoub P, Musset L, Cresta P, et al. Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus. *Arch Dermatol.*



- 1995;131:1124-7.
58. Leone N, Pellicano R, Ariata Maiocco I, Modena V, Marietti G, Rizzetto M, et al. Mixed cryoglobulinaemia and chronic hepatitis C virus infection: the rheumatic manifestations. *J Med Virol.* 2002;66:200-3.
 59. Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub PP. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(8):1234-42. Epub 2007 Jun 12.
 60. Casato M, Agnello V, Pucillo LP, Knight GB, Leoni M, Del Vecchio S, et al. Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood.* 1997;90:3865-73.
 61. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Vicari O, Marchesi D, Sironi PL, et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med.* 1994;330:751-6.
 62. Dammacco F, Sansonno D, Han JH, Shyamala V, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study. *Blood.* 1994;84:3336-43.
 63. Hausfater P, Cacoub P, Assogba U, Lebon P, Piette JC. Plasma exchange and interferon-alpha pharmacokinetics in patients with hepatitis C virus-associated systemic vasculitis. *Nephron.* 2002;91:62730.
 64. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, Dennin RH, Gause A, Voswinkel J, et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1230-3.
 65. Catuogno M, Rezaei S, Priori R, Magrini L, Valesini G. Serum sickness associated with rituximab in a patient with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:406.
 66. Basse G, Ribes D, Kamar N, Mehrenberger M, Esposito L, Guitard J, et al. Rituximab therapy for de novo mixed cryoglobulinemia in renal transplant patients. *Transplantation.* 2005;80:1560-4.
 67. Cai FZ, Ahern M, Smith M. Treatment of cryoglobulinemia associated periph-



- eral neuropathy with rituximab. *J Rheumatol*. 2006;33:1197-8.
68. Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, Patriarca F, Tani M, Marin L, et al. Anti-CD20 therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune diseases. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:1951-5.
 69. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott CA, De Marchi G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;81:842-6.
 70. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Gennaro M, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:3054-61.
 71. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Leger JM, Maisonnobe T. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS*. 2005;19(Suppl 3):S128-34.
 72. Petty GW, Duffy J, Houston J, III. Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:671-8.