

อะไมลอยด์โดสิส (Amyloidosis)

นายแพทย์นันท์ ลิ่งห์ปาน

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยนเรศวร

อะไมลอยด์โดสิส (amyloidosis) หรือการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ (amyloid deposition) เป็นภาวะที่เกิดจากการสะสมของโปรตีนที่พับงอผิดรูป (misfolded protein) อยู่ภายนอกเซลล์ เกิดเป็นก้อนเส้นใยที่ไม่สามารถละลายน้ำได้ (insoluble fibril) ทำให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่โปรตีนเส้นใยไปสะสมอยู่ และทำให้เกิดการบกร่องหรือสูญเสียการทำงานของอวัยวะนั้นๆตามมา

พยาธิกำเนิดและการจำแนกประเภท

อะไมลอยด์ (amyloid) หรือเส้นใยอะไมลอยด์ (amyloid fibrils) คือกลุ่มก้อนโปรตีนชนิดต่างๆที่พับงอผิดรูป โดยปกติแล้วโปรตีนที่ผิดรูปเหล่านี้จะถูกร่างกายย่อยสลายทิ้งไปโดยเอนไซม์ภายในเซลล์และเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครเฟจ (macrophage) ที่อยู่ภายนอกเซลล์ แต่เมื่อกลไกการย่อยสลายนี้เสียไป ทำให้โปรตีนที่พับงอผิดรูปเหล่านี้เกิดการสะสมอยู่ภายนอกเซลล์ โดยโปรตีนที่ทำให้เกิดอะไมลอยด์สามารถแบ่งออกได้เป็นสองกลุ่มใหญ่ คือ 1. โปรตีนปกติที่มีโอกาสพับงอผิดรูปอยู่แล้ว แต่ถูกร่างกายสร้างออกมาเป็นจำนวนมาก และ 2. โปรตีนกลายพันธุ์ที่มีลักษณะที่พับงอผิดรูปได้ง่าย

ลักษณะทางโครงสร้างทางเคมีของอะไมลอยด์สามารถแบ่งได้หลักๆดังนี้

- Amyloid light chain (AL) protein ถูกสร้างมาจากพลาสมาเซลล์ (plasma cell) ที่มีการเพิ่มจำนวนโคลนเดียว (monoclonal proliferation)
- Amyloid-associated (AA) protein เป็นโปรตีนที่ถูกย่อยสลายมาจากโปรตีนชื่อ SAA (serum amyloid-associated) ที่ถูกสร้างขึ้นที่ตับในภาวะที่ร่างกายมีการอักเสบเกิดขึ้น
- β -amyloid ($A\beta$) protein เป็นโปรตีนที่ถูกย่อยสลายมาจาก transmembrane glycoprotein ที่มีชื่อว่า amyloid precursor protein
- Transthyretin (TTR) เป็นโปรตีนในเลือด ที่สามารถสะสมในร่างกายได้ทั้งในรูปแบบกลายพันธุ์และไม่กลายพันธุ์
- β 2-microglobulin เป็นส่วนประกอบของเซลล์และโปรตีนในเลือด สามารถพบการสะสมได้ตามบริเวณข้อต่อและเนื้อเยื่อรอบๆข้อต่อ ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดมาเป็นเวลานาน

นอกจากนี้ยังสามารถจัดกลุ่มการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ตามลักษณะอื่นๆได้อีก เช่น แบ่งตามลักษณะบริเวณที่เกิดผลกระทบ โดยบอกแบ่งเป็นเฉพาะที่ (localized) หรือ ทั่วร่างกาย (systemic), แบ่งตามลักษณะทางคลินิก โดยแบ่งออกเป็นปฐมภูมิ (primary amyloidosis) เมื่อสัมพันธ์กับพลาสมาเซลล์ที่มีการเพิ่มจำนวนโคลนเดียว หรือ ทุติยภูมิ (secondary amyloidosis) เมื่อเป็นภาวะแทรกซ้อนจากการอักเสบเรื้อรัง และนอกจากนี้ยังมีกลุ่มโรคทางพันธุกรรมครอบครัวที่สัมพันธ์กับการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ด้วย (Hereditary or familial amyloidosis)

นอกจากนี้การสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์นั้นยังมีความเกี่ยวข้องกับโรคต่างๆ เช่น เนื้องอกกลุ่มพลาสมาเซลล์ (plasma cell tumor) ทำให้เกิดการสะสมของ Amyloid light chain (AL) protein, โรคอักเสบเรื้อรัง เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ทำให้เกิดการสะสมของ Amyloid-associated (AA) protein, โรคอัลไซเมอร์จากการสะสมของ β -amyloid ($A\beta$) protein, โรคทางพันธุกรรมครอบครัว เช่น familial amyloid polyneuropathies จากการสะสมของ mutant transthyretin, และอะไมลอยด์โดสิสจากการฟอกเลือดเป็นเวลานาน จากการสะสมของ β 2-microglobulin

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่มีภาวะอะไมลอยด์โดสิสขึ้นอยู่กับปริมาณและอวัยวะที่โปรตีนอะไมลอยด์ไปสะสม โดยอาการนั้นสามารถเป็นได้ทั้งอาการเฉพาะที่และอาการทั่วร่างกาย ซึ่งผู้ป่วยอาจไม่มีอาการผิดปกติของร่างกายหรือมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงก็ได้ โดยในระยะเริ่มแรกผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการที่ไม่จำเพาะ เช่น อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ น้ำหนักลด เป็นต้น และอาการจะเริ่มจำเพาะมากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป ซึ่งมักจะพบอาการทางไต หัวใจ และทางเดินอาหารเป็นส่วนมาก

อาการทางไต เช่น มีโปรตีนปัสสาวะในปัสสาวะในระยะแรก และไตวายในระยะท้าย อาการทางหัวใจ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว หัวใจเต้นผิดจังหวะ และอาจเกิดโรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเรื้อรังได้ ส่วนอาการทางเดินอาหารนั้นมีหลากหลายอาการขึ้นอยู่กับตำแหน่งของทางเดินอาหารที่มีการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์เช่น มีอาการลิ้นแข็ง เคี้ยวอาหารกลืนอาหารลำบาก อึดแน่นท้อง หรือท้องเสีย นอกจากนี้โปรตีนอะไมลอยด์ยังสามารถไปสะสมตามผนังหลอดเลือดเลือดได้ ทำให้เกิดผนังหลอดเลือดไม่ยืดหยุ่น เกิดการเปราะบางทำให้เกิดภาวะเลือดออกตามอวัยวะต่างๆได้

นอกจากอาการและอาการแสดงข้างต้นแล้ว ผู้ป่วยอาจมีอาการและอาการแสดงของกลุ่มโรคที่ทำให้เกิดการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ หรือกลุ่มโรคที่สัมพันธ์กับการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เช่น มะเร็งของเม็ดเลือดพลาสมาเซลล์ (multiple myeloma), โรคอักเสบเรื้อรังต่างๆ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, โรคอัลไซเมอร์ และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นต้น

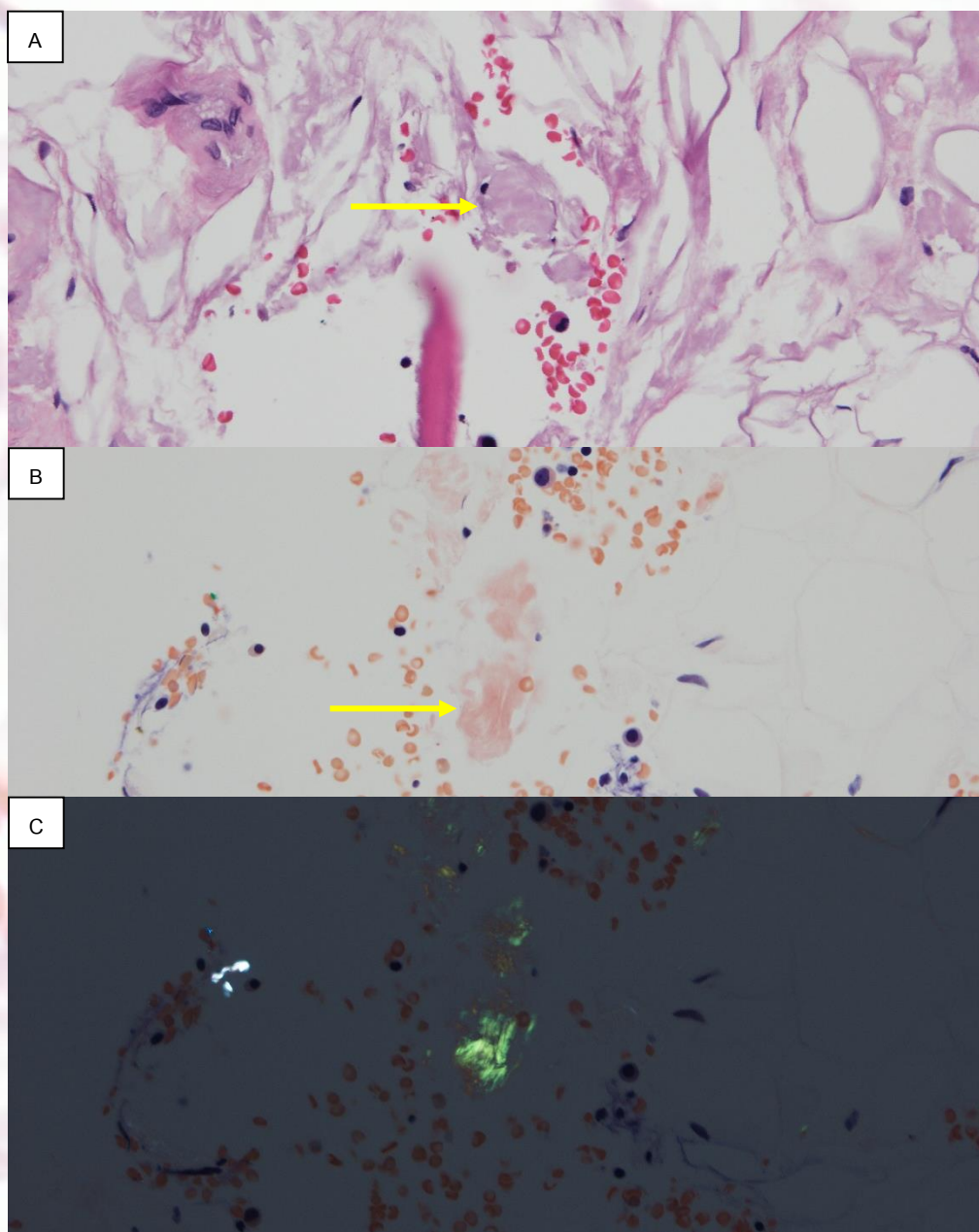
การวินิจฉัย

การวินิจฉัยอะไมลอยด์โดสิสอาศัยการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา เพื่อแสดงให้เห็นว่าการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ในเนื้อเยื่อของร่างกาย โดยอวัยวะที่ถูกเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อ (biopsy) มาตรวจยืนยันมากที่สุดคือไตจากผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกของโรคไตและแพทย์เจ้าของเคสถึงภาวะอะไมลอยด์โดสิส นอกจากนี้ในผู้ป่วยรายที่สงสัยภาวะอะไมลอยด์โดสิสทั่วร่างกาย (systemic amyloidosis) การเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อจากไขมันในผนังหน้าท้องสามารถช่วยในการวินิจฉัยได้ ซึ่งการตรวจนี้มีความจำเพาะสูง แต่มีความไวต่ำ

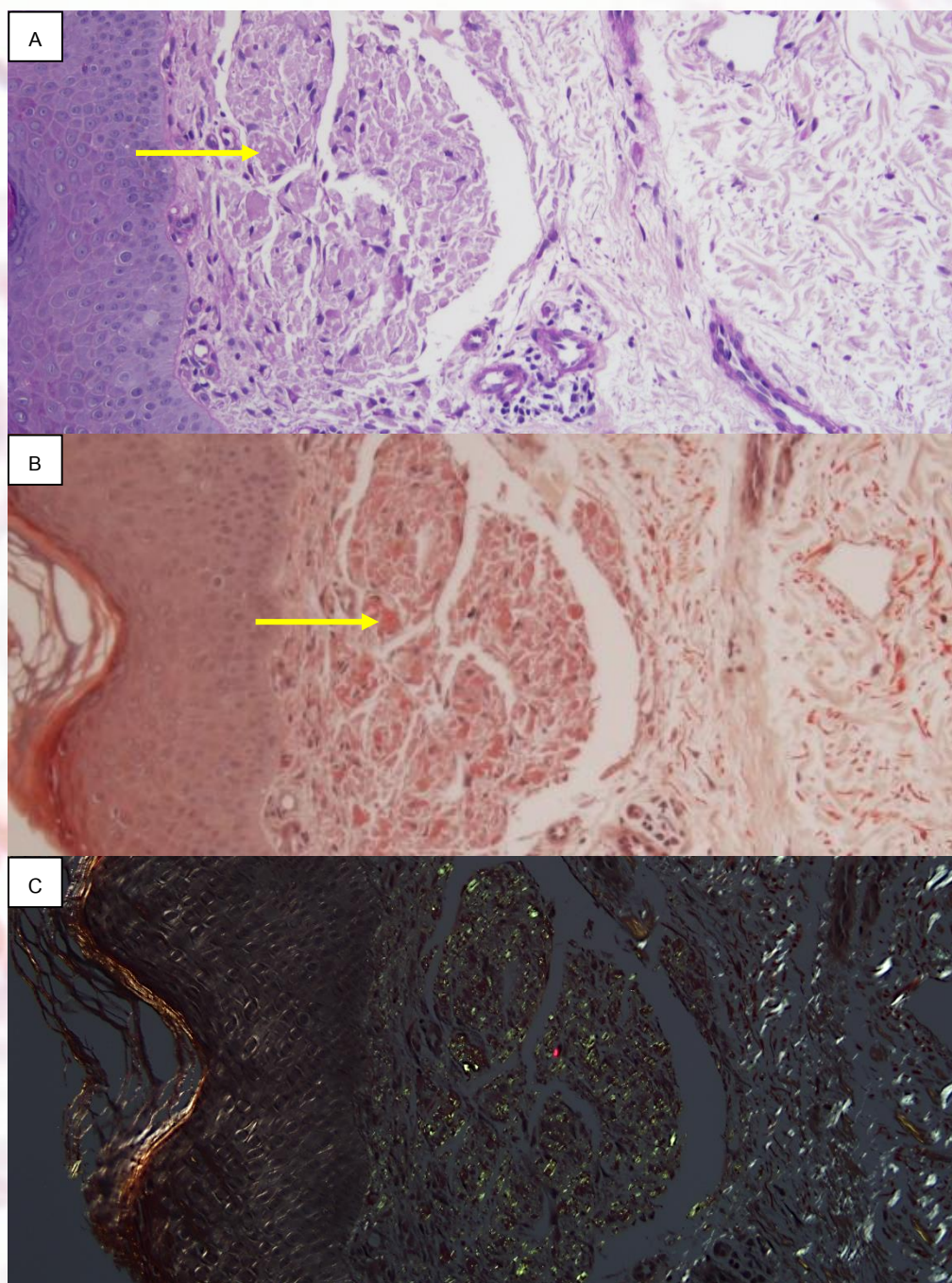
การตรวจทางห้องปฏิบัติการก็สามารถช่วยให้แพทย์นึกถึงภาวะอะไมลอยด์โดสิสได้เช่นกัน ตัวอย่างเช่นในกรณีผู้ป่วยที่สงสัยอะไมลอยด์โดสิสชนิด Amyloid light chain (AL) ควรส่งตรวจโปรตีนอิเล็กโตรโฟรีซิสและอิมมูโนอิเล็กโตรโฟรีซิส (protein electrophoresis and immunoelectrophoresis) หรือเจาะไขกระดูกส่งตรวจหาหลักฐานของการมีพลาสมาเซลล์ที่มีการเพิ่มจำนวนโคลนเดียว (monoclonal population of plasma cells)

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

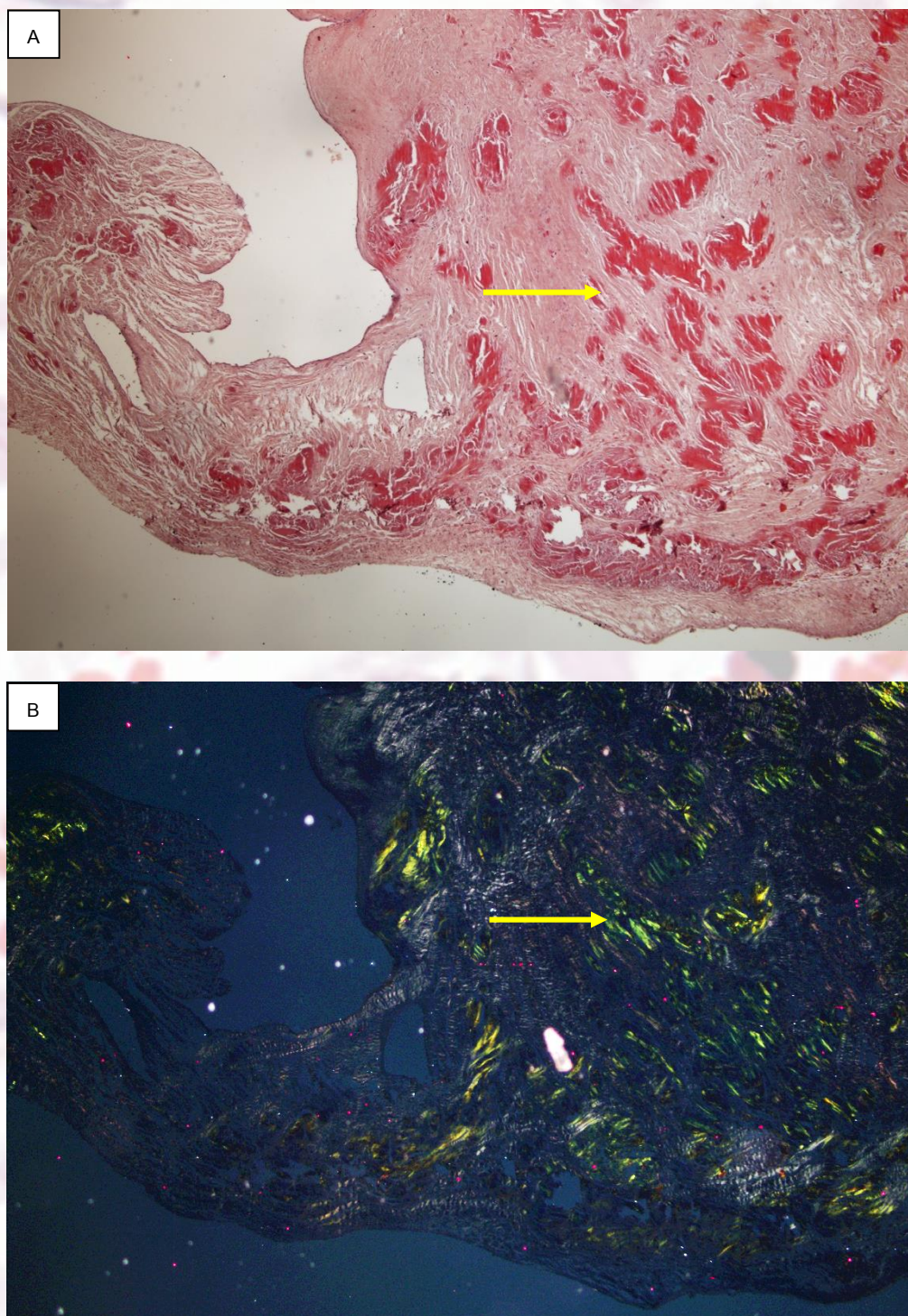
โดยทั่วไปแล้วการสะสมของอะไมลอยด์นั้นมึลักษณะทางจุลพยาธิคล้ายกันในทุกเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่พบ ไม่มีรูปแบบจำเพาะต่ออวัยวะใดอวัยวะหนึ่งเป็นพิเศษ การวินิจฉัยอะไมลอยด์โดสิสนั้นอาศัยการย้อมพิเศษทางพยาธิวิทยาที่เรียกว่า Congo red ซึ่งเมื่อดูสไลด์ที่ย้อม Congo red ภายใต้แสงจากกล้องจุลทรรศน์ปกติ จะพบว่าบริเวณที่มีการสะสมของอะไมลอยด์นั้นจะมีลักษณะเป็นปื้นหรือก้อนของสารสีแดงปนชมพู (pink red, or salmon-pink amorphous material) และเมื่อดูสไลด์ที่ย้อม Congo red ด้วย polarized light จะพบว่าบริเวณปื้นหรือก้อนนั้นจะเรืองแสงสีเขียวอ่อน หรือที่เรียกว่า apple-green birefringence



ภาพที่ 1 : Bone marrow biopsy; A) พบการสะสมของสารที่มีลักษณะเป็นปื้นสีชมพูในบริเวณของเซลล์ไขมันและผนังรอบๆ (H&E stain, 400x); B) ย้อมพิเศษด้วย Congo red ในบริเวณเดิม จะเห็นว่าบริเวณที่มีลักษณะเป็นปื้นนั้น มองเห็นเป็นสีแดงปนชมพู (Congo red stain, 400x); C) เมื่อนำไปส่องดูผ่านได้ polarized light บริเวณดังกล่าวจะเรืองแสงสีเขียวอ่อน หรือที่เรียกว่า apple-green birefringence (Congo red stain under polarized light, 400x)



ภาพที่ 2 : Skin biopsy; A) พบบริเวณที่น่าสงสัยในชั้นหนังแท้ (dermis) ที่มีลักษณะเป็นปื้นสีชมพูเข้ม (PAS stain, 200x); B) ในบริเวณเดิมจะเห็นว่าปื้นสีแดงเข้มเป็นหย่อมๆเทียบกับเนื้อเยื่อสีแดงจางๆบริเวณโดยรอบ (Congo red stain, 200x); C) พบ apple-green birefringence (Congo red stain under polarized light, 200x)



ภาพที่ 3 : Heart valve; A) พบหย่อมสีแดงเข้มจำนวนมากอยู่ในลิ้นหัวใจ (Congo red stain, 40x); B) apple-green birefringence (Congo red stain under polarized light, 40x)

ขอขอบคุณ ผศ.พญ.ละออ ชมพักตร์ ที่อนุเคราะห์ภาพถ่าย

Reference:

1. V. Kumar, et al. (2020). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (Robbins Pathology) (10th ed.). Elsevier.
2. Picken M, M: The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematol* 2020;143:322-334. doi: 10.1159/000506696
3. Chiti F, Dobson CM. Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annu Rev Biochem*. 2017 Jun 20;86:27-68. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045115. Epub 2017 May 12. PMID: 28498720.