



#### บทที่ 4

### ปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

กลุ่มอาการเนโฟรติกที่ไม่ทราบสาเหตุ หมายถึง กลุ่มอาการเนโฟรติกที่ไม่ได้สัมพันธ์กับโรคระบบอื่น ๆ เมื่อศึกษาทางพยาธิวิทยา พบการเปลี่ยนแปลงได้หลายชนิด ตัวอย่างเช่น minimal change nephrotic syndrome, mesangial proliferative glomerulonephritis (ชนิด IgA และ IgM), focal segmental glomerulosclerosis, membranous nephropathy และ membranoproliferative glomerulonephritis สำหรับในประเทศไทย จากการรวบรวมหลายสถาบันพบว่า mesangial proliferative glomerulonephritis ชนิด IgM เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด (ภัทรา คุระทอง, บทคัดย่อ, 2533)

### กลุ่มอาการเนโฟรติกชนิดต่าง ๆ แยกตามลักษณะทางพยาธิวิทยา

#### Mesangial Proliferative Glomerulonephritis ชนิด IgM (IgM Nephropathy)

โรคไตชนิดนี้ Charge, Habib และ White ได้รายงานไว้เป็นครั้งแรกในผู้ป่วยเด็กตั้งแต่ปี ค.ศ.1970 ต่อมาในปี ค.ศ.1978 Cohen และคณะได้รายงานพยาธิสภาพนี้เพิ่มขึ้นอีก ลักษณะทางพยาธิวิทยา คือ มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์มีแซงเกียล และเมทริกซ์ ผนังของหลอดเลือดฝอยของโกลเมอรูลัสยังคงปกติอยู่ การย้อมอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์จะติด IgM บริเวณมีแซงเกียล การย้อมติดอาจเป็นลักษณะขรุขระ หรือเป็นก้อนก็ได้ นอกจากนี้ อาจย้อมติด IgG, C<sub>3</sub> ที่บริเวณมีแซงเกียลด้วย การศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบ electron dense deposit ในบริเวณมีแซงเกียล เซลล์เอนโดทีเลียลจะบวม ส่วนเซลล์เอพิทีเลียลจะมีการรวมตัวกันของพุดโปรเซส (foot process fusion) (Helin, 1982) การพบ IgM และ C<sub>3</sub> ที่บริเวณมีแซงเกียลนี้ ความจริงแล้วแม้ในคนปกติก็สามารถพบได้ 60% จากการศึกษาในไตที่จะเตรียมนำไปปลูกถ่ายให้ผู้อื่น (Kopolovic และคณะ 1987, อ้างถึงใน Bloom และคณะ 1978) และการพบ IgM นี้ต้องแยกโรคจาก poststreptococcal glomerulonephritis, lupus nephritis, Berger's disease รวมทั้ง minimal change และ FSGS โดยดูจากประวัติ, การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างอื่นเพิ่มเติม เช่น ASO, Anti DNA เป็นต้น เพราะมีความเชื่อค่อนข้างมากกว่า minimal change, mesangial proliferative glomerulonephritis และ FSGS เป็นโรคเดียวกัน แต่มีความรุนแรงต่างกัน (Gonzalo และคณะ, 1985 และ Border, 1988) Vilches (1982) ให้ความเห็นว่า การมี IgM มาสะสมไม่ได้ก่อให้เกิดความสำคัญแต่อย่างใด

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาพบแพทย์ด้วยกลุ่มอาการเนโฟรติก ได้แก่ บวม มีไข้ขาวในปัสสาวะ ไชมันในเลือดสูง และอัลบูมินในเลือดต่ำ บางรายมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะด้วย และอาจมี

ความดันโลหิตสูงได้ (Hoy, 1993) จากรายงานในประเทศไทย ภัทรา คุระทอง และคณะ พบว่าการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลน ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษาโรคกลุ่มนี้มีการตอบสนองดี (steroid responsive) 39.8%, ตอบสนองดีแต่ไม่สามารถลดยาลงได้ (steroid-dependent) 35.9% และไม่ตอบสนองต่อการรักษาเลย (steroid resistant) 21.1% โดยที่กลุ่ม steroid resistant นั้นจะมีเม็ดเลือดในปัสสาวะและความดันโลหิตสูงกว่าในกลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ในระยะยาว ไม่พบว่ามีอาการดำเนินไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรังเลย (Bhasin, 1978; Cohen, 1978) บางรายโรคสามารถหายได้เอง (Brown และคณะ, 1979) ในขณะที่บางรายงานพบว่ามีโอกาสกลายเป็นไตวายเรื้อรังได้ 17% (Lawler และคณะ, 1980) จึงได้มีความพยายามที่จะหาตัวบ่งชี้ต่างๆ เพื่อใช้ทำนายการดำเนินของโรค เช่น มีผู้รายงานว่า ตัวบ่งชี้ทางด้านคลินิก 3 ประการ ได้แก่ การทำงานของไต, เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะและไข่ขาว ในปัสสาวะ รวมทั้งตัวบ่งชี้ทางพยาธิวิทยาอีก 4 ประการ ได้แก่ เปอร์เซ็นต์ของ global sclerosis, segmental glomerulosclerosis, mesangial proliferation และ mesangial content จะเป็นตัวพยากรณ์โรคได้ (O'Donoghue และคณะ, 1991) แต่โดยทั่วไปแล้วลักษณะการดำเนินโรคในกลุ่มนี้ การตอบสนองต่อการรักษาอาจเปลี่ยนรูปแบบไปมาได้ เช่น ผู้ป่วยบางคนระยะเริ่มแรกเป็นแบบตอบสนองต่อสเตียรอยด์ดี แต่ต่อมาอาจกลายเป็นแบบไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ หรือเป็นในทางกลับกัน และโรคมีโอกาสกลับเป็นซ้ำใหม่ได้ โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยอ่อนแอ หรือมีการติดเชื้อ (Waldherr และคณะ, 1978)

กลไกที่เกิดโรคนี้นั้นแท้จริงยังไม่ทราบ แต่เชื่อว่าเกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน เพราะ Cohen และคณะ สามารถตรวจพบภูมิคุ้มกันคอมเพล็กซ์ในกระแสเลือดได้ รวมทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลองด้วย ภูมิคุ้มกันคอมเพล็กซ์ที่มีส่วนประกอบเป็น IgM เมื่อมาสะสมที่มีเชิงเกลียมจะทำให้เกิด IgM nephropathy ในที่สุด

#### Mesangial Proliferative Glomerulonephritis ชนิด IgA (IgA Nephropathy)

Berger และ Hinglais (1968) ได้รายงาน IgA nephropathy เป็นครั้งแรก ต่อมาได้แยกกลุ่มโรคนี้นี้เป็นกลุ่มเฉพาะ มีลักษณะคือ มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์มีเชิงเกลียม การย้อมภูมิคุ้มกัน-ฟลูออเรสเซนซ์ จะติด IgA อย่างเด่นชัด ประมาณ 1 ใน 3 อาจพบ IgA ติดที่บริเวณรอบๆ มีเชิงเกลียม, ใต้ต่อเอนโดทีเลียล และอาจติดที่ผนังของหลอดเลือดฝอยด้วย นอกจากนี้ ยังติด C<sub>3</sub> ด้วย ในตำแหน่งคล้ายกับ IgA การเปลี่ยนแปลงของโกลเมอรูลัสเป็นได้ตั้งแต่โกลเมอรูลัสที่ค่อนข้างดูปกติ, มีเซลล์มีเชิงเกลียมเพิ่มขึ้น จนกระทั่งมีลักษณะ focal and segmental proliferation มีเซลล์ตาย กลายเป็น sclerosed glomeruli ลักษณะอื่นที่พบได้ ได้แก่ มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์เอพิทีเลียล, มีการตีบแคบของหลอดเลือดฝอยเป็นหย่อมๆ แต่โดยทั่วไป ผนังของหลอดเลือดจะยังเป็นปกติอยู่ WHO ได้แบ่งชั้นความรุนแรงของ IgA nephropathy ไว้ดังนี้

Class I ลักษณะปกติทางกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา

Class II มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย ได้แก่ มีแรงเคียมกว้างขึ้น มีเซลล์เพิ่มจำนวนมากขึ้น

Class III มี segmental sclerosis น้อยกว่าครึ่งหนึ่งของจำนวนโกลเมอรูลัสทั้งหมด (focal and segmental glomerulonephritis) อาจมีพังผืดที่บริเวณอินเตอร์สตีเซียมได้เล็กน้อย

Class IV มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์มีแรงเคียมมากขึ้น และมี sclerosis ด้วย อาจมี crescents เป็นบางหย่อม มีการเปลี่ยนแปลงที่บริเวณอินเตอร์สตีเซียมอย่างเด่นชัด

Class V มี sclerosis ทั่วไป มากกว่า 80 เปอร์เซ็นต์ของโกลเมอรูลัสทั้งหมด มีการเปลี่ยนแปลงของทิวบูลินอินเตอร์สตีเซียม มักควบคู่ไปกับการเปลี่ยนแปลงของโกลเมอรูลัส (Silva และ Hogg, 1989) ส่วนการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด เช่น arteriosclerosis หรือ arteriolo-sclerosis มักพบในผู้ป่วยผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก และมีความสัมพันธ์กับการเกิดความดันโลหิตสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Ibels และ Gyory, 1994)

อาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ได้แก่ การมีเม็ดเลือดแดงหรือไข่ขาวในปัสสาวะ แต่ไม่มีอาการ, ปัสสาวะเป็นเลือดสด และมักเป็นขณะที่มีการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน หรือทางเดินอาหาร (ภายใน 24-48 ชั่วโมง) ซึ่งต่างกับ post-infectious glomerulonephritis ซึ่งต้องใช้ช่วงเวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์จึงเกิดอาการ ในผู้ป่วยเด็กจะพบปัสสาวะเป็นเลือดสดในมากกว่าผู้ใหญ่ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมาพบแพทย์ด้วยกลุ่มอาการเนโฟรติกได้ และมักตอบสนองดีต่อเพรดนิโซโลน หรือยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น บางรายมีความดันโลหิตสูงตั้งแต่เริ่มต้น ในรายที่รุนแรง อาจมาด้วยไตวายเฉียบพลันจากการมี crescents จำนวนมากได้

การดำเนินโรคมีรายงานที่ IgA nephropathy มักมีการดำเนินโรคไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรังในที่สุด (D'Amico, 1987) แต่จะดำเนินไปด้วยอัตราต่างกันแล้วแต่บุคคล จึงได้มีผู้พยายามศึกษาตัวบ่งชี้ที่จะมาทำนายการพยากรณ์โรค ตัวพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ อายุมาก, ความดันสูง, การไม่มีปัสสาวะเป็นเลือดสด, มีไข่ขาวในปัสสาวะเป็นเวลานาน มีรายงานพบว่า จำนวนเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะจะสัมพันธ์กับการเกิด crescents ดังนั้น จึงเป็นตัวพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (Nicholls และคณะ, 1984) Ibels และ Gyory พบว่า การมีโปรตีนสูงในปัสสาวะจะทำให้โอกาสกลายเป็นไตวายเรื้อรังสูงขึ้นมาก ส่วนลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เป็นตัวบ่งบอกพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ ความรุนแรงของ glomerulosclerosis, interstitial fibrosis, ความหนาของหลอดเลือดและการย้อมติด IgA ที่บริเวณผนังหลอดเลือด

กลไกการเกิดโรคนี้ เชื่อว่า เกิดจากระบบภูมิคุ้มกัน เพราะพบภูมิคุ้มกันคอมเพล็กซ์ที่มี IgA อยู่ด้วยไปสะสมที่ไต IgA นี้มาจากลิ้มฟิซัยต์ที่หลังจากเนื้อเยื่อเป็นการตอบสนองต่อแอนติเจนแปลกปลอม ผู้ป่วยเองอาจมีปัจจัยทางกรรมพันธุ์อยู่แล้ว เพราะพบอุบัติการณ์ของ HLA-BW35 และ HLA-DEN สูงในผู้ป่วย IgA nephropathy กว่าประชากรทั่วไป (Sinniah, 1985) ลิ้มฟิซัยต์ของผู้ป่วยสามารถสร้าง IgA ได้มากขึ้นกว่าปกติ (Glassocks และคณะ, 1985) มีปริมาณ IgA-specific T suppressor cells ลดลง และ IgA-specific T helper cells เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ ความ

ผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของการสลาย IgA โมเลกุลใหญ่ทำให้ไม่ถูกย่อยสลาย เกิดการสะสมในไตและเกิด IgA nephropathy ตามมา

### Focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS)

FSGS เป็นอีกภาวะหนึ่งที่สำคัญของกลุ่มอาการเนโฟรติก เพราะการตอบสนองต่อการรักษาด้วยเพรดนิโซโลนจะแสดงผลไม่ดี Rich (1957) ได้บรรยายถึงภาวะนี้เป็นครั้งแรกในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่จำเพาะในภาวะนี้ คือ มีการเปลี่ยนแปลงเป็นบางส่วนของโกลเมอรูลัส และไม่ได้เป็นกับทุกโกลเมอรูลัส จึงเรียกว่า focal and segmental glomerulosclerosis เราอาจแบ่ง FSGS ออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ (Rennke และ Klein, 1989)

(1) primary FSGS ซึ่งรอยโรคจะอยู่ที่บริเวณวิสเซอร์ลเอพิทีเลียลเซลล์ ได้แก่ FSGS ที่ไม่ทราบสาเหตุ, Human immunodeficiency virus-associated nephropathy และ Heroin-associated nephropathy

(2) secondary FSGS รอยโรคเกิดจากสาเหตุอื่นได้แก่

(ก) เกิดจากหน่วยไตลดลง เช่น การตัดไตออก, การมีไตข้างเดียวแต่กำเนิด

(ข) เกิดจากความผิดปกติของ GBM เช่น Hereditary nephritis, กลุ่มอาการ nail-patella

(ค) เกิดจากการทำลายของโกลเมอรูลัส เช่น focal proliferative glomerulonephritis ลักษณะทางพยาธิวิทยา นอกจากจะมี scar ที่โกลเมอรูลัสแบบบางตำแหน่งและบางโกลเมอรูลัสแล้ว บริเวณอื่นจะยังเป็นปกติอยู่ อาจพบการเพิ่มจำนวนของเซลล์มีเซนเกลียล, พบโฟมเซลล์ (foam cells) ภายในเซลล์ผนังหลอดเลือด วิสเซอร์ลเอพิทีเลียลเซลล์ (GEC) จะมีขนาดใหญ่ขึ้น ในระยะแรกของโรคจะมีการเบียดทับของหลอดเลือดฝอย (collapse) แต่เพียงบางส่วนของโกลเมอรูลัสเท่านั้น แต่เมื่อโรคดำเนินต่อไป จะพบมีเซลล์อื่นๆ มาสะสมที่บริเวณอินเตอร์สตีเซียล ทูบูลมีการฝ่อ และเส้นเลือดต่างๆ แข็งตัว

เมื่อไม่นานมานี้ ได้มีการรายงานพยาธิสภาพอื่นๆ ที่พบใน FSGS เพิ่มขึ้น (Schwartz และ Korbet, 1993) ได้แก่ Mesangial hypercellularity, location of the segmental lesion relative to the hilum or tubular pole of the glomerulus, Early lesion, Tip lesion และ Diffuse collapsing glomerulopathy ซึ่งจะมีความสัมพันธ์ต่อการตอบสนองต่อการรักษาและการพยากรณ์โรคด้วย ตัวอย่างเช่น กลุ่มที่มีเซลล์มีเซนเกลียลเพิ่มจำนวนขึ้น (mesangial hypercellularity) มักพบในเด็ก มีรายงานว่ามักเกิดไตวายเพิ่มขึ้น ส่วน Tip lesion มีการพยากรณ์โรคดี มักตอบสนองต่อการให้สเตียรอยด์

กลไกการเกิดโรค คือ

1. มีการทำลายวิสเซอร์ลเอพิทีเลียลเซลล์ (โพโดซัยต์) เพราะว่าพยาธิสภาพใน FSGS จะคล้ายคลึงกับรอยโรคของ focal sclerosis จากการฉีด aminonucleoside เช่น puromycin หรือ adriamycin ในสัตว์ทดลอง แต่เมื่อมีการทำลายโพโดซัยต์แล้ว ทำให้เกิด collapse และ glomerular

sclerosis อย่างไรก็ตามไม่มีใครทราบ เมื่อโพโดซัยต์โดนทำลายจะเกิดการเปลี่ยนแปลงการซึมผ่านของสาร เกิดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ซึ่งโปรตีนที่รั่วออกมานี้ก็จะมีผลเสียต่อ GBM เป็นวงจรรุ่นนี้อีก

2. Humoral immune mechanism จากหลักฐานที่พบ IgM และ C<sub>3</sub> สะสมในมีแซงเกียม แสดงว่าน่าจะมีภูมิคุ้มกันคอมเพล็กซ์ในกระแสเลือด

3. Hemodynamic theory สามารถอธิบาย secondary FSGS ได้ แต่อธิบาย primary FSGS ไม่ได้ ตัวอย่างเช่น ถ้ามีการลดจำนวนของเนื้อไตและหน่วยไต ไตส่วนที่เหลือจะต้องพบกับการเพิ่มความดันในโกลเมอรูลัส ทำให้เกิด glomerulosclerosis ได้ง่ายขึ้น การมีความดันในโกลเมอรูลัสสูงจะมีผลต่อการทำงานของเซลล์มีแซงเกียมด้วย ทำให้มีการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น มี microthrombus formation เกิดขึ้น

ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยกลุ่มอาการเนโฟรติก, มีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ, ความดันโลหิตสูง, บางรายมีการทำงานของไตบกพร่อง การดำเนินโรคในกลุ่มที่ไม่มีอาการเนโฟรติกค่อนข้างดี แต่ในกลุ่มที่มีอาการเนโฟรติก คือ มีโปรตีนในปัสสาวะสูงกว่า 3.5 กรัม/วัน มักมีการดำเนินไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรังภายในเวลา 5-10 ปี (Korbet, Schwartz และ Lewis, 1994) โดยทั่วไป FSGS มีการตอบสนองไม่เกิน 30 เปอร์เซ็นต์ (Korbet และคณะ) FSGS บางกลุ่มมีการดำเนินไปสู่ไตวายเรื้อรังได้เร็วมาก (malignant FSGS) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักอายุน้อย, ความดันโลหิตสูง, มีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ และไขมันมันเลือดสูงมาก ผลขึ้นเนื้อพบมีการหนาตัวของผนังหลอดเลือดเพิ่มขึ้น (Brown และคณะ, 1977) ส่วนลักษณะทางพยาธิวิทยาอื่นๆ ที่เคยมีผู้รายงานไว้ว่าสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดี คือ การมีพังผืดในบริเวณทิวบูลอินเตอร์สตีเซียม, การที่โกลเมอรูลัสถูกทำลายมาก, เส้นเลือดมีการเปลี่ยนแปลงมาก เกิดมี hyalinosis, ความดันโลหิตสูง, เพศชาย และการมีระดับครีอะตินีนในเลือดสูง (Wehrmann และคณะ, 1990) โดยเฉพาะการมี hyalinosis ของหลอดเลือด จะสัมพันธ์กับการทำลายและการเปลี่ยนแปลงของโกลเมอรูลัสมากกว่า แสดงถึงความรุนแรงของโรคที่มีมากกว่า (Lee และ Spargo, 1985)

### Membranous nephropathy (MBGN)

Membranous nephropathy เป็นโรคโกลเมอรูลัสที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ใหญ่ (Honkanen, Tomvoth และ Gronhagen - Riska, 1992) และพบร่วมกับโรคหรือภาวะอื่นได้มาก เช่น systemic lupus erythematosus, ไวรัสตับอักเสบบี, เนื้องอกต่างๆ, เบาหวาน, ยาบางจำพวก เช่น captopril, penicillamine, โรคติดเชื้อบางอย่าง เช่น มาลาเรีย, โรคเรื้อน และอีกหลายโรค ลักษณะทางพยาธิวิทยา คือ มีขนาดโกลเมอรูลัสใหญ่ขึ้น ความผิดปกติจะอยู่ที่ผนังของหลอดเลือดฝอยของโกลเมอรูลัส กล่าวคือ จะหนาตัวขึ้นจนอุดตัน lumen ได้ ถ้าย้อมด้วย silver methenamine จะพบลักษณะ subepithelial deposits การศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน จะพบการเปลี่ยนแปลง 4 ขั้นตอน ดังนี้ (Rosen, Tomroth และ Bernard, 1989 อ้างถึงใน Ehrenreich, 1968)

- Stage I subepithelial dense deposits
- Stage II มี spike ที่ GBM
- Stage III deposits เข้าไปอยู่ใน GBM
- Stage IV GBM มีความหนาขึ้นมาก

กลไกการเกิดโรค เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน โดยพบว่ามีแอนติบอดีต่อแอนติเจนบน เอพิทีเลียลเซลล์ของโกลเมอรูลัส (GEC) ชื่อว่า gp330 (Couser, Schulze และ Pruchno, 1992) เมื่อแอนติบอดีจับกับ gp330 จะกลายเป็นอิมมูนคอมเพล็กซ์ เกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ ตามมา เมื่อกระตุ้นจนถึงคอมพลีเมนต์ตัวท้ายคือ C<sub>5b-9</sub> ซึ่ง C<sub>5b-9</sub> จะทำให้เกิดโปรตีนรั่ว มาในปัสสาวะดังได้กล่าวไว้แล้วในบทที่ 3

MBGN มักพบในผู้ป่วยอายุประมาณ 40-50 ปี มีการดำเนินโรคไปช้าๆ ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยกลุ่มอาการเนโฟรติกเป็นส่วนใหญ่ อาจมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ มีความดันโลหิตสูงได้ อุบัติการณ์ขึ้นอยู่กับแต่ละรายงาน ถ้าการทำงานของไตเสื่อมลง จะพบอุบัติการณ์ของความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้น (Noel และคณะ, 1979) การดำเนินโรคมีได้หลายรูปแบบ กล่าวคือ ผู้ป่วยอาจหายเอง หรือมีการดำเนินต่อไปจนเป็นไตวายเรื้อรังในที่สุด บางคนอาจมีโรคกลับเป็นซ้ำเป็นระยะๆ หรือโรคนั้นอาจคงที่ไปเรื่อยๆ ก็ได้ มีผู้ศึกษาพบว่า มีความสัมพันธ์กันระหว่างความรุนแรงของโรค และลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน กล่าวคือ การมี subepithelial dense deposits แสดงว่า โรคกำลังเป็นรุนแรง แต่กลับไม่พบความสัมพันธ์ของความหนาของ GBM กับระดับโปรตีนในปัสสาวะ ส่วนรายงานอื่นๆ ที่ศึกษาผลของพยาธิวิทยากับพยากรณ์โรค พบว่า มีปัจจัยต่างๆ ที่บ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ เพศชาย, อายุมาก, ระดับโปรตีนในปัสสาวะที่สูงมาก, ความดันโลหิตสูง, การทำงานของไตที่เสื่อมลง และการเปลี่ยนแปลงของอินเตอร์สตีเซียม เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนในปัสสาวะไม่สูง อาจไม่จำเป็นต้องรักษา เพราะมีการพยากรณ์โรคที่ดีอยู่แล้ว และโรคก็ดำเนินไปอย่างช้าๆ ด้วย แต่ถ้าผู้ป่วยมีการทำงานของไตที่เสื่อมลงร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของ ทูบูลินอินเตอร์สตีเซียมมาก เป็นข้อบ่งชี้ที่ควรจะให้การรักษาแก่ผู้ป่วย (Cameron, 1992b)

### Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN)

MPGN เป็นภาวะหนึ่งของกลุ่มอาการเนโฟรติกที่พบได้ในผู้ป่วยเด็ก และผู้ใหญ่ที่อายุน้อย เป็นส่วนใหญ่ แบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด คือ

Type I พบได้บ่อยกว่า เป็นโรคที่เกี่ยวกับอิมมูนคอมเพล็กซ์ ซึ่งกระตุ้นคอมพลีเมนต์แบบคลาสสิก แต่ตัวแอนติเจนยังไม่ทราบแน่ชัด จะมี deposit อยู่ที่บริเวณใต้ต่อเอพิทีเลียล

Type II (dense-deposit disease) จะพบ deposits อยู่ใน GBM การกระตุ้นคอมพลีเมนต์ในระบบนี้ผ่านทาง alternative pathway นอกจากนี้ ยังอาจพบ deposits ที่บริเวณผนังของหลอดเลือด, เบสเมทเมมเบรนของโบริแมนแคปซูลด้วย

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ Type I คือ มีเซลล์เอนโดทีเลียลเพิ่มขึ้น รวมทั้งเซลล์มีแซงเกียลด้วย ผนังหลอดเลือดจะหนาขึ้นเพราะมีการสร้าง เบสเมทเมมเบรนชั้นใหม่ อยู่ด้านในต่อ GBM

เดิม ทำให้ GBM มี 2 ชั้น คล้ายรางรถไฟ (tram-track) ช่องของหลอดเลือดฝอยจะตีบแคบลงจากการเพิ่มจำนวนของเซลล์เอนโดทีเลียลและการบวมของเซลล์ ในระยะแรกของโรคการเปลี่ยนแปลงของทิวบูลินเตอร์สติเซียลยังมีไม่มาก และหลอดเลือดอื่นๆ ยังเป็นปกติอยู่ ต่อเมื่อโรคดำเนินไปมาก จะมีการเปลี่ยนแปลงของทิวบูลินเตอร์สติเซียลมากขึ้นตามไปด้วย รวมทั้งมีการแข็งตัวของหลอดเลือด ทำให้ไกลเมอรูลัสยิ่งถูกทำลายมากขึ้น เพราะมีเลือดไปเลี้ยงน้อยลง

พยาธิสภาพใน Type II MPGN จะพบความผิดปกติที่ผนังหลอดเลือดของไกลเมอรูลัส กล่าวคือ จะมีการหนาตัวเป็นหย่อมๆ จนทำให้ตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดาไม่ค่อยพบ ยกเว้นจะตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน นอกจากนี้ มีแชนเกียมจะมีการขยายตัว โดยมีจำนวนเซลล์และเมทริกซ์เพิ่มขึ้น GBM หนาขึ้นเพราะมี electron-dense deposits ไปสะสมอยู่ในชั้นลามินาเดนซา อาจมี deposits อยู่ที่มีแชนเกียมด้วย บางครั้งจะพบลักษณะของทั้ง 2 type นี้ร่วมกัน แยกเป็น Type III MPGN

กลไกการเกิดโรคเชื่อว่า ผ่านทางระบบภูมิคุ้มกัน โดยการมีแอนติเจนแปลกปลอมอยู่เป็นเวลานาน กระตุ้นการสร้างแอนติบอดี และคอมพลีเมนต์ โดยเฉพาะการกระตุ้นคอมพลีเมนต์เป็นกลไกสำคัญของการเกิดภาวะนี้ (Holly และ Donadio, 1989) ข้อสนับสนุนคือ พบภูมิคุ้มกันคอมพลีเมนต์และคอมพลีเมนต์ในไตจากการย้อมพิเศษ แต่คุณสมบัติของแอนติเจนยังไม่ทราบแน่ชัด

Type I MPGN มักมาด้วยกลุ่มอาการเนโฟรติก บางคนอาจมีการติดเชื้อนำมาก่อน เช่น การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบนโดยเฉพาะในเด็ก โรคมีการดำเนินไปช้าๆ แต่การพยากรณ์โรคไม่ค่อยดี ภายใน 5 ปี ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลายเป็นไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (Schmitt และคณะ, 1990) ตัวบ่งชี้การพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ ความดันโลหิตสูง และระดับครีเอตินินในเลือดขณะที่วินิจฉัยโรคนี้ ซึ่งจะมีความสัมพันธ์กับลักษณะทางพยาธิวิทยาของทิวบูลินเตอร์สติเซียล

Type II MPGN พบน้อยกว่า Type I มักมาด้วยอาการที่ต่างจาก Type I กล่าวคือ จะมีปัสสาวะเป็นเลือด หรือมาด้วยกลุ่มอาการเนโฟรติก ซึ่งประกอบไปด้วย การมีปัสสาวะน้อย ความดันโลหิตสูงเฉียบพลัน และปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดง โดยทั่วไปแล้ว การดำเนินโรคในกลุ่มนี้จะรุนแรงกว่าชนิดแรก มีโอกาสพบโรคสงบได้น้อย

ทั้งสองชนิดนี้มีตัวชี้บ่งการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีร่วมกัน คือ การมีอาการในกลุ่มเนโฟรติก ความดันโลหิตสูง, ความบกพร่องในการทำงานของไต และการมี crescents ส่วนการรักษาภาวะนี้ยังถกเถียงกันอยู่ บางท่านกล่าวว่า ไม่มีความจำเป็นในการให้ยา เพราะไม่ตอบสนอง และจะมีความเสี่ยงกับผลข้างเคียงของยาเกิดขึ้นด้วย (Cameron และคณะ, 1983; Swainson และคณะ, 1983) แต่ Donadio และคณะ, 1984 ได้ทดลองให้ยาด้านเกล็ดเลือดพบว่าได้ผลดี แต่ต้องการการศึกษาต่อไป

เนื่องจากการตรวจการทำงานของไต อาจกระทำได้หลายวิธี เช่น ตรวจเลือดหาระดับครีเอตินิน หรือเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อการอัตราการขจัดครีเอตินิน (creatinine clearance) ยังมีการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ซึ่งสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคทางระบบไต

และทางเดินปัสสาวะได้ ธีวชัย ชัยวัฒน์รัตน์ และคณะ ได้รายงานการตรวจหาค่า RVT ใน ภาวะหลังเปลี่ยนไต พบว่า RVT ในการสัลดกราฟที่สูงกว่าภาวะไตวายจาก acute tubular necrosis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังไม่ได้มีการนำมาศึกษาในกลุ่มอาการเนโฟรติก ซึ่งบางชนิด เช่น FSGS หรือ IgA nephropathy ถ้าโรคเป็นรุนแรงจะพบการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดได้มาก การตรวจหาค่า RVT ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวน่าจะมีค่ายาวผิดปกติ และใช้เป็นตัวพยากรณ์โรคได้