

Clinical Presentation of Sjögren's Syndrome

Panida Kosrirukvongs, M.D.¹

Pawana Pusawan, M.D.²

Ronnachai Viriyataveekul, M.D.³

Siriluk Kasemson, M.D.³

Abstract

Purpose: To study the clinical presentation and course of primary and secondary Sjögren's syndrome including its associated disease of secondary Sjögren's syndrome.

Methods: A retrospective descriptive study reviewed 28 cases that were diagnosed as Sjögren's syndrome at Siriraj hospital. Demographic data including sex, age, diagnoses, associated disease and duration of the disease before diagnoses of Sjögren's syndrome, ocular symptoms of dry eye, dry mouth and duration, result of tear production test such as Schirmer I test, rose bengal staining score, salivary function by scintigraphy, blood test for antiRo and antiLa were analysed by statistical Chi-square and t-test.

Results: Nine cases of primary Sjögren's syndrome and nineteen cases of secondary Sjögren's syndrome were found. All patients were female with mean age of 56.1 years. The mean age of secondary group was 53.2±8.1 years and was significantly less than for the primary group (62.3±12.9 years) (P=0.007). Most common associated disease was rheumatoid arthritis which was frequently present for less than 1 year before diagnosis of Sjögren's syndrome. The most common ocular symptom of primary Sjögren's syndrome was dry eyes and for the secondary Sjögren's syndrome was foreign body sensation. The most common oral symptom in both groups was dry mouth. Most patients had these symptoms at least 1 to 5 years prior to diagnoses.

Conclusion: Sjögren's syndrome was usually seen in older women. Secondary Sjögren's syndrome was more common than for primary Sjögren's syndrome. Rheumatoid arthritis was the most common associated disease in the secondary group so patients with this disease should be evaluated for Sjögren's syndrome.

Thai J Ophthalmol 2007 ; January-June 21(1) : 19-28.

Keywords: Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis

¹ Department of Ophthalmology

² Department of Radiology

³ Department of Clinical Pathology

Faculty of Medicine; Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand

การศึกษาลักษณะทางคลินิก และการดำเนินโรคของผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกอร์น



พนิดา โกลีรักษ์วงศ์, พ.บ.¹

ภาวนา ภูสุวรรณ, พ.บ.²

รณชัย วิริยะทวีกุล, พ.บ.³

ศิริลักษณ์ เกษมสันต์ ณ อรุณยา, พ.บ.¹

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาลักษณะอาการทางคลินิกและการดำเนินโรคของผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกอร์นทั้งชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ ตลอดจนโรคที่พบร่วม

วิธีการ: ทำการศึกษาวิจัยแบบย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเกอร์นที่โรงพยาบาลศิริราช จำนวน 28 ราย ค้นประวัติอาการ เพศ อายุ โรคที่พบร่วม ระยะเวลาที่มีอาการก่อนการวินิจฉัยกลุ่มอาการนี้ อาการตาแห้ง ปากแห้ง และระยะเวลาที่มีอาการ ผลการตรวจปริมาณน้ำตาด้วยวิธีเชอร์เมอ I ผลการตรวจผิวหนังด้วยวิธีโรสเบงกอล ตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ด้วยการฉีดสารรังสีและผลเลือดตรวจสารภูมิคุ้มกันต่าง ๆ เช่น แอนติโรแอนติลา

ผลการศึกษา: พบว่ากลุ่มอาการไซเกอร์น ชนิดปฐมภูมิมียังจำนวน 9 ราย ชนิดทุติยภูมิ 19 ราย ทุกรายเป็นเพศหญิง มีอายุเฉลี่ย 56.1 ปี อายุเฉลี่ยในชนิดปฐมภูมิ 62.3±12.9 ปี (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ซึ่งมากกว่าจากชนิดทุติยภูมิ 53.2±8.1 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าพีเท่ากับ 0.007) โรคที่พบร่วมในชนิดทุติยภูมิ คือ ปวดข้อรูมาตอยด์ ซึ่งมีอาการมาไม่ถึง 1 ปี ก่อนได้รับการวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเกอร์น อาการที่พบบ่อยในกลุ่มอาการไซเกอร์นชนิดปฐมภูมิ คือ ตาแห้ง ขณะที่อาการเคืองตา พบบ่อยในชนิดทุติยภูมิ ทั้งสองกลุ่มมีอาการปากแห้งร่วมด้วย ผู้ป่วยมีอาการเหล่านี้นาน 1-5 ปี ก่อนวินิจฉัยกลุ่มอาการนี้

สรุป: กลุ่มอาการไซเกอร์นพบบ่อยในเพศหญิงสูงอายุ ชนิดทุติยภูมิพบบ่อยกว่าชนิดปฐมภูมิ โดยมีโรคที่พบร่วมบ่อย คือ ปวดข้อรูมาตอยด์ ซึ่งควรมีการประเมินและวินิจฉัยกลุ่มอาการนี้ เพื่อให้การดูแลอย่างเหมาะสม **จักษุเวชสาร 2550 ; มกราคม-มิถุนายน 21(1) : 19-28.**

นำเสนอผลงานวิจัยในการประชุมวิชาการ ครั้งที่ 19 ราชวิทยาลัยจักษุแพทย์แห่งประเทศไทย วันที่ 26 กรกฎาคม พ.ศ. 2550

ณ อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ กรุงเทพฯ

คณะผู้วิจัยไม่ได้รับผลประโยชน์หรือเงินสนับสนุนจากบริษัทอุปกรณ์/เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาวิจัยนี้

¹ ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700

² ภาควิหารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700

³ ภาควิชาพยาธิวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700

บทนำ

ผิวหนังของคนเรามีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ได้รับอาหารจากน้ำตา หากมีอาการตาแห้งเป็นผลให้ผิวกระจกตามีการอักเสบ และบางรายอาจมีการติดเชื้อได้ง่าย กลุ่มอาการไซเกร็น (Sjögren syndrome) เป็นกลุ่มอาการของตาแห้ง ปากแห้ง ที่อาจพบได้ทั้งแบบปฐมภูมิ (primary) หรือทุติยภูมิ (secondary) ที่มีสาเหตุจากกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) ได้แก่ ปวดข้อรูมาตอยด์ โรคภูมิต้านทานตัวเอง (systemic lupus erythematosus (SLE)) เป็นต้น ซึ่งจำเป็นต้องมีแพทย์เฉพาะทางดูแลรักษาร่วมกัน คือ จักษุแพทย์ ทันตแพทย์ และแพทย์โรคข้อ เพื่อวางแผนการรักษา หากได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง¹ ในปี พ.ศ. 2431 Hadden และ Rowland ได้รายงานผู้ป่วยเป็นรายแรก²⁻³ จนกระทั่งปี พ.ศ. 2496 ได้มีการบัญญัติศัพท์คำว่า Sjögren's syndrome และแยกเป็น primary/secondary Sjögren's syndrome ในปี พ.ศ. 2508⁴ การวินิจฉัยอาการตาแห้งตรวจได้โดยการทดสอบปริมาณน้ำตา และย้อมสีผิวตาด้วยสี rose bengal⁵⁻⁶ นอกจากนี้การเจาะเลือดตรวจหาสารภูมิต้านทาน autoantibodies Ro (SS-A) และ La (SS-B) เพื่อช่วยการวินิจฉัยกลุ่มอาการนี้สามารถทำได้แพร่หลายในปี พ.ศ. 2533 จาก

การตกลงร่วมกันของกลุ่มอเมริกันและยุโรป (2002 American-European Revised Classification Criteria) จึงได้มีข้อสรุปสำหรับการวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเกร็น ซึ่งรายงานโดย Vitali C และคณะ (ตารางที่ 1)^{7,8} โดยวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเกร็นชนิดปฐมภูมิได้ 3 วิธี (ตารางที่ 2) วิธีแรกจะต้องพบลักษณะ 4 ใน 6 ข้อดังกล่าวข้างต้น ซึ่งจะต้องมีผลการตรวจเนื้อเยื่อทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำลายย่อยผิดปกติ หรือตรวจเลือดพบสารภูมิต้านทานต่อสารก่อภูมิคุ้มกันต้านทาน anti Ro หรือ anti La อย่างใดอย่างหนึ่ง หรือทั้งสองชนิดเป็นหนึ่งใน 4 ข้อที่ตรวจพบเสมอ วิธีที่สอง ได้แก่ มี 3 ใน 4 ข้อคือ มีอาการแสดงทางตาอย่างน้อย 1 ใน 2 ข้อ ตรวจเนื้อเยื่อทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำลายย่อยผิดปกติ ตรวจพบการทำงานของต่อมน้ำลายมีลักษณะผิดปกติอย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อ และตรวจเลือดพบสารภูมิต้านทานต่อสารก่อภูมิคุ้มกันต้านทาน และวิธีสุดท้ายแบ่งได้เป็น 4 แบบ โดยทั้ง 4 แบบจะต้องมีอาการทางตา หรืออาการทางปากอย่างน้อย 1 ข้อ ร่วมกับข้ออื่นดังต่อไปนี้ แบบที่หนึ่งร่วมกับตรวจเนื้อเยื่อทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำลายย่อยผิดปกติ และตรวจพบการทำงานของต่อมน้ำลายมีลักษณะผิดปกติอย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อ แบบที่สองร่วมกับมีอาการแสดงทางตาอย่างน้อย 1

ตารางที่ 1 Criteria for diagnosis Sjögren's syndrome

Criteria

I Ocular symptoms : at least 1 of the following

1. Daily, persistent dry eyes for more than 3 months
2. Recurrent sensation of sand in eyes.
3. Use tear substitutes more than 3 months.

II Oral symptoms : at least 1 of the following

1. Daily feeling of dry mouth for more than 3 months.
2. Recurrent or persistent swollen of salivary glands
3. Frequently drink liquids for aid in swallowing dry food.

III Ocular signs : at least 1 of the following

1. Schirmer test without anesthesia ≤ 5 mm. in 5 minutes.
2. Rose bengal score ≥ 4 according to van Bijsterveld's scoring system.

IV Histopathology : focal lymphocytic sialoadenitis with lymphocytic foci contain ≥ 50 lymphocytes per 4 mm^2

V Salivary gland involvement : at least 1 of the following

1. Unstimulated whole salivary flow ≤ 1.5 ml. in 15 minutes.
2. Parotid sialography : diffuse sialectasia without obstruction.
3. Salivary scintigraphy : delayed uptake, reduced concentration, and/or delayed excretion.

VI Autoantibodies : presence in the serum of antibodies to Ro(SS-A) or La(SS-B) antigens or both

ตารางที่ 2 Criteria for diagnosis primary Sjögren's syndrome

Primary Sjögren's syndrome						
	I (any 4 of 6)	II	III			
			1	2	3	
1) ocular symptoms	±	Any 3 of 4] Any 1 of 2] Any 1 of 2] Any 1 of 2] Any 1 of 2
2) oral symptoms	±					
3) Schirmer test /Rose bengal	±			✓	✓	✓
4) Histopathology	✓		✓	✓		
5) Salivary gland function	±			✓	✓	
6) anti Ro/ anti La	✓					✓

ใน 2 ข้อ และตรวจเนื้อเยื่อทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำลายย่อยผิดปกติแบบที่สามร่วมกับมีอาการแสดงทางตาอย่างน้อย 1 ใน 2 ข้อ และตรวจพบการทำงานของต่อมน้ำลายมีลักษณะผิดปกติ และแบบสุดท้ายร่วมกับมีอาการแสดงทางตา และตรวจเลือดพบสารภูมิต้านทานต่อสารก่อภูมิต้านทาน สำหรับกลุ่มอาการไซเครีนชนิดทุติยภูมิจะพบมีอาการทางตา หรืออาการทางปากอย่างน้อย 1 ข้อ ร่วมกับมีอาการแสดงทางตา ตรวจเนื้อเยื่อทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำลายย่อยผิดปกติและตรวจพบการทำงานของต่อมน้ำลายมีลักษณะผิดปกติ (ตารางที่ 3)

ดังนั้นการเฝ้าระวังหรือตระหนักถึงความสำคัญของการวินิจฉัยกลุ่มอาการนี้ สามารถช่วยดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ได้อย่างเหมาะสมทั้งในปัจจุบันและอนาคต ถึงแม้ว่าในกลุ่มอาการไซเครีนชนิดปฐมภูมิจะไม่สามารถหาสาเหตุได้ก็ตาม ปัจจุบันนี้ยังไม่มีรายงานการศึกษาลักษณะอาการของผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้ในประเทศไทย วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้

ตารางที่ 3 Criteria for diagnosis secondary Sjögren's syndrome

Secondary Sjögren's syndrome	
1) ocular symptoms] Any 1 of 2
2) oral symptoms	
3) Schirmer test /Rose bengal] Any 2 of 3
4) Histopathology	
5) Salivary gland function	
6) anti Ro/ anti La	

เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกและการดำเนินโรคในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเครีนชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ ตลอดจนสาเหตุที่อาจพบร่วมด้วย

วิธีการศึกษา

ทำการศึกษาวินิจฉัยแบบย้อนหลังจากเวชระเบียน โดยค้นหาประวัติผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการตาแห้ง ปากแห้ง สงสัยว่าเป็นกลุ่มอาการไซเครีน จากบันทึกของภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล ในช่วงเวลา 10 ปี ตั้งแต่ พ.ศ. 2538-2548 ซึ่งได้รับการอนุมัติการวิจัยในคนโดยสำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน หมายเลข 206/2549 โดยอาศัยวิธีการวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเครีนจากการตกลงร่วมกันของกลุ่มอเมริกาและยุโรป⁴ แต่ในการศึกษานี้ไม่ได้ตรวจเนื้อเยื่อทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำลายย่อย ไม่ได้ตรวจอัตราการผลิตของน้ำลายเมื่อไม่มีการกระตุ้นต่อมน้ำลาย และไม่มีกรดสีเข้าต่อมน้ำลาย parotid ดังนั้นเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเครีนชนิดปฐมภูมิวิธีแรกที่พบลักษณะ 4 ใน 5 ข้อ ดังต่อไปนี้ (ตารางที่ 2) คือ

1. มีอาการทางตาแห้ง เคืองตา
2. มีอาการปากแห้ง
3. มีอาการแสดงว่าตาแห้งจากการตรวจพบปริมาณน้ำตาน้อยกว่าปกติหรือย้อมผิวตาติดสี
4. ผลการตรวจต่อมน้ำลายทำงานผิดปกติโดยดูจากภาพถ่ายต่อมน้ำลายภายหลังฉีดสารรังสี (salivary scintigraphy) พบมีการดูดซึมสารรังสีล่าช้า มีปริมาณความเข้มข้นลดลงและ/หรือมีการหลังสารรังสีล่าช้า

5. ตรวจเลือดพบสารภูมิต้านทานต่อสารก่อภูมิคุ้มกันต้านทาน anti Ro (SS-A) หรือ anti La (SS-B) อย่างใดอย่างหนึ่ง หรือทั้งสองชนิด

ซึ่งจะต้องเป็น 1 ใน 4 ข้อที่ตรวจพบเสมอ สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยวิธีที่สอง คือ มีอาการแสดงทางตาอย่างใดอย่างหนึ่ง ตรวจพบการทำงานของต่อมน้ำลายมีลักษณะผิดปกติ และตรวจเลือดพบสารภูมิต้านทานต่อสารก่อภูมิคุ้มกันต้านทาน สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยวิธีสุดท้ายแบบที่ 3 คือ มีอาการทางตาหรืออาการทางปากอย่างน้อย 1 ข้อ ร่วมกับมีอาการแสดงทางตาอย่างน้อย 1 ใน 2 ข้อ และตรวจพบการทำงานของต่อมน้ำลายมีลักษณะผิดปกติ หรือแบบที่ 4 ตรวจเลือดพบสารภูมิต้านทานต่อสารก่อภูมิคุ้มกันต้านทาน (ตารางที่ 2)

สำหรับกลุ่มอาการโซเกร็นชนิดทุติยภูมิที่มีสาเหตุจากโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันร่วมด้วยพบอาการตาแห้ง หรือปากแห้ง ร่วมกับการตรวจปริมาณน้ำตาน้อยกว่าปกติ ย้อมสีผิวกระจกตา และเยื่อตาพบว่าผิดปกติ และผลการตรวจภาพถ่ายต่อมน้ำลายภายหลังฉีดสารรังสี พบต่อมน้ำลายทำงานผิดปกติ (ตารางที่ 3)

เกณฑ์การคัดออกประชากร (exclusion criteria) ได้แก่ มีประวัติเคยได้รับการฉายรังสีรักษาที่บริเวณศีรษะหรือคอ ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (โรคเอดส์) เคยเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) โรคซาร์คอยโดซิส (sarcoidosis) กลุ่มปฏิกิริยาด้านหลังปลูกถ่ายไขกระดูก (Graft versus host disease) และมีการใช้ยา anticholinergic ในระยะเวลาที่น้อยกว่า 4 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา

จากนั้นรวบรวมข้อมูลต่างๆ นำมาศึกษา ได้แก่ เพศ อายุ อาการตาแห้ง แสบตา เคืองตา ลืมตาไม่ขึ้น กลืนลำบากและปากแห้ง ตลอดจนระยะเวลาที่มีอาการเหล่านี้ ผลการตรวจสภาพกระจกตา เยื่อตา ผิวตา อาการแสดงของตาแห้ง ได้แก่ ผลการตรวจปริมาณน้ำตาที่กระดาดเปียก ยาวน้อยกว่า 5 มิลลิเมตรโดยการทดสอบด้วยวิธี Schirmer I ที่ไม่หยอดยาชา เมื่อวางกระดาด Schirmer ขนาดกว้าง 5 มิลลิเมตร ที่เปลือกตาล่าง 1/3 จากหางตา ผลคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ที่ติดสีกระจกตาและเยื่อตาด้วยสี rose bengal หลังหยอดยาชา ผลการตรวจการทำงานของต่อมน้ำลายจากการตรวจอัตราการหลั่งน้ำลายโดยภาพถ่ายต่อมน้ำลายหลังฉีดสารรังสีและกระตุ้นด้วยน้ำมะนาว (salivary scintigraphy) ผลเลือดที่ตรวจพบสารภูมิต้านทานต่อสาร

ก่อภูมิคุ้มกันต้านทาน Ro และ La (anti Ro, anti La), ANA $\geq 1:160$, rheumatoid factor $\geq 1:160$, anti DNA, VDRL และ Epstein Barr virus IgG และผลการปรึกษาแพทย์โรคข้อที่ร่วมประเมนผู้ป่วย สัดส่วนผู้ป่วยกลุ่มอาการโซเกร็นชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ รวมทั้งโรคที่พบร่วมหรือเป็นสาเหตุที่พบร่วมด้วย

การคำนวณทางสถิติใช้ Chi-square และ student t-test

ผลการวิจัย

จากการวิเคราะห์ข้อมูล พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการโซเกร็น 28 ราย เป็นกลุ่มอาการโซเกร็นชนิดปฐมภูมิ 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 32.1 และกลุ่มอาการโซเกร็นชนิดทุติยภูมิ 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.9 มีผู้ที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยตามข้อตกลงร่วมกันของกลุ่มอเมริกันและยุโรปทั้งหมด 11 ราย เป็นกลุ่มอาการโซเกร็นชนิดปฐมภูมิ 8 ราย และกลุ่มอาการโซเกร็นชนิดทุติยภูมิ 3 ราย (ตารางที่ 4)

จากข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมด 28 ราย เป็นผู้หญิงทั้งหมด (ร้อยละ 100) อายุเฉลี่ย 56.1 ± 10.6 ปี (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ช่วงอายุ 35-82 ปี) ส่วนใหญ่มีอายุ 50-60 ปี คิดเป็นร้อยละ 60.7 กลุ่มอาการโซเกร็นชนิดปฐมภูมิมียุเฉลี่ย 62.3 ± 12.9 ปี (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ช่วงอายุ 47-81 ปี) กลุ่มอาการโซเกร็นชนิดทุติยภูมิมียุเฉลี่ย 53.2 ± 8.1 ปี (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ช่วงอายุ 35-70 ปี) ซึ่งกลุ่มอาการโซเกร็นชนิดทุติยภูมิมียุเฉลี่ยน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าพี เท่ากับ 0.007)

โรคที่พบร่วมในกลุ่มอาการโซเกร็นชนิดทุติยภูมิที่พบมากที่สุด คือ ปวดข้อรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 52.6 รองลงมา ได้แก่ โรคลูปัส (SLE) 5 ราย ที่เหลือคือ overlap syndrome ตับอักเสบจากภูมิต้านตนเอง (autoimmune induced hepatitis) ไทรอยด์เป็นพิษ (Graves' disease) โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันผสม (mixed connective tissue disease) (ตารางที่ 5) โดยส่วนใหญ่มีอาการของโรคที่พบร่วมด้วยในเวลาน้อยกว่า 1 ปี (ร้อยละ 42.1) (ตารางที่ 6)

ระยะเวลาเฉลี่ยของอาการตาแห้ง เคืองตา แสบตา และหนักตา/ลืมตาลำบาก ก่อนได้รับการวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการโซเกร็น คือ 5.4 ปี 2.2 ปี 2.7 ปี และ 4.5 ปี ตาม

ตารางที่ 4 Data of 28 patients

Ocular symptoms	Oral symptoms	Positive Schirmer I or Rose Bengal	Impaired salivary function	Positive Anti Ro and/or Anti La	Total
Primary Sjögren's syndrome (9)					
✓	✓	✓	✓	✓	4*
✓	✓	✓	?	✓	2*
	✓	✓	✓	✓	1*
✓		✓	?	✓	1*
✓		?	?	✓	1
Secondary Sjögren's syndrome (19)					
✓	✓	✓	✓	✓	2*
✓	✓	✓	✓		1*
✓	✓	?	✓	✓	1
✓		?	✓	✓	1
✓	✓	✓	?	✓	3
✓		✓	?	✓	2
✓	✓	✓		✓	2
✓	✓		✓		1
✓	✓	?	?		1
✓		✓	?	?	2
✓	✓	✓	?	?	1
✓		?	?	?	1
✓			?	?	1

* = symptomatic /abnormal

Blank = asymptomatic/normal

? = not applicable

* = correspond with classification criteria for Sjögren's syndrome(a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group)

ลำดับได้บ่อย ซึ่งมักอยู่ในช่วง 1-5 ปี (ตารางที่ 6)

ส่วนอาการทางปากและระยะเวลาที่พบได้บ่อยของอาการดังกล่าวมีดังนี้ ผู้ป่วย 6 ใน 18 ราย มีอาการปากแห้งภายใน 1-5 ปี (ร้อยละ 33.3) มีต่อมน้ำลายโต 3 ราย และกลืนลำบาก 2 ราย

ค่าเฉลี่ยของน้ำตาจากกริมขอบตา (tear meniscus) สองตาเท่ากัน คือ 0.3±0.3 มิลลิเมตร (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ค่าเฉลี่ยของปริมาณน้ำตาที่ตรวจโดยวิธี Schirmer I ตาขวา 3.5±3.9 มิลลิเมตร ตาซ้าย 4.9±7.3 มิลลิเมตร ค่าเฉลี่ยของคะแนนที่ย้อมผิวตาติดสี rose bengal ตาขวา

ตารางที่ 5 Associated disease of secondary Sjögren's syndrome

Associated disease	n	%
Rheumatoid arthritis	10	52.6
SLE	5	26.3
Overlap syndrome	1	5.3
Autoimmune induced hepatitis	1	5.3
Graves' disease	1	5.3
Mixed connective tissue disease	1	5.3

เท่ากับ 3.4 ± 2.6 ตาซ้ายเท่ากับ 3.6 ± 2.5 การตรวจปริมาณน้ำตาด้วยกระดาษวิธี Schirmer พบว่ามีปริมาณน้ำตาน้อยกว่าหรือ เท่ากับ 5 มิลลิเมตร ซึ่งแสดงว่าตาแห้ง มีจำนวน 18 ราย จาก 23 ราย ที่ได้รับการตรวจ คิดเป็นร้อยละ 78.3 การย้อมผิวตาด้วย สี rose bengal ได้คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ตามระบบของ van Bijsterveld จำนวน 11 ราย จาก 22 ราย ที่ได้รับการตรวจ คิดเป็นร้อยละ 50 การถ่ายภาพต่อมน้ำลายภายหลังฉีดสารรังสี (salivary scintigraphy) พบมีการดูดซึมสารรังสีล่าช้า มีปริมาณความเข้มข้นลดลง และ/หรือ มีการหลังสารรังสีล่าช้าจำนวน 11 ราย จาก 13 ราย ที่ได้รับการตรวจ คิดเป็นร้อยละ 84.6 และตรวจพบสารภูมิต้านทานต่อสารก่อภูมิต้านทาน anti Ro/anti La 18 ราย ใน 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 78.3 (ตารางที่ 7)

ผู้ป่วยที่ตรวจปริมาณน้ำตาด้วยวิธี Schirmer พบว่ามีปริมาณน้ำตาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิเมตร ซึ่งถือว่าตาแห้ง มีจำนวน 15 ราย ซึ่งตรวจพบสารภูมิต้านทานต่อสารก่อภูมิต้านทาน anti Ro/anti La 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 93.3 ผู้ป่วยตาแห้งจากการตรวจน้ำตาด้วยวิธี Schirmer พบน้ำตาน้อยกว่า 5 มิลลิเมตรจำนวน 8 ราย ตรวจพบต่อมน้ำลาย parotid ทำงานผิดปกติ 5 รายคิดเป็นร้อยละ 62.5 และต่อมน้ำลาย submandibular ทำงานผิดปกติ 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 87.5 สำหรับผู้ที่ได้รับการตรวจน้ำตาและต่อมน้ำลายจำนวน 11 ราย พบต่อมน้ำลาย submandibular ทำงานผิดปกติ 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 81.8

ผู้ป่วยที่ย้อมผิวตาดิสี rose bengal ได้คะแนนมาก

กว่าหรือเท่ากับ 4 ถือว่าตาแห้ง มีจำนวน 3 ราย ซึ่งพบต่อมน้ำลายทำงานผิดปกติ 2 ราย ขณะที่ผู้ที่มีคะแนนน้อยกว่า 4 แปลผลว่าตาไม่แห้งจำนวน 8 ราย พบต่อมน้ำลาย parotid ทำงานผิดปกติ 4 ราย ต่อมน้ำลาย submandibular ทำงานผิดปกติ 7 ราย

ผลการตรวจเลือดพบผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภูมิต้านทานตนเอง ANA 23 ใน 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 88.5 สารภูมิต้านทานต่อสารก่อภูมิต้านทานไวรัส Epstein-Barr (EBV) คิดเป็นร้อยละ 80 ของผู้ที่ได้รับการตรวจ (ตารางที่ 8)

วิจารณ์

กลุ่มอาการโซเกร็นเป็นความผิดปกติของหลายระบบของร่างกาย อาจพบได้ในผู้ที่ไม่มีหรือมีภูมิคุ้มกันผิดปกติ แต่ตรวจพบหรือไม่พบโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันโดยเฉพาะอย่างยิ่งข้ออักเสบจากรูมาตอยด์ จากการที่มีเซลล์ lymphocyte แทรกซึมเข้าไปในต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลาย เป็นผลให้มีการคัดหลั่งผิดปกติ จึงมีอาการตาแห้งและปากแห้งร่วมกัน⁹

จากการศึกษานี้พบว่าจำนวนผู้ป่วยกลุ่มอาการโซเกร็นที่ตรงตามเกณฑ์การวินิจฉัยมีจำนวนน้อย เนื่องจากการศึกษาย้อนหลังจึงมีข้อมูลไม่ครบถ้วน ดังนั้นจากข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมด 28 ราย ซึ่งทุกรายเป็นผู้หญิง ส่วนใหญ่มีอายุ 50-60 ปี โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 56.1 ปี ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานของ Manthorpe และคณะ¹⁰ ที่มักพบในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศหรือจากปัจจัยอื่นๆ จากการศึกษานี้พบว่ากลุ่มอาการโซเกร็นทุติยภูมิ

ตารางที่ 6 Duration of symptoms and associated disease before diagnosis of Sjögren's syndrome

	n (%)				total
	<1 year	1-5 years	>5 years	not applicable	
Associated disease	8 (42.1)	2 (10.5)	6 (31.6)	3 (15.8)	19
Dry eye	3 (17.6)	6 (35.5)	5 (29.4)	3 (17.6)	17
Foreign body sensation	6 (33.3)	8 (44.4)	1 (5.6)	3 (16.7)	18
Burning	1 (8.3)	7 (58.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	12
Eyelid heaviness	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4
Dry mouth	2 (11.1)	6 (33.3)	5 (27.8)	5 (27.8)	18
Persistent swollen salivary gland	1 (33.3)	1 (33.3)		1 (33.3)	3
Drink liquids to aid in swallowing dry food	1 (50.0)			1 (50.0)	2

ตารางที่ 7 Number of patients that have signs and symptoms in primary and secondary Sjögren's syndrome

	n		Total (%)
	Primary Sjögren's syndrome (9)	Secondary Sjögren's syndrome (19)	
Ocular symptoms			
1. Dry eye	7	10	17 (60.7)
2. Foreign body sensation	3	15	18 (64.3)
3. Burning	4	8	12 (42.9)
4. Heaviness	2	2	4 (14.3)
Oral symptoms			
1. Dry mouth	6	12	18 (64.3)
2. Persistently swollen salivary glands	1	2	3 (10.7)
3. Drink liquids to aid in swallowing dry food	0	2	2 (7.1)
Positive Schirmer test*(%)	6/8 (75)	12/15 (80)	18/23 (78.3)
Positive Rose Bengal*(%)	5/8 (62.5)	6/14 (42.8)	11/22 (50)
Impaired salivary function*(%)	5/5 (100)	6/8 (75)	11/13 (84.6)
Anti Ro and/or Anti La*(%)	9/9 (100)	9/14 (64.3)	18/23 (78.3)

* = positive/examined

ตารางที่ 8 Immunological examination

	positive/examined		n (%)
	Primary Sjögren's syndrome	Secondary Sjögren's syndrome	
ANA	9/9	14/17	23/26 (88.5)
Rheumatoid factor	5/9	10/17	15/26 (57.7)
Anti DNA	0/7	2/12	2/19 (10.5)
Epstein Barr virus IgG	6/6	6/9	12/15 (80.0)
Anti Sm	1/6	3/8	4/14 (28.6)
VDRL	0/5	1/9	1/14 (7.1)
Anticardiolipin	1/3	4/6	5/9 (55.6)

(ร้อยละ 68) มีมากกว่ากลุ่มอาการไซเคเร็นชนิดปฐมภูมิ (ร้อยละ 32) กลุ่มทุติยภูมิมีอายุเฉลี่ย (53 ปี) น้อยกว่ากลุ่มปฐมภูมิ (62 ปี) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะประวัติ ที่เริ่มมีอาการยังไม่แน่นอน ผู้ป่วยที่มีอาการไม่มาก อาจไม่ได้สังเกตหรือไม่ได้มาตรวจกับจักษุแพทย์ กว่าที่จะสังเกตอาการได้มักจะมีอาการมากแล้ว โดยเฉพาะอย่างยิ่ง อาจพบผิวกระจกตาแห้งอักเสบ ในบางรายอาจพบผิวกระจก

ตาหลุดแบบเป็นเส้น (corneal filament หรือ filamentary keratitis) ทำให้ได้รับการวินิจฉัยที่ล่าช้า ซึ่งต่างจากรายงานของ Manthorpe และคณะที่พบว่ากลุ่มอาการไซเคเร็นชนิดปฐมภูมิจะพบในคนที่มีอายุน้อยกว่า คือ 43 ปี โดยมีช่วงอายุที่เริ่มมีอาการ คือ 22-70 ปี

โรคที่พบร่วมของกลุ่มอาการไซเคเร็นทุติยภูมิที่พบมากที่สุด คือ ปวดข้อรูมาตอยด์ เช่นเดียวกับรายงานของ

Manthorpe และคณะ^๑ โดยผู้ป่วยมักจะมีอาการน้อยกว่า 1 ปี ก่อนที่จะตรวจพบว่าเป็นกลุ่มอาการไซเกร็น นอกจากนี้ยังพบว่าน้ำตาเฉลี่ยจากริมขอบตาน้อยกว่าปกติและมีตาแห้งจริงจากการตรวจด้วยวิธี Schirmer น้อยกว่า 5 มิลลิเมตร ในเวลาตรวจ 5 นาที

จากตารางที่ 7 อาการทางตาในกลุ่มอาการไซเกร็นชนิดปฐมภูมิที่พบบ่อย คือ อาการตาแห้ง เช่นเดียวกับรายงานของ Manoussakis และคณะ¹¹ ที่พบว่าอาการตาแห้งเป็นอาการสำคัญของกลุ่มอาการนี้ ส่วนชนิดทุติยภูมิ คือ อาการเคืองตา ซึ่งเหมือนกับบางรายงาน¹² ที่พบว่าผู้ป่วยมักมีอาการเคืองตาบ่อยร้อยละ 68 มากกว่าอาการตาแห้ง โดยเฉพาะเวลาบ่ายหรือช่วงเย็น ซึ่งอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีอาการตาแห้งไม่มาก¹³ แต่อาจมีอาการแสบตา ตาแดง ลู่แสงไม่ได้ ตาพร่ามัวบางครั้ง

อาการทางปากที่พบบ่อยในทั้งสองกลุ่ม คือ ปากแห้ง เช่นเดียวกับรายงานของ Manoussakis และคณะ^๑ โดยพบว่าผู้ป่วยมักจะมีอาการต่างๆ มาก่อนประมาณ 1-5 ปี

การตรวจปริมาณน้ำตาด้วย Schirmer I พบว่าปริมาณน้ำตาโดยเฉลี่ยของทั้งสองตาน้อยกว่า 5 มิลลิเมตรทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน และพบว่าผิดปกติร้อยละ 78.3 ของผู้ป่วยที่ได้ตรวจ แต่ผลคะแนนการติดสี rose bengal มีค่าเฉลี่ยมากกว่า 4 แปลผลว่าผิดปกติมีเพียงร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้ตรวจ แสดงว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้อาจจะมีอาการไม่มากและไม่นาน จึงควรติดตามผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้เป็นระยะเวลานานเพื่อเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงที่อาจจะเกิดขึ้นกับผิวตาได้

การตรวจต่อมน้ำลายพบมีการทำงานผิดปกติร้อยละ 84.6 ของผู้ที่ได้รับการตรวจและพบสารภูมิต้านทานต่อสารก่อภูมิคุ้มกัน (anti Ro และ/หรือ anti La) ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจร้อยละ 78.3 โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มอาการไซเกร็นชนิดปฐมภูมิพบการทำงานของต่อมน้ำลายผิดปกติและมีสารภูมิต้านทาน anti Ro/anti La ทุกราย ซึ่งพบมากกว่ารายงานของ Price และคณะ^{๑4} ที่พบ anti Ro ร้อยละ 65 และ anti La ร้อยละ 50 จึงควรมีการตรวจละเอียดในรายที่สงสัยว่าอาจจะเป็นกลุ่มอาการนี้ นอกจากนี้การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังอาจมีผู้ป่วยที่เป็นไซเกร็นที่มี anti Ro/anti La ซึ่งให้ผลลบแล้วไม่ได้รวบรวมเข้ามาในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามในเกณฑ์การวินิจฉัยของกลุ่มอาการนี้ต้องมีผลเลือดบวกและการทำงานของต่อมน้ำลายผิดปกติถึงจะวินิจฉัยได้

ในผู้ป่วยที่พบว่าตาแห้งจากการตรวจด้วยวิธี Schirmer ก็พบว่าผลเลือดมีสารภูมิต้านทานต่อสารก่อภูมิคุ้มกัน anti Ro/anti La มากถึงร้อยละ 93.3 จึงอาจจะมีความสัมพันธ์ของกลุ่มอาการนี้กับความรุนแรงของระยะดำเนินโรค ซึ่งควรมีการตรวจติดตามผู้ป่วยเหล่านี้อย่างใกล้ชิด เพื่อให้การรักษาอย่างเหมาะสมต่อไป นอกจากนี้การทำงานของต่อมน้ำลาย submandibular มักจะผิดปกติเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 81.8) ในกลุ่มอาการนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อมน้ำลาย parotid อาจทำงานผิดปกติด้วย ในผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าตาแห้งจริงจากการตรวจด้วยวิธี Schirmer หรือในทางกลับกันหากตรวจพบว่าตาแห้งจริง อาจจะสามารถสงสัยได้ว่าอาจจะมีต่อมน้ำลาย parotid ทำงานผิดปกติด้วย (ร้อยละ 62.5) เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีผิวกระจกตาอักเสบติดสี rose Bengal ≥ 4 แสดงว่าผิวตาแห้งมาก มักจะมีต่อมน้ำลายทั้ง parotid และ submandibular ทำงานผิดปกติด้วย หากติดสี rose bengal น้อยอาจมีแต่ต่อมน้ำลาย submandibular ทำงานผิดปกติ ซึ่งผู้ป่วยอาจไม่ได้สังเกตตัวเองว่าคอแห้ง ปากแห้งหรือกลิ่นลำปากจนกว่าจะมีต่อมน้ำลาย parotid ทำงานผิดปกติด้วย จึงมีผลทำให้วินิจฉัยกลุ่มอาการนี้ไม่ชัดเจนหรือล่าช้า หากไม่ได้นึกถึงกลุ่มอาการไซเกร็นนี้ ทำให้ไม่ได้ตรวจสืบค้นต่อโดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจเลือดหาสารภูมิต้านตนเอง เช่น ANA ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าชนิดปฐมภูมิให้ผลบวกร้อยละ 100 (ตารางที่ 8) ซึ่งพบสูงกว่าในรายงานของ Lochter และคณะ^{๑5} ที่พบว่า การตรวจเลือด ANA ในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกร็นชนิดปฐมภูมิพบร้อยละ 59 โดยพบแบบ fine speckled ซึ่งพบบ่อยกว่าแบบ homogeneous อาจเป็นเพราะสงสัยว่าอาจจะเป็นกลุ่มอาการนี้ จึงได้มีการตรวจเลือดเพิ่มเติมก่อนให้การรักษาอาการตาแห้ง อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ พบสารภูมิต้านทานต่อไวรัส Epstein Barr (EBV) ร้อยละ 80 ซึ่งอาจพบร่วมด้วยในกลุ่มอาการไซเกร็นโดยอาจเป็นสาเหตุเกี่ยวข้องกันก็เป็นได้ แต่โดยทั่วไปการตรวจพบสารภูมิต้านทานไวรัสนี้อาจพบได้บ่อยมากในคนปกติที่ไม่มีอาการ

การวิจัยนี้ทำให้ได้รับความรู้เกี่ยวกับผู้ป่วยกลุ่มอาการดังกล่าวในประเทศไทยได้มากขึ้น แต่เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการศึกษาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน เนื่องจากมีประวัติบางส่วนได้สูญหายไปบ้าง ประกอบกับกลุ่มอาการไซเกร็นเป็นโรคที่ไม่ค่อยได้รับการวินิจฉัย จึงมีกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยนี้น้อยและอาจไม่ใช่ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ในการวินิจฉัยทั้งหมด ดังนั้นจึงควร

วางแผนการวิจัยเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องในการทำการศึกษาวินิจฉัยแบบไปข้างหน้า (prospective study) ในอนาคตต่อไป

สรุป

กลุ่มอาการไซเกรินพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย มีอายุในช่วง 50-60 ปี ส่วนใหญ่มีโรคที่พบร่วมที่พบบ่อย คือ ปวดข้อรูมาตอยด์ และโรคคูปัส (systemic lupus erythematosus) โดยมักจะได้รับการวินิจฉัยโรคนี้นานกว่าก่อนที่จะแสดงอาการและตรวจพบกลุ่มอาการไซเกริน ดังนั้นผู้ป่วยที่มีโรคนี้นานจึงควรได้รับการตรวจตาเพื่อการค้นหาและให้การรักษากลุ่มอาการตาแห้งและปากแห้งต่อไปได้อย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

- Venables PJW. Sjögren syndrome. *Best Practice&Research Clinical Rheumatology* 2004;18:313-29.
- Hadden WB. On "dry mouth" or suppression of the salivary and buccal secretions. *Trans Clin Soc* 1888;21:176.
- Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome: A clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine* 1965;44:187-32.
- Sjögren H, Block KJ. Keratoconjunctivitis sicca and the Sjögren's syndrome. *Surv Ophthalmol* 1971;16:145-59.
- Djalilian AR, Hamrah P, Pflugfelder SC. Dry eye. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea*. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005:521-40.
- Feenstra RP, Tseng SC. What is actually stained by Rose Bengal. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:984-93.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
- van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-4.
- Ramos-casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatol* 2005; 44:1354-67.
- Manthorpe R, Frost-Larsen K, Isager H, Prause JU. Sjögren's syndrome: a review with emphasis on immunologic feature. *Allergy* 1981;36:139-53.
- Manoussakis MN, Moutsopolous HM. Sjögren syndrome: autoimmune epithelitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14:73-95.
- Talal N. Sjögren's syndrome. In: Samter M, Talmage DW, Frank MM, Austen KF, Calman HN. eds. *Immunologic disease*. Boston: Little, Brown and company, 1988:1501-7.
- Carson S. Sjögren's syndrome. In: Harris ED, C-Budd R, Firestein GS. eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1105-24.
- Price EJ, Venables PJ. The aetiopathogenesis of Sjögren syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1995;25: 117-33.
- Locht H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestation correlated to prevalence of autoantibodies in a large (n=321) cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. A comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the American-European consensus criteria. *Autoimmunity Reviews* 2005;4:276-81.