

Immune-Mediated Necrotizing Myopathy

Paijit Asavatanabodee

Rheumatic Disease Unit, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand.

บทคัดย่อ

Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) หรือ necrotizing autoimmune myopathy (NAM) เป็นโรคหนึ่งในกลุ่ม idiopathic inflammatory myopathies (IIM) พบร้อยละ 20-38 ของ IIM ทั้งหมด มีการดำเนินโรครุนแรงและรวดเร็ว อาการสำคัญคือ กล้ามเนื้อต้นขาและต้นแขนอ่อนแรง (proximal muscle weakness) อย่างรุนแรงและเฉียบพลันภายใน 6 สัปดาห์ หรือรองเฉียบพลันภายใน 6 เดือน พร้อมกับมีเอนไซม์กล้ามเนื้อในซีรัม (serum creatine kinase, CK) สูง ผู้ป่วยสองในสามมี autoantibodies จำเพาะต่อโรคได้แก่ anti-signal recognition particle (SRP) และ anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) autoantibodies พยาธิสภาพของกล้ามเนื้อที่เป็นมาตรฐานสำคัญสำหรับวินิจฉัยโรคคือ มีใยกล้ามเนื้อตาย (myofiber necrosis) อย่างรุนแรงเป็นวงกว้าง โดยพบการอักเสบน้อยมากหรือไม่พบเลย (scanty or no inflammatory cell infiltration) การวินิจฉัยโรคและการรักษาอย่างถูกต้องตั้งแต่วะยะแรกจะทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตและมีคุณภาพชีวิตที่ดีเหมือนคนทั่วไป

การค้นพบและการจัดแบ่งโรค IMNM

ในปี ค.ศ. 1975 Bohan และ Peter ได้จัดแบ่ง IIM เป็น 2 ชนิดได้แก่ polymyositis (PM) และ dermatomyositis (DM) ต่อมาในปี ค.ศ. 2003 การประชุม European Neuromuscular Center (ENMC) ครั้งที่ 11 ได้จัดแบ่ง IIM ใหม่เป็น 5 ชนิด ได้แก่ 1. PM; 2. DM; 3. Inclusion body myositis (IBM); 4. Non-specific myositis; และ 5. Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) ซึ่งเป็นช่วงเดียวกับที่ค้นพบ autoantibodies จำเพาะโรค (myositis-specific autoantibodies, MSAs) และสัมพันธ์กับโรค IIM (myositis-associated autoantibodies, MAAs) จากการศึกษาอาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่มี autoantibodies เหล่านี้นำไปสู่ประโยชน์ในการวินิจฉัยโรค (EULAR/ACR classification criteria 2017) จัดแบ่งโรค การพยากรณ์โรค และวางแผนการรักษา ในปี ค.ศ. 2017-2018 ได้มีการจัดแบ่ง IIM เป็น 4

กลุ่มตามอาการทางคลินิกซึ่งสัมพันธ์กับแอนติบอดีจำเพาะโรค ได้แก่ 1. Anti-synthetase syndrome (ASS); 2. Dermatomyositis (DM); 3. Inclusion body myositis (IBM); และ 4. Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM)^{1,2}

บทความนี้จะกล่าวเฉพาะ IMNM ซึ่งเป็นโรคกล้ามเนื้ออักเสบเฉียบพลันชนิดรุนแรงที่ทำให้ผู้ป่วยพิการหรือเสียชีวิตหากไม่ได้รับการดูแลรักษาอย่างถูกต้อง³

อุบัติการณ์และกลุ่มย่อยของ IMNM

IMNM เป็นโรคใหม่ถูกรายงานเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 2004 มีความชุกร้อยละ 1.5-5.0⁴ และอุบัติการณ์ 9-14 รายต่อประชากรผู้ใหญ่ 100,000 คน ร้อยละ 66 ของผู้ป่วยมี myositis-specific autoantibodies (MSA) 1 ใน 2 ชนิดได้แก่ anti-SRP (พบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1982) และ anti-HMGCR autoantibodies (พบครั้งแรกในปี ค.ศ. 2010)^{5,6} ดังนั้นจึงได้แบ่งผู้ป่วย IMNM เป็น 3 กลุ่มตาม autoantibodies จำเพาะที่พบได้แก่

1. กลุ่ม anti-SRP IMNM พบร้อยละ 18-39 ของ IMNM
2. กลุ่ม anti-HMGCR IMNM พบร้อยละ 12-26 ของ IMNM ซึ่งมี 2 กลุ่มย่อยคือ กลุ่มที่มีประวัติใช้ statins (statin-exposed anti-HMGCR IMNM) และกลุ่มที่ไม่มีประวัติใช้ statins (statin-naïve anti-HMGCR IMNM)
3. กลุ่มที่ไม่มีทั้ง anti-SRP และ anti-HMGCR autoantibodies ได้แก่ seronegative IMNM, connective tissue disease-related IMNM, statin-related IMNM, cancer-related IMNM, และ immune checkpoint inhibitors-induced IMNM

กลุ่มผู้ป่วย anti-SRP IMNM จะเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชายเล็กน้อย มีอายุเฉลี่ย 40 ปีซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วย anti-HMGCR IMNM ที่มีอายุเฉลี่ย 55 ปี กลุ่มผู้ป่วย anti-HMGCR IMNM ที่ไม่มีประวัติใช้ statins (statin-naïve anti-HMGCR INMN) จะมีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วย anti-SRP IMNM^{7,8,9,10,11} ในเด็กพบ IMNM ได้น้อย โดยทั่วไป IMNM จะมีการดำเนินโรครุนแรงและรวดเร็ว พบไขมันเข้าไปแทนที่เยื่อกล้ามเนื้อตายได้ตั้งแต่วัยแรกของโรค ดังนั้นการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอย่างเต็มที่โดยเร็วที่สุดจึงจะทำให้ผู้ป่วย IMNM รอดจากความพิการในระยะยาวได้

อาการแสดงและพยาธิสภาพทางกล้ามเนื้อของ IMNM

อาการสำคัญที่พบบ่อยที่สุดคือ กล้ามเนื้อต้นขาและต้นแขนอ่อนแรงแบบสมมาตร (symmetrical proximal muscle weakness) อย่างรุนแรงแบบเฉียบพลันหรือรองเฉียบพลัน พร้อมกับมี serum CK สูงมากเมื่อเปรียบเทียบกับ IIM ชนิดอื่น โดยระดับ CK สูงสุด 4,700 IU/L ใน IMNM, 1,300 IU/L ใน anti-synthetase syndrome, และ 700 IU/L ใน dermatomyositis ผู้ป่วย IMNM บางรายอาจมี CK สูงนำมา ก่อนอาการทางกล้ามเนื้อ จึงถูกวินิจฉัยผิดเป็น “benign hyperCKemia” ได้บ่อย การตรวจ EMG แสดงผล เป็น myopathic pattern และการตรวจพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อเป็น necrotizing myopathy สำหรับ MRI พบ muscle edema เป็นวงกว้างโดยเฉพาะกล้ามเนื้อด้านหน้าของต้นขา แต่มีความไวต่ำ เนื่องจาก IMNM เป็นโรคที่มีกล้ามเนื้ออักเสบไม่มาก และกล้ามเนื้อตาย (myonecrosis) ก็มักถูกแทนที่ด้วยไขมัน และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอย่างรวดเร็วตั้งแต่วะยะแรกของโรค

พยาธิสภาพทางกล้ามเนื้อของ IMNM จะมีลักษณะ necrotizing myopathy อย่างเด่นชัดแตกต่าง จาก IIM ชนิดอื่นคือ มีใยกล้ามเนื้อตาย (necrotic myofibers) กระจายเป็นวงกว้าง พบ macrophages จับกินเซลล์ตาย (myophagocytosis) และมีใยกล้ามเนื้อเกิดใหม่ (myofiber regeneration) อาจพบ endomysial fibrosis และขนาดหลอดเลือดฝอยโตขึ้น แต่กลับไม่พบการอักเสบอย่างมีนัยสำคัญ (paucilymphocytic infiltrates) นอกจากนี้ยังพบ MHC class I expression ที่ใยกล้ามเนื้อตายและเกิดใหม่ และ มีการสะสมของ membrane attack complex complement C5b-9 ที่หลอดเลือดฝอยและผนังหุ้มใยกล้ามเนื้อ (sarcolemma) เป็นหย่อม ๆ ในระยะโรคกำเริบพบว่า มีความสัมพันธ์กันระหว่างความรุนแรงของกล้ามเนื้ออ่อนแรง ระดับของ CK และความรุนแรงของ myonecrosis

บทบาทของ autoantibodies ต่อพยาธิการกำเนิดโรคและการจัดแบ่งโรคของ IMNM

การศึกษาในหลอดทดลองสนับสนุนว่า anti-SRP และ anti-HMGCR autoantibodies มีบทบาทต่อการกำเนิดโรคคือ ทำให้อายุของ myoblasts สั้นลง, mature myofibers ตายและฝ่อ, macrophages จับกิน myonecrotic fibers, และยับยั้งการสร้างเซลล์ใหม่ของ myoblasts โดยผ่านกระบวนการเหนี่ยวนำและกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์^{12,13,14,15} ส่วนการศึกษาในคนพบว่า ระดับแอนติบอดีทั้ง 2 ชนิดมีความสัมพันธ์กับกล้ามเนื้ออ่อนแรงและระดับ CK^{11,16} นอกจากนี้การรักษาด้วย prednisolone, rituximab หรือ plasmapheresis ทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นพร้อมกับระดับแอนติบอดีลดลง^{16,17,18} จากพยาธิสภาพต่าง ๆ ของกล้ามเนื้อใน IMNM อาจพบได้ใน hereditary myopathies และ IIM ชนิดอื่น ในการประชุม

224th ENMC (European Neuromuscular Centre) International Workshop ในปี ค.ศ. 2016^{19,20} จึงได้จัดแบ่งผู้ป่วย IMNM ตามอาการทางคลินิกและแอนติบอดีจำเพาะโรคเป็น 3 กลุ่มดังนี้

1. Anti-Signal Recognition Particle (SRP)-positive IMNM

Signal recognition particle (SRP) เป็น ribonucleotide protein ใน cytoplasm ทำหน้าที่ส่งสัญญาณการทำงานภายในเซลล์โดยจับกับ ribosomal RNA ซึ่งประกอบด้วย 7S mRNA และโปรตีนส่งสัญญาณ (signal polypeptides) 6 subunits เมื่อ SRP จับกับ SRP-receptor ที่ผนัง endoplasmic reticulum (ER) เกิดเป็น SRP complex ก็จะกระตุ้น translocon เกิดเป็นช่องทาง (translocation channel) ให้ signal peptide sequence ที่ถูกย่อยสลายจาก SRC complex ได้เคลื่อนตัวผ่านเข้าไปข้างใน ER เกิดกระบวนการ post-translation modifications และสังเคราะห์โปรตีนในเซลล์ ผู้ป่วย IMNM ซึ่งมี *anti-SRP autoantibodies* (โดยเฉพาะ anti-SRP54) จะเกิดความผิดปกติในการสังเคราะห์โปรตีนในเซลล์ และระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย

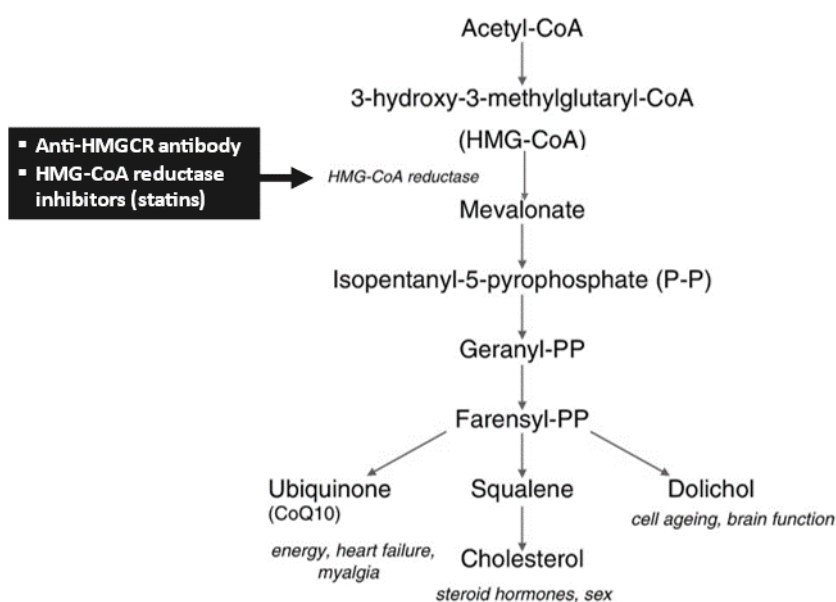
Anti-SRP IMNM มีอุบัติการณ์ร้อยละ 5-15 ของ IIM ทั้งหมด และร้อยละ 18-39 ในกลุ่ม IMNM^{3,21} เป็นโรคแพ้ภูมิตนเองทางกล้ามเนื้อที่รุนแรงและเกิดความพิการมากที่สุด มีความสัมพันธ์กับ HLA DRB1*08:03, B*5001 และ DQA1*01:04 สำหรับผู้ใหญ่จะพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย มีอายุเฉลี่ย 40 ปี ส่วนผู้ป่วยเด็กพบได้น้อย มีอาการสำคัญคือ ปวดกล้ามเนื้อต้นขาต้นแขนและอ่อนแรงอย่างเฉียบพลันหรือรองเฉียบพลัน พร้อมกับมวลกล้ามเนื้อลีบลง กล้ามเนื้อคออ่อนแรงพบได้บ่อย อาจพบการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่หน้า ปลายขาและเท้า, bulbar muscle และกล้ามเนื้อหลังร่วมด้วย ผู้ป่วยเด็กจะมีอาการทางกล้ามเนื้อคล้าย limb-girdle muscular dystrophy ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีอาการนอกกล้ามเนื้อได้แก่ กลืนลำบากจาก esophageal dysmotility พบร้อยละ 30-70; อาการทางหัวใจได้แก่ subclinical myocardial damage จาก echocardiogram พบร้อยละ 61 ส่วนใหญ่เป็น diastolic dysfunction และ conduction abnormalities ซึ่งอาจรุนแรงจนหัวใจวายได้ ดังนั้นจึงต้องทำการตรวจประเมินหัวใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิด; รอยโรคที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อจาก interstitial lung disease พบร้อยละ 10-20 ระดับ CK มักสูงมากกว่า 6,000 IU/L และสัมพันธ์กับระดับ anti-SRP พยาธิสภาพกล้ามเนื้อพบ endomysial fibrosis และใยกล้ามเนื้อตายกระจายเป็นวงกว้าง โดยมีหลักฐานการอักเสบน้อยหรือแทบไม่พบเลย นอกจากนี้ยังพบการแทนที่ของไขมันแทนกล้ามเนื้อที่ตายและฝ่อไปอย่างรวดเร็วตั้งแต่วัยแรกอีกด้วย

การพยากรณ์โรคไม่ดี แม้จะให้การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันอย่างเต็มที่แล้ว ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงมีกล้ามเนื้ออ่อนแรง มวลกล้ามเนื้อลีบ และ CK สูงมากกว่า 500 IU/L การติดตามหลังการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดเป็นเวลา 4 ปี พบว่าร้อยละ 50 มีอาการดีขึ้น แต่ระดับ CK ยังคงสูงต่อไป ผู้ป่วย anti-SRP IMNM ที่มี myocardial involvement และ ILD จะมีการพยากรณ์โรคเลวกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการนอกระบบกล้ามเนื้อ อย่างไรก็ตามผู้ป่วย anti-SRP IMNM มีความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม anti-HMGCR IMNM และ seronegative IMNM^{3,7,8,21,22}

2. Anti-3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-Coenzyme A Reductase (HMGCR)-positive IMNM

HMG-CoA reductase (HMGCR) ใน cholesterol biosynthesis pathway

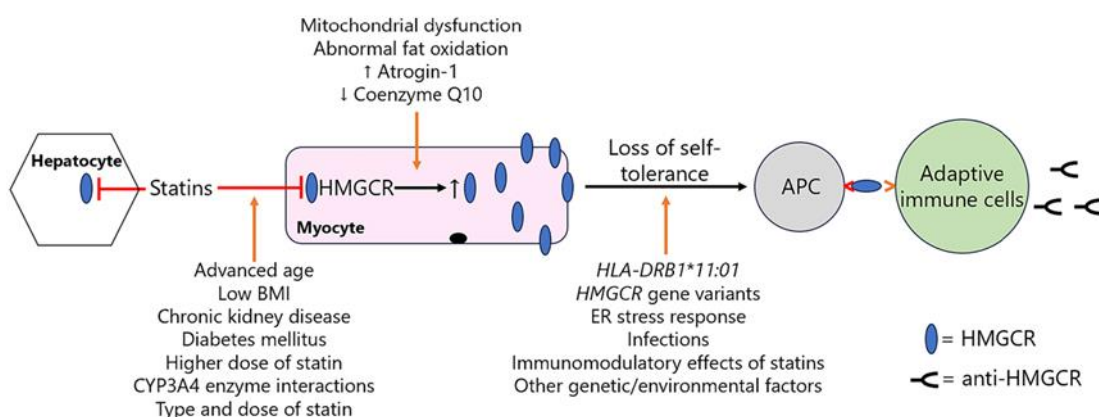
HMG-CoA reductase (HMGCR) เป็น glycoprotein enzyme มีน้ำหนักโมเลกุล 100 kDa ที่อนปลายฝั่ง N-terminal จะผ่านผนัง endoplasmic reticulum (ER) และละลายอยู่ใน cytosol ส่วนที่อนปลายฝั่ง C-terminal ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์เปลี่ยน HMG-CoA ให้เป็น mevalonate ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ cholesterol (รูปที่ 1) ดังนั้น HMGCR จึงมีบทบาทสำคัญใน cholesterol biosynthesis pathway ยาลดไขมันเลือดในกลุ่ม statins จะออกฤทธิ์ลดไขมันในเลือดโดยยับยั้งเอนไซม์ HMGCR นี้



รูปที่ 1 Cholesterol biosynthesis pathway

Statin-induced myotoxicity และ statin-related immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM)

Statins เป็นยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาลดไขมันในเลือดโดยยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase (HMGCR) ใน cholesterol synthesis pathway ในตับ (รูปที่ 2) ผลข้างเคียงของยาที่สำคัญคือ ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ สันนิษฐานว่าเกิดจากหลายกลไกร่วมกัน ได้แก่ ทำให้ isoprenoid ลดลง, cholesterol ใน sarcolemma และ sarcoplasmic reticulum ลดลง, เสียสมดุลของแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อ และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายให้ทำลายเซลล์กล้ามเนื้อในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง



รูปที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงของ statins ต่อการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อ

อาการไม่พึงประสงค์ของ statins ต่อกกล้ามเนื้อ (statin-associated muscle symptoms: SAM) พบร้อยละ 10-15 ส่วนใหญ่เป็นกล้ามเนื้อใหญ่ของต้นขาและต้นแขนแบบสมมาตร มักเกิดหลังเริ่มใช้ยา ภายใน 4-6 สัปดาห์โดยเฉพาะผู้สูงอายุ เพศหญิง ดัชนีมวลร่างกาย (BMI) ต่ำ โรคเบาหวาน โรคไต โรคตับ โรคต่อมไทรอยด์ และใช้ยา statins ขนาดสูง ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องมานานหลายปีอาจเกิดขึ้นขณะที่มีการปรับเพิ่มขนาดยา statins หรือเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น (drug-drug interaction) ที่ใช้ร่วมกันในเวลานั้น ความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากยา statins มีหลายรูปแบบตั้งแต่ไม่มีอาการแสดงเลยจนถึงกล้ามเนื้ออ่อนแรงอย่างรุนแรงจนถึงเสียชีวิต ความผิดปกติของกล้ามเนื้อจาก statins มี 5 รูปแบบ (ตารางที่ 1) ได้แก่

1. มีระดับ CK สูงขึ้นเล็กน้อยไม่เกิน 5 เท่าของค่าปกติ โดยยังไม่มีอาการแสดงใด ๆ
2. มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia) เล็กน้อย โดยระดับ CK ยังปกติหรือสูงขึ้นไม่เกิน 5 เท่าของค่าปกติ
3. มีกล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscle weakness) พร้อมกับระดับ CK สูงขึ้นไม่เกิน 100 เท่าของค่าปกติ (statin-induced myopathy)

4. มีกล้ามเนื้อสลายเป็นวงกว้างอย่างรุนแรง (rhabdomyolysis) มีระดับ CK สูงมากเกิน 100 เท่าของค่าปกติและเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามมา

5. มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้ทำลายเซลล์กล้ามเนื้อ ทำให้กล้ามเนื้อตายอย่างรุนแรง (statin-related immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) ผู้ป่วย IMNM จะมีผลบวกของ anti-HMGCR autoantibodies ร้อยละ 15-100 โดยผันแปรตามเชื้อชาติของผู้ป่วยและวิธีการตรวจหาแอนติบอดีในแต่ละการศึกษา

ตารางที่ 1 ความแตกต่างระหว่าง statin-induced myotoxicity และ statin-related immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM)

	Statin-induced myotoxicity				Statin-related immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM)
	Asymptomatic	Myalgia	Myopathy	Rhabdomyolysis	
Onset	Early onset after statin commencement				Frequently delayed by months – years after statin commencement
Genetic background	SNP in SLCO1B1 gene				HLA-DRB1*11:01
Resolution	Fully resolves with statin cessation		Resolution depends on degree of muscle damage		Unresolved with statin cessation
Clinical features	Asymptomatic	Myalgia, no weakness	Weakness +/- myalgia	Weakness +/- myalgia + acute kidney injury	Weakness +/- myalgia Dysphagia can occur
CK elevation	<5 x ULN (<1,000 IU/L)	Normal or <5 x ULN (<1,000 IU/L)	<100 x ULN (<20,000 IU/L)	>100 x ULN (>20,000 IU/L)	>10 <100 x ULN (>2,000 <20,000 IU/L)
Muscle biopsy	Not mandatory		Myofiber necrosis, no immune findings	Massive necrosis	Myofiber necrosis MHC class I upregulation, MAC deposit on non-necrotic fibers

Anti-HMGCR	Negative	Positive (sensitivity 94%, specificity 99%)		
Disease course	Unpredictable course but good outcome	Spontaneous improvement after statin cessation	Total recovery	Persistent and progressive course
Therapy	No therapy	Statin withdrawal (or dose reduction)	Supportive therapy and avoid statins in the future	Statin withdrawal with immunosuppression therapy

Anti-HMGCR autoantibodies และ anti-HMGCR IMNM

Anti-HMGCR เป็นแอนติบอดีจำเพาะชนิดหนึ่งของโรคกล้ามเนื้ออักเสบ (myositis-specific antibody, MSA) มีปฏิสัมพันธ์กับแอนติเจนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 200 และ 100 kDa โดยแอนติเจนชนิด 100 kDa คือ HMGCR พยาธิกำเนิดของ anti-HMGCR IMNM เกิดจากปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ร่วมกัน ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม (HLA allele class II DRB 1*11:01) ปัจจัยผู้ป่วย ปัจจัยแวดล้อม และปัจจัยของยา ทำให้มี expression ของ HMGCR ที่ผนังหุ้มใยกล้ามเนื้อ (sarcolemma) และเกิดกล้ามเนื้อตายผ่านกระบวนการ antibody-dependent complement activation¹⁵

Anti-HMGCR IMNM มีอุบัติการณ์ร้อยละ 6-10 ของ IIM ทั้งหมด และร้อยละ 12-26 ในกลุ่ม IMNM พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายเล็กน้อย มีความชุก 1-2 รายต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปี และ 25 รายในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ statins 1 ล้านคนต่อปี^{23,24} อุตติการณ์และอาการแสดงของโรคจะแตกต่างกันตามปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมของแต่ละเชื้อชาติ ซึ่งสัมพันธ์กับ HLA allele class II DRB1*11:01 มี odds ratios ต่อการเกิดโรคในผู้ใหญ่ซึ่งเป็นคนขาว 25 เท่าและคนดำ 50 เท่า นอกจากนี้ยังขึ้นกับปัจจัยแวดล้อมที่แตกต่างกันและอัตราการใช้ statins มากน้อยในแต่ละประเทศ อุตติการณ์โดยรวมมีแนวโน้มสูงขึ้นในระยะหลัง เนื่องจากการใช้ statins กันอย่างแพร่หลาย ร่วมกับการพัฒนาวิธีตรวจหาแอนติบอดีที่มีความไวและแม่นยำมากขึ้น และแพทย์ได้ตระหนักถึงภาวะนี้ทำให้มองหาผู้ป่วยและวินิจฉัยโรคนี้มากขึ้น

อาการทางคลินิกของ anti-HMGCR IMNM

อาการทางคลินิกของ anti-HMGCR IMNM มีหลายรูปแบบ (ตารางที่ 2) ตั้งแต่มี CK สูงขึ้นโดยไม่มีอาการทางกล้ามเนื้อไปจนถึงมีกล้ามเนื้ออ่อนแรงอย่างรุนแรง อาการแสดงที่เป็นแบบฉบับของโรค คือ อาการปวดและอ่อนแรงอย่างเฉียบพลันหรือรองเฉียบพลันของกล้ามเนื้อต้นขาและต้นแขนแบบสมมาตร พร้อมกับระดับ CK สูงขึ้น การตรวจ EMG พบ myopathic pattern และ MRI พบกล้ามเนื้อบวมเป็นวงกว้าง โดยเฉพาะกล้ามเนื้อด้านหน้าของต้นขา อาการนอกแบบฉบับได้แก่ กลืนลำบากพบร้อยละ 20-50; อาการทางหัวใจเช่น ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบร้อยละ 60, ความผิดปกติของการนำคลื่นไฟฟ้าพบร้อยละ 12, กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบมี diastolic หรือ systolic dysfunction พบร้อยละ 40-50 โดยอาการทางหัวใจเหล่านี้พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ statins และอาจนำมาก่อนตรวจพบ anti-HMGCR หลายสิบปี; อาการทางผิวหนัง พบร้อยละ 38 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ statins และผู้ป่วยเด็กซึ่งสัมพันธ์กับ HLA-DRB1*07:01²⁵ ได้แก่ อาการทางผิวหนังทั้งจำเพาะและไม่จำเพาะต่อโรค dermatomyositis, SLE และ anti-synthetase syndrome เช่น Gottron's sign, Gottron's papule, heliotrope rash, V-sign, หนึ่งตาบวม, malar rash, hypo- or hyper-pigmentation, ผื่นแดงอักเสบที่ข้อพับศอก และผื่นสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบ Raynaud's phenomenon ร้อยละ 30, interstitial lung disease ร้อยละ 15, และอาการทางข้อ ร้อยละ 8

ตารางที่ 2 ความแตกต่างของ anti-HMGCR IMNM แต่ละชนิด

	Classic adult anti-HMGCR myopathy	Atypical adult/juvenile anti-HMGCR myopathy	Juvenile anti-HMGCR myopathy
Statin exposure	Frequent but noted to be less common in Asian cohorts	Rare	Absent
Clinical phenotype	- Acute to sub-acute onset with marked proximal weakness - Dysphagia commonly occurs	- Chronic, indolent onset which may involve a pre-clinical phase with asymptomatic elevated CK - Eventual development of proximal weakness	Acute to sub-acute onset with generally severe proximal weakness

- Scapular winging:

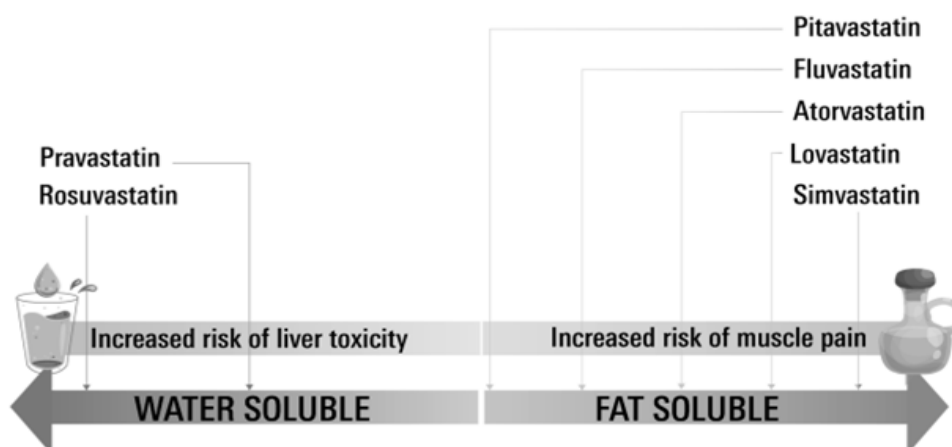
common

Extra-muscular manifestations	Generally absent	Absent	Skin rash occurs in 50–80% of reported cohorts
Genetic associations	HLA-DRB1*11:01 in cohorts of white and black patients	■ No HLA association yet defined ■ Genetic testing for limb-girdle muscular dystrophies: negative	HLA-DRB1*07:01

มีรายงานพบผู้ป่วย anti-HMGCR IMNM ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่บางรายมีการดำเนินโรคเรื้อรังเลียนแบบ limb girdle muscular dystrophies (LGMD) คือ มี CK สูงขึ้นโดยไม่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรง (preclinical phase) หรือมีกล้ามเนื้ออ่อนแรงมากขึ้นทีละน้อยอย่างช้า ๆ และมีการตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาปรับภูมิคุ้มกัน, intravenous immunoglobulin (IVIg) และ rituximab²⁶ มีรายงานพบผู้ป่วย chronic LGMD-like IMNM หลายคนอยู่ในครอบครัวเดียวกัน²⁷ การศึกษาทางพันธุศาสตร์ไม่พบความผิดปกติของยีนส์ในโรค LGMD และตรวจไม่พบ anti-HMGCR แต่พบการผ่าเหล่า (mutation) ของ HMGCR gene อาการทางกล้ามเนื้อของผู้ป่วยเหล่านี้จะไม่ตอบสนองต่อยาภูมิคุ้มกัน แต่จะดีขึ้นเมื่อให้การรักษาด้วย mevalonolactone²⁸

2.1. Statin-exposed anti-HMGCR IMNM

สองในสามของผู้ป่วย anti-HMGCR IMNM เป็นกลุ่มที่มีประวัติใช้ยา statins (statin-exposed anti-HMGCR IMNM) ส่วนใหญ่เป็นชาวเอเชียสูงอายุช่วง 63-82 ปี มีประวัติใช้ statins นานเฉลี่ย 3 ปี ตั้งแต่ 2 เดือนถึง 14 ปี พบในกลุ่มใช้ lipophilic statins มากกว่ากลุ่มใช้ hydrophilic statins (รูปที่ 3); ปัจจัยร่วมที่พบบ่อยคือ ผู้สูงอายุ โรคเบาหวาน โรคไต การออกกำลังกายหักโหม การใช้ยาที่เป็น CYP3A4 inhibitors ได้แก่ verapamil, clarithromycin, itraconazole, amiodarone และ diltiazem หรือ CYP2C9 inhibitors ได้แก่ fluconazole และ omeprazole (รูปที่ 4) หรือ P-glycoprotein inhibitors ได้แก่ cyclosporin, ranolazine และ amiodarone หรือใช้ยาลดไขมันกลุ่ม fibrates ร่วมด้วย



รูปที่ 3 คุณสมบัติของ statins และความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของตับและกล้ามเนื้อ

Classification of statins	Statins	Major metaboloc pathway	Effect on P-glycoprotein
Lipophilic statins	Lovastatin	CYP3A4	Inhibitor
■ Increased tissue penetration	Simvastatin	CYP3A4	Inhibitor
■ Increased potential for adverse effects	Fluvastatin	CYP2C9	-
	Atorvastatin	CYP3A4	Inhibitor
	Pitavastatin	(CYP2C9)	Inhibitor
Hydrophilic statins	Pravastatin	Sulfation	-
■ Increased hepatotoxicity	Rosuvastatin	CY2C9, CYP2C19	-

รูปที่ 4 Major metabolic pathway และผลต่อ P-glycoprotein ของ statins ในรูป lipophilic และ hydrophilic

ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมีอาการสำคัญคือ กล้ามเนื้อส่วนต้นโดยเฉพาะต้นขาอ่อนแรงแบบสมมาตร โดยมีอาการรุนแรงน้อยกว่ากลุ่ม anti-SRP-IMNM มี CK สูงช่วง 958-4,500 U/L บางรายมีอาการปวดกล้ามเนื้อลำตัวและกลืนลำบากร่วมด้วย บางครั้งมีอาการรุนแรงมากเลียนแบบ statin-induced rhabdomyolysis พยาธิสภาพของกล้ามเนื้อพบ ไยกกล้ามเนื้อตายและเกิดใหม่ โดยไม่มีการอักเสบร่วมด้วย

(necrotizing myopathy) อย่างไรก็ตามพบผู้ป่วยร้อยละ 20 มีการอักเสบของกล้ามเนื้อพร้อมด้วยซึ่งจะมีการพยากรณ์โรคดีเนื่องจากมีการตอบสนองต่อสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยบางรายยังมี CK สูงและพบพยาธิสภาพของกล้ามเนื้ออยู่แม้จะหยุด statin ไปแล้ว ในระยะโรคกำเริบพบความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของกล้ามเนื้ออ่อนแรง ระดับ CK และระดับ anti-HMGCR ผู้ป่วยที่มีโรคสงบบางรายอาจตรวจพบแอนติบอดีในไตเตอร์ต่ำอยู่ในระยะยาว โดยมีความเสี่ยงสูงที่โรคจะกำเริบซ้ำ (relapse) ในเวลาต่อมา ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ตรวจระดับของ anti-HMGCR เพื่อประเมินระยะของโรค (disease activity) และใช้ติดตามผลการรักษา

2.2. Statin-naïve anti-HMGCR IMNM

หนึ่งในสามของ anti-HMGCR IMNM เป็นกลุ่มที่ไม่มีประวัติใช้ statins (statin-naïve anti-HMGCR IMNM) มีความชุกร้อยละ 5 พบบ่อยในชนผิวขาวคอเคเซียน (Caucasians) ในเพศหญิงมากกว่าเพศชายเล็กน้อย โดยมีอายุเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มใช้ statins และมีระดับ CK สูงกว่า (CK 2539-10,500 U/L) ส่วนใหญ่มี CK สูงกว่า 5,000 U/L อาการสำคัญคือ กล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงแบบสมมาตร (symmetrical proximal muscle weakness) คล้าย limb girdle muscular dystrophy บางรายมีกล้ามเนื้อส่วนปลาย (distal muscle) และลำตัวอ่อนแรงร่วมด้วย ไม่พบอาการกลืนลำบาก ไม่มีอาการนอกกล้ามเนื้อได้แก่โรคหัวใจ ปอด หรือผิวหนัง

พยาธิสภาพทางกล้ามเนื้อของ anti-HMGCR IMNM คือ พบลักษณะของ necrotizing myopathy ได้แก่ myonecrosis, myofiber regeneration, lymphocytic infiltrates, rimmed vacuoles และ mild endomysial fibrosis การตรวจ immunohistochemical analyses พบผลบวกของ major histocompatibility complex (MHC)-I และการสะสมของ C5b-9/membrane attack complex (MAC) ที่ผนังใยกล้ามเนื้อ การพยากรณ์โรคของ anti-HMGCR IMNM ในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ statins จะดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุน้อยและผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติใช้ statins โดยอาการทางกล้ามเนื้อของผู้ป่วยกลุ่มหลังมักเรื้อรัง กำเริบบ่อย มีระดับ anti-HMGCR สูง และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ส่วนใหญ่โรคจะกำเริบ (relapse) ในช่วงลดยา มีผู้ป่วยน้อยมากที่สามารถหยุดยาได้นานเกิน 1 ปี ส่วนใหญ่ยังคงมีกล้ามเนื้ออ่อนแรงและตรวจพบ anti-HMGCR อยู่ต่อไปในระยะยาว แม้จะมีรายงานพบมะเร็งร้อยละ 8 แต่รายงานส่วนใหญ่ไม่พบความสัมพันธ์ของ anti-HMGCR IMNM กับโรคมะเร็ง^{17,28,29,30,31,32}

3. Seronegative IMNM

เป็นผู้ป่วย IMNM ซึ่งตรวจไม่พบ anti-SRP และ anti-HMGCR autoantibodies มีอุบัติการณ์ร้อยละ 10-20 ของ IIM พบบ่อยในประชากรจีน มีอาการปวดและอ่อนแรงของกล้ามเนื้อเพียงระบบเดียว ไม่พบอาการนอกกล้ามเนื้อ ดังนั้นหากมีอาการนอกกล้ามเนื้อเช่น พบรอยโรคของผิวหนัง ปวดข้อ ข้ออักเสบ หรือ ILD จะต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่น ๆ เช่น SLE, mixed connective tissue disease หรือ overlap syndrome ออกไปก่อน การพยากรณ์โรคของ seronegative IMNM ไม่ดี ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา โรคกำเริบบ่อย และมีความเสี่ยงสูงต่อโรคมะเร็งร้อยละ 21.4²¹ การศึกษาวิจัยถึงลักษณะจำเพาะทางคลินิกและค้นหาแอนติบอดีที่เกี่ยวข้องกับโรคนี้ยังคงดำเนินอยู่ในปัจจุบัน

ความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งในผู้ป่วย IMNM

อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในผู้ป่วย idiopathic inflammatory myopathies (IIM) จะสูงสุดในกลุ่มผู้ป่วย dermatomyositis (anti-TIF1 γ autoantibody) ร้อยละ 24 ในขณะที่ polymyositis จะมีอุบัติการณ์น้อยกว่าคือ ร้อยละ 10 ส่วนกลุ่มผู้ป่วย anti-SRP IMNM ไม่มีความเสี่ยงต่อโรคมะเร็ง โดยมีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับประชากรทั่วไป ผู้ป่วย IIM ที่มีข้ออักเสบและ interstitial lung disease ร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งน้อย ในขณะที่ผู้ป่วยซึ่งมีอาการทางกล้ามเนื้อเพียงอย่างเดียวจะมีความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งสูงกว่า³³ กลุ่มผู้ป่วย anti-HMGCR IMNM มีความเสี่ยงต่อมะเร็งปานกลาง (standardized incidence ratio, SIR 2.79) มีรายงานพบอุบัติการณ์โรคมะเร็งร้อยละ 12²¹ จึงได้แนะนำให้ตรวจคัดกรองหาโรคมะเร็งทั้งแบบ basic และ enhanced screening ในกลุ่ม anti-HMGCR-IMNM โดยเฉพาะอยู่ในช่วง 3 ปีแรก, ผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี และกลุ่ม seronegative IMNM ซึ่งจะพบมะเร็งสูงร้อยละ 21.4 ใกล้เคียงกับ dermatomyositis

การรักษา

IMNM เป็นโรคที่เพิ่งพบมาไม่นาน มีอาการแสดงทางคลินิกหลากหลายซึ่งสัมพันธ์กับแอนติบอดีจำเพาะในแต่ละชนิด การศึกษาและงานวิจัยในปัจจุบันยังมีน้อยไม่เพียงพอที่จะให้คำจำกัดความของโรคและกำหนดมาตรฐานการดูแลรักษาโรค คำแนะนำจัดลำดับการให้ยารักษาโรคนี้ส่วนใหญ่มาจากรายงานผู้ป่วย การติดตามเฝ้าสังเกต และความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ (รูปที่ 5) โดยประเมินจากประโยชน์ (benefit) และความเสี่ยง (risk) ตามความรุนแรงของโรค โรคประจำตัว โรคที่พบร่วม และสถานะทางร่างกายของผู้ป่วย เช่น อายุ โรคเบาหวาน โรคตับ โรคไต interstitial lung disease (ILD) โรคมะเร็ง การตั้งครรภ์ ภาวะ

ติดเชื้ และกระดูกพรุน เป็นต้น แพทย์จะต้องติดตามผลตอบสนองต่อการรักษา (ตารางที่ 3) โดยมีการประเมินโรคโดยรวม (global activity) ทั้งจากแพทย์และผู้ป่วย ทดสอบกำลังของกล้ามเนื้อ (manual muscle testing, MMT) ประเมินคุณภาพชีวิต (Health Assessment Questionnaire, HAQ) ตรวจอาการนอกระบบกล้ามเนื้อ ติดตามระดับ serum CK เป็นระยะ ๆ และเฝ้าระวังผลข้างเคียงของการรักษาอย่างใกล้ชิด

First-line therapy:	Glucocorticoids	and	Methotrexate or azathioprine	and/or	IVIG
Second-line therapy:	Glucocorticoids	and	MMF, tacrolimus or ciclosporin or combination therapy of methotrexate and azathioprine	and/or	IVIG
Third-line therapy:	Glucocorticoids	and	Rituximab, cyclophosphamide, RCI or other biologic agents	and/or	IVIG

รูปที่ 5 ลำดับของยาที่ใช้รักษาโรคต่าง ๆ ในกลุ่ม idiopathic inflammatory myopathies³⁴

ตารางที่ 3 Final myositis response criteria (conjoint analysis model 3) for minimal, moderate, and major improvement in adult DM/PM and combined adult DM/PM and JDM clinical trials and studies³⁵

Core Set Measure	Level of Improvement Based on absolute percentage change	Improvement Score
Physician Global Activity	■ Worsening to 5% improvement	0
	■ >5% to 15% improvement	7.5
	■ >15% to 25% improvement	15
	■ >25% to 40% improvement	17.5
	■ >40% improvement	20
Patient or Parent Global Activity	■ Worsening to 5% improvement	0
	■ >5% to 15% improvement	2.5

	■ >15% to 25% improvement	5
	■ >25% to 40% improvement	7.5
	■ >40% improvement	10
Manual Muscle Testing or Childhood Myositis Assessment Scale	■ Worsening to 2% improvement	0
	■ >2% to 10% improvement	10
	■ >10% to 20% improvement	20
	■ >20% to 30% improvement	27.5
	■ >30% improvement	32.5
Health Assessment Questionnaire (HAQ) or Childhood Health Assessment Questionnaire	■ Worsening to 5% improvement	0
	■ >5% to 15% improvement	5
	■ >15% to 25% improvement	7.5
	■ >25% to 40% improvement	7.5
	■ >40% improvement	10
Enzyme (most abnormal) or CHQ-PhS	■ Worsening to 5% improvement	0
	■ >5% to 15% improvement	2.5
	■ >15% to 25% improvement	5
	■ >25% to 40% improvement	7.5
	■ >40% improvement	7.5
Extra-muscular activity or Disease Activity Score	■ Worsening to 5% improvement	0
	■ >5% to 15% improvement	7.5
	■ >15% to 25% improvement	12.5
	■ >25% to 40% improvement	15

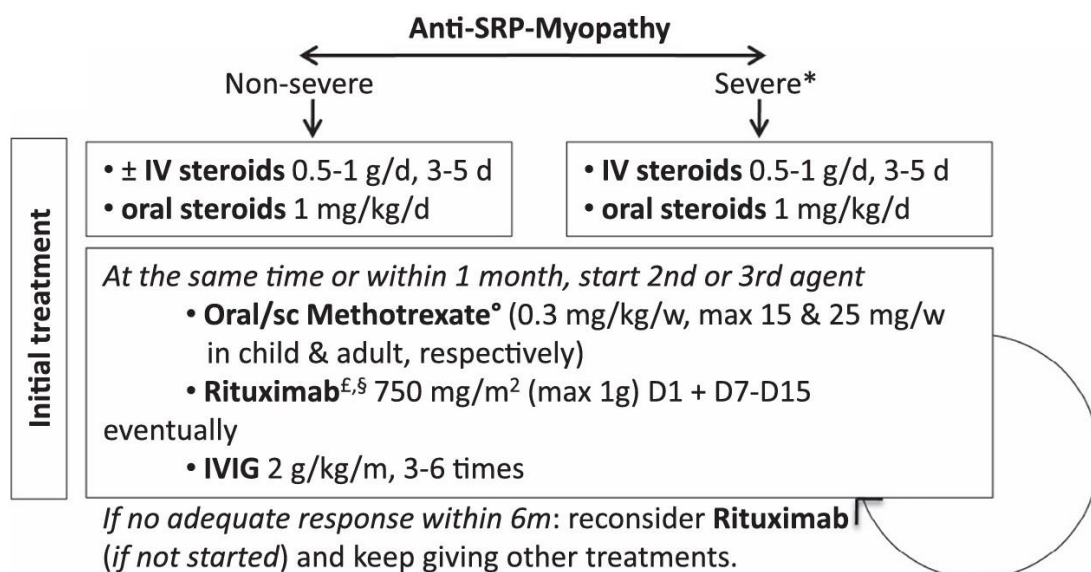
- >40% improvement 20

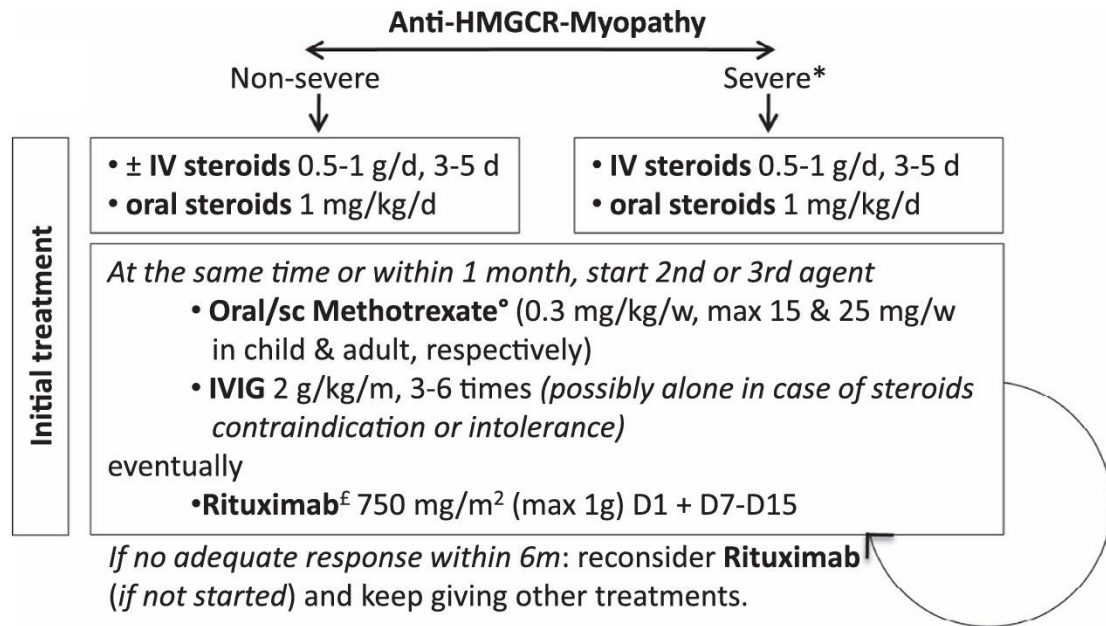
	Improvement category	Total improvement score†
DM/PM thresholds	■ Minimal	≥ 20
	■ Moderate	≥ 40
	■ Major	≥ 60
JDM thresholds	■ Minimal	≥ 30
	■ Moderate	≥ 45
	■ Major	≥ 70

Abbreviations: CHQ-PhS, Physical Summary Score of the Child Health Questionnaire-Parent Form 50; Enzyme, most abnormal serum muscle enzyme level among CK, aldolase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and lactate dehydrogenase; JDM, juvenile dermatomyositis

†The total improvement score is the sum of all six improvement scores associated with the change in each core set measure.

ในปี ค.ศ. 2016 การประชุม 224th ENMC International Workshop¹⁹ ได้ให้แนวทางการรักษา IMNM ในช่วงแรก (initial or induction therapy) (รูปที่ 6) และการรักษาเพื่อควบคุมโรคในช่วงหลัง (maintenance therapy) (รูปที่ 7)





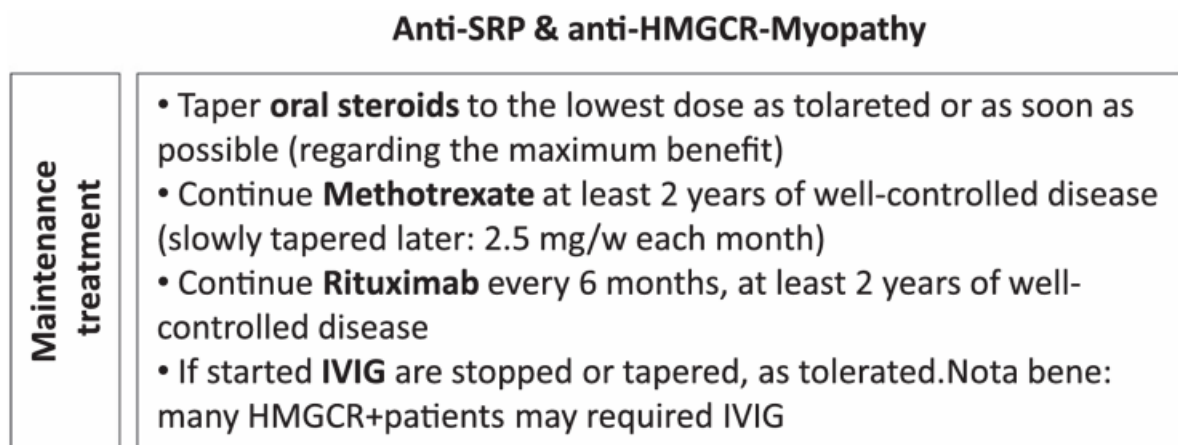
รูปที่ 6 การรักษาในช่วงแรก (initial therapy) ของโรค anti-SRP IMNM และ anti-HMGCR IMNM

* โรครุนแรงจนเดินได้ลำบาก และ/หรือ มีอาการกลืนลำบาก

^o ใช้ azathioprine หรือ MMF สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อห้ามหรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ MTX

[£] ไม่มีข้อมูลการศึกษาที่น่าเชื่อถือ

[§] ให้ร่วมกับ MTX โดยเฉพาะเมื่อมีโรครุนแรง



รูปที่ 7 การรักษาเพื่อควบคุมโรคในช่วงหลัง (maintenance therapy) สำหรับ anti-SRP IMNM และ anti-HMGCR IMNM

แนวทางการรักษา IMNM ตามหลักฐานการศึกษาในปัจจุบัน

การรักษาในช่วงแรก (Initial therapy)

- การรักษาจะมีประสิทธิภาพและประสบความสำเร็จเมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคเร็วและเริ่มการรักษาโรคตั้งแต่วัยแรก
- ระดับ serum CK เป็นตัวบ่งชี้ที่มีความไวและความแม่นยำในการวินิจฉัยโรค สามารถใช้ประเมินระยะโรค เฝ้าติดตามผลการรักษา ช่วยพยากรณ์โรค และเฝ้าเตือนโรคที่กำลังจะกำเริบใหม่
- การตรวจแอนติบอดีจำเพาะโรคได้แก่ anti-HMGCR และ anti-SRP autoantibodies มีประโยชน์ในการคัดแยกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรค IMNM และช่วยพยากรณ์โรคได้ แต่ไม่มีประโยชน์สำหรับใช้ติดตามการดำเนินโรคหรือประเมินผลตอบสนองต่อการรักษา
- ยาที่ใช้ในช่วงแรก (initial therapy) คือ คอร์ติโคสเตียรอยด์ ได้แก่ prednisolone ขนาดสูงหรือ pulsed intravenous methylprednisolone ผู้ป่วยมักตอบสนองดีในเดือแรก แต่ไม่สามารถทำให้โรคสงบโดยโรคมักจะกำเริบ (relapse) ขณะลดขนาดยา บางรายตอบสนองดีเพียงบางส่วน (partial response) และหลายรายเกิดผลข้างเคียงจากยาสเตียรอยด์จนทำให้การรักษาหยุดชะงัก ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงได้นำยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) ซึ่งมี steroid-sparing effect มาช่วยควบคุมโรคในระยะแรกนี้
- แนะนำให้ใช้ methotrexate (MTX) เป็นยากดภูมิคุ้มกันลำดับแรกหากไม่มีข้อห้าม หรือพิจารณา azathioprine (AZA), mycophenolate mofetil (MMF) และ cyclosporine ในรายที่มีข้อห้ามหรือไม่สามารถใช้ MTX ได้
- สามารถให้ยากดภูมิคุ้มกันพร้อมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ตั้งแต่แรก หรือให้ตามหลังภายใน 1 เดือน เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงเป็นเวลานานโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเช่น interstitial lung disease, โรคเบาหวาน และกระดูกพรุน เป็นต้น และยังช่วยลดอัตราโรคกำเริบซ้ำ (relapse) ในช่วงลดขนาด prednisolone ต่ำกว่า 10 มก.ต่อวันด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันตั้งแต่วัยแรก มักมีอัตราของ partial และ complete remission สูงกว่าการได้ยากดภูมิคุ้มกันทีหลัง
- โดยทั่วไปโรคจะตอบสนองดีต่อยากดภูมิคุ้มกัน แต่บางรายอาจต้องให้ยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดพร้อมกัน โดยเฉลี่ยให้ยากดภูมิคุ้มกันคนละ 1.51 ชนิด รวมระยะเวลาการให้ยาจะต่อเนื่องนานอย่างน้อย 2 ปีก่อนพิจารณาหยุดยาเมื่อโรคสงบ

- มีรายงานว่า การรักษา statin-exposed anti-HMGCR IMNM ในระยะแรกด้วยยากดภูมิคุ้มกันโดยไม่ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ จะมีการตอบสนองดีในกลุ่มที่มี CK สูงแต่ไม่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรง (asymptomatic phase) ซึ่งอาจเป็นเพราะผู้ป่วยมีโรคไม่รุนแรงและอยู่ในระยะแรกจึงตอบสนองดีต่อการรักษา³⁶ นอกจากนี้พบผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งมีอาการของโรคเล็กน้อยและ CK สูงไม่มาก สามารถเข้าสู่โรคสงบได้เองโดยที่ไม่ได้ได้รับการรักษาจำเพาะโรคเลย^{11,32,33,37,38}
- ผู้ป่วย anti-SRP IMNM อาจพิจารณาการรักษาในช่วงแรกด้วย rituximab (RTX) ขนาด 750 มก. ต่อ 1 ตารางเมตรของพื้นที่ผิวกาย หยดเข้าเส้นเลือดดำ 2 ครั้งโดยห่างกัน 2 สัปดาห์ ทุก 6 เดือน ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน (MTX) พบว่าการให้ RTX ในช่วง 6 เดือนแรกของโรคจะได้ผลตอบสนองดีกว่ามาให้ยาหลัง 6 เดือนไปแล้ว
- ผู้ป่วยตั้งครรภ์ อายุน้อย โรคมะเร็ง ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงติดเชื้อสูง หรือมีโรครุนแรงมากเช่น มีกล้ามเนื้ออ่อนแรงมาก กลืนลำบาก หายใจลำบาก หรือมี ILD จะพิจารณาใช้ intravenous immunoglobulin (IVIg) เป็น initial therapy ตั้งแต่แรก โดยอาจให้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) หรือใช้ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้ IVIg เร็วตั้งแต่แรกจะมีอัตราของ complete และ partial remission สูงกว่าได้ยาในระยะหลัง³⁹
- การศึกษาในระยะหลังพบว่า การรักษาช่วงแรกด้วย triple therapy ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์, ยากดภูมิคุ้มกันและ IVIg ร่วมกัน ผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาได้เร็วและมีการพยากรณ์โรคดีกว่า ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะได้รับการรักษาโรคอย่างเต็มที่ตั้งแต่ระยะแรกของโรค
- การรักษาระยะแรกแบบ dual therapy ได้แก่ ยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับ IVIg พบว่า สามารถควบคุมโรคได้ดีโดยไม่ต้องใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ จึงเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์¹⁷
- ผู้ป่วย cancer-associated IMNM จะให้การรักษาจำเพาะโรคมะเร็ง โดยอาจให้ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ และ/หรือ IVIg
- ผู้ป่วยที่มีโรครุนแรงมากและคุกคามต่ออวัยวะสำคัญและชีวิตของผู้ป่วย ให้พิจารณา therapeutic plasma exchange ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ cyclophosphamide และ/หรือ cyclosporine และ tacrolimus

การรักษาเพื่อควบคุมโรคในระยะหลัง (Maintenance therapy)

- โดยทั่วไปช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา เมื่อระดับ CK ลดลงสู่ระดับปกติ ให้พิจารณาปรับลดขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงช้า ๆ จนเหลือขนาด prednisolone ต่ำสุดที่ยังสามารถควบคุมโรคได้
- เมื่อควบคุมโรคได้ดีแล้ว ให้เริ่มลดขนาด MTX หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นลงช้า ๆ รวมระยะเวลาการใช้ยากดภูมิคุ้มกันให้นานต่อเนื่องอย่างน้อย 2 ปี
- เมื่อ RTX สามารถควบคุมโรคได้ดีแล้ว ก็ให้ RTX ทุก 6 เดือนต่อไปนานอย่างน้อย 2 ปี
- ช่วงลดขนาดยารักษา หากระดับ CK กลับสูงขึ้นใหม่ ให้ตระหนักว่าอาจเป็นสัญญาณเตือนถึงโรคที่กำลังจะกำเริบใหม่
- เมื่อโรคกำเริบใหม่ในช่วงลดขนาดยา ก็สามารถกลับไปเริ่มให้ initial therapy regimen ได้ ซึ่งมักจะได้ผลตอบสนองดีเหมือนเดิม หรือพิจารณา rituximab แทน
- แม้อาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นจากการรักษาและระดับ CK ลดลงสู่เกณฑ์ปกติ แต่เนื่องจากกระบวนการซ่อมแซมและสร้างเซลล์กล้ามเนื้อใหม่เพื่อกำลึงกล้ามเนื้อฝืนตัวนั้น จะต้องใช้เวลาเป็นสัปดาห์จนถึงเดือน ดังนั้นจึงยังไม่ให้หยุดการรักษา แต่ควรปรับลดขนาดยาลงพร้อมกับฝึกทำกายภาพบำบัดเพื่อฟื้นฟูสมรรถภาพกล้ามเนื้อในช่วงนั้น
- เนื่องจากการรักษาจนได้โรคสงบจริงอย่างสมบูรณ์อาจต้องใช้เวลา 12 เดือนหรือมากกว่านั้น ดังนั้นจะต้องปรับขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันในระยะยาวอย่างเหมาะสม โดยคำนึงถึงประโยชน์ที่จะได้และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นอย่างรอบคอบ
- ผู้ป่วยที่เป็นโรคมานานหรือได้รับการรักษาช้า หลังให้การรักษาจน CK ลดลงเกือบปกติแล้ว แต่กล้ามเนื้อยังอ่อนแรงและลีบอยู่ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะมีไขมันและพังผืดเข้ามาแทนที่กล้ามเนื้อส่วนใหญ่ที่ถูกทำลายไปแล้ว หากไม่แน่ใจว่าจะยังมีโรคกำเริบอยู่หรือไม่ ก็ให้ส่งตรวจ muscle MRI (T1W และ STIR sequence) ซึ่งจะช่วยแสดงตำแหน่ง พื้นที่ ความรุนแรง และระยะของกล้ามเนื้อที่ยังบวมอักเสบอยู่หรือโรคสงบอย่างสมบูรณ์แล้ว เพื่อช่วยในการตัดสินใจให้การรักษาได้อย่างถูกต้องเหมาะสมต่อไป

การรักษาโรคที่ดื้อต่อการรักษาและกำเริบใหม่ (Refractory disease and relapse)

- ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์ของโรคที่ดื้อหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory disease) โดยทั่วไปจะถือว่าโรคดื้อต่อการรักษาเมื่อให้การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันในขนาดเต็มที่เป็นเวลาอย่างน้อย 3-4 เดือน ก็ยังไม่สามารถทำให้โรคดีขึ้นหรือโรคยังคงกำเริบต่อไปและเลวลงเรื่อย ๆ

ปัจจัยเสี่ยงของการต่อการรักษาได้แก่ เพศชาย มีกล้ามเนื้ออ่อนแรงอย่างรุนแรง มี ILD พยาธิสภาพพบไขมัน, พังผืดและ B cells แทรกอยู่ในกล้ามเนื้อเป็นจำนวนมากตั้งแต่วะยะแรกของโรค

- ผู้ป่วย anti-HMGCR IMNM หรือ anti-SRP IMNM ที่ไม่ตอบสนองต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันภายใน 6 เดือน ให้พิจารณา intravenous immunoglobulin (IVIg) 2 กรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว โดยแบ่งให้ 2-5 ครั้ง เดือนละครั้ง เป็นเวลา 3-6 เดือน โดยอาจใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) หรือใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน เมื่อโรคตอบสนองดี ก็ให้ลดขนาดหรือยืดเวลาให้ยา IVIg ห่างออกไปอย่างช้า ๆ ต่อไปอีก 3-6 เดือน ร้อยละ 70-85 ของผู้ป่วยจะเห็นผลการรักษาของ IVIg นาน 4-6 เดือน ปัจจุบันยังไม่มีปัจจัยทำนายว่าผู้ป่วยกลุ่มใดจะตอบสนองดีต่อ IVIg ในระยะยาว

- ผู้ป่วย anti-HMGCR IMNM หรือ anti-SRP IMNM ที่ไม่ตอบสนองต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันภายใน 6 เดือน หรือมีโรคกำเริบซ้ำ (relapse) บ่อยครั้ง ให้พิจารณาใช้ rituximab (RTX) พบว่าสามารถลดอัตราโรคกำเริบซ้ำได้ร้อยละ 50

- การรักษาและยาอื่น ๆ ที่มีรายงานในปัจจุบันว่า ใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่ต่อการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ cyclophosphamide ขนาดสูง, tocilizumab, belimumab, FcRN inhibitors ได้แก่ nipocalimab และ efgartigimod และ myeloid autologous stem cell transplantation

การรักษาภาวะไขมันคลอเลสเทอรอลในเลือดสูงในผู้ป่วย statin-related IMNM

- โดยทั่วไปจะแนะนำให้หยุด statins ในผู้ป่วย statin-related IMNM แม้จะมีรายงานว่า การหยุด statins ไม่ได้ทำให้ IMNM ดีขึ้น หรือการใช้ statins ต่อไปก็ไม่ได้ทำให้โรคต่อการรักษา และยังพบผู้ป่วย statin-related IMNM บางรายมีโรคดีขึ้นจากการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันโดยที่ไม่ได้หยุด statins

- ไม่แนะนำให้ผู้ป่วยที่มีประวัติ statin-related IMNM กลับไปใช้ยาในกลุ่ม statins อีก แม้จะมีรายงานว่า statins ไม่ได้ทำให้โรคกำเริบขึ้นใหม่ ดังนั้นผู้ป่วย statin-related IMNM ซึ่งมี high cardiovascular risk และจำเป็นต้องลด LDL cholesterol ให้ได้ตามเป้าหมาย ก็พิจารณาใช้ proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors แทน ซึ่งสารชีวภาพชนิดนี้มีกลไกลด LDL cholesterol โดยไม่ผ่าน HMGCR pathways จึงไม่มีผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อและไม่มีรายงานทำให้ IMNM กำเริบขึ้นหรือเลว

ลง^{40,41}

สรุป

Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) เป็นโรคในกลุ่ม idiopathic inflammatory myopathies ที่มีอาการรุนแรงที่สุด มีความสัมพันธ์กับ autoantibodies 2 ชนิด ได้แก่ anti-SRP และ anti-HMGCR autoantibodies การพยากรณ์โรคจะเลวในกลุ่ม anti-SRP IMNM, statin-naïve anti-HMGCR IMNM, และ seronegative IMNM การวินิจฉัยโรคและให้การรักษาย่างเหมาะสมตั้งแต่ระยะแรก จะทำให้โรคสงบ ป้องกันความพิการ เพิ่มอัตราการรอดชีวิต และส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี

To cite: Asavatanabodee P.

Thai J Rheum. 2025;2(1):9-36. Available from: <https://he04.tci-thaijo.org/index.php/tjr>

เอกสารอ้างอิง

1. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol.* 2018;75(12):1528-1537.
2. Senecal JL, Raynaud JP, Troyanov Y. Editorial: a new classification of adult autoimmune myositis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(5):878–84.
3. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, et al. Clinical Features and Prognosis in Anti-SRP and Anti-HMGCR Necrotising Myopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016; 87 (10), 1038–1044.
4. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients —the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(6):403–414.
5. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20(4):21.
6. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Casciola-Rosen LA. Autoantibodies against 3-hydroxy 3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3):713–721.
7. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10:61.
8. Pinal-Fernandez I, Parks C, Werner JL, Albayda J, Paik J, Danoff SK, et al. Longitudinal course of disease in a large cohort of myositis patients with autoantibodies recognizing the signal recognition particle. *Arthritis care res (Hoboken).* 2017; 69(2):263–70.
9. Tiniakou E, Pinal-Fernandez I, Lloyd TE, Albayda J, Paik J, Werner JL, et al. More severe disease and slower recovery in younger patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-

- coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(5):787–94.
10. Ge Y, Lu X, Peng Q, Shu X, Wang G. Clinical characteristics of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase antibodies in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies. *PLoS One*. 2015; 10(10):e0141616. [PubMed: 26509687].
 11. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(3):150–7. [PubMed: 24797170].
 12. Rojana-udomsart A, Mitrpant C, Bundell C, Price L, Luo YB, Fabian V, et al. Complement-Mediated Muscle Cell Lysis: A Possible Mechanism of Myonecrosis in Anti-SRP Associated Necrotizing Myopathy (ASANM). *J. Neuroimmunol*. 2013, 264, 65–70.
 13. Arouche-Delaperche L, Allenbach Y, Amelin D, Preusse C, Mouly V, Mauhin W, et al. Pathogenic Role of Anti-Signal Recognition Protein and Anti-3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reductase Antibodies in Necrotizing Myopathies: Myofiber Atrophy and Impairment of Muscle Regeneration in Necrotizing Autoimmune Myopathies. *Ann. Neurol*. 2017, 81, 538–548.
 14. Bergua C, Chiavelli H, Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Arnoult C, Bourdenet G, et al. In Vivo Pathogenicity of IgG from Patients with Anti-SRP or Anti-HMGCR Autoantibodies in Immune-Mediated Necrotising Myopathy. *Ann. Rheum. Dis*. 2019, 78, 131–139.
 15. Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Preusse C, Radbruch H, Butler-Browne G, Champtiaux N, et al. Necrosis in Anti-SRP+ and Anti-HMGCR+myopathies: Role of Autoantibodies and Complement. *Neurology* 2018, 90, e507–e517.
 16. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, Charuel JL, Bloch-Queyrat C, Behin A, et al. Correlation of Anti-Signal Recognition Particle Autoantibody Levels with Creatine Kinase Activity in Patients with Necrotizing Myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011, 63, 1961–1971.

17. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, et al. Antibody Levels Correlate with Creatine Kinase Levels and Strength in Anti-3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A Reductase-Associated Autoimmune Myopathy. *Arthritis Rheum.* 2012, 64, 4087–4093.
18. Arlet JB, Dimitri D, Pagnoux C, Boyer O, Maisonobe T, Authier FJ, et al. Marked Efficacy of a Therapeutic Strategy Associating Prednisone and Plasma Exchange Followed by Rituximab in Two Patients with Refractory Myopathy Associated with Antibodies to the Signal Recognition Particle (SRP). *Neuromuscul Disord.* 2006, 16, 334–336.
19. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE; Rose MR, et al. 119th ENMC International Workshop: Trial Design in Adult Idiopathic Inflammatory Myopathies, with the Exception of Inclusion Body Myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul. Disord.* 2004, 14, 337–345.
20. Allenbach Y, Mammen AL, Stenzel W, Benveniste O. Immune-mediated necrotizing myopathies working Group. 224th ENMC (European Neuromuscular Centre) International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. *Neuromuscul Disord* 2018;28: 87–99.
21. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, Jooste V, Champtiaux N, Hervier B, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain.* 2016; 139(Pt 8):2131–5.
22. Alshehri A, Choksi R, Bucelli R, Pestronk A. Myopathy with anti-HMGCR antibodies: perimysium and myofiber pathology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015; 2(4):e124. Clinical and pathologic features of anti-HMGCR patients. [PubMed: 26090508].
23. Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2016;374: 664–9. Tard C, Tiffreau V, Jaillette E, Jouen F, Nelson I, Bonne G, et al. Anti-HMGCR antibody-

- related Necrotizing autoimmune myopathy mimicking muscular dystrophy. *Neuropediatrics* 2017;48:473–6.
24. Torri F, Ali G, Chico L, Siciliano G, Ricci G. Anti-HMGCR antibodies and asymptomatic hyperCKemia. A case report. *Acta Myol* 2021;40:105–8.
25. Kishi T, Rider LG, Pak K, Barillas-Arias L, Henrickson M, McCarthy PL, et al.: Association of anti-3 - hydroxy-3 - methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies with DRB1*07:01 and severe myositis in juvenile myositis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1088-94.
26. Barp A, Merve A, Shah S, Desikan M, Hanna MG, Bugiardini E. Anti-HMGCR myopathy: barriers to prompt recognition. *Pract Neurol* 2023;23:239–42.
27. Mohassel P, Landon-Cardinal O, Foley AR, Donkervoort S, Pak KS, Wahl C, et al. Anti-HMGCR myopathy may resemble limb-girdle muscular dystrophy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e523
28. Yogev Y, Shorer Z, Koifman A, Wormser O, Drabkin M, Halperin D, et al. Limb girdle muscular disease caused by HMGCR mutation and statin myopathy treatable with mevalonolactone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023;120: e2217831120..
29. Liang w C, Uruha A, Suzuki S, Murakami N, Takeshita Eri, Chen WZ, et al.: Pediatric necrotizing myopathy associated with anti-3 - hydroxy-3 - methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 287-93.
30. Jiao Y, Cai S, Lin J, Zhu W, Xi J, Li J, et al.: Statin-naïve anti HMGCR antibody-mediated necrotizing myopathy in China. *J Clin Neurosci* 2018; 57: 13-9.
31. Ashton C, Junckerstorff R, Bundell C, Hollingsworth P, Needham M: Treatment and outcomes in necrotising autoimmune myopathy: An Australian perspective. *Neuromusc Disord* 2016; 26: 734-40.
32. Tiniakou E, Pinal-Fernandez I, Lloyd TE, Albayda J, Paik J, Werner JL, et al.: More severe disease and slower recovery in younger patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-

- coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 787-94.
33. Wang L, Liu L, Hao H, Gao F, Liu X, Wang Z, et al. Myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: Clinical and histopathological features in Chinese patients. *Neuromuscular Disorders* 2014; 24 (4): 335-341.
34. Oddis CV, Aggarwal R. Treatment in myositis. *Nature Reviews Rheumatology* 2018; 14: 279–289.
35. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Nastaran RN, Bayat N, Erman B, et al. 2016 American College of Rheumatology (ACR) - European League Against Rheumatism (EULAR) Criteria for Minimal, Moderate and Major Clinical Response for Adult Dermatomyositis and Polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Pediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative. *Ann Rheum Dis.* 2017 May; 76(5): 792–801.
36. Meyer A, Troyanov Y, Drouin J, Oligny-Longpre G, Landon-Cardinal O, Hoa S, et al. Statin-induced anti-HMGCR myopathy: successful therapeutic strategies for corticosteroid-free remission in 55 patients. *Arthritis Res Ther* 2020;22:5.
37. Szczesny P, Barsotti S, Nennesmo I, Danielsson O, Dastmalchi M. Screening for anti-HMGCR antibodies in a large single myositis center reveals infrequent exposure to statins and diversiform presentation Medicine of the Disease. *Front Immunol* 2022;13:866701.
38. Close RM, Close LM, Galdun P, Gerstberger S, Rydberg M, Christopher-Stine L. Potential implications of six American Indian patients with myopathy, statin exposure and anti-HMGCR antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:692–8.
39. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous immune globulin for statin triggered autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2015;373:1680–2.
40. Mizus MC, Tiniakou E. Lipid-lowering therapies in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22:70.

41. Tiniakou E, Rivera E, Mammen AL, Christopher-Stine L. Use of proprotein convertase Subtilisin/Kexin type 9 inhibitors in statin-associated Immune-Mediated Necrotizing myopathy: a case series. *Arthritis Rheumatol* 2019;71: 1723–6.