

บทความพิเศษ

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ใหญ่ (Approach to Neutropenia in Adult)

เอกรัฐ รัชฎ์ธีธำรง

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

ภาวะ neutropenia เป็นภาวะที่เม็ดเลือดชนิด neutrophil มีปริมาณน้อยกว่าค่าปกติ ภาวะนี้เกิดได้จากหลายสาเหตุ บางสาเหตุสามารถหายได้เองเช่น ภาวะ neutropenia ภายหลังการติดเชื้อ (post-infectious neutropenia) แต่บางสาเหตุก็เกิดจากโรคที่รุนแรงเช่น โรคมะเร็งที่แพร่กระจายเข้าไขกระดูก^{1,2} ภาวะ neutropenia จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเนื่องจาก neutrophil เป็นเม็ดเลือดขาวที่มีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการกำจัดเชื้อโรค ดังนั้นแพทย์ควรทราบสาเหตุและแนวทางการสืบค้นในผู้ป่วยซึ่งมีภาวะ neutropenia

นิยาม^{3,4}

โดยทั่วไปภาวะ neutropenia ในผู้ใหญ่ ใช้ระดับ absolute neutrophil count (ANC) $< 1.5 \times 10^9/L$ และแบ่งความรุนแรงเป็นรุนแรงน้อย (mild) คือ ANC $1.0-1.5 \times 10^9/L$ ปานกลาง (moderate) คือ ANC $0.5-1.0 \times 10^9/L$ และรุนแรงมาก (severe หรือ agranulocytosis) คือ ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ ซึ่งระดับความรุนแรงและระยะเวลาของภาวะ neutropenia จะสัมพันธ์กับการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้นไปด้วย

ระบาดวิทยา

ในประเทศไทย มีการศึกษาความชุกของภาวะ neutropenia ในผู้ใหญ่ที่ไม่มีอาการจากกลุ่มตัวอย่าง 5,964 ราย โดยนิยามระดับ ANC $< 1.5 \times 10^9/L$ พบความชุกร้อยละ 0.36⁵ ซึ่งน้อยกว่าในคนผิวขาว (ร้อยละ 0.79) และแอฟริกันอเมริกัน (ร้อยละ 4.47)⁶

ภาวะ neutropenia แต่กำเนิดพบ 6.2 รายต่อประชากร 1 ล้านรายจากข้อมูลในประเทศฝรั่งเศส⁷ ส่วนระบาดวิทยาของภาวะ neutropenia จากยานั้นจากการศึกษาในอเมริกา ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสำหรับมะเร็งชนิดก้อนแข็งครั้งแรกมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ febrile neutropenia กล่าวคือ มีไข้ร่วมกับ ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ ร้อยละ 6⁸ ส่วนในประเทศไทยมีรายงานในมะเร็งทางโลหิตวิทยา พบอุบัติการณ์ของภาวะดังกล่าวร้อยละ 14.9⁹ ส่วนยาอื่นที่ไม่ใช่ยาเคมีบำบัด มีรายงานอุบัติการณ์ของภาวะ neutropenia จากยา 1.6-15.4 รายต่อประชากร 1 ล้านคน³

สาเหตุของภาวะ neutropenia¹⁻⁴

สาเหตุของภาวะ neutropenia อาจแบ่งได้เป็นภาวะ neutropenia แต่กำเนิด (congenital neutropenia) และภาวะ neutropenia ซึ่งเกิดขึ้นภายหลัง (acquired neutropenia) (Table 1)

ภาวะ neutropenia แต่กำเนิด (congenital neutropenia)

ในกรณีที่พบภาวะ neutropenia ในเด็กหรือผู้ใหญ่อายุน้อย โดยที่ก่อนหน้านี้ไม่พบว่ามีผล complete blood count (CBC)

Table 1. Causes of neutropenia in adults¹

Congenital

Constitutional neutropenia or Ethnic neutropenia
Benign familial neutropenia
Severe congenital neutropenia
Cyclic neutropenia

Acquired

Infection-associated
Post-infectious
Active infection (sepsis, viruses)
Drug-induced
Agranulocytosis
Mild neutropenia
Autoimmune
Primary autoimmune
Secondary autoimmune
Felty syndrome
Malignancy
Acute leukemia
Myelodysplasia
Large granular lymphocytic leukemia (LGL)
Myeloma, lymphoma
Myelophtisic processes
Dietary
B12, folate deficiency
Copper deficiency
Global caloric malnutrition

ที่ปกติมาก่อนจะทำให้ส่งสัยโรคในกลุ่มนี้เพิ่มขึ้น ภาวะ neutropenia จากกรรมพันธุ์แบ่งเป็น pure neutropenic syndromes และ congenital syndromes ซึ่งมี neutropenia เป็นองค์ประกอบ เช่น Shwachman-Diamond syndrome, Fanconi anemia, dyskeratosis congenita และ Chediak-Higashi syndrome เป็นต้น

Pure neutropenic syndrome ที่พบบ่อยได้แก่ benign familial neutropenia และ constitutional ซึ่งจะมี neutropenia ไม่มาก ($ANC > 1.0 \times 10^9/L$) และมักไม่เกิดภาวะติดเชื้อ ส่วน severe congenital neutropenia (SCN) จะมีภาวะ neutropenia รุนแรงในระดับ agranulocytosis ($ANC < 0.5 \times 10^9/L$) ได้ ทำให้ผู้ป่วยมักมีปัญหาการติดเชื้อได้บ่อย

ผู้ป่วย benign familial neutropenia จะมีประวัติครอบครัวซึ่งมีภาวะ neutropenia เช่นกัน ส่วน constitutional หรือ ethnic neutropenia นั้นจะพบในบางเชื้อชาติเช่น Mediterranean และ African ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาเนื่องจาก neutropenia ไม่รุนแรง สำหรับ SCN นั้นเป็นกลุ่มอาการซึ่งจะพบ neutropenia และการติดเชื้อรุนแรงตั้งแต่วัยทารก นอกจากนี้ยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด acute myeloid leukemia อีกด้วย เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนของ neutrophil หลายชนิดมีการถ่ายทอดทั้ง autosomal dominant และ autosomal recessive ผู้ป่วยตอบสนองดีต่อการให้ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) ส่วน cyclic neutropenia เป็นภาวะ neutropenia จากกรรมพันธุ์ซึ่งมีลักษณะเฉพาะคือผู้ป่วยจะเกิดภาวะ neutropenia เป็นๆ หายๆ ทุก 2-5 สัปดาห์ (ประมาณ 21 วัน) ส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง มีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant

ภาวะ neutropenia ซึ่งเกิดขึ้นภายหลัง

พบได้บ่อยกว่าภาวะ neutropenia แต่กำเนิด และเกิดจากหลายสาเหตุได้แก่ การติดเชื้อ ยา โรค autoimmune โรคมะเร็ง โดยเฉพาะมะเร็งทางโลหิตวิทยา และภาวะขาดสารอาหารบางชนิด เป็นต้น แต่สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติทั่วไปคือ การติดเชื้อและยา

ภาวะ postinfectious neutropenia

ส่วนใหญ่พบในเด็ก โดยเกิดภาวะ neutropenia หลังการติดเชื้อโดยเฉพาะไวรัสเช่น varicella, measles, rubella, influenza, dengue, hepatitis, Epstein-Barr virus และ HIV และดีขึ้นได้เอง ส่วน bacteria พบได้น้อยมากเช่น การติดเชื้อ Brucella, Salmonella, rickettsia และ mycobacteria นอกจากภาวะ sepsis รุนแรงก็สามารถทำให้เกิดภาวะ neutropenia ได้ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ

ภาวะ neutropenia จากยา

ยาที่ออกฤทธิ์กดไขกระดูกโดยตรงตามกลไกการออกฤทธิ์ของยา เช่น ยาเคมีบำบัดรวมทั้งการฉายแสงสามารถทำให้เกิดภาวะ neutropenia ได้โดยปัจจัยในการเกิดภาวะ neutropenia จากยาเคมีบำบัดได้แก่¹⁰

- ปัจจัยจากผู้ป่วยเองเช่น อายุมากกว่า 65 ปี ภาวะทุพโภชนาการ โรคร่วม (โรคไต โรคตับ โรคหัวใจ การติดเชื้อ HIV) ประวัติติดเชื้อหรือ neutropenia จากยาเคมีบำบัดก่อนหน้านี้
- ปัจจัยจากโรค เช่น การมีโรคในไขกระดูก โรคในระยะแพร่กระจาย
- ปัจจัยจากการรักษา เช่น ความแรงของสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ การได้รับการฉายแสงร่วมหรือเคยได้รับการฉายแสงบริเวณไขกระดูกมาก่อน

นอกจากยาเคมีบำบัดแล้ว ยานางชนิดยังมีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะ neutropenia ได้ (Table 2) โดยกลไกการเกิดอาจเป็นกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันหรือเป็นผล cytotoxic จากยาโดยตรง ภาวะนี้พบบ่อยในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี เพศหญิงพบบ่อยกว่าเพศชาย ยาที่ทำให้เกิดภาวะ agranulocytosis ที่พบบ่อยเช่น ยาด้านไทรอยด์ clozapine และ sulfasalazine

ข้อมูลจาก systematic review พบว่าระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดภาวะ neutropenia หรือ agranulocytosis ค่อนข้างกว้างตั้งแต่ 2-60 วัน และระยะเวลาที่ ANC กลับมาปกติตั้งแต่ 4-24 วัน ผู้ป่วยซึ่งมี $ANC < 0.1 \times 10^9/L$ มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนและเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ $ANC > 0.1 \times 10^9/L$ อย่างมีนัยสำคัญ¹¹ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ neutropenia จากยาซึ่งมีรายงานว่าเกิดภาวะ agranulocytosis ได้บ่อยควรหยุดยาโดยทันที

ภาวะ autoimmune neutropenia

อาจจะเกิดขึ้นร่วมกับโรค autoimmune เช่น rheumatoid arthritis (RA) และ systemic lupus erythematosus (SLE) เรียกว่า secondary autoimmune neutropenia หรือเกิดขึ้นระบบเดียว (primary autoimmune neutropenia) ก็ได้ เกิดจาก autoantibody ต่อ specific neutrophil antigen โดยทั่วไปในผู้ใหญ่จะพบ secondary autoimmune neutropenia มากกว่าและความรุนแรงของ neutropenia ไม่มาก ทำให้ส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา หรือมักจะดีขึ้นหลังการรักษาโรค autoimmune ที่ระบบอื่นๆ ด้วยยา corticosteroids ข้อบ่งชี้ในการรักษาคือผู้ป่วยที่มี $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ ร่วมกับการติดเชื้อ

Table 2 Drugs associated with neutropenia or agranulocytosis¹

Class	Drug	Frequency reported	Nature of reaction
Antibiotics	Semisynthetic penicillins (amoxicillin, ampicillin)	Intermediate	Both
	Cephalosporins	Intermediate	Both
	Vancomycin	High	Both
	Macrolides	Low	Neutropenia
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	High	Agranulocytosis
	Dapsone	High	Agranulocytosis
	Chloramphenicol	High	Agranulocytosis
Antifungals	Amphotericin	Low	Neutropenia
	Flucytosine	Low	Agranulocytosis
Antimalarials	Chloroquine	Low	Agranulocytosis
	Quinine	Intermediate	Agranulocytosis
Antiinflammatory Agents	Ibuprofen	Low	Agranulocytosis
Agents	Diclofenac	Intermediate	Agranulocytosis
	Sulfasalazine	High	Agranulocytosis
	Gold salts	Low	Agranulocytosis
Antithyroid drugs	Methimazole	High	Agranulocytosis
	Propylthiouracil	Intermediate	Agranulocytosis
Psychotropic Agents	Clozapine	High	Agranulocytosis
Agents	Phenothiazines(chlorpromazine)	Intermediate	Agranulocytosis
	Tricyclic agents (amitriptyline)	Low	Agranulocytosis
Antiepileptics	Carbamazepine	Low	Neutropenia
	Phenytoin	Intermediate	Agranulocytosis
	Valproate	Low	Neutropenia
	Ethosuximide	Low	Neutropenia
Cardiovascular Drugs	Antiarrhythmic agents (procainamide, flecainide)	High	Agranulocytosis
	ACE inhibitors	Intermediate	Agranulocytosis
	Propranolol	Low	Agranulocytosis
	Digoxin	Intermediate	Agranulocytosis
	Ticlopidine	High	Agranulocytosis
	Thiazides	Low	Neutropenia
	Furosemide	Low	Neutropenia
Diuretics	Spironolactone	Low	Agranulocytosis
	Acetazolamide	Low	Neutropenia
	Deferiprone	Intermediate	Agranulocytosis
ยาอื่นๆ	Levamisole	Intermediate	Agranulocytosis
	Rituximab	Intermediate	Agranulocytosis

Large granular lymphocytic (LGL) leukemia

เป็นภาวะที่มี monoclonal large granular lymphocyte ซึ่งอาจเป็น T-cell หรือ NK-cell เพิ่มขึ้นและเหนี่ยวนำให้เกิด neutropenia ได้ พบร้อยละ 2-5 ของ chronic lymphoproliferative disorders ในอเมริกาและยุโรป และร้อยละ 5-6 ในเอเชีย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยประมาณ 60 ปี อาจมีม้ามโตแต่ต่อมน้ำเหลืองโตพบน้อยมาก และสามารถพบร่วมกับโรค autoimmune อื่นเช่น RA ได้ประมาณร้อยละ 10-20 ทำให้ต้องแยกจาก Felty syndrome (triad: RA, splenomegaly, and neutropenia) ซึ่ง large granular lymphocyte ใน Felty syndrome จะเป็น oligoclonal หรือ polyclonal และความรุนแรงของ neutropenia ไม่มากนัก

การตรวจสเมียร์เลือดพบว่า มี large granular lymphocyte เพิ่มขึ้นมากกว่า $2.0 \times 10^9/L$ ส่วนการตรวจยืนยันการวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจ flow cytometry และการตรวจพิเศษเพื่อหา clonality หรือตรวจระดับอณูพันธุศาสตร์

LGL มักทำให้เกิด neutropenia รุนแรงและจะเป็นข้อบ่งชี้ในการรักษาโดยกลไกที่ทำให้เกิดภาวะ neutropenia นั้นเป็นผลจากทั้งการสร้าง neutrophil ที่ลดลงจาก cell-mediated mechanism (ผลของ cytotoxic granules) และมีการทำลายเพิ่มขึ้นจาก humoral mechanism (ผ่าน inflammatory cytokines)¹²

ภาวะ neutropenia จากการขาดสารอาหาร

ผู้ป่วยที่ขาดสารอาหารรุนแรงเช่น anorexia nervosa สามารถพบว่ามี neutropenia ได้แต่ไม่รุนแรง เช่นเดียวกับภาวะขาด folate และ vitamin B12 ก็ทำให้เกิด neutropenia ได้เช่นกัน แต่มักพบร่วมกับชนิดแบบ macrocytic anemia หรือเป็น pancytopenia

โรคของไขกระดูกอื่นๆ

โดยเฉพาะโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาเช่น myelodysplastic syndrome, acute leukemia, multiple myeloma หรือ lymphoma ที่มี bone marrow involvement หรือโรคมะเร็งชนิดก้อนแข็งที่แพร่กระจายเข้าไขกระดูกก็พบว่ามี neutropenia ได้ แต่มักพบภาวะ anemia และ thrombocytopenia ร่วมด้วย

Chronic idiopathic neutropenia

จะให้การวินิจฉัยนี้ในกรณีที่หาสาเหตุของ neutropenia ในผู้ใหญ่ไม่พบดังนั้นต้องแยกโรคจากสาเหตุอื่นทั้งหมด การตรวจสำหรับโรค autoimmune การขาด folate และ vitamin B12 ให้ผลลบการตรวจไขกระดูกและการตรวจโครโมโซมจากไขกระดูกปกติโดยกลไกการเกิดโรคยังไม่ชัดเจน ความรุนแรงหลากหลายตั้งแต่เล็กน้อยถึงรุนแรง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมักไม่เกิดปัญหาการติดเชื้อ และสามารถพิจารณาให้ G-CSF ในกรณีที่ปัญหาติดเชื้อซ้ำได้

แนวทางวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia¹⁻⁴

ผู้ป่วย neutropenia โดยเฉพาะกรณีที่ $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ ร่วมกับมีไข้หรืออาการรุนแรง ควรรับไว้ในโรงพยาบาลเพื่อใหยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์กว้าง ครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และแบคทีเรียแกรมลบ โดยเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อเพาะเชื้อก่อนเริ่มยาปฏิชีวนะ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเสียชีวิตจากการติดเชื้อได้อย่างรวดเร็ว¹³ ส่วนผู้ป่วยที่มี neutropenia ไม่รุนแรง อาการปกติ สามารถสืบค้นหาสาเหตุแบบผู้ป่วยนอกได้สรุปแนวทางการวินิจฉัย (Figure 1)

การซักประวัติ

การหาสาเหตุของภาวะ neutropenia ในเบื้องต้นอาศัยประวัติที่สำคัญดังนี้

- **อายุ** กรณีที่พบภาวะ neutropenia ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ อายุไม่มาก กล่าวคือน้อยกว่า 30-40 ปี และความรุนแรงไม่มาก ทำให้คิดถึง constitutional (ethnic) หรือ familial neutropenia เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะถ้ามีผล CBC เดิมซึ่งมี neutropenia มาก่อน

- **ประวัติการติดเชื้อซ้ำ** จะช่วยบอก onset ของภาวะ neutropenia และมักจะสัมพันธ์กับ $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ โดยการติดเชื้อซึ่งมีความสัมพันธ์กับภาวะ neutropenia เช่น pneumonia, sinusitis, otitis media, recurrent oral ulceration และ skin and soft tissue infection เป็นต้น

- **ประวัติที่เกี่ยวข้องกับภาวะขาดสารอาหาร** เช่น การผ่าตัดกระเพาะอาหารหรือลำไส้ การดื่มสุรา

- **ประวัติโรคประจำตัวและยาที่ได้รับ** เนื่องจากยา รวมทั้งสมุนไพรเป็นสาเหตุสำคัญซึ่งทำให้เกิดภาวะ neutropenia ในผู้ใหญ่ ส่วนโรคประจำตัวที่เกี่ยวข้องเช่น โรค autoimmune การติดเชื้อรวมทั้ง HIV

- **อาการร่วม** เช่น อาการซีด อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด มีจุดจ้ำเลือดออกตามตัว ต่อมน้ำเหลืองโต ซึ่งอาจทำให้สงสัยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาเพิ่มขึ้น

การตรวจร่างกาย

ที่สำคัญคือ อุณหภูมิร่างกาย การตรวจภาวะซีด จุดเลือดออก (petechiae) ต่อมน้ำเหลือง ตับ และม้าม ซึ่งถ้าผิดปกติจะทำให้คิดถึงโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ควรตรวจหา sign ของโรค autoimmune รวมทั้งการติดเชื้อ HIV ด้วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- **การตรวจ CBC และ blood smear** ถ้าความรุนแรงของภาวะ neutropenia ไม่มาก ไม่พบ cytopenia อื่นร่วม ไม่พบเซลล์ผิดปกติจาก blood smear และไม่พบสาเหตุของ neutropenia ที่ชัดเจน อาจติดตาม CBC เป็นระยะ

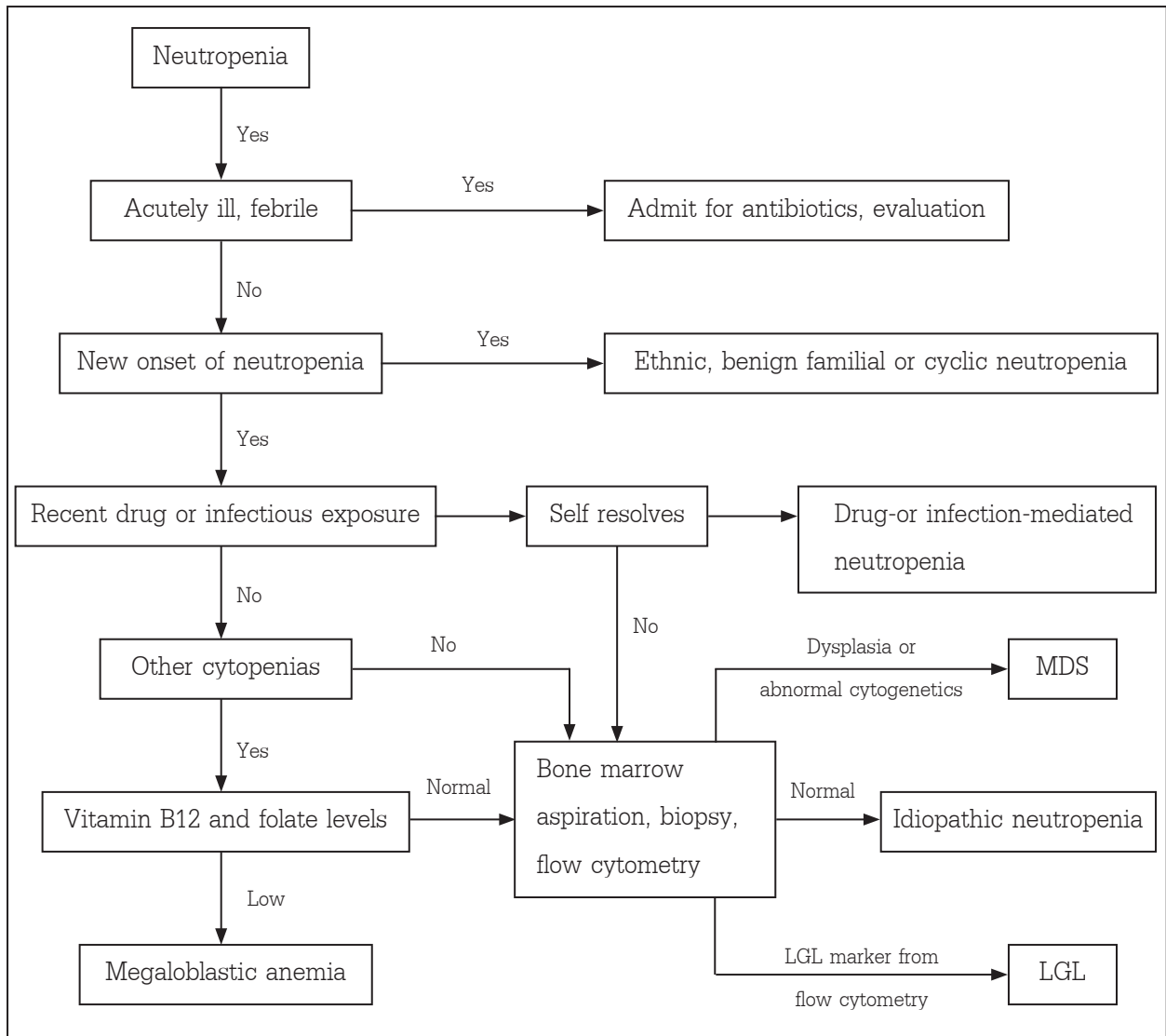


Figure 1 Algorithm for the evaluation and treatment of adult patients with neutropenia¹

- ถ้าสงสัยภาวะ cyclic neutropenia อาจตรวจ CBC สัปดาห์ละ 2-3 ครั้งเป็นเวลา 4-6 สัปดาห์จะพบลักษณะ neutrophil เพิ่มขึ้นและลดลงเป็นรอบ (cyclic pattern)

- ถ้า neutropenia แปรปรวนเรื่อยๆ จำเป็นต้องสืบค้นหาสาเหตุเพิ่มเติม

- ถ้า neutropenia คงที่ ส่วนใหญ่เป็นสาเหตุที่ไม่รุนแรง เช่น benign familial neutropenia, constitutional neutropenia เป็นต้น

- การตรวจคัดกรองโรค autoimmune เช่น antinuclear antibody (ANA), rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate (ESR) และ C-reactive protein (CRP) ในรายที่สงสัยโรคกลุ่มนี้

- การตรวจ anti-HIV และ viral hepatitis profile แนะนำให้ตรวจทุกรายที่ไม่ทราบสาเหตุของ neutropenia ชัดเจน

- การตรวจ flow cytometry จาก peripheral blood สำหรับ LGL leukemia แนะนำให้ทำเช่นกันโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี lymphocytosis หรือโรค autoimmune

- การตรวจไขกระดูก ในกรณีที่สงสัยโรคของไขกระดูกเช่น MDS หรือโรคมะเร็งที่เข้าไขกระดูกเช่น leukemia, lymphoma เป็นต้น ผู้ป่วย chronic severe neutropenia, pancytopenia และผู้ป่วยที่ติดเชือรุนแรง

ผู้ป่วย drug-induced agranulocytosis บางรายโดยเฉพาะผู้สูงอายุอาจพบ anemia หรือ thrombocytopenia ร่วมด้วยประมาณร้อยละ 30 และ 10 ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการตรวจไขกระดูกเพื่อแยกโรคอื่นออกไปด้วย นอกจากนี้ผลการตรวจไขกระดูกจะช่วยในการพยากรณ์โรคกล่าวคือ ถ้าลักษณะ myeloid maturation arrest ภาวะ neutropenia มักจะดีขึ้นภายใน 2-7 วันหลังหยุดยา แต่ถ้าไม่พบ myeloid precursors เลย ภาวะ neutropenia มักจะนานกว่า 14 วัน¹⁴

สำหรับผู้ป่วย isolated neutropenia ที่ไม่รุนแรงและคงที่ อาจไม่จำเป็นต้องทำการตรวจไขกระดูก

การรักษาและป้องกันภาวะ neutropenia¹⁻³

ขึ้นอยู่กับสาเหตุดังนี้

ภาวะ neutropenia แต่กำเนิด

โรคที่ไม่รุนแรงเช่น benign familial neutropenia, constitutional neutropenia และ cyclic neutropenia ส่วนใหญ่ ไม่ต้องการรักษา

ภาวะ neutropenia จากยาเคมีบำบัด^{10,15}

แนะนำให้ใช้ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) ในการป้องกันภาวะ neutropenia แบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis) ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ febrile neutropenia มากกว่าร้อยละ 20 โดยการประเมินจาก สูตรยาที่ใช้และปัจจัยจากผู้ป่วยโดยมีหลักฐานจาก meta-analysis พบว่าลดความเสี่ยงในการเกิด febrile neutropenia ได้^{16,17} และแนะนำให้ใช้ G-CSF ในการป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prophylaxis) กล่าวคือผู้ป่วยเคยเกิดปัญหาภาวะแทรกซ้อนจาก neutropenia มาแล้ว ถ้าไม่สามารถปรับลดขนาดยาหรือชะลอการให้ยาเคมีบำบัดได้เนื่องจากอาจมีผลต่อการรักษา

ส่วนการรักษาผู้ป่วยซึ่งเกิดภาวะ neutropenia แล้ว ไม่แนะนำให้ใช้ G-CSF ถ้าผู้ป่วยไม่มีไข้ ส่วนผู้ป่วยที่มี febrile neutropenia พิจารณาให้ G-CSF เฉพาะในผู้ป่วยซึ่งมีโอกาสดังกล่าว ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อสูงเนื่องจากข้อมูลจาก meta-analysis พบว่า G-CSF ไม่ได้ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียว แต่สามารถลดระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลและระยะเวลาในการเกิด neutropenia¹⁸ โดยผู้ป่วยความเสี่ยงสูงดังกล่าวได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี มีภาวะ sepsis มีภาวะ pneumonia หรือพบการติดเชื้อชัดเจน ANC < 0.1 x 10⁹/L หรือแนวโน้มจะมี neutropenia มากกว่า 10 วัน เป็นต้น

ภาวะ neutropenia จากยาอื่นๆ

การรักษาคือหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุการให้ G-CSF สามารถลดระยะเวลาของการเกิด neutropenia และลดระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลได้

Autoimmune neutropenia

ควรให้การรักษาเมื่อผู้ป่วยมีปัญหาการติดเชื้อจากภาวะ neutropenia และควรรอให้การติดเชื้อดีขึ้นก่อนการรักษาโดยยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยที่เป็น LGL ตอบสนองต่อการรักษาด้วย methotrexate, cyclophosphamide และ cyclosporine¹² นอกจากนี้

นี้ผู้ป่วยมักตอบสนองต่อการให้ G-CSF อย่างไรก็ดีตามในผู้ป่วย rheumatoid arthritis อาจมีข้ออักเสบกำเริบหลังใช้ G-CSF ได้

สรุปการรักษาโดยใช้ G-CSF โดยทั่วไปจะใช้ในกรณีที่ผู้ป่วย มีปัญหาติดเชื้อรุนแรงหรือติดเชื้อซ้ำเป็นหลัก โดยใช้ในขนาดต่ำ ที่สุดที่ทำให้ลดอาการหรือให้ ANC > 0.25-0.35 x 10⁹/L เช่น filgrastim 300 µg 1-3 ครั้งต่อสัปดาห์

สรุป การวินิจฉัยแยกโรคของภาวะ neutropenia อาศัยประวัติ

การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม ผู้ป่วยที่มี neutropenia รุนแรงร่วมกับมีไข้ จำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน การวินิจฉัยที่ถูกต้องจะนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood*. 2014;124:1251-8.
- Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;174-82.
- Copelan E, Avalos B, Friend R. Assessment of neutropenia. *BMJ Best Practice* 2016. From <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph-pdf/893.pdf> cited 20th April, 2017.
- Schwartzberg LE. Neutropenia: etiology and pathogenesis. *Clin Cornerstone*. 2006;8[Suppl]:S5-11.
- Lawasut P, Na Nakorn T, Rojnuckarin P, Intragumtornchai T. The prevalence of asymptomatic neutropenia in Thai population: an initial report. *J Hematol Transfus Med*. 2010;20:191-5.
- Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med*. 2007;146:486-92.
- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:26.
- Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: A nationwide prospective cohort study. *Cancer Med*. 2014;3:434-44.
- Limvorapitak W, Khawcharoenporn T. Incidence, risk factors, and outcomes of febrile neutropenia in Thai hematologic malignancy patients receiving chemotherapy: A 6-year retrospective cohort study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:5945-50.
- Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol*. 2015;33:1-14.

11. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146:657-65.
12. Lamy T, Moignet A, Loughran Jr TP. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. *Blood.* 2017;129:1082-94.
13. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-93.
14. Andres A, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:15-21.
15. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47:8-32.
16. Kuderer NM. Meta-analysis of randomized controlled trials of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in adult cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Treat Res.* 2011;157:127-43.
17. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:3158-67.
18. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD003039.
19. Bouteloup M, Perinel S, Bourmaud A, et al. Outcomes in adult critically ill cancer patients with and without neutropenia: a systematic review and meta-analysis of the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). *Oncotarget.* 2017;8:1860-70.

