

รายงานผู้ป่วย

May-Hegglin Anomaly เลียนแบบ Immune Thrombocytopenia (ITP) ในผู้ใหญ่

อรุณรัตน์ พิรุณสาร และ พลภัทร โรจน์นครินทร์

สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ : ผู้ป่วยหญิง อายุ 60 ปี เมื่อ 5 ปีก่อน ตรวจสุขภาพประจำปี พบเกล็ดเลือดต่ำมาก แต่ไม่เคยมีภาวะเลือดออกง่ายหยุดยาก ผู้ป่วยได้รับการตรวจไขกระดูก และวินิจฉัยว่าเป็น immune thrombocytopenia (ITP) ได้รับการรักษาด้วย steroid และยากดภูมิต้านทานหลายชนิดมา 4 ปี ระดับเกล็ดเลือดยังต่ำกว่า $25 \times 10^9/L$ ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติในระบบอื่น แต่เสมียร์เลือด พบ เกล็ดเลือดขนาดใหญ่มาก และ basophilic inclusion body ในเม็ดโลหิตขาว ทั้งในเสมียร์เลือดและเสมียร์ไขกระดูก เข้าได้กับ MYH9-related disorders ผู้ป่วยจึงได้รับคำแนะนำให้หยุดยารักษา ITP ทุกชนิด การวินิจฉัยภาวะนี้ให้ได้มีความสำคัญมาก เพราะผู้ป่วยมักไม่จำเป็นต้องได้รับยาใดๆ การรักษานอกจากไม่มีประโยชน์แล้วยังอาจทำให้ผู้ป่วยมีอันตรายจากผลข้างเคียงที่รุนแรงได้

Key Words : ● Giant platelets ● Thrombocytopenia ● Leukocyte inclusions

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2552;19:185-91.

ภาวะเกล็ดเลือดขนาดใหญ่ (Giant platelet syndrome) เป็นกลุ่มความผิดปกติที่มีลักษณะเฉพาะคือ ขนาดเกล็ดเลือดใหญ่ผิดปกติมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 5-20 μM (ปกติ 1.5-2.5 μM)¹ หรือ mean platelet volume 19.2 ± 3.8 fL (ปกติ 7.8-10.2 fL)² โดยมักพบร่วมกับการลดลงของระดับเกล็ดเลือด (น้อยกว่า $150 \times 10^9/L$) ที่เรียกว่า Macrothrombocytopenia โดยทั่วไปสามารถตรวจเกล็ดเลือดขนาดใหญ่ได้ง่ายจากการดูเสมียร์เลือด โรคที่พบส่วนใหญ่เป็นภาวะที่เกิดขึ้นภายหลัง (Acquired disorders) ได้แก่ Immune thrombocytopenia (ITP) และ Myelodysplastic syndrome (MDS)

ส่วนภาวะเกล็ดเลือดขนาดใหญ่ที่เป็นโดยกำเนิดพบได้น้อย และมีพยาธิกำเนิดของการเกิดเกล็ดเลือดผิดปกติได้หลายอย่างดังนี้

1. MYH9-related disorders เป็นภาวะที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ของ MYH9 gene ที่ทำหน้าที่สร้าง cytoskeletal protein ในเกล็ดเลือด และ megakaryocyte ได้แก่ non-muscle myosin

heavy chain IIA (NMMHCA)^{3,4} ทำให้การสร้างเกล็ดเลือดจาก megakaryocyte มีความผิดปกติ คือ มีเกล็ดเลือดขนาดใหญ่แต่มีจำนวนน้อยลง ลักษณะจำเพาะที่ตรวจพบได้จากเสมียร์เลือด คือ เกล็ดเลือดขนาดใหญ่ (giant platelet), และมี inclusion body สีนํ้าเงินใน cytoplasm ของเม็ดโลหิตขาวขนาด 2-5 μM , คล้าย Döhle bodies

2. ความผิดปกติของ von Willebrand factor (vWF)/Glycoprotein Ib/IX/V complex/ Cytoskeletal pathway เช่นโรค Bernard-Soulier syndrome (Autosomal recessive) ซึ่งมีการกลายพันธุ์ของ Gp Ib มักมีเลือดออกรุนแรงแต่เด็กเพราะเสีย Platelet adhesion, DiGeorge syndrome เกิดจาก microdeletion ของ Chromosome 22q11 ซึ่งมียีน Gp Ib beta ทำให้มี phenotype ทางโลหิตวิทยา คล้าย Bernard-Soulier carrier คือ มีเกล็ดเลือดใหญ่และต่ำเล็กน้อยแต่ไม่มีอาการ นอกจากนี้ความผิดปกติของ vWF ที่ทำให้จับกับ Gp Ib/IX/V complex มากผิดปกติ (Type 2B von Willebrand disease, vWD) หรือ ความผิดปกติของ Gp Ib/IX/V ที่จับ vWF มากผิดปกติ (Platelet-type vWD) ทำให้มีการใช้ไป (Consumption) ของ large multimer ของ vWF และเกล็ดเลือดต่ำได้ ผู้ป่วยกลุ่มโรคนี้พบว่า giant platelet ได้เช่นเดียวกันซึ่งเชื่อว่าอาจเกิดจาก vWF ที่ผิดปกติไปจับ และขัดขวางการทำงานของ Gp Ib นอกจากนั้น มีรายงานพบ

ได้รับต้นฉบับ 22 เมษายน 2552 ให้ลงตีพิมพ์ 16 พฤษภาคม 2552

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.อรุณรัตน์ พิรุณสาร สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 e-mail: tum31207@yahoo.com

การกลายพันธุ์ของยีน FLNA (X-linked dominant) ซึ่งสร้างโปรตีน filamin A อันเป็นที่เกาะของ cytoplasmic domain ของ Gp Ib กับ cytoskeleton ทำให้เกิด giant platelet และพบร่วมกับความผิดปกติในระบบประสาทได้

3. ความผิดปกติของ transcription factor Fli1 และ GATA-1 ทำให้เกิด Paris-Trousseau/Jacobsen syndrome และ GATA-1-associated thrombocytopenia ตามลำดับ ซึ่งพบเกล็ดเลือดขนาดใหญ่ได้

4. Gray platelet syndrome เป็นโรคที่พบน้อยมากโดยกลไกยังไม่ทราบแน่นอน พบว่าไม่มี protein content ใน alpha granule ของเกล็ดเลือด จากสเมียร์เลือดจะเห็นเกล็ดเลือดเป็นสีเทาและมีขนาดใหญ่ ร่วมกับมีความผิดปกติของการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดต่อ thrombin

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 60 ปี ภูมิลำเนาอยู่จังหวัดเพชรบุรี เมื่อ 5 ปีก่อนได้ตรวจสุขภาพประจำปี พบเกล็ดเลือดต่ำ แต่ไม่เคยมีภาวะเลือดออกง่ายหยุดยาก ระดับเกล็ดเลือด $30 \times 10^9/L$, Hct 33%, WBC $4.5 \times 10^9/L$, PMN 54%, L 39% รักษาโดยกินยา prednisolone ระดับเกล็ดเลือดยังต่ำเท่าๆ เดิม

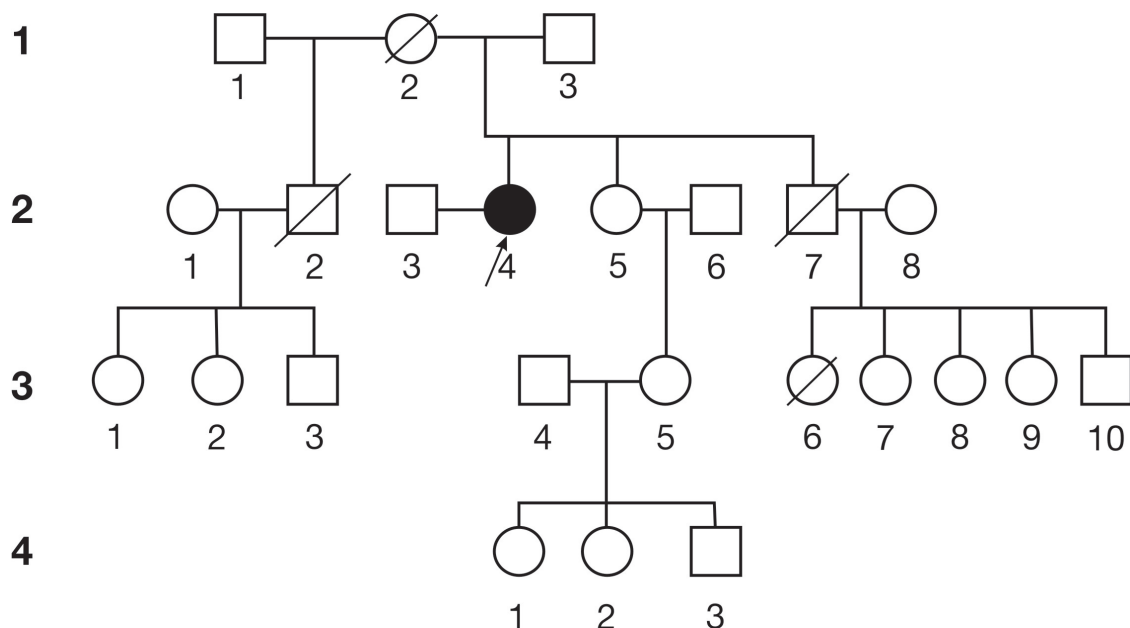
สามปีก่อน ได้รับการส่งตัวมารักษาในกรุงเทพฯ CBC: Hb 12.6 g/dL, Hct 38.3 %, MCV 89.7 fL, RDW 14.5%, MCH 29.5 pg, WBC $4.28 \times 10^9/L$; N 61%, L 26%, Platelet 3

$\times 10^9/L$, bone marrow aspiration พบ hypercellularity 1+, increased megakaryocyte1+, M:E ratio เท่ากับ 3:1, bone marrow biopsy พบ normocellularity และ mature megakaryocytes เพิ่มขึ้นเล็กน้อย นอกจากนี้ผู้ป่วยยังได้รับการตรวจ Computed tomography ของช่องท้อง และ anti HIV ได้ผลเป็นลบ ได้รับการวินิจฉัยเป็น ITP ได้รับการรักษาโดยยา dexamethasone ต่อด้วย prednisolone และยากดภูมิต้านทาน azathioprine อยู่ประมาณ 5 เดือน แต่เกล็ดเลือดยังอยู่ในช่วง $3-16 \times 10^9/L$ ตลอด ระดับเกล็ดเลือดหลังสุด $6 \times 10^9/L$ แพทย์แนะนำการตัดม้าม

สองปีก่อน ย้ายมาตรวจอีกโรงพยาบาลหนึ่ง เนื่องจากกลัวการตัดม้าม ไม่มีเลือดออกผิดปกติ ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติในระบบอื่น ตรวจเลือดพบเฉพาะเกล็ดเลือดต่ำ (isolated thrombocytopenia)

ผู้ป่วยปฏิเสธสุรา ไม่สูบบุหรี่ ปฏิเสธการใช้ยาอื่น 20 ปีก่อน ผ่าตัดเนื้องอกมดลูกและรังไข่ทั้งสองข้าง ไม่มีเลือดออกผิดปกติ กินยาฮอร์โมนแทนเป็นครั้งคราวหยุดมา 3 ปี ไม่มีใครในครอบครัวมีเลือดออกผิดปกติ หัวใจแข็งแรงดี แต่ไม่ทราบระดับเกล็ดเลือด Pedigree แสดงไว้ในรูปที่ 1

ตรวจร่างกาย BP 130/80 mmHg และ ไม่พบความผิดปกติใดๆ ไม่มีเลือดออก ไม่มีเลือดผิดปกติในการมองเห็น หรือการได้ยิน CBC: Hb 10.9 g/dL, Hct 33.2%, MCV 88 fL, RDW 13.9%, MCH 28.8 pg, WBC $3.71 \times 10^9/L$; N 55%, L



รูปที่ 1. Pedigree ของผู้ป่วย: 1.2 เสียชีวิตอายุ 80 ปี ด้วยโรคชรา 2.2 เสียชีวิตขณะอายุมากกว่า 60 ปี ด้วยมะเร็งปอด (ประวัติสูบบุหรี่มาก) 2.4 ผู้ป่วยอายุ 60 ปี 2.7 เสียชีวิตขณะอายุ 54 ปี ด้วยมะเร็งปอด 3.6 เสียชีวิตขณะอายุน้อยกว่า 1 ปี ไม่ทราบสาเหตุ 3.7 อายุ 35 ปี แข็งแรง 3.8 อายุ 34 ปี แข็งแรง 3.9 อายุ 30 ปี แข็งแรง 4.3 อายุ 5 ปี แข็งแรง

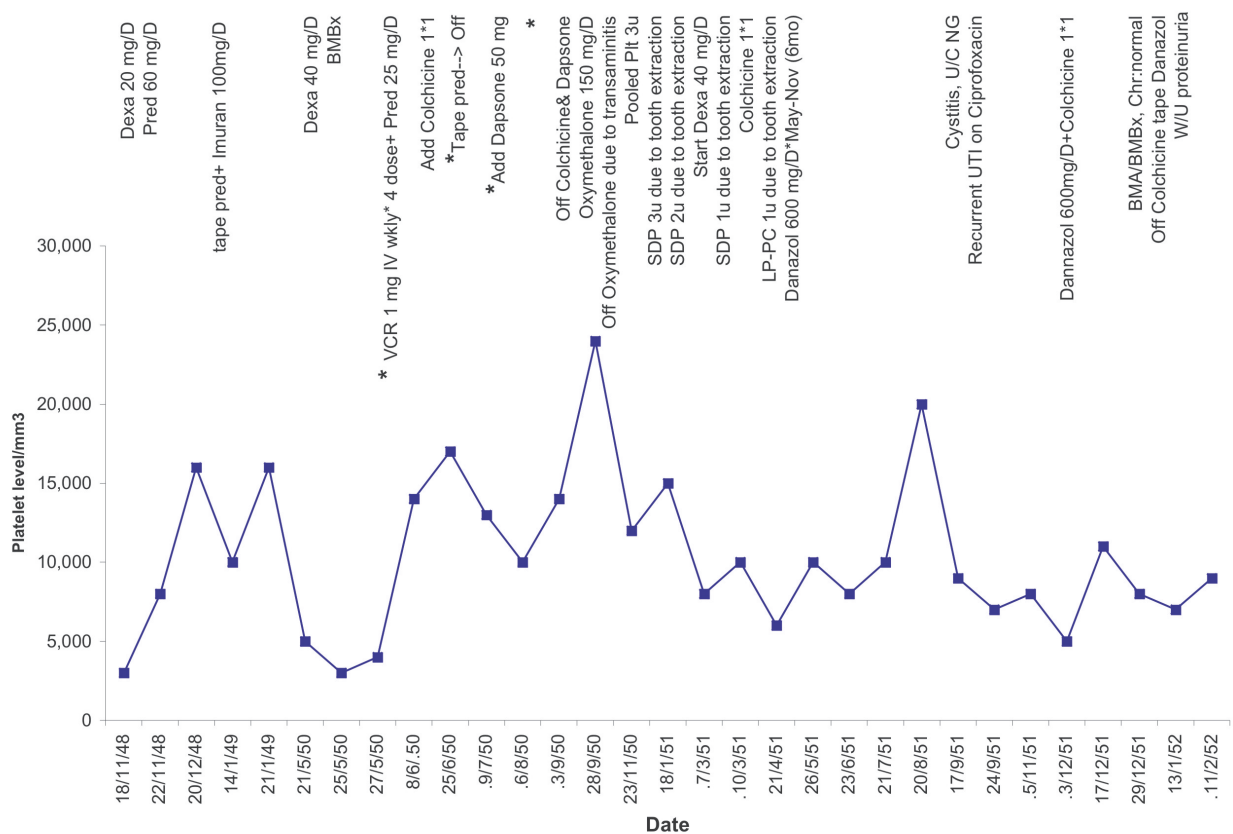
34%, Platelet $5 \times 10^9/L$, bone marrow aspiration ข้ำพบ normocellular marrow, M:E ratio เท่ากับ 3:1, iron 2+ ไม่พบ ringed sideroblast, megakaryocyte เพิ่มขึ้นเล็กน้อย bone marrow biopsy พบ hypercellular trilineage marrow และมี megakaryocyte hyperplasia ไม่พบ leukemia หรือ dysplasia, marrow cytogenetics เป็น 46,XX/46,xx,-2, +mar [4 จาก 8 metaphase], anti nuclear antibody (ANA) ให้ผลบวก titer 1:640 (discrete speckled and positive in centromere) ส่วน anti double-stranded DNA, antiHIV, HBsAg และ antiHCV ให้ผลลบ และอีก 7 เดือนต่อมาได้ทำ ANA ข้ำ พบ titer เท่าเดิม และ type เป็นแบบเดิม

ได้รับตรวจติดตามที่คลินิกผู้ป่วยนอก มีประวัติถูกมีดบาดเลือดหยุดไหลได้ในเวลา 1-2 นาที ไม่พบจุดจ้ำเลือด หรือ อาการเลือดออกใดๆ ตรวจร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติตลอดการตรวจติดตาม ได้รับการรักษาแบบ ITP ผลการติดตามระดับเกล็ดเลือดอยู่ในช่วง $3-24 \times 10^9/L$ (ดังรูปที่ 2) จึงหยุดยาทุกชนิด หลังรักษาได้ 1 ปี และให้เกล็ดเลือดเฉพาะก่อนการถอนฟัน

เนื่องจากระดับเกล็ดเลือดต่ำต่อเนื่องจึงเจาะไขกระดูก และตรวจ chromosome ข้ำ เพราะครั้งแรกมีความผิดปกติ ทำให้สงสัยภาวะ

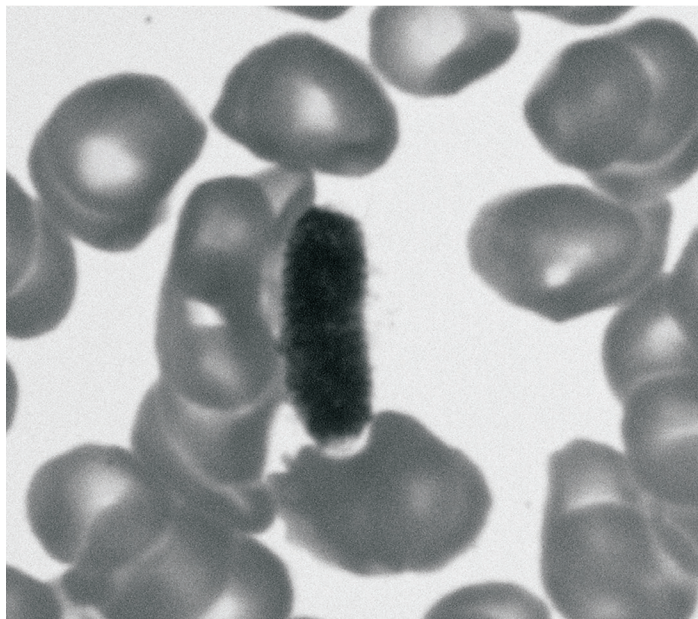
MDS ได้ทบทวนสเมียร์เลือด พบเกล็ดเลือดขนาดใหญ่มาก รูปร่างรี และมีขนาดใหญ่ทุกตัว นอกจากนี้มี basophilic inclusion body ขนาดใหญ่ รูปเหลี่ยม หรือ รูปเข็ม 1-2 อัน ในเม็ดโลหิตขาว neutrophil (รูปที่ 3) Bone marrow aspiration พบ normocellularity, M:E ratio เท่ากับ 2:1, ไม่พบ ringed sideroblast, moderately increased megakaryocyte (รูปที่ 4) ไม่พบ dysplastic feature ผล cytogenetics เป็น normal female karyotype [15 metaphase]

ผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาปัสสาวะขัดร่วมด้วย เมื่อตรวจเพิ่มเติม urinalysis พบเม็ดเลือดขาว 2-3/ high power field (HPF), เม็ดเลือดแดง 30-50/HPF ไข่ขาว (Albumin) 1+ ผลเพาะเชื้อในปัสสาวะขึ้นเชื้อ *Streptococcus agalactiae* (group B) 3,000 CFU/mL วินิจฉัยเป็นภาวะติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและให้การรักษาด้วยยา ciprofloxacin เป็นเวลา 1 สัปดาห์ urinalysis ข้ำพบเม็ดเลือดขาว 1-2/HPF เม็ดเลือดแดงเหลือ 3-5/HPF แต่ไข่ขาวยัง 2+ เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง พบ urine protein 0.92 กรัม/วัน creatinine clearance 68.1 mL/min, glomerular filtration rate 72.8 mL/min ได้ทำ ultrasonography ของไต พบไตขวาและซ้ายขนาด 9.22 และ 8.89 ซม. ตามลำดับ พบ cortical

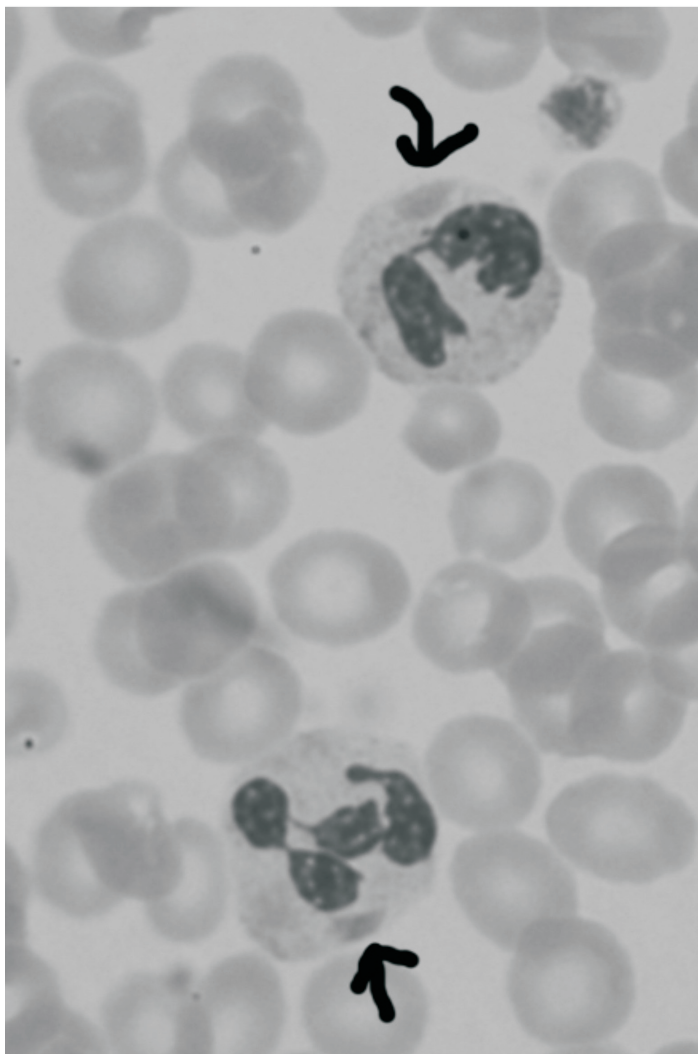


* หมายถึงได้รับ Vincristine (VCR) 1 mg intravenous/ dose

รูปที่ 2 ระดับเกล็ดเลือดตามลำดับวันที่และการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับตั้งแต่มารักษาในกรุงเทพฯ

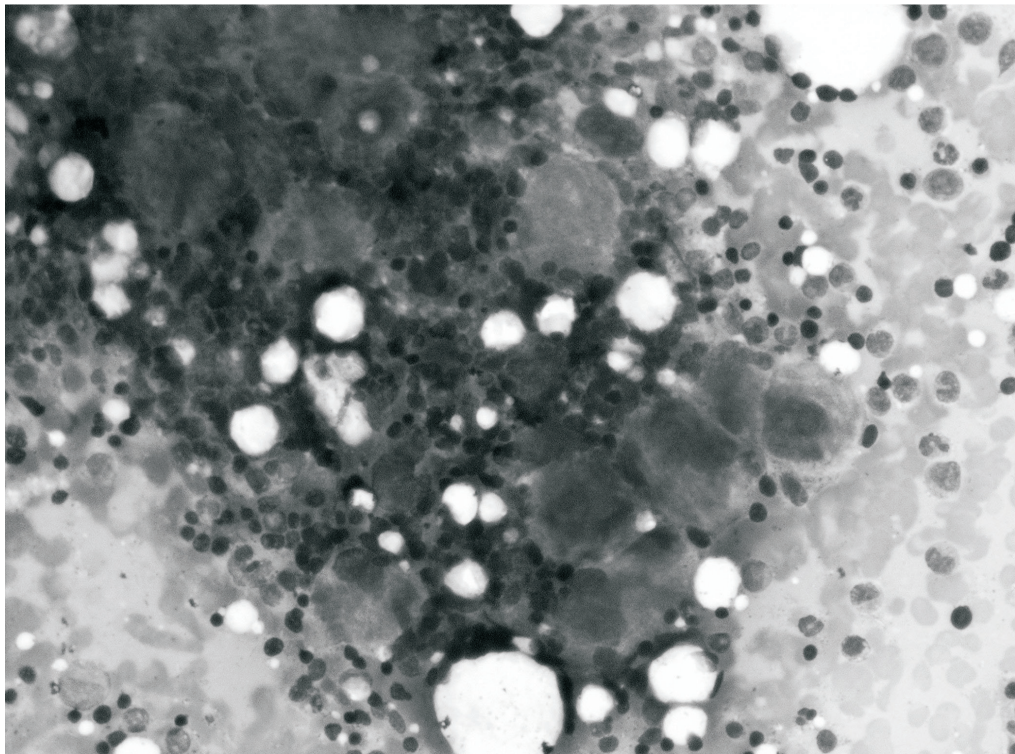


A



B

รูปที่ 3 เสมียร์เลือด แสดง A. เกล็ดเลือดขนาดใหญ่มากเทียบกับเม็ดเลือดแดง มีรูปร่างรี (Proplatelet) และ B. Inclusion body ใน cytoplasm ของเม็ดโลหิตขาว (Neutrophils) คล้าย Döhle bodies (ศรีษั)



รูปที่ 4. เสมียร์ไขกระดูกแสดง Normocellularity และ moderately increased megakaryocytes ที่รูปร่างปกติ

cyst ที่ไตทั้ง 2 ข้างและมีเนื้อเยื่อภายใน ซึ่งไม่อธิบายความผิดปกติในปัสสาวะและเริ่มพบความดันโลหิตสูง (BP 160/90 mmHg) จึงให้การวินิจฉัยเป็น Glomerulonephritis แต่เนื่องจากการทำงานของไตผู้ป่วยยังดี ไข่ขาวในปัสสาวะยังไม่มาก และมีเกล็ดเลือดต่ำมีความเสี่ยงต่อเลือดออก จึงไม่ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อไต และให้การรักษากับยาลดความดันโลหิต (Amlodipine) และตรวจติดตาม 1 เดือนต่อมา ความดันโลหิตลดลงเหลือ 140/80 mmHg, serum creatinine 0.76 mg/dL, ปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดง 5-10/HPF และไข่ขาว 2+ จึงได้เพิ่มยา ACE inhibitor (Ramipril)

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัย ว่าเป็น ITP และ ต่อมาสงสัย MDS แต่ภาวะ macrothrombocytopenia ในผู้ป่วยรายนี้มีปริมาณเกล็ดเลือดต่ำแบบค่อนข้างคงที่ ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบ ITP มากมายหลายชนิด แต่ก็ไม่พบภาวะเลือดออกผิดปกติใดๆ การตรวจเลือดและไขกระดูกไม่พบ dysplasia และไม่พบความผิดปกติของ chromosome ที่พบใน MDS ประกอบกับผลตรวจ เสมียร์เลือด พบ เกล็ดเลือดขนาดใหญ่มาก และ ใหญ่ทุกตัว ซึ่งต่างจาก ITP หรือ MDS ซึ่งมีเกล็ดเลือดใหญ่เพียงบางตัวเท่านั้น การพบ granulocyte inclusion body ชี้บ่งว่าผู้ป่วยเป็น MYH9-related disorders ซึ่งอาจเลียนแบบโรค ITP ได้ จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น² พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น ITP 112

ราย แท้จริงแล้ว เป็น hereditary macrothrombocytopenia 4 ราย (ร้อยละ 3.6) และในจำนวนนี้พบเป็น MYH-9 related disorder 1 ราย

โรคในกลุ่ม MYH9-related disorder ประกอบด้วย 4 กลุ่มอาการได้แก่ May-Hegglin anomaly (MHA), Sebastian syndrome, Fechtner syndrome และ Epstein syndrome สามารถแยกกันโดยลักษณะของ Leukocyte inclusions และ ลักษณะการแสดงออกของระบบอื่นที่ไม่ใช่ระบบเลือด (Alport-like syndrome) ได้แก่ ภาวะการได้ยินผิดปกติ (hearing loss) การทำงานของไตบกพร่อง และ ต้อกระจก (ตารางที่ 1) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยอาจมีลักษณะการแสดงออกของ Alport-like syndrome ค่อยๆ ปรากฏตามมาภายหลังเมื่ออายุมากขึ้นได้ เช่น Pecci และคณะ⁵ รายงานระยะเวลาเริ่มต้นของความผิดปกติของการได้ยิน ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 20 ปี พบร้อยละ 33 อายุ 20-40 ปี พบร้อยละ 31 และ อายุมากกว่า 40 ปี พบร้อยละ 36 ภาวะไตอักเสบ (Glomerulonephritis) คือมี proteinuria และ microhematuria พบอายุเฉลี่ยเริ่มต้นที่ 23 ปี โดยร้อยละ 77 วินิจฉัยที่อายุก่อน 30 ปี และเมื่อแรกวินิจฉัยจะกลายเป็นโรคไตเรื้อรัง (End stage renal disease) ในเวลาไม่กี่ปี ส่วนต้อกระจกพบที่อายุเฉลี่ยเริ่มต้น 23 ปี และจะเป็นมากขึ้นตามอายุ ดังนั้น การวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้สามารถเปลี่ยนแปลงได้ตามลักษณะการแสดงออกที่พบ ผู้ป่วยรายนี้มี glomerulonephritis ที่ไม่รุนแรงร่วมด้วย คาดว่าน่าจะ

ตารางที่ 1 MYH-9 related disorder

Phenotype	Leukocyte inclusions	Alport-like syndrome*
May-Hegglin anomaly	Döhle like, linear	No
Sebastian syndrome	Spherical granules	No
Fechtner syndrome	Spherical granules	Yes
Epstein syndrome	Seen only on immunofluorescent stain for NMMHCA**	Yes

*Alport-like syndrome = Glomerulonephritis, high-frequency sensorineural hearing loss, cataract

**NMMHCA = nonmuscle myosin heavy-chain A

สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน MYH-9 ใน May-Hegglin anomaly มากกว่า Fechtner syndrome เพราะถ้าเป็น Alport-like syndrome จริงผู้ป่วยอายุ 60 ปีน่าจะมิตายไปแล้ว และควรมีอาการทางตาและหูร่วมด้วย นอกจากนี้ผู้ป่วยมี ANA สูง แต่ ชนิดการติด (Discrete speckled ซึ่งพบใน autoimmune hepatitis และ primary biliary cirrhosis และ centromere ซึ่งพบใน scleroderma และ CREST syndrome) ไม่จำเพาะต่อ systemic lupus erythematosus และ Anti dsDNA ให้ผลลบ จึงทำให้ไม่คิดถึง lupus nephritis ผู้ป่วยรายนี้ยังไม่มีอาการของโรคภูมิคุ้มกันต้านทานใดๆ จึงยังไม่ให้ยากดภูมิคุ้มกันต้านทาน เพียงแต่ตรวจติดตามเท่านั้น

ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการนอกระบบโลหิตแม้อายุถึง 60 ปีแล้ว ไม่พบการได้ยีนบกพร่อง การมองเห็นปกติ และมี inclusion body ขนาดใหญ่และจำนวนน้อย เข้าได้กับ May-Hegglin anomaly (MHA) ซึ่งมี inclusion body ขนาดใหญ่และมีจำนวนต่อเซลล์น้อยกว่า Sebastian syndrome⁶ MHA เป็นภาวะที่มีความผิดปกติที่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant พบปริมาณเกล็ดเลือดต่ำได้หลากหลาย ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกหรือ จุดจ้ำเลือดตามร่างกาย ลักษณะจำเพาะที่ตรวจพบได้จากเสมียร์เลือด คือ เกล็ดเลือดขนาดใหญ่ (giant platelet > 4 μM), และในเม็ดเลือดขาวพบ cytoplasmic inclusion bodies (2-5 μM) สีส้มเงินจางๆ คล้าย Döhle bodies โดยการทำหน้าที่ของเม็ดเลือดขาวเป็นปกติ โครงสร้างของ inclusion body เหล่านี้ประกอบด้วย NMMHCA ที่ตกตะกอน จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบกลุ่มของ Ribosome ซึ่งเรียงตัวขนานไปกับ NMMHCA โดยมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 7-10 nM⁷ การวินิจฉัยสามารถตรวจด้วย immunofluorescence โดยใช้ anti-myosin-9 antibody⁶ ซึ่งย้อมติด inclusion เหล่านี้ และ ติดแม้ inclusion ของ Epstein syndrome ซึ่งย้อมไม่เห็นจาก Wright stain ส่วนการตรวจยีน

ยีนแนชดโดยตรวจการกลายพันธุ์ของยีน MYH-9 ระดับโมเลกุล (molecular genetic testing)

มีรายงานพบว่า ใน MHA มีการทำงานของเกล็ดเลือดปกติ^{8,9} ขณะที่ Noris P และคณะ ในปี 1998 รายงานว่ามีความผิดปกติของการตอบสนองต่อ epinephrine⁷ แต่ผู้ป่วยรายนี้ไม่เคยมีเลือดออกผิดปกติเลยแม้ระดับเกล็ดเลือดต่ำมาก บ่งว่าการทำงานของเกล็ดเลือดเป็นปกติ ปัจจุบันพบว่าลักษณะแสดงออกของกลุ่ม MYH9-related disorder สัมพันธ์กับ MYH9 mutation โดยการกลายพันธุ์ของ motor domain ของ NMMHCA protein จะพบเกล็ดเลือดต่ำมาก และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะการทำงานของไตบกพร่อง และหูหนวก เมื่อเทียบกับการกลายพันธุ์ของ tail domain เช่น การกลายพันธุ์ของ motor domain ที่ Arginine (Arg) ตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 702 สัมพันธ์กับระดับเกล็ดเลือดต่ำมาก มักต่ำกว่า $4 \times 10^9/\text{L}$ ร่วมกับการทำงานของไตบกพร่องและการได้ยีนผิดปกติที่อายุก่อน 40 ปี ส่วนการกลายพันธุ์ของ Arg ที่ตำแหน่ง 1933 ของ tail domain ของ MYH9 protein ไม่สัมพันธ์กับการทำงานของไตบกพร่องและไม่พบหูหนวกที่อายุก่อน 60 ปี และ การกลายพันธุ์ของ Aspartate (Asp) ที่ 1424 หรือ Glutamate (Glu) ที่ 1841 ของ tail domain เสี่ยงปานกลางต่อภาวะการทำงานของไตบกพร่องและการได้ยีนผิดปกติ⁵ ผู้ป่วยรายนี้ไม่พบประวัติเกล็ดเลือดต่ำในครอบครัว ซึ่งเป็นไปได้ว่ามีผู้ป่วยในครอบครัวแต่ไม่ได้รับการตรวจเลือดทำให้ไม่ทราบ หรือ อาจเป็น sporadic case ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย¹⁰

ผู้ป่วย MYH-9 related disorder มักไม่มีเลือดออกรุนแรงที่ต้องการการรักษา หน้าที่ของแพทย์คือวินิจฉัยภาวะนี้ให้ได้เพื่อให้ผู้ป่วยต้องไปถูกตัดม้าม หรือ ได้ยากดภูมิคุ้มกันโดยไม่มีจำเป็น การรักษา ITP เหล่านี้อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงถึงแก่ชีวิตได้ ผู้ป่วยจึงได้รับคำแนะนำให้หยุดยารักษา ITP ทุกชนิด หลีกเลี่ยงที่มีผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือด เช่น ยาต้านการอักเสบ

(NSAIDs) ถ้าผู้ป่วยมีเลือดออกอาจพิจารณาให้เกล็ดเลือดตามความจำเป็น แต่ต้องระวังการเกิด alloimmunization และ platelet refractoriness ตามมา อย่างไรก็ตาม อย่างไรก็ดีปัจจุบันยังเป็นที่ถกเถียงกันว่าผู้ป่วยภาวะนี้ต้องได้เกล็ดเลือดหรือไม่ เพราะมีรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดโดยได้รับเพียง Desmopressin (DDAVP) และไม่ต้องรับเกล็ดเลือด^{11, 12}

โดยสรุปแม้ macrothrombocytopenia จะพบน้อยแต่พบได้ซึ่งแพทย์ผู้รักษาควรตระหนักถึงภาวะนี้ และ ตรวจเสมียร์เลือดทุกรายเพราะเป็น การตรวจพื้นฐานที่มีประโยชน์และจำเป็นใช้เพื่อวินิจฉัยแยกโรคเบื้องต้น

เอกสารอ้างอิง

- Shapiro AD. Platelet function disorder Treatment of hemophilia monograph series. World Federation of Hemophilia. 1999; No 19: www.wfh.org
- Gohda F, Uchiumi H, Handa H, et al. Identification of inherited macrothrombocytopenias based on mean platelet volume among patients diagnosed with idiopathic thrombocytopenia. *Thrombosis Research* 2007;119:741-6.
- Heath KE, Campos-Barros A, Toren A, et al. Nonmuscle Myosin Heavy Chain IIA Mutations Define a Spectrum of Autosomal Dominant Macrothrombocytopenias: May-Hegglin Anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-Like Syndromes. *Am J Hum Genet.* 2001;69:1033-45.
- Pecchi A, Canobbio I, Balduini A, et al. Pathogenetic mechanisms of hematological abnormalities of patients with MYH9 mutations. *Hum Mol Genet.* 2005;14:3169-78.
- Pecchi A, Panza E, Pujol-Moix N, et al. A. Position of nonmuscle myosin heavy chain IIA (NMMHC-IIA) mutations predicts the natural history of MYH9-related disease. *Hum Mutat.* 2008;29:409-17.
- Kunishima S, Matsushita T, Kojima T, et al. Immunofluorescence analysis of neutrophil nonmuscle myosin heavy chain-A (NMMHCA) in MYH9 disorders: association of subcellular localization with MYH9 mutations. *Lab Invest.* 2003;83:115-22.
- Noris P, Spedini P, Belletti S, et al. Thrombocytopenia, Giant Platelets, and Leukocyte Inclusion Bodies (May-Hegglin Anomaly): Clinical and Laboratory Findings. *Am J Med.* 1998;104:355-60.
- Burns ER. Platelet studies in the pathogenesis of thrombocytopenia in May-Hegglin anomaly. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* Winter 1991;13(4):431-6.
- Mayer K, Schildknecht O, von Felten A. [May-Hegglin anomaly: further studies on thrombocyte dysfunction. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997;127:1134-40.
- Kunishima S, Saito H. Congenital macrothrombocytopenias. *Blood Rev.* 2006;20:111-21.
- Matzdorff AC, White JG, Malzahn K, Greinacher A. Perioperative management of a patient with Fechtner syndrome. *Ann Hematol.* 2001;80:436-9.
- Sehbi AS, Abraham J, Brown VK. Perioperative management of a patient with May-Hegglin anomaly requiring craniotomy. *Am J Hematol* 2005;79:303-8.

May-Hegglin Anomaly Mimicking Adult Immune Thrombocytopenia

Arunrat Pirunsarn and Ponlapat Rojnuckarin

Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Patumwan, Bangkok 10330, THAILAND.

E-mail: tum31207@yahoo.com

Abstract : Five years ago, a 60-year-old female presented with severe thrombocytopenia on a check-up. She has never had bleeding symptoms. The patient was diagnosed as immune thrombocytopenia (ITP) after a bone marrow study. She has been treated with steroids and immunosuppressive agents for 4 years, but the platelet counts were still below $25 \times 10^9/L$. Physical examination found no abnormality. However, blood and marrow smears showed giant platelets and basophilic inclusion bodies in granulocytes consistent with MYH9-related disorders. Therefore, all ITP treatment was discontinued. Recognition of these conditions is very important because these patients do not require therapy. Unnecessary treatments may put them at risk for serious side effects.

Key Words : ● Giant platelets ● Thrombocytopenia ● Leukocyte inclusions

J Hematol Transfus Med 2009;19:185-91.

