

รายงานผู้ป่วย

ภาวะ Transient Pancytopenia เป็นอาการนำของโรค Acute Lymphoblastic Leukemia

อัจฉิมา อิศสระ, อิศรางค์ นุชประยูร และ ปัญญา เสกสรรค์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ : ภาวะ Transient Pancytopenia ที่เกิดก่อนการเป็น Acute Lymphoblastic Leukemia เป็นภาวะที่พบได้น้อย มักเกิดกับเด็กและวัยรุ่น มักพบในเพศหญิงมากกว่า โดยผู้ป่วยในรายงานเป็นผู้ป่วยเด็กหญิงไทย อายุ 5 ปี มาด้วยไข้สูง ตรวจเลือด (CBC) มี pancytopenia 2 ครั้งในเวลา 1 เดือน ตรวจไขกระดูกพบ hypocellular marrow แต่ต่อมาผลเลือด (CBC) กลับมาใกล้เคียงปกติได้เอง แต่หลังจากนั้นประมาณ 1 เดือนครึ่ง ผู้ป่วยมีไข้สูง ถ่ายเหลวเป็นมูก ผลเลือด (CBC) มี progressive pancytopenia เจาะไขกระดูกซ้ำ พบ lymphoblast จำนวนมากเข้าได้กับ acute lymphoblastic leukemia เมื่อใดตรวจพบว่าผู้ป่วยมีภาวะ pancytopenia ไขกระดูกพบ hypocellular marrow แต่หลังจากนั้นผู้ป่วยมีผลเลือด (CBC) กลับมาใกล้เคียงปกติได้เองโดยไม่ทราบสาเหตุ แพทย์ผู้ดูแลควรตระหนักและเฝ้าระวังผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเพราะอาจมีโอกาเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้ ควรติดตามผู้ป่วยเป็นเวลอย่างน้อย 6 เดือน

Key Words : ● Transient pancytopenia ● Acute lymphoblastic leukemia

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2548;15:259-63.

Acute leukemia เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็ก อายุ 0-15 ปี พบร้อยละ 40-50 ของโรคมะเร็งในเด็กทั้งหมด ร้อยละ 70-80 ของ acute leukemia เป็นชนิด ALL อาการแสดงของ ALL ขึ้นกับจำนวนของเซลล์มะเร็งที่แทนที่ในไขกระดูกและเซลล์มะเร็งที่ไปตามอวัยวะต่างๆ ในร่างกายนอกไขกระดูก บางรายอาจมีความผิดปกติของผลเลือดนำมาก่อนเป็นเวลานาน¹ ซึ่งจะเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ไม่สามารถหายเองได้

ภาวะ Transient pancytopenia ที่เกิดก่อนที่จะเป็น

acute lymphoblastic leukemia (ALL) เป็นภาวะที่พบได้น้อย²⁴ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ pancytopenia ที่หายเองได้ (Transient pancytopenia) แพทย์ผู้ดูแลควรตระหนักและเฝ้าระวังเนื่องจากอาจเป็น acute leukemia ต่อมาภายหลัง คณะผู้รายงานจึงขอเสนอผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งวินิจฉัยเป็น acute lymphoblastic leukemia โดยมีภาวะ Transient pancytopenia นำมา

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กหญิงไทยอายุ 5 ปี ภูมิคุ้มกันบกพร่อง เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ครั้งแรกเดือนมีนาคม 2548 ด้วยไข้สูงประมาณ 1 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล โดยได้ไปตรวจที่อนามัย 2 ครั้ง ได้รับการ

ได้รับต้นฉบับ 11 พฤศจิกายน 2548 ให้ลงตีพิมพ์ 6 ธันวาคม 2548 ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ รศ.นพ.ปัญญา เสกสรรค์ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

รักษาด้วยยาลดไข้ แต่ไข้ไม่ลดลง ช่วง 1 เดือนที่มีไข้เด็กเล่นได้ ไปโรงเรียนได้ ซึมเล็กน้อยเวลาไข้สูงหลังจากนั้นผู้ป่วยได้ไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้านอนโรงพยาบาลอยู่ 10 วัน ได้รับการวินิจฉัย Prolonged fever and pancytopenia ได้ตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของไข้สูงในผู้ป่วยรายนี้ดังนี้

ผลเลือด (CBC) มีภาวะ pancytopenia กล่าวคือ Hb 10 g/dL WBC 4,400/ μ L ANC 1,232/ μ L platelet 129,000/ μ L (ตารางที่ 1) ผลการเพาะเชื้อจากเลือด อูจจาระ ปัสสาวะ ไช้กระดูก ไม่พบเชื้อผิดปกติ Thick film for Malaria-negative ภาพรังสีทรวงอก ไม่พบความผิดปกติ Weil-felix OK-2 < 1:80, OK-19 < 1:80, OK-K<1:160, Dengue IgM-negative Bone marrow aspiration พบ sinusoidal blood, no blast cell was seen Ultrasound abdomen - normal finding ได้รับการรักษาด้วย Cefotaxime 5 วัน เปลี่ยนเป็น Ceftazi-dime + Amikacin 3 วัน, Azithromycin 3 วัน

ผู้ป่วยได้รับเลือด 1 ครั้ง ผู้ป่วยยังมีไข้สูงจึงส่งต่อมายังโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อการวินิจฉัย

ผู้ป่วยปฏิเสธโรคประจำตัว ไม่มีประวัติได้รับยาหรือสารเคมีใดๆ บ้านผู้ป่วยเป็นทนายฮาร์ด 3 ชั้น ชั้นล่างเป็นที่เก็บโครงประตูหน้าต่างอะลูมิเนียม การตรวจร่างกายครั้งนี้พบมีไข้สูง ตับโต 3 เซนติเมตร จากชายโครงขวา เคาะที่ป 8 เซนติเมตร ไม่พบม้ามโต ไม่มีต่อมน้ำเหลืองที่ใดโต

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในครั้งแรกพบว่า ผลเลือด (CBC) Hb 9.6 g/dL WBC 380/ μ L platelet 48,000/ μ L (ตารางที่ 1) Liver function test-SGOT 156 U/L, SGPT 137 U/L, total bilirubin 0.33 mg/dL, direct bilirubin 0.11 mg/dL, alkaline phosphatase 188 U/L, albumin 3.3 mg/dL ผลการเพาะเชื้อจากเลือด อูจจาระและปัสสาวะไม่พบเชื้อผิดปกติ ภาพรังสีทรวงอกไม่พบความผิดปกติ การทดสอบทูเบอร์คู

ลินให้ผลลบ Viral study, Viral hepatitis A,B,C negative, EBV negative, HIV negative

Bone marrow aspiration-sinusoidal blood Bone marrow biopsy-severe hypocellular marrow with reticulin fibrosis (grade 3/4), AFB stain negative ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่า Bone marrow aplasia โดยไม่ทราบสาเหตุ และมี febrile neutropenia ได้รับการรักษาด้วย Ceftazidime 100 mg/kg/day, Amikacin 15 mg/kg/day 3 วัน ไข้ยังสูงลอยจึงเปลี่ยนเป็น Meropenem 60 mg/kg/day 5 วัน หลังจากนั้นไข้ลง อาการทั่วไปปกติ จึงให้กลับบ้านและนัดอีกหนึ่งสัปดาห์เพื่อดูอาการ

ผู้ป่วยมาตรวจตามนัด อาการทั่วไปปกติ ผลเลือด (CBC) Hb 10.2 g/dL WBC 2,300/ μ L platelet 480,000/ μ L ANC713/ μ L

หนึ่งเดือนต่อมา (เดือนเมษายน 2548) ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาก่อนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เนื่องจากมีไข้สูงและถ่ายเหลวเป็นมูก ตรวจร่างกายพบไข้สูง ซีดเล็กน้อย ตับ ม้าม ต่อมน้ำเหลือง ไม่โต

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในครั้งนี้พบว่า ผลเลือด (CBC) พบ Hb 12 g/dL WBC 1,000/ μ L ANC 210/ μ L platelet 165,000/ μ L (ตารางที่ 1) หน้าที่การทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลการเพาะเชื้อจากเลือด อูจจาระ และปัสสาวะไม่พบเชื้อผิดปกติ ภาพรังสีทรวงอก ไม่พบความผิดปกติ bone marrow aspiration-พบมี blast cell 50% ของ marrow population เข้าได้กับ acute lymphoblastic leukemia, Flow cytometry analysis -the tumor are positive for CD10, CD 19, CD 22, CD 34, HLA-DR but do not express CD 3, CD 5, CD 7, CD 13, CD 33, CD 14, CD 71, GPA, Chromosome study 46,XX[3]/55,xxx,+6, +8, +14, +17, +18, +21, +21, +der(10)t(1;10) (q22;q23), -1[22] ได้รับการวินิจฉัยว่า acute lymphoblastic leukemia, B-cell type ผู้ป่วยได้รับ

ตารางที่ 1 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของคนไข้

Blood counts	รพ.สมเด็จพระปิ่นเกล้า		รพ.จุฬาลงกรณ์		
	18/2/48	21/2/48	1/3/48 admit ครั้งที่ 1	21/3/48 OPD	1/4/48 admit ครั้งที่ 2
Hb (g/dL)	10	8.6*	9.6	10.2	12
WBC (/ μ L)	4,400	1,200	380	2,300	1,000
ANC (/ μ L)	1,232	240	0	713	210
Neutrophil (%)	28	20	TLTD	31	21
Lymphocyte (%)	52	75	TLTD	51	61
Monocyte (%)	?	?	TLTD	11	15
Eosinophil (%)	?	?	TLTD	-	2
Basophil (%)	?	?	TLTD	1	1
Atypical lymphocyte (%)	?	?	TLTD	6	-
Platelet (/ μ L)	129,000	24,000	48,000	480,000	165,000
Correct reticulocyte count (%)	0.1		0.1		
Bone marrow aspiration		Sinusoidal blood	Sinusoidal blood		50% displaced by lymphoblast
Bone marrow biopsy			Hypocellular marrow, reticulin fibrosis		

* ได้รับเลือด

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดด้วย B-lineage standard risk ALL protocol ประกอบด้วย vincristine, prednisolone, L-asparaginase, intrathecal methotrexate จนหาย (remission) ตามด้วย consolidation ด้วย cytarabine arabinoside, 6-mercaptopurine (6MP), intrathecal methotrexate, Cranial radiation 1,800 cGy, ขณะนี้อยู่ใน maintenance phase สัปดาห์ที่ 23 แข็งแรงดี

วิจารณ์

Acute lymphoblastic leukemia เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก (ร้อยละ 70-80)¹ โดยอาการและอาการแสดงขึ้นกับของ เซลล์มะเร็งที่แทนที่ในไขกระดูกและเซลล์มะเร็งที่ไปตามอวัยวะต่างๆ อาการ

แสดงที่พบบ่อย เช่น ไข้ ซีด เลือดออกผิดปกติ ปวดกระดูก ตรวจร่างกาย พบตับม้ามโต ต่อมทอนซิลโต การตรวจเลือด (CBC) เม็ดเลือดขาวสูงหรือต่ำก็ได้ แต่ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือดมักต่ำ โดยจะตรวจพบผลเลือดมีความผิดปกติอย่างน้อย 2 lineages หรือมีความผิดปกติทั้ง 3 lineages¹ ซึ่งมักจะเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ (progressive) ไม่สามารถจะหายได้เอง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะเม็ดเลือดต่ำ (pancytopenia) หายได้เองโดยที่ไม่ได้รับการรักษาหรือใช้ corticosteroid ผลเลือดกลับมาเป็นปกติในเวลาหลายๆ สัปดาห์ต่อมา จากนั้นภายในเวลา 6 เดือน จึงตรวจพบเซลล์ตัวอ่อนเม็ดเลือดขาวเพิ่มจำนวนผิดปกติมากขึ้น²⁷ ดังเช่นผู้ป่วยรายนี้

ภาวะ Transient pancytopenia เป็นภาวะที่พบได้น้อยมาก²⁶ มักพบในเด็กที่อายุน้อยกว่า 10 ปี (ร้อยละ 87) พบมากในเพศหญิง (ร้อยละ 87) มักมาด้วยอาการไข้สูงเป็นอาการนำ (ร้อยละ 96) มักมีผลเลือด (CBC) เป็นปกติภายในเวลา 1 เดือน (ร้อยละ 87) ระยะเวลาที่กลายเป็น leukemia หลังมีภาวะ pancytopenia ครั้งแรกมักเกิดภายใน 6 เดือน (ร้อยละ 91)³ เนื่องจากเป็นภาวะที่พบน้อยจึงพบทวนวรรณกรรมพบรายงานดังตารางที่ 2

โดยยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่ชัดเจน^{3,6,7} แต่สาเหตุที่เป็นไปได้ อาจมีความผิดปกติของ clonal เอง การติดเชื้อไวรัส ทำให้ร่างกายสร้าง steroid เพิ่มขึ้นและสามารถไปกำจัด lymphoblast ได้ ทำให้เกิด remission ชั่วสั้นๆ นอกจากนี้การศึกษาในหลอดทดลองเชื่อว่าเซลล์มะเร็งสามารถยับยั้งเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้ ไชกระดูกจะ

ตรวจพบ absent hematopoietic cellularity และ increase reticulin fibrosis^{7,8}

รายงานผู้ป่วย Transient pancytopenia เป็นอาการนำของ acute lymphoblastic leukemia รายนี้เพื่อให้แพทย์ผู้ดูแลเฝ้าระวังและติดตามผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ Transient pancytopenia อย่างน้อย 6 เดือนเพื่อระวังการเกิด ALL ภายหลัง

เอกสารอ้างอิง

1. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principle and Practice of Pediatric Oncology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001:507-8.
2. Sills RH, Stockman JA. Preleukemic States in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1981; 48:101-12.

ตารางที่ 2 การทบทวน อาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะ Transient Pancytopenia

การศึกษา	ลำดับ	เพศ	อายุ (ปี)	ชนิด ALL	ระยะเวลาที่เป็นปกติ	ระยะเวลา กลายเป็น ALL	ผลไขกระดูก		ผลการรักษา
							Hypoplastic Marrow	Reticulin Fibrosis	
1. Zhao et al. ⁶	1	ชาย	11	T-cell	1 เดือน	2 เดือน	✓	ไม่ระบุ	เสียชีวิต 3 เดือน หลัง CR ด้วย Leukemia Encephalopathy
2. Sills et al. ²	2	หญิง	1 1/2	Null cell	1 เดือน	2 เดือน	✓	ไม่ระบุ	ยังคงปกติหลัง รักษา 66 เดือน
	3	หญิง	3	Null cell	3 สัปดาห์	2 1/2 เดือน	✓	ไม่ระบุ	ยังคงปกติหลัง รักษา 42 เดือน
3. Rafe et al. ⁴	4	ชาย	16	Precursor B-cell	1 เดือน	3 เดือน	✓	✓	CR 20 เดือน หลังการปลูกถ่าย ไขกระดูก
4. Heegaard et al. ⁷	5	หญิง	2	Precursor B-cell	2 1/2 เดือน	5 เดือน	✓	ไม่ระบุ	ยังคงปกติหลัง การรักษา 5 ปี
5. รายงานผู้ป่วยนี้	6	หญิง	5	Precursor B-cell	1 เดือน	1 1/2 เดือน	✓	✓	Maintenance phase สัปดาห์ที่ 23

3. Matloub YH, Brunning RD, Arthur DC, Ramsay NK. Severe aplastic anemia preceding acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1993;71:264-7.
4. Rafel M, Cobo F, Cervantes F, Bosch F, Campo E. Transient pancytopenia after non-A non-B non-C acute hepatitis preceding acute lymphoblastic. *Leukemia. Haematologica* 1998;83:564-6.
5. Tiensiwakul P, Lertlum T, Nuchprayoon I, Seksarn P. Immunophenotyping of Acute Lymphoblastic leukemia in Pediatric Patients by Three-Colour Flow Cytometric Analysis. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 1999;17:17-21.
6. Zhao H, Zhang L, Zhu X, et al. Transient pancytopenia preceding T Lineage acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematologica* 2004;112: 167-9.
7. Heegaard ED, Madsen HO, Schmiegelow K. Transient pancytopenia preceding acute lymphoblastic leukemia precipitated by parvovirus B19. *Br J Haematology* 2001;114:810-3.

Transient Pancytopenia Preceding Acute Lymphoblastic Leukemia : Case Report and Review Literature

Atjma Issara, Issarang Nuchprayoon and Panya Seksarn

Division of Hematology & Oncology, Department of Pediatric, King Chulalongkorn University, Bangkok

Abstract: Transient pancytopenia preceding acute lymphoblastic leukemia is a rare condition mostly found among girls and female teenage. The authors reported a 5-year-old girl presented with 2 episodes of high grade fever and pancytopenia which confirmed by bone marrow aspirates to be hypocellular marrow. The condition recovered spontaneously. However, the patient redeveloped a high grade fever with mucoid diarrhea one and half month later. The investigation showed complete blood count of progressive pancytopenia. The bone marrow aspiration demonstrated 50% lymphoblast in the marrow population. The final diagnosis was acute lymphoblastic leukemia. When CBC feature is pancytopenia with bone marrow finding of hypocellular marrow but later can reverse back to normal range spontaneously, one should be aware of the possibility of acute lymphoblastic leukemia. We recommend the doctor to close observe these patients for at least 6 months.

Key Words : ● Transient pancytopenia ● Acute lymphoblastic leukemia

Thai J Hematol Transf Med 2005;15:259-63.

