

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria ในเชียงใหม่

ย้งยง ชินธรรมมิตร, บุญสม ชัยมงคล, นิเวศน์ นันทจิต และ วีระศักดิ์ นาวารวงศ์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ: ได้ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วย paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) จำนวน 51 ราย ที่รับไว้ในหน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ระหว่างปี พ.ศ. 2516 ถึง 2540 เปรียบเทียบกับรายงานจาก ร.พ.ศิริราช จีน ทวีปยุโรป และอเมริกา พบว่าผู้ป่วย PNH ของเชียงใหม่มีลักษณะหลายอย่างคล้ายคลึงกับรายงานจากแถบเอเชีย (ร.พ.ศิริราช และจีน) แต่แตกต่างกับรายงานจากทวีปยุโรป และอเมริกา คือ พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง พบในอายุน้อยกว่า เป็นโรค aplastic anemia/dyshemopoiesis นำมาก่อนสัดส่วนมากกว่า (ยกเว้นรายงานของฝรั่งเศส) ผู้ป่วยเสียชีวิตจาก thrombosis น้อยกว่า แต่เสียชีวิตจากการติดเชื้อมากกว่า ส่วนข้อแตกต่างของผู้ป่วย PNH เชียงใหม่กับ รายงานจากศิริราช คือ ผู้ป่วยเชียงใหม่มีอาการเลือดออก และตรวจพบ severe thrombocytopenia (platelet count < 50,000/mm³) น้อยกว่า

Key Words: • Anemia • Hemoglobinuria • PNH • Dyshemopoiesis

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์ บริการโลหิต 2540;7:253-264.

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Chiangmai

Yingyong Chintammitr, Boonsom Chaimongkol, Niwet Nanthachit, Veerasak Navarawong

Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Abstract: Fifty-one patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) treated in the Division of Hematology, Department of Medicine, Chiang Mai University, between 1973 and 1997 were reviewed, with emphasis on the comparison with cases from Siriraj Hospital, China, Europe and America. Compared with European and American series, the clinical characteristics in our PNH patients included : males were affected more; age of onset was younger; the proportion of cases with previous history of aplastic anemia or dyshemopoiesis was more frequent (except for French series); death from thrombosis was rare but from infection was relatively common. Compared to Siriraj Hospital's series, most of the clinical characteristics in our patients were similar except for a lower percentage of patients with hemorrhagic symptoms and severe thrombocytopenia (platelet count < 50,000/mm³) at presentation.

Key Words: • Anemia • Hemoglobinuria • PNH • Dyshemopoiesis

Thai J Hematol Tranf 1997;7:253-264.

-
- ได้รับต้นฉบับเมื่อ 26 กุมภาพันธ์ 2541 ให้ตีพิมพ์เมื่อ 19 มีนาคม 2541
 - ติดต่อขอต้นฉบับได้ที่ รศ.พญ. บุญสม ชัยมงคล หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่

บทนำ

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) เป็น acquired clonal disorder ที่มีการดำเนินโรคหลากหลาย (variable)¹ โดยพบความผิดปกติเด่นคือ chronic intravascular hemolysis, venous thrombosis และมีความสัมพันธ์กับ aplastic anemia ชัดเจน มีรายงานการค้นพบ mutation ของ PIG-A gene บน X chromosome ซึ่งทำให้การสร้าง glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor ผิดปกติ จึงเกิดการขาด GPI-anchored membrane proteins หลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง CD 59 และ decay accelerating factor (DAF, CD55) ที่มีบทบาทสำคัญในการป้องกันการแตกตัวของเม็ดเลือดแดงจากการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์² ได้ขาดหายไปด้วย

รายงานผู้ป่วย PNH ส่วนใหญ่มาจากจีน³ ฝรั่งเศส⁴ อังกฤษ⁵ อเมริกา⁶ สำหรับประเทศไทย ได้มีรายงานเป็นครั้งแรกโดย ศ.น.พ.มงคล เครือตราช และคณะ⁷ เป็นรายงานผู้ป่วยส่วนใหญ่จากภาคกลางของประเทศ ซึ่งมีลักษณะบางอย่างที่แตกต่างกับรายงานของทวีปอเมริกาและยุโรป ผู้รายงานได้รวบรวมผู้ป่วยจากหน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ เชียงใหม่ ซึ่งเป็นศูนย์ในการรักษาผู้ป่วยโรคเลือดเป็นส่วนใหญ่ทางภาคเหนือ พบว่าอายุและเพศที่พบในทั้งสองกลุ่มนั้นไม่แตกต่างกัน พบได้ทุกอายุ กลุ่มอายุที่พบมาก อยู่ระหว่าง 20-40 ปี อาการแสดงของผู้ป่วยภาคเหนือแสดงลักษณะ hemolytic anemia มากกว่า คือร้อยละ 39.2 ในขณะที่ผู้ป่วยภาคกลางพบเพียงร้อยละ 10.6 อาการเลือดออก (hemorrhagic symptoms) พบในผู้ป่วยภาคกลางมากกว่า คือพบร้อยละ 21.2 และภาคเหนือพบร้อยละ 3.9 และทั้ง 2 กลุ่ม ไม่พบผู้ป่วยที่แสดงอาการของ venous thrombosis

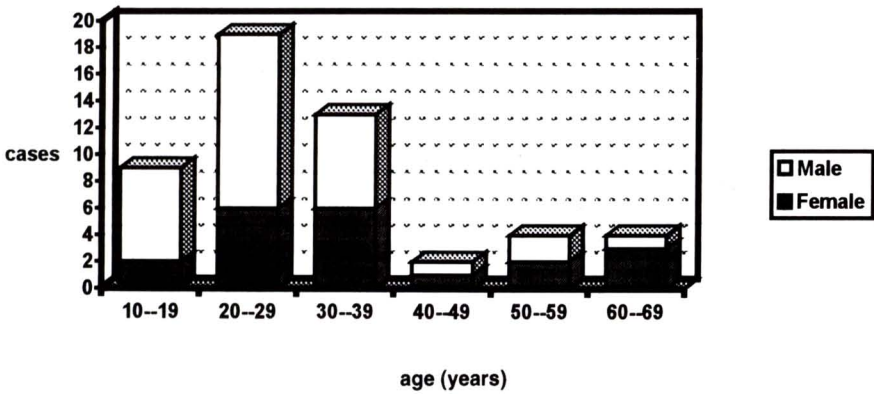
ดังรายงานของต่างประเทศเลย

ผู้ป่วยและวิธีการศึกษา

ได้ทำการวิเคราะห์ผู้ป่วย PNH 51 ราย ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในช่วงปี พ.ศ. 2516 ถึง พ.ศ. 2540 การวินิจฉัยผู้ป่วยอาศัยการวิเคราะห์อาการ และอาการแสดงทางคลินิก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ Ham's test ได้ผลบวก ศึกษาการดำเนินโรค และความสัมพันธ์กับ aplastic anemia, dyshemopoiesis ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย aplastic anemia คือตรวจพบ pancytopenia ร่วมกับ aplastic หรือ hypoplastic marrow สำหรับการวินิจฉัย dyshemopoiesis นั้นเป็นการตรวจพบ pancytopenia ร่วมกับ normal หรือ hyperplastic marrow, erythroid hyperplasia และ decreased megakaryocyte และ/หรือ decreased myeloid element การตรวจ Ham's test ใช้วิธีของ Dacie และ Lewis⁸ (ค.ศ. 1967)

ผลการศึกษา

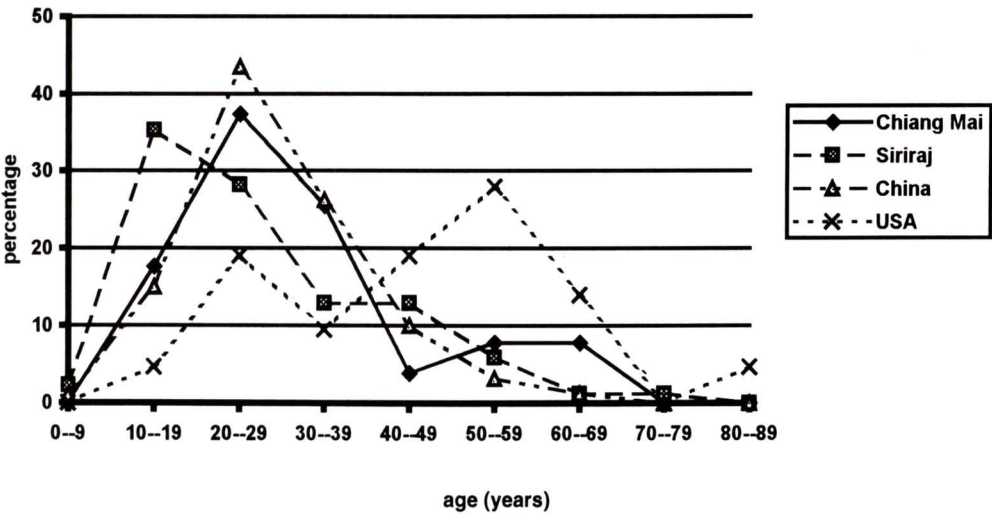
อายุที่แสดงอาการของโรค (age of onset) และเพศของผู้ป่วยดังแสดงใน **รูปที่ 1** เนื่องจากผู้ป่วยที่นำมาศึกษา เป็นผู้ป่วยที่มารับการตรวจในหน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ อายุของผู้ป่วยจึงมากกว่าอายุ 15 ปี อายุที่พบต่ำสุด 15 ปี อายุที่พบต่ำสุด 15 ปี สูงสุด 68 ปี อายุที่พบมากที่สุด 20 - 29 ปี พบ 19 ราย (37.3%) อายุ 30 - 39 ปี พบ 13 ราย (25.5%) อายุ 15 - 19 ปี พบได้ 9 ราย (17.6%) นอกจากนั้นพบในอายุต่างๆ ไม่มากนัก พบสรุปได้ว่าอายุที่พบบ่อยอยู่ระหว่างอายุ 15 - 40 ปี รวมทั้งหมด 41 ราย (80.3%)



รูปที่ 1 แสดงเพศและอายุของผู้ป่วย

เมื่อเปรียบเทียบอายุของผู้ป่วยเมื่อแรกวินิจฉัยของเชียงใหม่ (ภาคเหนือ) ศิริราช⁷ (ภาคกลาง) ประเทศจีน³ และสหรัฐอเมริกา⁶ (รูปที่ 2) พบว่าใน

ทวีปเอเชียมีคล้ายคลึงกัน คือพบบ่อยในช่วงอายุ 10 - 40 ปี ซึ่งต่างกับในสหรัฐอเมริกา ที่พบบ่อยในช่วงอายุ 40-60 ปี



รูปที่ 2 เปรียบเทียบอายุของผู้ป่วยในภูมิภาคต่างๆ

จากการเปรียบเทียบอายุของผู้ป่วยเมื่อแรกวินิจฉัย และสัดส่วนเพศของผู้ป่วยในประเทศต่างๆ (ตารางที่ 1) พบว่าทวีปเอเชีย พบในอายุที่ต่ำกว่าในสหรัฐอเมริกา และทวีปยุโรป ในทวีปเอเชียพบในเพศ

ชายมากกว่าเพศหญิง แต่ในทวีปยุโรปพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายเล็กน้อย ส่วนในสหรัฐอเมริกา พบได้ทั้งสองเพศใกล้เคียงกัน

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบอายุ และเพศของผู้ป่วย

	ปี ค.ศ.	จำนวนผู้ป่วย	ค่ามัธยฐานของอายุ (ปี)	ชาย / หญิง	ชาย : หญิง
เซียงใหม่	1997	51	27 (15 -68)	31/20	1.6 : 1
ศิริราช ⁷	1978	85	24	62/23	2.7 : 1
จีน ³	1990	476	28 (6 - 69)	400/76	5.3 : 1
อังกฤษ ⁵	1972	80	42 (16 - 75)	33/47	0.7 : 1
สหรัฐอเมริกา ⁶	1973	21	46 (15 - 80)	11/10	1.1 : 1
ฝรั่งเศส ⁴	1996	220	33 (6 - 82)	100/120	0.83 : 1

ในกลุ่มที่นำมาศึกษานี้ไม่มีประวัติครอบครัว (47 ใน 51 ราย) ยกเว้น 4 รายที่มีภูมิคุ้มกันอยู่ภาคที่เป็นโรค PNH เลย ภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่อยู่ในภาคเหนือ กลาง (สุโขทัย 3 ราย และนครสวรรค์ 1 ราย)

ตารางที่ 2 อาการแรกของผู้ป่วย PNH 51 ราย เปรียบเทียบกับรายงานอื่นๆ

อาการ	เซียงใหม่ ค.ศ.1997 51 ราย จำนวน(%)	ศิริราช ค.ศ.1978 85 ราย จำนวน(%)	Le Xiao-feng ค.ศ.1990 476 ราย จำนวน(%)	Rosse WF ค.ศ.1973 20 ราย ^{##} จำนวน(%)	Dacie & Lewis ค.ศ.1972 80 ราย จำนวน(%)
ซีด	17(33.3)	34(40.0)	468(98.3) [#]	7(35.0)	28(35.0)
Hemoglobinuria	14(27.4)	28(32.9)	112(23.5)	6(30.0)	21(26.3)
Hemolytic anemia (anemia with jaundice)	20(39.2)	9(10.6)	-	5(25.0)	7(8.7)
อาการเลือดออก	2(3.9)	18(21.2)	206(43.3)	-	14(17.5)
อาการปวดท้อง	-	1(1.2)	39(8.2)	1(5.0)	-
อัมพาตครึ่งซีก	-	1(1.2)	-	-	-
Aplastic anemia	9(17.6)	32(37.6)	156(38.3)	3(15.0)	10(12.5)
Dyshemopoiesis	6(11.8)		**	-	-

* ผู้ป่วยบางรายมาด้วยอาการมากกว่าหนึ่งอย่าง

** ในรายงานกล่าวถึงการตรวจพบลักษณะ dyshemopoiesis ในผู้ป่วยบางราย แต่ไม่ได้มีการบันทึกถึงเปอร์เซ็นต์ที่ตรวจพบ

ในรายงานกล่าวรวม anemia ทั้งหมด ไม่ได้แยกกลุ่ม hemolytic anemia ออกไป

ในรายงานกล่าวถึงอาการแรกเริ่ม แต่ไม่ได้เขียนรายละเอียดของอาการ และอาการแสดง

อาการ และอาการแสดงแรกรับของผู้ป่วยภาคเหนือ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยภาคกลาง และต่างประเทศ (สหรัฐอเมริกา จีน อังกฤษ) (ตารางที่ 2) พบว่าผู้ป่วยภาคเหนืออาการสำคัญคือ ชีด และเหลือง (hemolytic anemia) พบได้ 20/51 (39.2%) ซึ่งผู้ป่วยภาคกลางพบน้อยกว่าเพียง 9/85 (10.6%) และผู้ป่วยภาคเหนือมีอาการเลือดออกพบได้ 2/51 (3.9%) ผู้ป่วยภาคกลางพบได้มากกว่าคือ 18/85 (21.2%) สำหรับอาการอื่นๆ ไม่มีความแตกต่างกัน

เมื่อเปรียบเทียบอาการของผู้ป่วยเชียงใหม่กับผู้ป่วยต่างประเทศ พบว่าผู้ป่วยประเทศจีนที่มีอาการเลือดออกพบได้บ่อยกว่าประเทศอื่นๆ เช่นเดียวกับอาการซีดจาก aplastic anemia (ใกล้เคียงกับรายงานจากศิริราช)

ในกลุ่มที่นำมาศึกษาทั้งหมด 51 รายนี้ เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น aplastic anemia นำมาก่อน 9 ราย และเป็น dyshemopoiesis นำมาก่อน 6 ราย โดยขณะที่รักษาโรคนี้อยู่ มีอาการของ hemolytic anemia (anemia and jaundice) หรือ hemoglobinuria หรือตรวจพบ young red blood cell ใน peripheral blood smear เมื่อนำมาสืบค้นก็พบว่าผู้ป่วยเป็น PNH

สำหรับผู้ป่วยPNHที่เป็นโรค aplastic anemia นำมาก่อนทั้งหมด 9 ราย เป็นเพศชาย 3 ราย ค่ามัธยฐานของอายุ 32 ปี (พิสัย 26-36 ปี) โดยระยะห่างของการวินิจฉัย dyshemopoiesis และ PNH เฉลี่ย (mean) คือ 11 เดือน (พิสัย 5 เดือน - 1 ปี 4 เดือน)

ผู้ป่วยมีอาการแสดงของโรคก่อนวินิจฉัยว่าเป็น PNH เฉลี่ย (mean) 2 ปี 2 เดือนโดยมีพิสัยคือ 2 สัปดาห์ - 15 ปี ระหว่างที่ได้รับการรักษาอยู่ ไม่พบมีอาการของ venous thrombosis เลย มี 1 รายที่ตรวจพบมี lacunar infarction ที่ posterior limb of left internal capsule ขณะอายุ 31 ปี พบว่าเป็น PNH มาแล้ว 5 ปี แต่ไม่ได้ทำการสืบค้นหาสาเหตุที่แท้จริง

จากการตรวจร่างกายแรกรับ (ตารางที่ 3) พบว่าผู้ป่วยทั้ง 51 ราย ตรวจพบซีด คิดได้เป็นร้อยละ 100 และร้อยละ 37 ที่มีตาเหลือง ตัวเหลือง ตับโต

ตารางที่ 3 การตรวจร่างกายแรกรับผู้ป่วย PNH

	เชียงใหม่ ค.ศ. 1997 51 ราย	Forman et al ⁹ ค.ศ.1984 25 ราย
ซีด	51(100.0%)	24(96%)
ตาเหลือง ตัวเหลือง	19(37.0%)	10(40%)
ตับโต	8(15.7%)	6(24%)
ม้ามโต	4(7.8%)	1(4%) *

* ผู้ป่วยมีผลการตรวจปฏิกิริยา direct Coombs' ให้ผลบวกต่อ IgA และ IgG

พบได้ร้อยละ 15.7 ม้ามโต พบร้อยละ 7.8 ผู้ป่วยที่ตรวจพบม้ามโต 4 ราย มี 1 รายที่มีลักษณะอาการแสดงทางคลินิก และผลเลือดตรวจการทำงานของตับเข้าได้กับโรคตับแข็ง อีก 3 รายมิได้ทำการสืบค้นหาสาเหตุที่แท้จริง และไม่มีลักษณะทางคลินิกใดๆ บ่งบอกสาเหตุจำเพาะของภาวะม้ามโต

ผลการตรวจเลือด ตอนเริ่มวินิจฉัย PNH แสดงดัง ตารางที่ 4 โดยมีค่าเฉลี่ย (mean±S.D.) ของผลการตรวจเลือดดังนี้ Hb±5.9 1.98 g/dL, reticulocyte count 5.2±4.9%, WBC 4.13±1.58 x 10⁹/L, ANC (absolute neutrophil count) 2.06±1.39 x 10⁹/L และ platelet 116±76.3 x 10⁹/L เปรียบเทียบกับผู้ป่วยภาคกลางและผู้ป่วยประเทศอังกฤษ พบว่าจำนวนผู้ป่วยภาคเหนือที่มีเกร็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/ลบ.มม. พบเพียง 24% ในขณะที่ผู้ป่วยภาคกลางพบถึง 48% และผู้ป่วยประเทศอังกฤษพบ 45% ซึ่งอาจอธิบายถึงความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยอาการเลือดออก สำหรับระดับเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยภาคเหนือ ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่เคยรายงานไว้ในภาคกลางและประเทศอังกฤษ

ผลการตรวจไขกระดูกในผู้ป่วย PNH เมื่อ

ตารางที่ 4 ผลการตรวจเลือดผู้ป่วย PNH เปรียบเทียบกับรายงานอื่นๆ

	เชียงใหม่ ค.ศ.1997 51 ราย	ศิริราช ค.ศ.1978 85 ราย	Dacie & Lewis ค.ศ.1972 80 ราย
Hemoglobin (g/dl)	2.7 - 10.7	1.2 - 14.0	3.2 - 11.8
% ผู้ป่วยที่มีระดับ Hb< 4 g/dl	7.8 %	15 %	-
Reticulocyte count (ฟิลล์)(%)	1.2 - 19	0.4 - 45.2	0.6 , - 40
WBC count (ฟิลล์) (x 10 ⁹ /L)	2 - 9.35	0.9 - 8.8	0.3 - 10
ANC* (ฟิลล์) (x 10 ⁹ /L)	0.2 - 6.64	0.06 - 5.68	0.4 - 6.5
% ผู้ป่วยที่มีระดับ ANC			
< 1500/mm ³	39 %	49 %	55 %
< 500/mm ³	6 %	4 %	4 %
Platelet count (ฟิลล์) (x10 ⁹ /L)	20 - 412	4.0 - 394	-
% ผู้ป่วยที่มีระดับ Platelet count			
< 150,000/mm ³	61 %	78 %	80 %
< 100,000/mm ³	39 %	-	-
< 50,000/mm ³	24 %	48 %	45 %

*ANC = Absolute Neutrophil Count

แรกวินิจฉัย 29 ราย ดังตารางที่ 5 พบว่าร้อยละ 76 ที่มี erythroid precursor เพิ่มขึ้น และมี megakaryocyte ปกติ มี megakaryocyte ต่ำ 6 ราย (20.5%) ใน รายที่มี megakaryocyte ต่ำนั้นมี platelet count น้อยกว่า

150,000/mm³ ทุกราย (ฟิลล์ 25,000 – 130,000/mm³) มีเพียง 1 รายที่มี platelet count มากกว่า 100,000/mm³

ตารางที่ 5 ผลการตรวจไขกระดูกผู้ป่วย PNH 29 ราย

	No. (%)
Erythroid hyperplasia with normal megakaryocytes	22 (75.8 %)
Erythroid hyperplasia with decreased megakaryocytes	5 (17.2 %)
Decreased megakaryocyte alone	1 (3.4 %)
Normal bone marrow	1 (3.4 %)

สำหรับการรักษาผู้ป่วย 51 ราย แบ่งเป็น
การรักษา 4 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. ได้รับ corticosteroids
2. ได้รับ anabolic hormone
3. ได้รับ corticosteroids ร่วมกับ anabolic hormone
4. รักษาประคับประคอง (supportive treatment) เพียงอย่างเดียวเช่น การให้เลือด การเสริมธาตุเหล็ก กรดโฟลิก และให้ sodium bicarbonate เป็นต้น

สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1, 2, 3 ก็ได้รับการรักษาประคับประคองเหมือนผู้ป่วยกลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น aplastic anemia หรือ dyshemopoiesis นำมาก่อนจะได้รับยา anabolic hormone ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้รับยา prednisolone ขนาดประมาณ 1 มก./กก./วัน หรือ 1 มก./กก. วันเว้นวัน แล้วแต่ความรุนแรง

ของภาวะซีด ซึ่งมีการปรับเพิ่มหรือลดขนาดยาตามระดับฮีโมโกลบิน ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับยา fluoxymesterone (Halotestine) 10 - 15 มก./วัน ปรับขนาดยาตามระดับฮีโมโกลบิน ผู้ป่วยกลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มที่ทนผลข้างเคียงของยาไม่ได้ (เช่น เป็นสิว อ้วน บวม, amenorrhea, virilization, cholestatic jaundice เป็นต้น) หรือไม่มารับยาตามนัดบ่อยๆ จึงได้รับยา corticosteroids หรือ anabolic hormone ไม่สม่ำเสมอ สำหรับผู้ป่วยที่ซีดเพียงเล็กน้อยไม่ได้ให้ยาชนิดใดเลย

เมื่อทำการวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือนติดต่อกัน มีทั้งหมด 36 ราย พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (responder) คือมีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นจากเดิมมากกว่า 1 g/dL โดยไม่ต้องให้เลือดเป็นเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ผลการรักษาของผู้ป่วย PNH ที่ได้รับการรักษาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือนติดต่อกัน

	1-C	2-A	3-C+A	4-S
จำนวนผู้ป่วยที่รับยาต่อเนื่อง(คน)	21	7	3	5
จำนวน responder (คน)	13	3	2	1
Median time of initial response (พิสัย) (เดือน)	5(1-19)	7(6-39)	4 ทั้งคู่	4

- 1-C = กลุ่มที่ได้รับ corticosteroids
2-A = กลุ่มที่ได้รับ anabolic hormone
3-C+A = กลุ่มที่ได้รับ corticosteroids ร่วมกับ anabolic hormone
4-S = กลุ่มที่ได้รับการรักษาประคับประคอง (supportive treatment)

ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1-C พบว่าส่วนใหญ่เริ่มตอบสนองต่อการรักษาภายใน 1 ปี (10 ใน 13 ราย) โดยมี 3 รายที่เพิ่มตอบสนองต่อการรักษาภายหลัง 1 ปี (13, 17 และ 19 เดือน) ซึ่งใน 3 รายนี้ 1 รายมีภาวะติดเชื้อ cellulitis แทรกซ้อนหลังได้รับ corticosteroids นาน 11 เดือน อีก 1 รายได้รับยา prednisolone 10 เดือนยังไม่ตอบสนองต่อการรักษา จึงลดขนาดของ prednisolone จนหยุดไปใน 2 เดือน แล้วให้ danazol นาน 4 เดือน (ค่อยๆ เพิ่มขนาด) ยังไม่ดีขึ้น จึงกลับมาให้ prednisolone ที่กลับมาให้ใหม่

จากการติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องเป็นเวลานาน พบว่ามีผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินปกติหรือเกือบปกติ (Hb ~ 11 - 14 g/dL) โดยไม่ต้องเติมเลือด และสามารถหยุดยา corticosteroids และ anabolic hormone (clinical remission) อยู่ 3 ราย (2 รายอยู่ในกลุ่ม 1-C, 1 รายอยู่ในกลุ่ม 2-A) ทั้ง 3 รายได้รับเพียงยาบำรุงเลือด และติดตามผู้ป่วยทั้ง 3 คนหลังจากที่พบว่าผู้ป่วยมีสภาพร่างกายกลับเป็นปกติ (clinical remission) นาน 2 ปี 2 เดือน, 3 ปี และ 6 ปี 6 เดือนตามลำดับ ไม่พบว่ามีการกลับเป็นซ้ำเลย แต่ไม่ได้ทำการตรวจ Ham's test ซ้ำ

ปัญหาหนึ่งของการวิเคราะห์คือ ผู้ป่วยไม่มาตามนัด (loss follow up) มีผู้ป่วยที่มาตามนัดนาน 2 ปี 49% (25/51 ราย) นาน 5 ปี 24% (12/51 ราย) นาน 10 ปีเพียง 5.9% (3/51 ราย) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาี้พบว่าระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีชีวิตหลังได้รับการวินิจฉัย PNH นานที่สุดคือ 15 ปี (หลัง clinical remission 6 ปี 6 เดือน)

สาเหตุการตายของผู้ป่วย PNH เท่าที่รวบรวมได้ เปรียบเทียบกับรายงานอื่นๆ ดังแสดงใน **ตารางที่ 7** พบว่าผู้ป่วยภาคเหนือ และจีน เสียชีวิตจาก thrombosis น้อยมากซึ่งต่างจากรายงานของยุโรป และอเมริกา ที่พบได้บ่อยสำหรับผู้ป่วยภาคเหนือที่เสียชีวิต 8 ราย มีอายุเฉลี่ย 35 ปี (พิสัย 16-58 ปี) ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัย PNH จนเสียชีวิตเฉลี่ย 3 ปี 6 เดือน (พิสัย 2 เดือน - 6 ปี 2 เดือน) ผู้ป่วย 7 ราย เสียชีวิตจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ตรวจพบมี neutropenia ($ANC < 1500/mm^3$) 2 ราย คือมีจำนวน ANC เท่ากับ 1022 และ 95 cells/mm³ 5 รายได้รับ steroid moderate to high dose อีก 2 รายกำลังได้รับยา anabolic hormone อยู่ มี 2 รายที่เป็นเบาหวาน ภายหลังได้รับ prednisolone

ตารางที่ 7 สาเหตุการตายของผู้ป่วย PNH เปรียบเทียบกับรายงานอื่นๆ

	เชียงใหม่ ค.ศ.1997 (n = 8)	Le Xiao-feng ค.ศ.1990 (n=19)	Crosby WH ¹⁰ ค.ศ.1953 (n=53)	Polli et al ¹¹ ค.ศ.1975 (n=104)	Hillmen P ¹² ค.ศ.1995 (n = 60)	Socie'G ค.ศ.1996 (n = 71)
Thrombosis	-	1(5.3 %)	24(45.3 %)	33(31.7 %)	22(36.6 %)	24(33.8 %)
Venous	-	-	14(26.4 %)	-	14(23.3 %)	15(21.1 %)
Arterial	-	-	10(18.9 %)	-	8(13.3 %)	9(12.7 %)
Hemorrhage	-	2(10.5 %)	2(3.8 %)	-	11(18.3 %)	17(23.9 %)
GI	-	-	-	-	6(10 %)	-
CNS	-	-	-	-	5(8.3 %)	-
Infection	7(87.5 %)	2(10.5 %)	7(13.2 %)	18(17.3 %)	3(5 %)	12(17 %)
Renal disease	-	2(10.5 %)	3(5.7 %)	7(6.7 %)	1(1.6 %)	1(1.4 %)
Miscellaneous	-	6(31.6 %)	11(20.8 %)	37(35.6 %)	11(18.3 %)	10(14.1 %)
Not indicated	1(12.5 %)	6(31.6 %)	6(11.3 %)	9(8.7 %)	12(20 %)	7(9.9 %)

วิจารณ์

จากการศึกษารายงานผู้ป่วย PNH จากประเทศต่างๆ พบว่าประเทศจีน³ และ ฝรั่งเศส⁴ มีจำนวนผู้ป่วยมากกว่ารายงานอื่นๆ^{5-7,10} สำหรับประเทศไทยไม่ทราบอุบัติการณ์แน่นอน แต่มีการรายงานผู้ป่วยจากภาคกลาง⁷ 85 รายเมื่อปี พ.ศ. 2521 สำหรับภาคเหนือ โรค PNH ไม่ใช่โรคที่พบบ่อย จากการศึกษาที่พบประมาณ 1-6 รายต่อปี แต่การศึกษานี้ไม่ได้รวมผู้ป่วย PNH อีกกลุ่มหนึ่ง โดยเฉพาะกลุ่มที่ยังมารับการรักษาที่หน่วยโลหิตวิทยาจนถึงปัจจุบัน อีกทั้งยังมีผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรค PNH แต่ยังไม่ได้ตรวจ Ham's test เพราะไม่มาตรวจตามนัด และไม่ได้ทำการตรวจ Ham's test ในผู้ป่วย aplastic anemia/dyshemopoiesis ทุกราย จึงทำให้ตรวจพบผู้ป่วยน้อยกว่าความเป็นจริง

จากการศึกษานี้พบว่าอายุที่พบบ่อย และอายุเฉลี่ย ใกล้เคียงกับรายงานของประเทศจีน และของคีรีราช โดยพบในอายุที่น้อยกว่ารายงานจากยุโรปและอเมริกา (รูปที่ 2, ตารางที่ 1) อีกทั้งสัดส่วนเพศของผู้ป่วยพบว่าในเชียงใหม่ ได้ผลคล้ายคลึงกับรายงานของคีรีราช และประเทศจีน คือพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง แตกต่างกับรายงานจากยุโรป ซึ่งพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายเล็กน้อย

จากการศึกษานี้พบว่าอายุที่พบบ่อยและอายุและเพศของผู้ป่วย PNH สอดคล้องกับอายุ และเพศของผู้ป่วย aplastic anemia ซึ่งพบบ่อยในช่วงอายุ 15-24 ปี และพบในเพศชาย : หญิง ประมาณ 2:1¹³

อาการ และอาการแสดงของผู้ป่วยภาคเหนือ (ตารางที่ 2) แตกต่างจากรายงานจากคีรีราช คือพบ hemolytic anemia (anemia with jaundice) มากกว่า อาจเป็นเพราะในผู้ป่วยภาคเหนือนี้จะทำการตรวจ Ham's test เฉพาะกรณีสงสัย PNH เท่านั้น ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าลักษณะเด่นอย่างหนึ่งของโรคนี้คือ chronic intravascular hemolysis เราจึงมักสงสัยเมื่อมีลักษณะของ hemolysis เกิดขึ้น แตกต่างจากรายงานจากคีรีราช ซึ่งมีการตรวจ Ham's test ในผู้ป่วย aplastic

anemia เป็นระยะๆ จึงอาจวินิจฉัยผู้ป่วย PNH ได้ค่อนข้างเร็วก่อนมีอาการ hemolytic anemia เด่นชัด ความแตกต่างอื่นคือ พบอาการเลือดออกน้อยกว่า รายงานของคีรีราช จีน และอังกฤษ ซึ่งอาจอธิบายได้จากการตรวจพบ severe thrombocytopenia ในเชียงใหม่ น้อยกว่ารายงานอื่นๆ (ตารางที่ 4) เป็นที่สังเกตว่าจะพบจำนวนผู้ป่วย PNH ที่เป็นโรค aplastic anemia หรือ dyshemopoiesis นำมาก่อน ในรายงานจากไทย จีน และฝรั่งเศส⁴ มากกว่ารายงานจากสหรัฐอเมริกา และอังกฤษ (ตารางที่ 2)

ไม่มีรายงานของ venous thrombosis เลยในการศึกษานี้ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของคีรีราช และประเทศจีน³ แตกต่างกับรายงานของยุโรป^{4,5} และอเมริกา⁶ ซึ่งพบได้ค่อนข้างบ่อย จากการการศึกษาที่ผ่านมาเชื่อว่าการเกิด venous thrombosis ในผู้ป่วย PNH อาจเกี่ยวข้องกับการขาดหายไปของ CD59 บนเกร็ดเลือด² การกระตุ้นเกร็ดเลือด¹⁴ และการหายไปของ urokinase (plasminogen activator) receptor (UPAR) บนเม็ดเลือดขาว^{2,15} แต่ยังไม่มีการศึกษา CD59 บนเกร็ดเลือด หรือ UPAR บนเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยชาวไทย และจีนว่ามีการขาดหายไปเหมือนการศึกษาของชาวตะวันตกหรือไม่ การที่พบ thrombosis ในไทยและจีนน้อยอาจเกี่ยวกับลักษณะอาหาร¹⁶ ยาสมุนไพรที่อาจมีฤทธิ์ antiplatelet ปะปนอยู่ ซึ่งต้องศึกษาค้นคว้าต่อไป

ความสัมพันธ์ระหว่าง PNH กับ aplastic anemia มีรายงานไว้ชัดเจน^{17,18} ซึ่งมักเป็นโรค aplastic anemia นำมาก่อนตรวจพบ PNH^{7,12} บางรายเป็นโรค PNH ก่อน aplastic anemia¹⁹ หรือเป็น PNH เพียงชั่วคราวภายหลังเป็นโรค aplastic anemia²⁰ ในผู้ป่วย PNH ของเชียงใหม่ พบเฉพาะ PNH ที่เกิดหลัง aplastic anemia คล้ายกับรายงานของคีรีราช

การตรวจพบม้ามโตในผู้ป่วย PNH นั้นมักจะเกิดจากสาเหตุอื่นเช่น myeloproliferative syndrome³³, sarcoidosis³⁴, portal vein thrombosis³⁵, myelofibrosis³⁶, autoimmune hemolytic anemia⁹

เป็นต้น จากการศึกษาผู้ป่วย 4 รายที่ตรวจพบ
ม้ามโต โดยสาเหตุน่าจะเป็นจาก ตับแข็ง 1 ราย แต่อีก
3 รายมิได้ทำการสืบค้นหาสาเหตุที่แท้จริง

ผลการตรวจเลือดพบว่ามี neutropenia 39%
ของผู้ป่วย (ตารางที่ 4) แต่ไม่ค่อยเกิดการติดเชื้อใน
ระยะที่ผู้ป่วยมารับการรักษามากนัก คล้ายคลึงกับ
รายงานของศิริราช ซึ่งสาเหตุของ neutropenia เชื่อ
ว่าเป็นจากการสร้างน้อย^{21,22} สำหรับ lymphocyte แม้
จะพบว่าขาด GPI แต่ก็มี การตอบสนองต่อการกระตุ้น
ในหลอดทดลองปกติ²³ และพบ severe thrombocy-
topenia (platelet count < 50,000/mm³) น้อยกว่า
รายงานของศิริราช และอังกฤษ (ตารางที่ 4) ซึ่ง
สาเหตุของ thrombocytopenia เชื่อว่าเกิดจากการ
สร้างน้อย เพราะ survival ของเกร็ดเลือดนั้นปกติ²⁴
และตรวจพบ progenitor ลดลง²⁵

การรักษาผู้ป่วย PNH นั้นที่พบว่าสามารถ
ทำให้หายขาดได้ในปัจจุบันมีเพียงการปลูกถ่าย
ไขกระดูก^{26,27} แต่เสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เป็น
ที่ทราบกันดีว่าโรคนี้อาจหายได้เองจากการรักษา
ประคับประคอง¹² จึงต้องคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม
และเปรียบเทียบผลดีผลเสียที่อาจเกิดขึ้น การใช้ยา
corticosteroids ก็พบว่าได้ผลค่อนข้างดีประมาณ 50-
60%^{21,28} ซึ่งจากการศึกษาของผู้รายงานพบว่าผลใกล้
เคียงกัน รายงานเป็นการศึกษาย้อนหลัง ในการ
ติดตามผลการรักษาระยะยาวนั้น มีผู้ป่วยไม่มาตาม
นัดเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ และพบว่า ผู้ป่วยบางราย ที่ตอบ
สนองต่อการรักษาด้วยยา corticosteroids ในระยะแรก
ต่อมากลับซิดลงมาก โดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น (เช่นการ
ติดเชื้อ การผ่าตัด การลดยาเร็ว) จึงทำให้สรุปถึง
ประสิทธิภาพของยา corticosteroids ได้ไม่ชัดเจนสำหรับ
anabolic hormone พบว่า ได้ผลดีในบางรายงาน²⁹
แต่มีผลข้างเคียงไม่น้อยจนอาจทำให้ต้องหยุดยาเช่นพบ
cholestatic jaundice 4 ราย เนื่องจากมีรายงานถึง
ประโยชน์ของ danazol ในการรักษาผู้ป่วย PNH ที่ไม่
ตอบสนองต่อ corticosteroids³⁰ ในกลุ่มที่ศึกษานี้ได้
ใช้ผู้ป่วย 2 รายที่ไม่ตอบสนองต่อ corticosteroids

และ anabolic hormone พบว่าเสียชีวิต 1 รายจาก
การติดเชื้อแทรกซ้อน อีก 1 รายได้รับยานาน 4
เดือนยังไม่ได้ผลจึงหยุดยาแล้วให้ prednisolone อีก
ครั้งขนาด 50 มก.ต่อวัน ซึ่งกลับได้ผลตอบสนองดีใน
2 เดือนต่อมา

สาเหตุการตายส่วนใหญ่เป็นจากการติดเชื้อ
(ตารางที่ 7) ต่างกับรายงานจากยุโรป และอเมริกา
ซึ่งเกิดจาก thrombosis เป็นส่วนใหญ่ การติดเชื้อนั้น
อาจจะเกี่ยวข้องกับการใช้ corticosteroids (5/7 ราย)
มากกว่าภาวะ neutropenia (2/7 ราย) หรือ steroid-
induced diabetes (2/7 ราย) ไม่พบผู้ป่วยรายใดเป็น
acute leukemia ดังรายงานอื่นๆ^{31,32}

สรุปจากการศึกษานี้เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วย
PNH ของเชียงใหม่มีลักษณะต่างๆ คล้ายคลึงกับของ
ศิริราช และของประเทศจีน ซึ่งแตกต่างกับรายงาน
ของประเทศแถบยุโรป และอเมริกา จึงน่าจะได้มีการ
ศึกษาต่อไปในเรื่องเชื้อชาติเพราะในประเทศไทยมีคน
ไทยเชื้อสายจีนเป็นจำนวนมาก

เอกสารอ้างอิง

1. Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In : Stossel TP, Lux SE, eds. Principles and Practice of Hematology. Philadelphia : Lippincott, 1995:367-76.
2. Rosse WF, Ware RE. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1995;86:3277-86.
3. Xiao-feng L, Tian-ying Y, Xue-yong Y. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in China: Clinical analysis of 476 cases. Chin Med J 1990;103:885-9.
4. Socie G, Mary JY, Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. Lancet 1996;348:573-7.
5. Dacie JV, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : clinical manifestations, haematol-

- ogy, and nature of the disease. *Semin Haematol* 1972;5:3-23.
6. Rosse WF. Variations in the red cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1973;24:327-42.
7. Kruatrachue M, Wasi P, Na-Nakorn S. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Thailand with special reference to an association with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1978;39:267-76.
8. Miale JB. *Laboratory Medicine Hematology*, 3rd ed. Saint Louis : Mosby 1967:1170.
9. Forman K, Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria : A clinico-pathological study of 26 sases. *Acta Haematol* 1984;71: 217-26.
10. Crosby WH. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanisms. *Blood* 1953;8:769-812.
11. Sirchia G, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Hematol* 1975;4:199-299.
12. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253-8.
13. Chaimongkol B, Nanthachit N, Thongprasert S, Navarawong V. Adult aplastic anemia in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *Intern Med* 1986;2:222-5.
14. Gralnick HR, Vail M, McKeown LP, et al. Activated platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol* 1995;91:697-702.
15. Ninomiya H, Hasegawa Y, Nagasawa T, Abe T. Excess soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in the plasma of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria inhibits cell-associated fibrinolytic activity. *Int J Hematol* 1997;65:285-91.
16. Wasantapruek S, Poolsuppasit S, Pibolnukarin O. Enhanced fibrinolytic activity after capsicum ingestion. *N Engl J Med* 1974;290:1259-60. (letter)
17. Lewis SM, Dacie JV. The aplastic - paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome. *Am J Hematol* 1967;7:61-7.
18. Conrad ME, Barton JC. The aplastic - paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome. *Am J Hematol* 1979;7:61-7.
19. Zheng P, Liu EK, Chang CN. Clinical analysis of 169 cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 1987;70:117a.(suppl 1,abstr)
20. Kruatrachue M, Na-Nakorn S. Transient PNH during the course of aplastic anemia. *J Med Ass Thailand* 1974;57:427-32.
21. Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Rosse WF, ed. *Clinical Immunohematology : Basic Concepts and Clinical Applications*. Boston, MA: Blackwell Scientific, 1990:593-640.
22. Issaragrisil S, Pankijagum A, Chinprasertsuk S, Kruatrachue M. Growth of mixed erythroid-granulocytic colonies in culture derived from bone marrow of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria without addition of exogenous stimulator. *Exp Hematol* 1986;14:861-6.
23. Tseng JE, Hall SE, Howard TA, Ware RE. Phenotypic and functional analysis of lymphocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1995;50:244-53.
24. Devine DV, Siegel RS, Rosse WF. Interactions of the platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with complement. *J Clin Invest* 1987;79:131-7.
25. Dessypris EN, Gleaton JH, Clark DA. Increased sensitivity to complement of megakaryocyte progenitors in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol* 1988;69:305-9.
26. Kawahara K, Witherspoon RP, Storb R. Marrow

- transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1992;39:283-8.
27. Hershko C, Gale RP, How G, Cline MJ. Cure of aplastic anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria by marrow transfusion from identical twin : Failure of peripheral - leucocyte transfusion to correct marrow aplasia. *Lancet* 1979;1:945-7.
28. Issaragrisil S, Pankijagum A, Tang-naitrisorana Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1987;25:77-83.
29. Hartmann RC, Jenkins DE Jr, McKee LC, Heyssel RM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : Clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron. *Medicine* 1966;45:331-63.
30. Harrington WJ Sr, Kolodny L, Horstman LL, Jy W, Ahn YS. Danazol for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1997;54:149-54.
31. Cornelis F, Montfort L, Osselaer JC, et al. Acute leukemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Case report and review of the literature. *Hematol Cell Ther* 1996;38:285-8.
32. Wasi P, Kruatrachue M, Na-Nakorn S. Aplastic anemia - paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome - acute leukemia in the same patient. The first record of such occurrence. *J Med Ass Thailand* 1970;53:656-63.
33. Boyd AW, Parkin JD, Castaldi PA. A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminating in a myeloproliferative syndrome. *Aust N Z J Med* 1979;9:181-3.
34. Hernandez P, Dorticos E, Ustariz C, Garcia M, Ballester JM. Sarcoidosis associated with autoimmune haemolytic anaemia and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria red cell abnormality. *Haematologia (Budap)* 1981;14:39-48.
35. Nicolas JM, Cervantes F, Lopez GA, Quinteros L, Rozman C. Thrombosis of the portal vein as a complication of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Rev Clin Esp* 1990;187:287-9.
36. Nakahata J, Takahashi M, Fuse I, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with myelofibrosis : progression to acute myeloblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1993;12:137-42.