

บทบรรณาธิการ

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria : จากลักษณะทางคลินิก สู่ความรู้พื้นฐาน

วันชัย วนะชีวนาวิน

สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

เมื่อมีการรายงานผู้ป่วย paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) เป็นครั้งแรกเมื่อกว่า 130 ปีก่อนนั้น ผู้รายงานเข้าใจผิดว่าสปีตสวาระดำนั้นเกิดจากสารฮีมาติน (hematin)¹ จนกระทั่ง 20 ปีต่อมา Strubing เป็นคนแรกที่พิสูจน์ว่าฮีโมโกลบินในปัสสาวะ (hemoglobinuria) เป็นสาเหตุของสปีตสวาระดังกล่าว² ต่อมารายงานในเชิงพรรณนาของกลุ่มผู้ป่วยจากแหล่งต่างๆ ทำให้ PNH เป็นโรคทางโลหิตวิทยาโรคหนึ่งที่มีการบันทึกลักษณะทางคลินิกไว้อย่างละเอียดและค่อนข้างสมบูรณ์ พร้อมๆ กับที่มีการบันทึกลักษณะทางคลินิกของ PNH ได้มีการศึกษาวิจัยให้ทราบถึงกลไกการเกิดลักษณะทางคลินิกเหล่านั้นเป็นลำดับ จนในปัจจุบันสามารถแยก (clone) ยีน (gene) ที่เกี่ยวข้องกับการเกิด PNH คือ PIG-A gene

ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของ PNH ได้แก่ hemolytic anemia, deficient hematopoiesis และภาวะธროมโบสิส (thrombosis)³ ภาวะ intravascular hemolytic anemia เป็นลักษณะทางคลินิกที่พบได้บ่อยที่สุด เกิดจากเม็ดเลือดแดงมีความไวต่อคอมพลีเมนต์ (complements) ในขณะที่ภาวะ deficient hematopoiesis แสดงโดยการที่พบเม็ดเลือดขาวต่ำและเกร็ดเลือดต่ำ สำหรับภาวะธโรมโบสิสมักเกิดที่หลอดเลือดดำ เช่น hepatic vein (เกิดกลุ่มอาการ Budd–Chiari) และหลอดเลือดดำอื่นในช่องท้องในสมอง และแขนขา เป็นต้น รายงานผู้ป่วย PNH จากแหล่งต่างๆ แสดงให้เห็นความแตกต่างใน

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยต่างเชื้อชาติโดยเฉพาะแถบตะวันตกและตะวันออก นพ.ยีนยง ชินธรรมมิตร และคณะ ได้รายงานผู้ป่วย PNH จากเชียงใหม่ในวารสารสมาคมโลหิตฯ ฉบับนี้⁴ รายงานนี้เช่นเดียวกับรายงานผู้ป่วยคนไทยโดย นพ.มงคล เครือตราฐ⁵ พบว่าผู้ป่วย PNH ในคนไทยมีอายุน้อยกว่าผู้ป่วยในทางแถบตะวันตก กล่าวคือช่วงอายุที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่เป็นคนไทยและชาวเอเชียอื่นคือ 10–40 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยจากสหรัฐอเมริกาพบบ่อยในช่วงอายุ 40–60 ปี นอกจากนี้ผู้ป่วย PNH ที่เป็นคนไทยและชาวเอเชียอื่นจะเป็นชายมากกว่าหญิง (2–3:1) ในขณะที่ชาติตะวันตกพบ PNH ในชายใกล้เคียงกับหญิง^{7,8} ความแตกต่างของอายุและเพศในผู้ป่วย PNH ต่างเชื้อชาติดังกล่าวน่าจะเป็นผลมาจากความสัมพันธ์ระหว่าง PNH กับ aplastic anemia โดยพบว่าหนึ่งในสามของผู้ป่วย PNH ในประเทศไทยและประเทศจีน⁹ เกิดร่วมหรือมี aplastic anemia นำมาก่อน ในขณะที่ผู้ป่วย PNH ในยุโรปและอเมริกามีการเกิด aplastic anemia ร่วมด้วย 12–15% และเป็นที่ทราบกันว่าพบ aplastic anemia ในประเทศไทยมากกว่าในประเทศแถบตะวันตก และมักจะพบ aplastic anemia ในวัยหนุ่มสาว โดยพบในชายมากกว่าหญิง

ลักษณะทางคลินิกอื่นที่มีความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างกลุ่มผู้ป่วย PNH ในประเทศไทยและแถบเอเชียกับกลุ่มผู้ป่วยของประเทศทางตะวันตก คืออุบัติการณ์ของการเกิดภาวะธโรมโบสิส ในขณะที่

ภาวะดังกล่าวพบได้บ่อยและเป็นสาเหตุตายที่สำคัญของผู้ป่วย PNH จากยุโรปและอเมริกา ในประเทศไทยและแถบเอเชียกลับพบลักษณะทางคลินิกดังกล่าวได้น้อยมาก ขณะนี้ยังไม่มีคำอธิบายที่ดีพอสำหรับปรากฏการณ์ของความขัดแย้งดังกล่าวอย่างชัดเจน และคงไม่ใช่เป็นแต่เพียงผลจากความแตกต่างในแนวโน้มของการเกิดภาวะธรีมโบลิซิสในระหว่างประชากรทั้งสองกลุ่มโดยทั่วไป การศึกษาเพื่อให้ทราบถึงคำอธิบายดังกล่าวอาจจะทำให้ทราบถึงกลไกพื้นฐานของการเกิดธรีมโบลิซิสใน PNH ภาวะธรีมโบลิซิสที่หลอดเลือดใหญ่บางตำแหน่งเป็นข้อบ่งชี้ของการรักษาเพื่อให้หายขาด ได้แก่ hemopoietic stem cell (HSC) transplantation ของผู้ป่วย PNH ในยุโรปและอเมริกา ในขณะที่การรักษาดังกล่าวอาจไม่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยไทยที่มีปัญหาเพียงโลหิตจางและกว่า 50% ตอบสนองต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์

ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันว่า ความผิดปกติของขั้นตอนแรกการสังเคราะห์ glycosyl phosphatidyl-inositol (GPI) core ซึ่งทำให้โปรตีนบางตัวไม่สามารถมาเกาะติดกับผนังเซลล์โดยแขนดังกล่าว การขาด complement regulatory proteins ได้แก่ decay-accelerating factor (DAF or CD 55), membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL, CD 59) เป็นสาเหตุของการที่เม็ดเลือดแดงมีความไวต่อ lytic action ของคอมพลีเมนต์ (complements) เชื่อว่าการขาดโปรตีนอื่นน่าจะเกี่ยวข้องกับการเกิดลักษณะทางคลินิกอื่นร่วมทั้งภาวะธรีมโบลิซิสเช่นกัน การขาดโปรตีนเหล่านี้ซึ่งแสดงโดย monoclonal antibodies ที่จำเพาะและ flow cytometry ทำให้สามารถแบ่งชนิดของเซลล์เม็ดเลือดของผู้ป่วย PNH ได้เป็น 3 ชนิด คือ PNH I, PNH II, PNH III, ตามปริมาณโปรตีนบนผิวเซลล์ว่าปกติ ลดลงปานกลางและลดลงมากตามลำดับ ซึ่งถ้าเป็นเม็ดเลือดแดง กลุ่มเซลล์เหล่านี้จะสอดคล้องกับการแบ่งชนิดของเซลล์ตามความไวต่อ lytic action ของคอมพลีเมนต์

เมื่อสามารถแยก (clone) ยีนที่เกี่ยวข้องกับ

การสังเคราะห์ GPI ในขั้นตอนแรกและมีความผิดปกติใน PNH คือยีน PIG-A (phosphatidyl inositol-glycan class A)¹² การวิเคราะห์ยีนนี้พบว่ามีการ mutation ในผู้ป่วย PNH ทุกรายโดยไม่พบแบบแผนของความผิดปกติระหว่างผู้ป่วย PNH ที่เป็นคนไทย กับกลุ่มอื่น รวมทั้งจากชาติตะวันตก¹³⁻¹⁵ การเกิดมิวเตชันของยีน PIG-A เป็นกลไกพื้นฐานแต่คงจะไม่ใช้กลไกเดียวของการเกิด PNH¹⁶ โดยที่ PNH เป็น clonal disease ซึ่งไม่ใช่โรคมะเร็ง แต่การเกิด PNH แสดงว่าจะต้องมีการขยายตัวของ PNH clone มากพอจนแสดงลักษณะทางคลินิกให้เห็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้มีการขยายตัวของ PNH clone คือกลไกสำคัญประการที่สองในการเกิดโรค PNH มีการตั้งสมมุติฐานเพื่อที่จะอธิบายปัจจัยดังกล่าว เช่น ความทนทานของ PNH clone ต่อ immune attack และ apoptosis เป็นต้น ซึ่งสมมุติฐานดังกล่าวยังขาดการพิสูจน์ที่ดีพอ การศึกษาโรค PNH ปัจจุบันมุ่งไปที่ประเด็นดังกล่าว ถ้าประสบผลสำเร็จจะทำให้เข้าใจธรรมชาติของ non-malignant clonal disease และจะทำให้ความเข้าใจโรค PNH จากลักษณะคลินิกถึงความรู้พื้นฐานมีความสมบูรณ์

เอกสารอ้างอิง

1. Gull WW. A case of intermittent haematuria, with remarks. *Guys Hosp Rep* 1866;12:381-92.
2. Strubing P. Paroxysmale Hamoglobinurie. *Dtsch Med Wochenschr* 1882;8:1-8.
3. Rotoli B, Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Bailliere's Clin Haematol* 1989;2:113-38.
4. ยืนยง ชินธรรมมิตร, บุญสม ชัยมงคล, นิเวศน์ นันทจิต, วีระศักดิ์ นาวารวงศ์. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Chiangmai. *วารสารสมาคมโลหิตวิทยา*;2540;7:253-64.
5. Kruatrachue M, Wasi P, Na-Nakorn S. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Thailand with special

- reference to an association with aplastic anemia. *Br J Haematol* 1978;39:267-76.
6. Rosse WF. Variations in the red cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1973;24:327-42.
7. Dacie JV, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical manifestations, haematology, and nature of the disease. *Ser Haematol* 1972;5:3-23.
8. Socie G, Mary JY, Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow up and prognostic factors. *Lancet*. 1996;348:573-7.
9. 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.
10. Hillmer P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253-8.
11. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 1993;73:703-11.
12. Pramoonjago P, Wanachiwanawin W, Chinprasertsak S, Pattanapanyasak K, et al. Somatic mutations of PIG-A in Thai patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995;86:1736-9.
13. Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. *Medicine* 1997;76:63-93.
14. Pakdeesuwan K, Siripanyaphinyo U, Pramoonjago P, Pattanapanyasat K, Wilairat P, Kinoshita T, Wanachiwanawin W. Genotypic and phenotypic implications in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Southeast Asian J Trop Med & Pub Health* 1997;28(S3):56-63.
15. วันชัย วนะชีวานาวิน. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria ใน : ธาณินทร์ อินทรกำธรชัย (บรรณาธิการ). *โลหิตวิทยาก้าวหน้า* 1998. กรุงเทพฯ : ปียอนด์ เอ็นเตอร์ไพรซ์. 2541:145-60.