

บทวิจารณ์ผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายโรค อายุ 22 ปี มีไข้อ่อนเพลีย 2 สัปดาห์

ต้นชัย นำบุญพล, สงคราม โชคชัย, นกรินทร์ ศันสนยุทธ, กรรจิต ปิยะเวทวิรัตน์, อภิรัช ลิละศิริ

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผู้ป่วยชายโรค อายุ 22 ปี อาชีพเจ้าหน้าที่ธุรการโรงพยาบาล ภูมิลำเนาจังหวัดอุทัยธานี รับย้ายจากโรงพยาบาลทับทัน จังหวัดอุทัยธานี (มาที่ รพ.ร.ร.6 เมื่อ 30 มีนาคม 2540)

อาการสำคัญ : ไข้ อ่อนเพลีย 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน : 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเริ่มมีไข้หนาวสั่นเป็นบางเวลาไม่ได้รับประทานยาใดๆ

4 วันก่อนมาโรงพยาบาล ยังมีอาการไข้หนาวสั่น อ่อนเพลียมาก ไม่มีไอ หรือหอบเหนื่อยไม่ปวดท้อง ปัสสาวะสีชา ไม่มีท้องเสีย หรือถ่ายดำ ไม่ปวดศีรษะหรือตามัว ไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลทับทัน ตรวจร่างกายพบว่าซีดมาก เหลืองเล็กน้อย ตัวและม้ามไม่โต ไม่มีประวัติเข้าป่า หรือได้รับเลือดมาก่อน

ประวัติอดีต : แข็งแรงดีมาตลอด ปฏิเสธโรคประจำตัว เคยเป็นโรคเริ่มที่มุมปาก 2-3 ครั้ง

ประวัติครอบครัว : ไม่มีญาติพี่น้องเป็นโรคเลือด หรือมีอาการแบบผู้ป่วยมาก่อน

ประวัติส่วนตัว : ไม่สูบบุหรี่ ดื่มเหล้าเล็กน้อย นานๆ ครั้ง เวลาทำงานสังสรรค์

ตรวจร่างกายแรกพบ

T 38°C, PR 108/min, RR 20/min, BP 140/80 mmHg

General appearance : Thai man, good consciousness, markedly pale, mild jaundice

HEENT : mild icteric sclerae, no oral thrush, no oral lesion

Lymph node : not palpable

Lungs : clear, no adventitious sound

Heart : normal S₁, S₂, no murmur, PMI at 5th ICS at MCL

Abdomen : soft, not tender, liver and spleen can't be palpable

Extremities : no any lesions, no pitting edema

Nervous system : no stiff neck

อ. ต้นชัย จากประวัติและการตรวจร่างกาย ผู้ป่วยมีปัญหาดังนี้

1. Acute febrile illness
2. Acute anemia with jaundice

พ. สงคราม สรุป ผู้ป่วยชายไทย โรค มาด้วยมีไข้ เจ็บปื้น ซีดและเหลือง จึงคิดถึงมาลาเรียมากที่สุด แต่ไม่มีประวัติเข้าไปในแหล่งระบาดของโรคมาลาเรีย

พ. กรรจิต การวินิจฉัยแยกโรคดังนี้

1. มาลาเรีย
2. G-6-PD deficiency แล้วมีภาวะติด

เชื้อเป็นไปได้อีกทั้งเชื้อแบคทีเรียหรือ ไวรัส

3. Hb H disease ที่มี hemolytic crisis
ซึ่งเกิดจากภาวะติดเชื้

4. So-called malignant histiocytosis (MH)
ซึ่งอาจเป็นได้

อ.ต้นตอ รายนี้ไม่มีประวัติได้รับยาชัดเจนที่จะเป็น
ตัวกระตุ้นให้เกิด acute hemolysis ในผู้ป่วยที่เป็น G-
6-PD deficiency

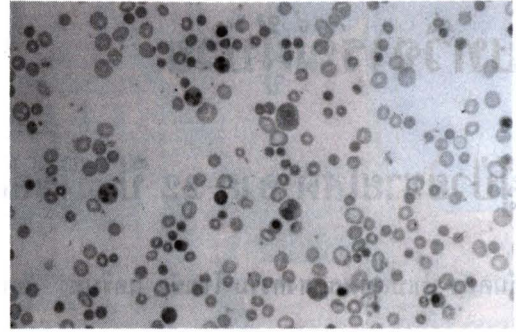
พ.นกรินทร์ การวินิจฉัยแยกโรคเพิ่มเติมเป็น autoim-
mune hemolytic anemia (AIHA) ที่มีภาวะติดเชื้
อีกโรคหนึ่ง และขอผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
เพิ่มเติมครับ

อ.ต้นตอ CBC : Hct 19%, WBC 16,000/
mm³, PMN predominate มี myelocyte
และ NRC 3/100 WBC สำหรับ RBC พบ spherocyte
และ polychromasia ดังรูปที่ 1 และ 2

พ.นกรินทร์ อาจจะเป็น hematologic malignancy
ที่เข้าไขกระดูกแล้วมี myelophthisis blood picture
แบบนี้ก็ได้ครับ ผมขอผลการตรวจไขกระดูกเพิ่มเติม
ครับ

พ.พัฒนพงศ์ ผู้ป่วยรายนี้จากประวัติการตรวจร่างกาย
และ CBC น่าจะคิดถึง AIHA ที่มีภาวะติดเชื้มากที่สุด
ขอผลการตรวจ Coombs' test ครับ

อ.ต้นตอ คิดถึงภาวะเม็ดเลือดแดงแตกชนิดเฉียบ
พลันเช่น AIHA มากที่สุด เนื่องจากในผู้ป่วยที่มี acute
hemolysis อาจจะมีไข้ต่ำๆ ประมาณ 38 °C ได้
สำหรับโรคอื่นๆ ที่อาจเป็นไปได้ในผู้ป่วย รายนี้
นอกจากที่คุ้นหออกรรชิต ได้ให้การวินิจฉัยแยกโรค
ไว้แล้ว คือ erythroleukemia (M₆) ซึ่งผู้ป่วยจะมีไข้ ซีด
และตาเหลือง ได้จากภาวะ ineffective erythropoiesis
ร่วมกับสเมียร์เลือดคล้ายๆ กับ ของผู้ป่วยรายนี้แต่
อาจแยกจากกันได้โดยดูลักษณะของ NRC ซึ่งใน
M₆ จะดู malignant มากกว่านี้ และควรพบ
myeloblast ด้วย นอกจากนั้นใน M₆ ไม่น่ามี spherocyte



รูปที่ 1 สเมียร์เลือดของผู้ป่วยขนาดกำลังขยาย x 400

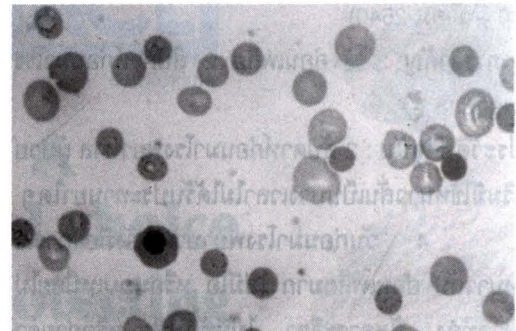
LFT : Total protein 65 g/L (60-85)

Albumin 40 g/L (26-52)

TB 37 μmol/L (8-21)

DP 13 μmol/L (0-7)

AP 102 U/L (30-115)



รูปที่ 2 สเมียร์เลือดของผู้ป่วยขนาดขยาย x 1000

SGOT 180 U/L (7-40)

SGPT 135 U/L (7-40)

เพิ่มขึ้นอย่างในผู้ป่วยรายนี้ สำหรับผลการตรวจ
Coombs' test มีดังนี้

IgG	positive 3 ⁺
IgA	negative
C ₃	negative
C ₃ d	negative
Polyvalent	positive 3 ⁺
Direct Coombs' test	ที่ 4 °C positive
	ที่ 22 °C positive
	ที่ 37 °C positive

Indirect Coombs' test ที่ 4°C negative
ที่ 22°C negative
ที่ 37°C negative

เนื่องจากผู้ป่วยมีไข้ร่วมกับมีหนาวสั่น ทำให้
คิดว่าอาจมีการติดเชื้อร่วมด้วยจึงได้ทำ septic work
up ดังนี้

Anti HIV, hemoculture, urine culture,
widal test, melioid titer, thick film และ thin film for
malaria ผลปกติหมด และ ANA ก็ได้ผลลบ

สรุปว่า ผู้ป่วยรายนี้ เป็น autoimmune
hemolytic anemia ซึ่งอาจมีภาวะติดเชื้อร่วมด้วย
สำหรับเรื่องการดูแลและรักษาในขณะที่ผู้ป่วยอยู่ใน
โรงพยาบาลนั้น ขอเชิญอาจารย์อภิชัย ช่วยอภิปราย
เพิ่มเติมด้วยครับ

อ.อภิชัย หลังจากได้วินิจฉัยว่าเป็น AIHA (autoimmune
hemolytic anemia) แล้ว ได้เริ่มการรักษาด้วย
prednisolone 60 mg/day รับประทาน พบว่า

วันที่ 3 ค่า Hct ลดลงจาก 12 % เหลือ 5%
ผู้ป่วยซึมลง มี BUN เพิ่มขึ้นเป็น 10.1 mmol/L (3.6-
9.2) และ Cr เพิ่มขึ้นเป็น 260 μ mol/L (62-124) จึงได้
เปลี่ยนจาก prednisolone เป็น dexamethasone 4 mg
เข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง และให้ PRC 4
units

วันที่ 4 Hct เพิ่มขึ้นเป็น 19.2% BUN และ
Cr เพิ่มขึ้นเป็น 14.6 mmol/L และ 337 μ mol/L ตามลำดับ
ผู้ป่วยไม่รู้สึกตัวได้ใส่ endotracheal tube และเครื่อง
ช่วยหายใจ ได้ให้ PRC อีก 4 units

วันที่ 5 ผู้ป่วยไข้ขึ้น BUN และ Cr เพิ่ม
ขึ้นเป็น 32 mmol/L และ 530 μ mol/L ตามลำดับ ได้ให้
intravenous immunoglobulin 24 กรัม/วัน เป็นเวลา 5
วัน ให้ cefotaxime 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6
ชั่วโมง และทำ peritoneal dialysis

วันที่ 7 พบว่า Hct 16.8%, platelet 53,000/
mm³, fibrinogen 280 mg/dL (200-400), D-dimer
10 μ g/mL (<0.5), euglobulin clot lysis time not lyse

ที่ 3 ชั่วโมง ได้เพิ่มการรักษาด้วย methylprednisolone
1 กรัม ทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง เป็นเวลา 5 วัน

วันที่ 9 Hct 18%, platelet 78,000/mm³,
repeat direct Coombs' test +ve, IgG 3+ ที่ 4°C, 22
°C และ 37°C

วันที่ 11 ผู้ป่วยรู้ตัวมากขึ้นจึงได้ off
endotracheal tube ออกและหลังจากนั้นได้ให้
dexamethasone 4 mg ทางหลอดเลือดดำทุก 6
ชั่วโมง เนื่องจากผู้ป่วยมีปัญหาทางไต จึงไม่สามารถให้
immunosuppressive drugs ชนิดอื่นได้

วันที่ 15 จึงได้เริ่ม interferon alpha 3
ล้านยูนิต ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุกวันจันทร์ พุธ ศุกร์
ได้ติดตาม Hct มาตลอดยังอยู่ในช่วง 13-20%
นอกจากนั้นยังได้ให้ erythropoietin 4000 ยูนิต ฉีด
เข้าใต้ผิวหนัง ทุกวันจันทร์ พุธ ศุกร์ ร่วมไปด้วย

วันที่ 37 Hct 11.4%, BUN 31.4 mmol/L, Cr
161 μ mol/L ได้ให้ dexamethasone, erythropoietin
และ interferon alpha โดยเพิ่มขนาดเป็น 5 ล้านยูนิต
ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุกวันจันทร์ พุธ ศุกร์

วันที่ 49 ได้จำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านโดยได้ให้
vincristine 2 mg และ cyclophosphamide 200 mg
เข้าทางหลอดเลือดดำก่อนกลับบ้านได้ให้ prednisolone
รับประทาน 60 mg/d, interferon alpha และ
erythropoietin ขนาดเท่าเดิม ผู้ป่วยกลับมาตรวจ
อีกครั้งประมาณ 6 สัปดาห์ พบว่า Hct เพิ่มขึ้นเป็น
41% จึงได้หยุดยา erythropoietin แต่ให้ prednisolone
รับประทาน 45 mg/d และ interferon alpha ขนาดเดิม
(5 ล้านยูนิต) ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง จันทร์ พุธ ศุกร์

อีก 2 สัปดาห์ต่อมาผู้ป่วยมาโรงพยาบาล
อีกครั้งด้วยอาการเหนื่อย หอบ และได้การวินิจฉัย ว่า
เป็น pneumocystis carinii pneumonia ขณะนั้น Hct
43.9%, BUN 10.2 mmol/L, Cr 80 μ mol/L ผู้
ป่วยได้รับการรักษาด้วย Bactrim 3 vials เข้าทาง
หลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง จนอาการดีขึ้น และ
กลับบ้านได้ในที่สุด สำหรับ prednisolone นั้นได้
ค่อย ๆ ลดขนาดลง จนเหลือ 5 mg/d

อ. ต้นตอ จะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยรายนี้ เป็นตัวอย่างของ AIHA ที่พบไม่บ่อยในผู้ป่วยชาย ซึ่งมีการดำเนินของโรคที่รุนแรงมาก และมีการติดเชื้อฉวยโอกาสที่เป็นผลจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการได้รับ corticosteroids เป็นเวลานาน

สำหรับ AIHA นั้นเกิดเนื่องจากมี autoantibody และหรือ complement มาเกาะบนผิวเม็ดเลือดแดง ทำให้ผิวเม็ดเลือดแดงมีการเปลี่ยนแปลงไป และกระตุ้นให้ reticuloendothelial cell (RE cell) ซึ่งมี F_c receptor และหรือ complement receptor จับและทำลายเม็ดเลือดแดงเหล่านี้ทำให้เกิด extra-vascular hemolysis ขึ้น

ถ้าแบ่งตามโรคหรือภาวะที่เกิดร่วมด้วย จะแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ

1. Idiopathic พบประมาณ 40-50%¹

2. Secondary มักพบร่วมกับ collagen vascular disorders, lymphoproliferative disorders และ drug reactions เป็นต้น

ถ้าแบ่งตามอุณหภูมิที่เหมาะสมในการเกาะจับของ autoantibody บนผิวของเม็ดเลือดแดง จะแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ

1. Warm-antibody (พบมากที่สุดคนไทย)

2. Cold-antibody (พบน้อยคนไทย)

3. Mixed type (พบคนไทย ประมาณ 30%)

สำหรับพยาธิกำเนิดนั้นยังไม่ทราบแน่นอน แต่คิดว่าอาจเกิดจาก

1. Genetic factors

2. Abnormal T cell function

3. Immune deficiency syndrome

อาการและอาการแสดงที่สำคัญคือเป็น acute หรือ subacute hemolytic anemia และประมาณร้อยละ 50 จะพบว่าค่าได้ม้ามโตเล็กน้อย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญคือ

1. CBC และการดูสเมียร์เลือด จะพบว่ามี

spherocyte, polychromasia และ NRC อาจมีภาวะ leukocytosis ร่วมกับมีตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาว หรืออาจพบภาวะ thrombocytosis และเกร็ดเลือดตัวโต ไปได้

2. Reticulocyte count จะเพิ่มขึ้นเกือบทุกราย ยกเว้นในกรณีที่รุนแรงเนื่องจาก autoantibody อาจจะไปเกาะที่ reticulocyte และถูกทำลายไปเช่นเดียวกับเม็ดเลือดแดงตัวแก่ หรือมีการทำลายตั้งแต่ในไขกระดูก จนบางครั้งมีภาวะของ pure red cell aplasia ร่วมด้วย ทำให้การพยากรณ์โรคเลวมาก

3. Saline agglutination test เป็นการตรวจที่ทำได้ง่ายมาก โดยจะพบว่าให้ผลบวกใน cold type AIHA (IgM) หรือ mixed type AIHA

4. Direct Coombs' test จะให้ผลบวกเกือบทุกราย

การรักษา มีหลักการสำคัญ 2 อย่างคือ

1. ลดหรือหยุดการสร้าง autoantibody

- corticosteroids^{2,3}

- Immunosuppressive drugs^{1,4,5}

- Plasmapheresis^{6,7}

- Splenectomy หรือ splenic irradiation^{8,9}

2. ลดหรือกำจัดแหล่งทำลายเม็ดเลือดแดง

- Splenectomy หรือ splenic irradiation

- Corticosteroids⁴

- Intravenous immunoglobulin¹⁰⁻¹³

- Danazol¹⁴

เอกสารอ้างอิง

1. Rosse WF. Autoimmune hemolytic anemia. Hosp Prac 1985;20:105-9.

2. Butler WT. Corticosteroids and immunoglobulin synthesis *Transplant Proc* 1975;7:49.
3. Rosse WF. Quantitative immunology of immune hemolytic anemia : II the relationship of cell-bound antibody to hemolysis and the effect of treatment. *J Clin Invest* 1971;50:734-43.
4. Worledge SM, Brain MC, Cooper AC, et al. Immunosuppressive drugs in the treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Proc R Soc Med* 1968;61:1321-5.
5. Gibson J. Autoimmune hemolytic anemia : Current concepts. *Aust NZ J Med* 1988;18:625-37.
6. Garelli S, Mosconi L, Valbonesi M, et al. Plasma exchange for hemolytic crisis due to autoimmune hemolytic anemia of the IgG warm type. *Blut* 1980; 41:387.
7. Kutti J, Vadenvik H, Safai-kutti S, et al. Successful treatment of refractory autoimmune haemolytic anemia by plasmapheresis. *Scand J Haematol* 1984;32:149-52.
8. Bowdler A. The role of the spleen and splenectomy in AIHA. *Semin Hematol* 1976;13:335-48.
9. Coon W. Splenectomy in the treatment of hemolytic anemia. *Arch Surg* 1985;120:625-8.
10. MacIntyre EA, Linch DC, Macey MG, et al. Successful response to intravenous immunoglobulin in autoimmune hemolytic anemia. *Br J Haematol* 1985;60:387-8.
11. Flores G, Cunningham RC, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia : result in 73 patients. *Am J Hematol* 1993;44:237-42.
12. Nugent DJ. IVIG in the treatment of children with acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and the autoimmune cytopenias. *Clin Rev Allergy* 1992;10:59-71.
13. Wanachiwanawin W, Pootrakul P, Fucharoen S, Pankijagum A. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of immune hemolysis in patients with thalassemic disease. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1991;22:397-401.
14. Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, et al. Danazol therapy for autoimmune hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 1985;102:298-301.