

ปกิณกะ

วิจารณ์ผลเวชศาสตร์ชั้นสูง : กรณีศึกษา

Red Blood Cell Count ต่ำ และ MCHC สูงผิดปกติ Abnormal Low Red Blood Cell Count and High MCHC

ณัฐจิรา อินตะใส*

ประสิทธิ์ หนะรัตน์*

ผู้ป่วยชายติดเชื้อ HIV แต่ยังไม่มีอาการ อายุ 38 ปี CD_4 60% และ absolute CD_4 $0.279 \times 10^9/L$

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ :- ผลการตรวจด้วย Coulter STKS ได้ค่าดังนี้

	23°C	37°C
WBC ($\times 10^9/L$)	12.0	5.7
RBC ($\times 10^{12}/L$)	0.8	2.68
Hb (g/dL)	12.9	12.3
MCV (fL)	116.7	119.7
MCHC (g/dL)	>99.9	38.3
Plt ($\times 10^9/L$)	117	161
Code	*R,PC#	None
Leukocyte Diff.		
PMN	-	38%
L	-	40%
M	-	19%
E	-	0.9%
B	-	0.7%
Flags	-	Variant Lymphs ^{TT}

*R,PC# - possible erroneous results

Pc1 indicates partial clog 1.

^{TT} "Variant Lymphs" is suspected for abnormal leukocyte population

วิจารณ์

ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV แบบไม่มีอาการ เป็นระยะที่ผู้ป่วยยังไม่แสดงอาการเอดส์ แต่ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการเหล่านี้ได้ เช่น

- อาการทางผิวหนัง : Seborrheic dermatitis, Folliculitis, Impetigo, Herpes simplex, Herpes zoster, Papilloma virus, Molluscum contagiosum, Tinea หรือ Pityriasis versicolor

- อาการทางจิตประสาท

- อาการในช่องปาก เช่น Periodontitis, Gingivitis และ Aphthous ulcer

- ต่อม้ำเหลืองโต

เมื่อทำการตรวจ CD_4 count ในผู้ป่วยพบว่าปริมาณ CD_4 ต่ำกว่าปกติ ซึ่งการลดลงของ CD_4 ในผู้ติดเชื้อ HIV เกิดขึ้นได้ด้วยกลไกดังนี้

1. Direct cytopathic effect : CD_4^+ lymphocyte ที่ถูก Infect ด้วย HIV และที่ไม่ถูก Infect จะรวมเซลล์เข้าด้วยกัน เกิด Syncytium ขึ้นและเกิดเซลล์แตกในที่สุด

2. Cytokine mediated depletion : ผู้ที่ติดเชื้อ HIV จะสร้าง $TNF-\alpha$ และ $TNF-\beta$ เพิ่มขึ้น และพบว่า GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-4 และ IL-6

จะเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน ในขณะที่เดียวกันก็จะกระตุ้นให้ Infected cells เพิ่ม Viral replication gp120 จาก HIV จะรวมกับ CD₄

3. ทำลายโดย Autoimmune : ผู้ติดเชื้อ HIV จะสร้าง Specific cytotoxic lymphocyte (CTL) และแอนติบอดี และก่อให้เกิด Antibody dependent cytotoxic cell (ADCC) ซึ่งจะขจัดเซลล์ที่ติดเชื้อออกไป บางครั้ง CTL จะทำลาย Uninfected CD₄⁺ lymphocyte ที่ถูกเกาะจับด้วย Soluble gp120 โดยกระบวนการ Innocent bystander

4. Programmed cell death หรือ Apoptosis คือ กระบวนการที่ทำให้เซลล์ตายโดยมีการ Condensation ของ Nuclear chromatin และตามด้วย Endonuclease ทำให้ DNA แตกหักไปเป็น Oligonucleotide fragment และส่วนย่อยอื่นของเซลล์อีกด้วย เซลล์ของผู้ติดเชื้อ HIV จะถูกกระตุ้นด้วย Calcium ionophore, แอนติบอดีต่อ T cell receptor (TCR), Mitogen หรือ Superantigen และทำให้เซลล์ทั้ง CD₄⁺, CD₈⁺ และ B cell ตายโดยกระบวนการ Apoptosis แต่ CD₄⁺ จะตายไวที่สุด

5. Molecular mimicry : gp120 บน Envelope ของ HIV มีส่วนใกล้เคียงกับ HLA class II molecule ดังนั้นแอนติบอดีจะ Cross react กับ เซลล์ปกติ (HLA class II) และก่อให้เกิด Autoimmune ได้

6. Anti-lymphocyte antibody : สามารถตรวจพบ Anti-lymphocyte antibody ในผู้ติดเชื้อ HIV แอนติบอดีนี้ก่อให้เกิดการแตกของเซลล์ในภาวะที่มีคอมพลีเมนต์ และในบางรายงานพบว่ามี Anti-CD₄ lymphocyte ด้วย

7. CD₄ ไปเกาะติดอยู่ใน Lymph node

สำหรับผลการตรวจ CBC ที่อุณหภูมิ 23 °ซ และ 37 °ซ มีความแตกต่างกันนั้นอาจเนื่องมาจากการที่ผู้ป่วยมี Cold autoantibody ต่อเม็ดเลือด

แดงและเกร็ดเลือด ซึ่งทำให้เกิดการเกาะกลุ่มได้ที่ อุณหภูมิ 4-34 °ซ ดังนั้นที่ 23 °ซ เม็ดเลือดแดง และเกร็ดเลือดที่เกิดการเกาะกลุ่มจึงถูกเครื่องนับว่าเป็นเซลล์เดียว ทำให้ได้ค่าต่ำกว่าปกติในขณะที่ ฮีโมโกลบินอยู่ในระดับปกติ และเม็ดเลือดแดงที่เกิดการเกาะกลุ่มบางส่วนถูกนับเป็นเม็ดเลือดขาว จึงทำให้ค่าเม็ดเลือดขาวที่ 23 °ซ สูงกว่า 37 °ซ เมื่อนำตัวอย่างเลือดมาทำที่ 37 °ซ พบว่าปริมาณ เม็ดเลือดแดงและเกร็ดเลือดสูงขึ้น แสดงว่า Ag-Ab complex หลุดออกจากกัน แต่ยังหลุดออกจากกันไม่หมดโดยพบว่าปริมาณเม็ดเลือดแดงยังต่ำแต่ระดับฮีโมโกลบินปกติ และเมื่อพิจารณาจาก MCHC ที่สูงผิดปกติเกิดจากการที่เม็ดเลือดแดงต่ำผิดปกติ เพราะเกิดการเกาะกลุ่ม ดังนั้นจึงควรตรวจดูสเมียร์ เลือดประกอบด้วยว่ามีการเกาะกลุ่มของเม็ดเลือดแดงและเกร็ดเลือดหรือไม่ และควรอุ่นตัวอย่างที่ 37 °ซ นานขึ้นก่อนทำการตรวจเพื่อให้เม็ดเลือดแดง และเกร็ดเลือดที่เกิดการเกาะกลุ่มหลุดออกจากกัน หมดและได้ผลการตรวจที่ถูกต้อง

Cold autoantibody และการแตกของเม็ดเลือดแดง

Cold autoantibody เป็นแอนติบอดีชนิด IgM มีความจำเพาะกับหมู่เลือด I, i หรือ P ในบางราย โดยแอนติบอดีสามารถจับกับแอนติเจนได้ดีที่ อุณหภูมิต่ำๆ (0-5 °ซ) ผู้ป่วยบางรายมี Autoantibody ที่จับกับแอนติเจนได้ดีที่อุณหภูมิสูงขึ้น เช่น ใกล้เคียง 30 °ซ

Autoantibody ที่เป็น IgM เมื่อจับกับ แอนติบอดีบนผิวเซลล์ สามารถกระตุ้นระบบ คอมพลีเมนต์ทาง Classical pathway มีผลให้เกิด การสะสมของ C4b และ C3b บนผิวเซลล์ ที่ อุณหภูมิ 37 °ซ IgM จะหลุดออก แต่ชิ้นส่วนของ คอมพลีเมนต์ดังกล่าวยังอยู่บนผิวเม็ดเลือดแดง

และสามารถทำปฏิกิริยาและจับกับชิ้นส่วนของคอมพลีเมนต์ เกิดเป็น C4b, 2a, 3b ซึ่งมีฤทธิ์เป็น C5 convertase สามารถย่อย C5 เป็น C5a และ C5b ซึ่งเป็นจุดเริ่มของการเกิด C5b-9 complex และ C8,9 polymer ทำให้เกิดรูรั่วบนเม็ดเลือดแดง เกิดเม็ดเลือดแดงแตกภายในหลอดเลือดในที่สุด อย่างไรก็ตามพบว่าส่วนใหญ่ของ Cold agglutinin hemolytic anemia หรือ Cold autoimmune hemolytic anemia นั้นการกระตุ้นคอมพลีเมนต์มักจะหยุดที่การเกิด C3b และโดยที่เม็ดเลือดแดงมีโปรตีนบนผิวเซลล์ที่ป้องกันระบบการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ โอกาสเกิดเม็ดเลือดแดงแตกภายในหลอดเลือดใน Cold agglutinin hemolytic anemia หรือ Cold autoimmune hemolytic anemia

จึงมีน้อย เม็ดเลือดแดงจะถูกทำลายโดย Phagocyte ที่ตับซึ่งมี C3 receptor

Cold Autoimmune Hemolytic Anemia (cold AIHA)

Cold autoantibody พบได้ในซีรัมคนปกติที่มีสุขภาพพลานามัยดีในรูป Anti-I และ Anti-IH ในระดับที่ต่ำมากจนไม่สามารถตรวจได้ โดยวิธีทางน้ำเหลืองวิทยาที่ใช้ในงานประจำวัน และอุณหภูมิที่เหมาะสมที่จะเกิดปฏิกิริยากับ Antigen I และ H บนเม็ดเลือดแดงต้องต่ำกว่า อุณหภูมิของร่างกาย และ Autoagglutinin ชนิดนี้ต่างจาก Pathologic cold autoagglutinin ที่ทำให้เกิด Cold AIHA ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณลักษณะของ Cold autoantibody ในภาวะปกติและในภาวะที่เกิดพยาธิสภาพ

คุณลักษณะ	ปกติ	พยาธิสภาพ
อุณหภูมิ	<22 °ซ	กว้าง : ถึง 32 °ซ
การเกาะกลุ่มที่เกิดขึ้นเอง	ไม่มี	มี แต่เมื่ออุ่นที่ 37 °ซ จะหายไป
โคเดออร์	<64 ที่ 4 °ซ	>1000 ที่ 4 °ซ
Albumin enhancement	ไม่มี	Reactive enhanced
Clonality of antibody	Polyclonal	Idiopathic = monoclonal Secondary = polyclonal
ความสำคัญทางคลินิก	ไม่มี	เป็นสาเหตุให้เกิด Cold AIHA
ชนิดของแอนติบอดี	Anti-I	Anti-I
Direct antiglobulin test	Negative or weakly positive with polyspecific antiglobulin reagent	2+ to 3+ with polyspecific antiglobulin reagent

Pathologic cold autoantibody ทำให้เกิดพยาธิสภาพ 2 แบบ คือ

1. Cold Agglutinin Syndrome (Idiopathic cold AIHA หรือ Cold Hemagglutinin Disease)

พบประมาณ 16% ของผู้ป่วยที่เกิด AIHA Moderate chronic hemolytic anemia ที่เกิดจาก Cold autoantibody เกิดปฏิกิริยาที่ 4 °ซ และเกิดได้น้อยระหว่าง 25-31 °ซ แอนติบอดีเป็นชนิด IgM

และสามารถกระตุ้นคอมพลีเมนต์ได้ แอนติบอดีที่จำเพาะต่อความผิดปกติชนิดนี้ได้แก่ Anti-I พบ Anti-i ได้บ้าง และ Anti-P พบได้น้อยมาก มักพบในผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป อาการไม่รุนแรง และมักพบในฤดูหนาว พบว่า มือ เท้า หู และจมูกเปลี่ยนเป็นสีเขียว (Acrocyanosis) และขาตามแขนและขาเนื่องจากเกิด Autoagglutination ของเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือดฝอยใต้ผิวหนัง ทำให้เกิดเลือดคั่งเฉพาะที่ ปัสสาวะของผู้ป่วยอาจมีฮีโมโกลบินเนื่องจากเกิด Complement fixation ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกภายในหลอดเลือด การตรวจจะพบดังนี้คือ มีลักษณะทางคลินิกของ AIHA อาจมีประวัติว่าเคยมี Acrocyanosis และปัสสาวะมีฮีโมโกลบินเมื่อสัมผัสกับอากาศเย็น, ให้ผลบวกกับ Direct Antiglobulin test (DAT) เมื่อใช้ Polyspecific antiserum และ Monospecific C3 antiserum, ให้ผลลบกับ DAT เมื่อใช้ Monospecific IgG antiserum, Cold agglutinin titer มากกว่าหรือเท่ากับ 1,000 ที่ 4 °C ร่วมกับการเห็น Autoagglutination ของเลือดที่ใส่สารกันเลือดแข็งที่อุณหภูมิห้อง

2. Secondary cold AIHA การเกิด Cold AIHA มักเกิดหลังการติดเชื้อในทางเดินหายใจ ส่วนบน ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Mycoplasma pneumonia* ประมาณ 50% จะพบไตเตอร์ของ Cold agglutinin มากกว่า 64 โดยพบว่า Cold autoagglutinin ที่สร้างขึ้นในการติดเชื้อชนิดนี้เป็นการตอบสนองต่อไมโคพลาสมาแอนติเจนและแอนติบอดีนี้ไป Cross react กับ I-antigen บนผิวเม็ดเลือดแดงเป็น Polyclonal antibody ส่วน Autoantibody ใน Cold agglutinin syndrome เป็น Monoclonal antibody ส่วน Infectious mononucleosis ที่ทำให้เกิด Cold AIHA จะให้ไตเตอร์ของ Cold antibody ชนิด IgM สูงมาก และ Anti-i นี้มีความจำเพาะในช่วงอุณหภูมิ

ที่กว้างมาก Infectious mononucleosis มักสัมพันธ์กับ Hemolytic anemia ที่เกิดจาก Cold autoagglutinin แม้ว่าจะพบได้ไม่บ่อย นอกจากนี้ยังพบว่ามียอดน้ำเหลืองโตและตับ ม้ามโตได้ด้วย (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดง Secondary cold AIHA

ชนิดของโรคติดเชื้อ	ชนิดของแอนติบอดี
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	Anti-I
Infectious mononucleosis	Anti-i
Lymphoproliferative disorder	Anti-i

สรุป

ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV แบบไม่มีอาการรายนี้ น่าจะมี Cold autoantibody ทำให้เม็ดเลือดแดงเกิดการเกาะกลุ่มกันที่อุณหภูมิ 23 °C เมื่อตรวจวัดด้วย Coulter STKS ทำให้ได้ค่า red blood cell count ต่ำและ MCHC สูงผิดปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. วิชาญ วิทยาศัย, ประครอง วิทยาศัย. เวชปฏิบัติในผู้ติดเชื้อเอดส์. กรุงเทพฯ, 2535.
2. วันชัย วนะชีวนาวิน. Autoimmune Hemolytic Anemia. ใน : ทิพย์ ศรีไพศาล, วิชัย ประยูรวิวัฒน์, กิตติ ต่อจรัส(บก.). โลหิตวิทยา 1996. กรุงเทพฯ, 2539 : 580-6.
3. ประสิทธิ์ ชนะรัตน์. เอดส์ทันทยุค 2539. ใน : ประสิทธิ์ ชนะรัตน์(บก.). โลหิตวิทยาและจุลทรรศน์ศาสตร์คลินิกทันทยุค พ.ศ. 2539. เชียงใหม่, 2539: 141-5.
4. Harmening DM. Hemolytic Anemias : Extracorporeal Defects. In : Harmening DM (ed), Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. 2nd ed. Philadelphia: Davis, 1992: 193-223.