

บันทึก

PATHOPHYSIOLOGY OF HIV-ASSOCIATED HEMATOLOGIC DISORDERS

นพ.ปัญจะ กุลพงษ์

Human immunodeficiency virus (HIV) เป็นเชื้อโรคที่มีความสำคัญมาก เพราะนอกจากจะเป็นสาเหตุของโรค Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) แล้วไวรัสตัวนี้ ยังทำให้เกิดความผิดปกติ ของอวัยวะหลายระบบ และเกิดอาการทางคลินิกได้หลายรูปแบบ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ความผิดปกติในระบบโลหิตวิทยา ได้แก่ impaired hematopoiesis, immune-mediated cytopenia และ ความผิดปกติใน coagulation system เป็นต้น

1. HEMATOPOIESIS

ความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV คือ cytopenia ซึ่งผู้ป่วย AIDS นอกจากจะมี CD4-positive T lymphocytes ลดน้อยลงแล้ว ยังพบว่า ประมาณ 70% ของผู้ป่วยเกิดภาวะโลหิตจาง 50% เกิด thrombocytopenia และ 70% มี lymphopenia⁽¹⁻³⁾ ความผิดปกติต่างๆ เหล่านี้ อาจจะเป็นเพราะเซลล์ถูกทำลายมาก หรือร่างกายสร้างขึ้นมาน้อยก็ได้ แต่ส่วนมากเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน การที่เซลล์เม็ดเลือด ถูกสร้างขึ้นมาน้อย ผิดปกติ (ineffective hematopoiesis) อาจจะมีเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น เชื้อ HIV ออกฤทธิ์โดยตรงไปกดไขกระดูก, จาก opportunistic infection, tumor infiltration ของไขกระดูกหรือเป็นผลจากการรักษา anti-retroviral, antimicrobial หรือ anti-tumor therapy ก็ได้

โดยทั่วไปเมื่อผู้ป่วยมี advanced disease มากขึ้นก็จะมี progressive immunologic deterioration และมีมือบิดการของ cytopenia เพิ่มขึ้นตามลำดับด้วย ยกเว้นในบางรายที่อาจจะเกิด isolated cytopenia (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง thrombocytopenia) ตั้งแต่แรกเริ่มทีเดียว ที่ยังไม่ถึง severe immune deterioration ก็ตาม^(4,5) ดังนั้นผู้ป่วยทุกรายที่มี cytopenia จึงต้องนึกถึงการติดเชื้อ HIV ไว้ในการพยากรณ์แยกโรคด้วยเสมอ

สำหรับผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่มี blood count ผิดปกติจะต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษเกี่ยวกับ hematologic toxicity จากการรักษาการติดเชื้อต่างๆ ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรค AIDS ก็อาจจะออกฤทธิ์กดไขกระดูกหรือทำให้เกิด reticuloendothelial cell dysfunction ได้เช่นกัน โรคติดเชื้อที่พบได้บ่อยที่สุดเกิดจากเชื้อ *M. avium intracellulare* (MAI) และ cytomegalovirus (CMV), ผู้ป่วยที่มี disseminated MAI มักจะมี BM reticulum เพิ่มขึ้น บางครั้งพบ granulomas และนอกเหนือจากตรวจพบ acid-fast bacteria แล้ว ยังอาจจะพบ pseudo-Gaucher cells ได้ด้วย^(1,5) มีเชื้อราบางตัวเช่น *cryptococcus neoformans* และ *H. capsulatum*

* รองศาสตราจารย์ ภาควิชาการเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ที่อาจจะตรวจพบได้ไขกระดูก และทำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดได้เช่นกัน ดังนั้นถ้าผู้ป่วยเหล่านี้มี cytopenia เกิดขึ้น ก็ควรจะค้นหาเชื้อโรคเหล่านั้นด้วย

นอกเหนือจากโรคติดเชื้อแล้ว สาเหตุอื่นที่ทำให้ผู้ป่วย AIDS เกิด cytopenia ได้ก็คือ Kaposi's sarcoma (KS) และ lymphoma แม้ว่า KS จะมีโอกาสน้อยมาก ที่จะเกิดขึ้นที่ไขกระดูก แต่มันมักจะทำให้เกิด GI lesions ซึ่งทำให้เกิด blood loss ส่วน lymphoma ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย AIDS นั้นมักจะมีการรุนแรงและแพร่กระจายไปตามอวัยวะต่างๆ รวมทั้งไขกระดูกด้วย (7,8)

แต่ถึงแม้จะไม่มีสาเหตุอื่นมาร่วม ทำให้เกิด cytopenia ด้วยก็ตาม การติดเชื้อ HIV เองก็มักจะทำให้เกิดความผิดปกติใน BM morphology ได้ (1,9-11) เช่น พบ plasma cells มากขึ้นและพบ benign-appearing lymphoid aggregates ได้บ่อยๆ ลักษณะเหล่านี้ อาจจะเป็นปฏิกิริยาตอบสนองต่อ unusual antigenic stimulation หรือเป็น dysregulated B-cell proliferation จากฤทธิ์ของเชื้อ HIV ก็ได้ ไขกระดูกมักจะมียลักษณะ hypercellulation (มีเพียง 5% ที่มี hypocellular) (11) มักจะสังเกตพบ eosinophils เพิ่มขึ้นและมี reticulin เพิ่มขึ้นเป็นหย่อมๆ หรือทั่วๆ ไป megaloblastic changes พบได้บ่อย แต่ ringed sideroblasts พบได้บางครั้งเท่านั้น (12)

Mechanism : การติดเชื้อ HIV ทำให้เกิดความผิดปกติในการสร้างเซลล์เม็ดเลือดได้หลายทางด้วยกัน ได้แก่

1. เชื้อ HIV สามารถจะทำอันตราย BM progenitor cells โดยตรง (13,14) ทำให้ไขกระดูกมี progenitor cells

น้อยลง และเกิดภาวะ cytopenia ขึ้น

2. เชื้อ HIV ยังสามารถจะทำให้เกิดความผิดปกติในการสร้าง hematopoietic growth factors ต่างๆ เนื่องจากมันไป infect เซลล์ต่างๆ ที่เป็นส่วนประกอบของ marrow microenvironment ทำให้เซลล์เหล่านั้นทำงานได้ไม่เต็มที่ และทำให้การสร้าง cytokines ต่างๆ ที่ทำหน้าที่กระตุ้น progenitor cell proliferation และ differentiation ได้น้อยลง

3. Accessory cells ต่างๆ ที่ติดเชื้อ HIV อาจจะทำให้เกิด inhibitory effect ต่อเซลล์ไขกระดูกได้ด้วย มีลักษณะเป็น T-cell-specific-effect (15) สร้าง soluble inhibitory factor ขึ้นมาเพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อ HIV แต่กลับไปออกฤทธิ์ ต่อต้านเซลล์ไขกระดูกของตัวเอง (15) ขณะเดียวกันก็พบว่า anti-HIV antibodies เองออกฤทธิ์กดทั้ง CFU-GM และ BFU-E (15) ดังนั้นจะเห็นได้ว่า anti-HIV antibodies อาจจะไปออกฤทธิ์โดยตรงต่อ HIV-infected progenitor cells หรือทางอ้อมด้วยการออกฤทธิ์ต่อ infected marrow accessory cells ก็ได้

กลไกที่เชื้อ HIV ทำให้เกิดความผิดปกติใน hematopoiesis ยังมีอีกหลายแบบ แต่ยังไม่ทราบ รายละเอียดและความสำคัญของมัน

2. ANTIBODIES TO PERIPHERAL BLOOD CELLS

A. IMMUNE-MEDIATED THROMBOCYTOPENIA

ผู้ป่วย HIV positive ที่ไม่มีอาการทางคลินิกนั้น การเกิด thrombocytope-

nia ไม่นิยาม advanced disease⁽¹⁷⁾ หรือเสี่ยงต่อการเกิดโรค AIDS มากกว่าคนอื่น ๆ แต่อย่างใด⁽⁵⁾ การเกิด thrombocytopenia ในผู้ป่วยโรค AIDS นั้นอาจจะมีส่วนหลายประการ เช่น immune-mediated destruction, impaired hematopoiesis ดังที่กล่าวมาแล้ว, toxic effects จากการรักษา และการเกิดกลุ่มอาการคล้าย hemolytic uremic syndrome หรือ thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)^(18,19) ส่วนมากผู้ป่วยมักจะมี isolated thrombocytopenia ในขณะที่ไขกระดูกมีจำนวน megakaryocytes เป็นปกติ หรือเพิ่มมากขึ้นคล้ายผู้ป่วย classic autoimmune thrombocytopenia purpura (AITP)

Mechanism : การที่ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV มีระดับ platelet bound immunoglobulin เพิ่มขึ้นส่วนทำให้เกิด thrombocytopenia แต่กลไกการออกฤทธิ์ของมัน ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอน ส่วนหนึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้มี specific antibody-antibody complex⁽²⁰⁾ (คือมีแอนติบอดีที่ออกฤทธิ์ต่อ anti-HIV-1 antibodies)⁽²¹⁾ ไปจับกับ platelet surface ทำให้ platelets เหล่านี้ถูกทำลายไปอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยบางรายมี antibody ที่ออกฤทธิ์ต่อ platelet-associated antigen⁽²²⁾ แต่ยังไม่ทราบว่ามีส่วนทำให้เกิด thrombocytopenia หรือไม่เพียงใด ส่วนการที่ผู้ป่วย AIDS ที่มี platelet-bound antibodies หรือ immune complexes แต่มีอาการทางคลินิกแตกต่างกันนั้น อาจจะเป็นเพราะผู้ป่วยเหล่านี้มี abnormal Fc-receptor mediated clearance ก็ได้^(23,24) ดังนั้นผู้ป่วยที่มี antiplatelet antibodies อาจจะมีระดับ platelets สูงก็ได้ เนื่องจาก

macrophage มี impaired phagocytosis กับ platelets ได้ไม่เต็มที่

B. ANTIBODIES TO ERYTHROCYTES AND GRANULOCYTES

ผู้ป่วย HIV positive ภูมิคุ้มกันของ positive direct antiglobulin test⁽²⁵⁾ และ antineutrophilic antibodies^(26,27) สูง แต่ rare มากที่ผู้ป่วยจะเกิด hemolytic anemia⁽²³⁾ ส่วน neutropenia จากสาเหตุนี้ก็พบได้น้อย⁽²⁶⁾ แสดงว่าแม้ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีโอกาสเกิดแอนติบอดีไปจับกับผิวของเซลล์เม็ดเลือดได้บ่อย แต่ไม่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิด cytopenia

Mechanism : antierythrocyte, antigranulocyte และ antiplatelet antibodies ที่พบเหล่านี้ อาจจะเป็นผลจากความผิดปกติในการควบคุมการสร้างแอนติบอดี ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของการติดเชื้อ HIV ก็ได้ ส่วนกลไกการเกิดแอนติบอดีเหล่านี้ขึ้นมา นั้น อาจจะเป็น abnormal B-cell regulation โดย HIV-infected T cells, เชื้อ HIV ไป activated B cells โดยตรง หรือ B-cell ตอบสนองต่อ EB virus หรือ CMV infection ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยขณะนั้น⁽²⁹⁾ ก็ได้

C. COAGULATION ABNORMALITIES ASSOCIATED WITH HIV INFECTION

ประมาณ 20-70% ของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HIV เกิด antiphospholipid antibodies ที่มีลักษณะคล้าย lupus anticoagulant มาก^(30,31) และมีแนวโน้มเป็น IgM แต่ทำให้เกิดอาการทางคลินิกเช่น deep venous thrombosis หรือ pulmonary embolism ได้ rare มาก ไม่เหมือนคนไข้โรค

อื่น ที่มี anticoagulation ชนิดนี้⁽³⁰⁾ ขณะนี้เรายังไม่แน่ใจว่า lupus-like anticoagulant นี้เกิดจากการติดเชื้อ HIV หรือเกิดจาก intercurrent infection ในผู้ป่วยเหล่านี้ เช่น เกิดร่วมกับผู้ป่วยที่มี P.carinii, pneumonia⁽³²⁾ แต่ก็มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV บางกลุ่มที่มี coagulation defect⁽³³⁾ หรือตรวจพบ anticardiolipin antibodies^(31,34) ทั้งๆ ที่ไม่มี active intercurrent infection เลย

นอกเหนือจากการตรวจพบ lupus-like anticoagulant แล้ว ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV บางคนยังมี serum factor⁽³⁵⁾ ที่ไปทำให้เกิด platelet dysfunction⁽³⁶⁾ เช่น มี prolonged bleeding time, abnormal aggregation กับ ADP, collagen และ epinephrine เป็นต้น แต่มันจะไม่ทำให้เกิดอาการทางคลินิก

HEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF ANTI-HIV THERAPY

ยาที่ใช้รักษา HIV หรือ opportunistic infection ในผู้ป่วย ก็มีส่วนทำให้เกิดความผิดปกติ ทางโลหิตวิทยาได้หลายด้านด้วยกัน ยา antiretroviral ที่นิยมใช้กันมาก คือ Zidovudine หรือ Azidothymidine (AZT) มักจะออกฤทธิ์ทำให้เกิด myelosuppression⁽³⁶⁻³⁸⁾ ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยเกิดภาวะโลหิตจางภายใน 6 สัปดาห์⁽³⁷⁾ และประมาณ 20% เกิด thrombocytopenia ผู้ป่วยที่มี severe disease จะยิ่ง susceptible ต่อ toxic effects ของ AZT โดยทั่วไปเมื่อหยุดยาหรือลดขนาดยาลงจะทำให้ cytopenia ดีขึ้น

ยา antiretroviral agents อื่นก็มีผลต่อ hematopoiesis เช่นกัน เช่น Suramin

ทำให้เกิด granulocytopenia (26%) และ thrombocytopenia (12%)⁽³⁹⁾ Ribavirin อาจทำให้เกิด severe anemia ได้⁽⁴⁰⁾ ส่วน Dideoxycytidine (ddc) ทำให้เกิด leukopenia ได้มากกว่า dideoxyadenosine (dda) หรือ dideoxyinosine (ddi)⁽⁴¹⁾

ยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อต่างๆ ในผู้ป่วย AIDS มีหลายชนิดที่เป็น myelosuppressive drugs เช่น Ganciclovir (DHPG) ที่ใช้รักษา CMV infection ยา Pentamidine หรือ Trimethoprim-sulfamethoxazole ที่ใช้รักษา P.carinii pneumonia, ยา Pyrimethamine-sulfadiazine ที่ใช้รักษา CNS toxoplasmosis และยา acyclovir ที่รักษา disseminated herpes simplex และ herpes zoster⁽⁴²⁾ ทำให้เกิดการกดไขกระดูกได้บ่อยๆ

Mechanisms : AZT ออกฤทธิ์ขัดขวาง retroviral replication ในขณะเดียวกันก็อาจจะขัดขวาง cellular DNA polymerases ทำให้มี hematopoietic cell proliferation เสียไปด้วย⁽⁴³⁾ แต่การที่ thrombocytopenia ไม่มากและไม่รุนแรงเหมือน cytopenia อื่นๆ อาจจะเป็นเพราะเซลล์แต่ละชนิด susceptible ต่อ AZT toxicity ต่างกัน หรือเพราะมี uptake และ metabolism ของ AZT แตกต่างกันได้ เซลล์ที่ susceptible ที่สุดคือเม็ดเลือดแดง^(39,44) ทำให้เกิด erythroid abnormalities ในไขกระดูก (aplasia, hypoplasia หรือ maturation arrest)⁽⁴⁴⁾ และมีระดับ erythropoietin สูงเกินควร แสดงว่าเกิดความผิดปกติที่ erythroid precursors

ประมาณ 20% ของผู้ป่วย AIDS มีระดับ

serum vitamin B12 ต่ำ (น้อยกว่า 200 pg/mL) และบางคนถือว่าเป็น risk factor อย่างหนึ่งที่ทำให้เกิด AZT-induced myelosuppression⁽³⁷⁾ นั้น เกิดจากความผิดปกติของ cobalamin transport proteins⁽⁴⁵⁾ การให้ supplement vitamin B12 ไม่สามารถจะขัดขวาง หรือป้องกันผลการกดไขกระดูกของ AZT⁽⁴⁵⁾ เนื่องจาก AZT จะถูก metabolized โดย hepatic glucuronidation ดังนั้นยาดีก็ตามที่ผลคือ glucuronidation (เช่น ยา probenecid) ย่อมจะสามารถจะมีผลต่อ AZT metabolism ด้วย ดังนั้น จะต้องใช้ยาเหล่านี้อย่างระมัดระวังเป็นพิเศษ

THERAPEUTIC APPROACHES

USE OF HEMATOPOIETIC GROWTH FACTORS

การศึกษาพบว่าผู้ป่วยติดเชื้อ HIV มีความผิดปกติของ WBC ทั้งด้านปริมาณและคุณภาพ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾ และการที่ recombinant growth factors ออกฤทธิ์ได้ดีกับ bone marrow culture ของผู้ป่วยเหล่านี้ ทำให้เกิดแนวทางที่จะนำ recombinant colony-stimulating factors (CSFs) มาใช้รักษาผู้ป่วยอย่างจริงจัง การให้ recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) แก่ผู้ป่วย AIDS หรือ ARC ที่เกิด neutropenia ทำให้มี WBC เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว พร้อมทั้งมี mature และ immature neutrophils, eosinophils และ monocytes เพิ่มขึ้นด้วย⁽⁴⁹⁾ ยิ่งกว่านั้น GM-CSF ยังสามารถทำให้ neutrophils ที่มี qualitative defect กลับเป็นปกติได้⁽⁵⁰⁾ ยา recombinant human GM-CSF นอกจากจะให้แบบ I.V. แล้วยังสามารถให้ทาง daily subcutaneous (SC) injection ได้เป็นเวลาหลายเดือน⁽⁵¹⁾ ส่วนมากผู้ป่วยจะหาย

ได้ดี อาการที่พบได้บ่อยคือ flulike syndrome ประกอบด้วย myalgias, chills, fever, nausea และปวดศีรษะเป็นต้น^(49,51)

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้การใช้ AZT ได้ในขนาดจำกัดคือ ผลเสียด้าน myelosuppression ของมัน ดังนั้น จึงมีการทดลองนำเอา GM-CSF ซึ่งผล in vitro study แสดงว่ามันช่วยลด toxicity ของ AZT ได้มาทดลองใช้ในผู้ป่วย และพบว่าช่วยแก้ปัญหา neutropenia จาก AZT therapy ได้ ขณะนี้กำลังมีการศึกษาประสิทธิภาพของ G-CSF เมื่อใช้ร่วมกับ AZT อยู่ ส่วนการใช้ erythropoietin ร่วมกับ AZT นั้นมีประโยชน์พอสมควร ช่วยทำให้ผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบินสูงขึ้นได้

การที่จะรักษา cytopenias ในผู้ป่วย AIDS นั้น อาจจะต้องให้ growth factors หลายๆ ตัวร่วมกัน เช่น G-CSF กับ erythropoietin ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับ AZT ถ้าในอนาคตอันใกล้เราสามารถผลิต interleukin-3 (IL-3) มากพอ ก็คงจะนำมาใช้ประโยชน์ด้านคลินิกได้อย่างดี เพราะสารนี้กระตุ้น earlier progenitors ของไขกระดูก

THROMBOCYTOPENIA

การรักษา HIV-related thrombocytopenia ยังเป็นปัญหา เนื่องจากการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานคือ corticosteroids และ splenectomy ยังมีข้อขัดข้องด้านทำให้ immunosuppression มากขึ้น การให้ corticosteroid ทำให้มี platelet count สูงขึ้นก็จริง^(4,52,53) แต่อยู่ได้ไม่นานบางคนพบว่าการให้ low-dose corticosteroid เป็นเวลานานจะได้ผลดีกว่า⁽⁵²⁾

การทำ Splenectomy ได้ผลถึง 67% ของผู้ป่วย และการทำผ่าตัดก็มีปัญหาน้อยมาก ผู้ป่วยมีอาการดี^(4,54) โอกาสที่จะเกิด re

lapse ก็เท่ากับผู้ป่วย ITP ที่ไม่ติดเชื้อ HIV การทำ splenectomy แม้จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาส predispose ต่อการเกิด AIDS ก็จริง⁽⁵⁵⁾ แต่ข้อมุลานขณะนี้ยังสรุปไม่ได้

วิธีการอีกแบบหนึ่งคือ การให้ IV, gamma globulin นั้นทำให้ 88% ของผู้ป่วย HIV-infected thrombocytopenia มีระดับ platelet count เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว⁽⁵⁶⁾ เนื่องจากมันออกฤทธิ์ต่อ reticuloendothelial clearance ของ platelet แต่ผลของมันอยู่ไม่นานเช่นกัน ดังนั้นวิธีนี้อาจจะมีประโยชน์มากสำหรับระยะ preoperative หรือเมื่อผู้ป่วยมี acute bleeding episode ก็ได้ วิธีรักษาแบบอื่นที่ได้ผลก็คือ การให้ anti-Rh (D)⁽⁵⁷⁾, vincristine⁽⁵⁸⁾, Danazole⁽⁵⁹⁾, interferon alpha-2a⁽⁶⁰⁾

CONCLUSIONS

การติดเชื้อ HIV ทำให้เกิด hematologic manifestations ได้หลายอย่าง ที่เห็นชัดคือด้าน hematopoiesis, immunohematology และ coagulation การที่ผู้ป่วยเหล่านี้มี marrow reserve อยู่ในปริมาณจำกัด ทำให้มีโอกาสเกิดอันตราย จากฤทธิ์ของโรคติดเชื้อ หรือยาที่ใช้รักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะกลายเป็นปัจจัยที่จำกัดขนาดของ AZT ดังนั้นการให้ Hematopoietic growth factors ช่วยกระตุ้น hematopoiesis จึงมีประโยชน์มากสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้

เอกสารอ้างอิง

1. Castella A, Croxson TS, Mildvan D, Witt DH and Zalusky R. The bone marrow in AIDS: A histologic, and microbiologic study. Am J Clin Pathol 1985; 84:425.
2. Treacy M, Lai L, Costello C,

and Clark A. Peripheral blood and bone marrow abnormalities in patients with HIV-related disease. Br J Haematol 1987; 65: 289.

3. Zon LI and Groopman JE. Hematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). Semin Hematol 1988; 25: 208.
4. Walsh C, Krigel R, Lennette E, and Karparkin S. Thrombocytopenia in homosexual patients: prognosis, response to therapy, and prevalence of antibody to the retrovirus associated with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985; 103: 542.
5. Holzman RS, Walsh CM and Karparkin S. Risk for the acquired immunodeficiency syndrome among thrombocytopenia and nonthrombocytopenic homosexual men seropositive for the human immunodeficiency virus. Ann Intern Med 1987; 106: 383.
6. Solis OC, Belmonte AH and Ramaswamy G: Pseudogaulther cells in mycobacterium avium intracellular infections in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Am J Clin Pathol 1986; 85: 233.
7. Ziegler J, Beckstead JA, Vol-

- berding AP, Abrams DI, Leving AM, Lukes RJ, Gill PS. Burkes RC, Meyer PR and Metroka CE. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men: Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1984; 311: 565.
8. Levine AM. Non-Hodgkin's lymphomas and other malignancies in AIDS. *Semin Oncol* 1987; 14: 34.
9. Geller SA, Muller R, Greenberg ML and Siegal FP. Acquired immunodeficiency syndrome: Distinctive features of bone marrow biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 138.
10. Shenoy CM and Lin JH. Bone marrow findings in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Med Sci* 1986; 292: 372.
11. Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Br J Haematol* 1987; 66: 251.
12. Schneider DR and Picker LJ. Myelodysplasia in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 144.
13. Stella CC, Ganser A and Hoelzer D. Defective in vitro growth of the hemopoietic progenitor cells in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Invest* 1987; 80: 286.
14. Folks TM, Kessler SW, Orenstein JM, Justemen JS, Jaffe ES and Fauci AS. Infection and replication of HIV-1 in purified progenitor cells of normal human bone marrow. *Science* 1988; 242: 919.
15. Leiderman IZ, Greenberg ML, Adelsberg BR and Siegal FP. A glycoprotein inhibitor of in vitro granulopoiesis associated with AIDS. *Blood* 1987; 70: 1268.
16. Donahue RE, Johnson MM, Zon LI and Groopman JE. In vitro suppression of hematopoiesis after human immunodeficiency virus infection. *Nature* 1987; 326: 200.
17. CDC classification system of HTLV III/LAV infections. *MMWR* 1986; 35: 334.
18. Boccia RV, Gelmann EP, Baker CC, Marti G and Longo DL. A hemolytic uremic syndrome with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101: 716.
19. Jokela J, Flynn T and Henry K. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient who subsequently developed the ac-

- quired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988; 109: 242.
20. Walsh CM, Nardi MA and Karpakins S. On the mechanism of thrombocytopenic purpura in sexually active homosexual men. *N Engl J Med* 1984; 311: 635.
21. Karpatkin S, Nardi M, Lennette ET, Byrne B and Poiesz B. Anti-human immunodeficiency virus type 1 antibody complexes on platelets of seropositive thrombocytopenic homosexuals and narcotic addicts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9763.
22. Stricker RB, Abrams DI, Corash L and Shuman MA. Target platelet antigen in homosexual men with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1985; 313: 1375.
23. Bender BS, Quinn TC and Spivak JL. Homosexual men with thrombocytopenia have impaired reticuloendothelial system Fc receptor-specific clearance. *Blood* 1987; 70: 392.
24. Kelton JG, Carter CJ, Rodger C, Bebenek G, Gauldie J, Sheridan D, Kassam Y, Kean WF, Buchanan WW and Rooney PJ. The relationship among platelet-associated IgG, platelet lifespan, and reticuloendothelial cell function. *Blood* 1984; 63: 1434.
25. Toy PT, Ried ME and Burns M. Positive direct antiglobulin test associated with hyperglobulinemia in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Hematol* 198-; 19: 145.
26. Murphy MF, Metcalfe P, Walters H, Carne CA, Weller IV, Linch DC and Smith A. Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Br J Haematol* 1987; 66: 337.
27. McCance-Katz EF, Hoecker JL and Vitale NB. Severe neutropenia associated with anti-neutrophil antibody in a patient with acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 417.
28. Simpson MB and DeLong N. Auto-immune hemolytic anemia in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 1987; 705: 127.
29. Schnittman SM, Lane HC, Higgins SE, Folks T and Fauci AS. Direct polyclonal activation of human B-lymphocytes by the acquired deficiency syndrome. *Ann Intern Med* 104:175, 1986.
30. Bloom EJ, Abrams DI and Rodgers

- G. Lupus anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104: 175.
31. Brien W, Inwood M and Denome G. Antiphospholipid antibodies in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1988; 69: 270.
32. Gold JE, Haubenstock A and Zalusky R. Lupus anticoagulant and AIDS, letter, *N Engl J Med* 1986; 314: 301.
33. Lefrere JJ, Gozin D, Modai J and Vittecoq D. Circulating anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome, letter. *Ann Intern Med* 1987; 107: 429.
34. Canoso RT, Zon LI and Groopman JE. Anticardiolipin antibodies associated with human T-lymphotropic virus type III infection. *Br J Haematol* 1987; 65: L495.
35. Bernstein Z, Cappacino A and Cappacino H. Platelet function and bound antibodies in AIDS-ARC patients with thrombocytopenia, *Blood* 1987; 70: 118a (abstr).
36. Gill PS, Rarick M, Brynes RK, Causey D, Loureiro C and Levien AM. Azidothymidine associated with bone marrow failure in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1987; 107: 502.
37. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al. Collaborative Working Group. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex.
38. Dournon E, Rozenbaum W, Michon C, et al. Zidovudine in 365 consecutive patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet* 1988; 2: 1297.
39. Cheson BD, Levine AM, Mildvan D, et al. Suramin therapy in AIDS and related disorders: Report of the US Suramin Working Group. *JAMA* 1987; 258: 1347.
40. Crumpacker C, Heagy W, Bubley G, et al. Ribavirin treatment of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the acquired-immunodeficiency-syndrome-related complex (ARC): A phase 1 study shows transient clinical improvement associated with suppression of the human immunodeficiency virus and enhanced lymphocyte proliferation. *Ann Intern Med* 1987; 107: 664.
41. Johnson M, Caiazzo T, Molina J, Donahue R and Groopman JE. Inhibition of bone marrow myelopoietis and erythropoiesis in

- vitro by anti-retroviral nucleoside derivatives. *Br J Haematol* 1988; 70: 137.
42. Glatt AE, Chirgwin K and Landsman SH. Current concepts : Treatments of virus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1439.
 43. Furman PA, Fyfe JA, St. Clair MH, Weinhold K, Rideout JL, Freeman GA, Lehrman SN, Bolognesi DP, Broder S, Mitsuya H and Barry DW. Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus transcriptase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8333.
 44. Walker RE, Parker RI, Kavacs JA, et al. Anemia and erythropoiesis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and Kaposi sarcoma, treated with Zidovudine. *Ann Intern Med* 1988; 108: 372.
 45. Burkes RL, Cohen H, Krailo M, Sinow RM and Carmel R. Low serum cobalamine levels occur frequently in the acquired immune deficiency syndrome and related disorders. *Eur J Haematol* 1987; 38: 141.
 46. Lazzarin A, Uberti-Foppa C, Galli M, Mantovani A, Poli G, Franzetti F and Novati R. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function in patients with acquired immunodeficiency syndrome and with lymphadenopathy syndrome. *Clin Exp Immunol* 1986; 65: 105.
 47. Neilson H, Kharazmi A and Faber V. Blood monocyte and neutrophil functions in the acquired granulocytes in patients with HTLV-III infection. *Scand J Infect Dis* 1986; 18: 101.
 48. D'Onofrio G, Mancini S, Tamburini E, Mango G and Ortona L. Giant neutrophils with increased peroxidase activity : Another evidence of dysgranulopoiesis in AIDS. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 584.
 49. Groopman JE, Mitsuyasu RT, DeLeo MJ, Oette DH and Golde DW. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor on myelopoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 593.
 50. Baldwin GC, Gasson JC, Quan SG, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances neutrophil function in acquired immunodeficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 2763.
 51. Mitsuyasu RT, Deleo MJ, Miles

- S, Levine J, Oette D, Golde D and Groopman JE. Chronic dose subcutaneous administration of recombinant GM-CSF in patients with HIV-related leukopenia. IV International Congress AIDS. Stockholm, Sweden, June 12-16, 1988 (abstr)
52. Karparkin S. Immunologic thrombocytopenia purpura in HIV-seropositive homosexuals, narcotic addicts and hemophiliacs. *Semin Hematol* 1988; 25: 219.
53. Ratner L: Human immunodeficiency virus-associated autoimmune thrombocytopenia purpura : a review. *Am J Med* 1989; 86: 194.
54. Schneider AP, Abrams DI, Rayner AA and Hohn DC. Immunodeficiency-associated thrombocytopenic purpura (ITP) : Response to splenectomy. *Arch Surg* 1987; 122: 1175.
55. Barbui T, Cortelazzo S, Minetti B, Galli M and Buelli M. Does splenectomy enhance risk of AIDS in HIV-positive patients with chronic thrombocytopenia. *Lancet* 1987; 2:342, (letter).
56. Pollak AN, Janinis J and Green D. Successful intravenous immune globulin therapy for human immunodeficiency virus associated thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 695.
57. Oskenhendler E, Bierlin GP, Brossard Y, et al. Anti-Rh immunoglobulin therapy for human immunodeficiency virus related immune thrombocytopenia. *Blood* 1988; 71: 1499.
58. Mintzer DM, Real FRX, Jovino L and Krown SE. Treatment of Kaposi's sarcoma and thrombocytopenia with vincristine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102: 200.
59. Fischl MA, Ahn YS, Klimas N, Harrington WJ and Fletcher MA. Use of Danazol in autoimmune thrombocytopenic purpura associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 1984; 64: 236a, (abstr).
60. Ellis ME, Neal KR, Leen-C LS and Newland AC. Alfa-2a recombinant interferon in HIV-associated thrombocytopenia. *Br Med J* 1987; 295: 1519.

ปิยะ กุลพงษ์, พ.บ.
ภาควิชาภูมิคุ้มกันวิทยา
คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่