

บทความพิเศษ

ภาวะไขกระดูกฝ่อ (Aplastic anemia)

สุภานัน เลาสุริโยธิน

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาวะไขกระดูกฝ่อ (Aplastic Anemia) เป็นภาวะความผิดปกติจาก การที่ไขกระดูกไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดได้ ผู้ป่วยจึงมีภาวะเม็ดเลือดต่ำในกระแสเลือด ทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย โดยอุบัติการณ์การเกิดภาวะนี้ พบได้ประมาณ 1-2 ต่อประชากรล้านคนในประเทศแถบอเมริกาเหนือและยุโรป ส่วนประเทศในแถบเอเชียพบอุบัติการณ์การเกิดโรคสูงขึ้นถึง 2-3 เท่า¹ ภาวะไขกระดูกฝ่อเป็นภาวะที่มีความสำคัญทางสาธารณสุขเนื่องจากเป็นโรคที่มีความรุนแรง มีความเสี่ยงในการเสียชีวิตสูง ดังนั้นการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง การดูแลรักษาที่รวดเร็วและเหมาะสม จะช่วยลดอัตราการตายของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้

สำหรับภาวะไขกระดูกฝ่อในเด็กนั้น แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ

1. Inherited bone marrow failure syndrome (IBMFs) เป็นภาวะไขกระดูกฝ่อที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม มีการถ่ายทอดได้ทั้งแบบ autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked recessive และเกิดการกลายพันธุ์ใหม่ (new mutation) ได้ ภาวะไขกระดูกฝ่อที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมพบได้ประมาณร้อยละ 25-30 ของผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อในเด็กทั้งหมด² ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีอาการแสดงตั้งแต่อายุน้อย โดยพบว่ามีภาวะ cytopenia, macrocytic red cell และระดับฮีโมโกลบินเอฟ (Hemoglobin F, Hb F) ที่สูงขึ้น อาจมีความผิดปกติทางร่างกายแต่กำเนิด (physical malformations) และยังมีความเสี่ยงในการเกิด myelodysplasia และมะเร็งต่างๆ ทั้ง leukemia และ solid tumor

2. Acquired aplastic anemia เป็นภาวะไขกระดูกฝ่อที่เกิดจากความผิดปกติต่างๆ แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic aplastic anemia)

ในบทความนี้จะกล่าวถึง acquired aplastic anemia เป็นหลัก ทั้งในเรื่องสาเหตุ พยาธิสรีรวิทยา การวินิจฉัย ระดับความรุนแรง และการรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน

สาเหตุของการเกิดภาวะไขกระดูกฝ่อชนิด acquired aplastic anemia^{3,4}

เราสามารถแบ่งสาเหตุของภาวะไขกระดูกฝ่อชนิด acquired aplastic anemia ได้ ดังนี้

1. Idiopathic aplastic anemia ภาวะไขกระดูกฝ่อที่หาสาเหตุไม่ได้

2. Secondary aplastic anemia ภาวะไขกระดูกฝ่อที่มีสาเหตุหรือปัจจัยกระตุ้นให้มีการสร้างของเซลล์ในไขกระดูกที่ลดลง

2.1 สารเคมีและรังสีต่างๆ เช่น เบนซิน สารระเหย ยาฆ่าแมลง (Organophosphate, Lindane), การได้รับรังสีขนาดสูง

2.2 ยาต่าง ๆ ที่มีผลทำให้เม็ดเลือดต่ำ ได้แก่ Chloramphenicol, Sulfonamides, Cotrimoxazole, Gold, Penicillamine, Diclofenac, Phenytoin, carbamazepine, Thiouracil, Chloroquine, allopurinol

2.3 การติดเชื้อ เช่น ไวรัสตับอักเสบนชนิดต่าง ๆ (ตับอักเสบบี ตับอักเสบบี) HIV, EBV, CMV, Parvovirus B19

2.4 ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immunodeficiency disease) เช่น systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, graft-versus-host disease (GVHD)

2.5 เนื้ออกต่อมไทมัส (Thymoma)

2.6 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

2.7 ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) เช่น anorexia nervosa, Kwashiorkor, ภาวะขาดวิตามิน B12 และ folate

2.8 Hypoplastic Myelodysplastic syndrome (MDS)/ AML

2.9 ภาวะการตั้งครรภ์ (pregnancy)

เราจึงควรมีการตรวจประเมินผู้ป่วยเพื่อหาสาเหตุของภาวะไขกระดูกฝ่อ ดังนี้

1. การตรวจเม็ดเลือด (complete blood count, CBC), reticulocyte count และเสมีร์เลือด

2. การตรวจไขกระดูก โดยทำ Bone marrow aspiration และ bone marrow biopsy เพื่อประเมินเซลล์ในไขกระดูก และดูว่ามีความผิดปกติที่เข้าได้กับ leukemia หรือ MDS หรือไม่

3. การตรวจ chromosomal cytogenetic study เพื่อหาว่ามีความผิดปกติที่เข้าได้กับ MDS หรือไม่

4. การตรวจหาการติดเชื้อบางชนิด เช่น HBV, HCV, non-A non-B viral hepatitis, HIV, EBV, CMV, Parvovirus B19 ในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อนั้น ๆ และในรายที่มี liver transaminitis

5. การตรวจเพื่อหาภาวะความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน เช่น Antinuclear antibody (ANA), anti-dsDNA ในกรณีที่สงสัย SLE

6. การตรวจ flow cytometry for GPI-anchored proteins ในกรณีที่สงสัย PNH

7. ในกรณีที่สงสัยภาวะไขกระดูกฝ่อที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (IBMFS) ควรมีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม⁵ คือ

- Chromosomal breakage ซึ่งจะพบว่ามีการแตกหักง่ายของโครโมโซมในโรค Fanconi anemia

- Telomere length พบว่าความยาวของ telomere สั้นกว่าปกติ โดยน้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ที่ 1 ในโรค Dyskeratosis congenita

- Stool for fat globule, ระดับ lipase and isoamylase และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงบริเวณตับอ่อน ในกรณีที่สงสัยโรค Shwachman-Diamond syndrome

- นอกจากนั้น อาจส่ง specific gene mutation, IBMFS gene panel หรือ whole exome sequencing (WES) เพื่อหาความผิดปกติทางพันธุกรรม

Idiopathic aplastic anemia

ภาวะ idiopathic aplastic anemia จัดเป็นภาวะไขกระดูกฝ่อที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยพบว่ามีเซลล์ในไขกระดูกลดลง (hypocellular bone marrow) ร่วมกับจำนวนเม็ดเลือดในกระแสเลือดลดลงอย่างน้อย 2 ชนิด โดยมีเกณฑ์ดังนี้ ฮีโมโกลบิน น้อยกว่า 10 g/dL, เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล น้อยกว่า 1,500/cu mm และเกล็ดเลือด น้อยกว่า 50,000/cu mm นอกจากนั้นจะต้องไม่มีลักษณะ dysplastic change และไม่มีพังผืดในไขกระดูก (marrow fibrosis)

พยาธิสรีรวิทยา

โรคนี้เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน โดยมีการหลั่ง cytokine ออกมาจาก T cell ในไขกระดูกมากกว่าผิดปกติ โดยเฉพาะ Interferon gamma (IFN- γ) และ Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)^{6,7} ทำให้เกิดการ apoptosis ของ Hematopoietic progenitors โดยกระตุ้นผ่านทาง Fas-dependent pathway และ Nitric oxide (NO)^{8,9}

การวินิจฉัย

โรค idiopathic aplastic anemia เป็นโรคไขกระดูกฝ่อที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยจะต้องทำการแยกสาเหตุที่ก่อให้เกิดภาวะไขกระดูกฝ่อออกไป

ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะไขกระดูกฝ่อทุกราย จะต้องทำการเจาะไขกระดูก (bone marrow aspiration) และตัดชิ้นเนื้อไขกระดูก (bone marrow biopsy) เพื่อเป็นการยืนยันการวินิจฉัย และจะต้องมองหาสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะไขกระดูกฝ่อได้ เช่น ภาวะไขกระดูกฝ่อชนิดพันธุกรรม (IBMFS), การติดเชื้อต่างๆ, โรค paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) และ hypoplastic myelodysplasia/leukemia

การประเมินระดับความรุนแรงของโรคไขกระดูกฝ่อ

1. เกณฑ์การวินิจฉัยว่าโรคมีระดับความรุนแรง (Severe)¹⁰ คือ มีเซลล์ในไขกระดูกน้อยกว่า 25% ของปกติเมื่อเทียบกับอายุ นั้น ๆ ร่วมกับมีผลเลือดผิดปกติ อย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ ดังนี้

1.1 จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil count) น้อยกว่า 500 /cu mm

1.2 จำนวนเกล็ดเลือด (platelet count) น้อยกว่า 20,000/cu mm

1.3 จำนวนเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte count) น้อยกว่า 20,000/cu mm

2. เกณฑ์การวินิจฉัยว่าโรคมีระดับความรุนแรงมาก (very severe)¹¹ เกณฑ์ในการประเมินความรุนแรงเหมือนกับการวินิจฉัยว่าโรคมีระดับความรุนแรง แต่จะต้องมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยกว่า 200 /cu mm

3. เกณฑ์การวินิจฉัยว่าโรคมีระดับชนิดไม่รุนแรง (non-severe) คือ มีเซลล์ในไขกระดูกลดลง และภาวะเม็ดเลือดต่ำ แต่ยังไม่เข้ากับเกณฑ์ของ severe aplastic anemia

การรักษา

การรักษาที่เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อ HLA ตรงกันทั้ง 10 ตำแหน่ง โดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบผู้บริจาคที่เป็นพี่น้อง (matched related donor, MRD) เป็นการรักษาที่แนะนำในผู้ป่วยที่อายุน้อย โดยเฉพาะอายุน้อยกว่า 40 ปี สามารถทำให้ผู้ป่วยสามารถหายขาดจากโรคได้มากกว่าร้อยละ 90 ในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่า การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติ (match unrelated donor, MUD) มีผลการรักษาดีเทียบเท่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ MRD ในผู้ป่วยอายุน้อย จึงสามารถใช้เป็นการรักษาแรกได้ในผู้ป่วยเด็กน้อยกว่า 20 ปี¹²

สำหรับในรายที่ไม่สามารถหาผู้บริจาคที่มีความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อ จะให้การรักษาโดยการให้ยา immunosuppressive therapy (IST) ซึ่งประกอบด้วย antithymoglobulin (ATG) ร่วมกับ cyclosporin โดยปกติผู้ป่วยที่ได้รับ IST จะตอบสนองประมาณร้อยละ 70 สำหรับการให้ horse ATG โดยมีโอกาสกลับมาเป็นซ้ำ (relapse) ได้ถึงร้อยละ 30 และยังมีโอกาสกลายเป็น MDS หรือ leukemia (clonal evolution) ได้ร้อยละ 10 แต่ในประเทศไทยมีใช้เฉพาะ rabbit ATG ซึ่งผลการตอบสนองน้อยกว่า โดยมีผลการตอบสนองประมาณร้อยละ 30-40¹³ หลังจากรักษาด้วย IST ควรมีการวัดระดับยา cyclosporin เป็นระยะโดยรักษาระดับให้อยู่ประมาณ 200-400 ng/mL และมีการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาที่ 3-6 เดือน หากผู้ป่วยมีการตอบสนองจะต้องมีการตรวจติดตามเป็นระยะ และเจาะไขกระดูกทุกปีเพื่อเฝ้าระวังภาวะการกลับเป็นซ้ำและ clonal evolution ที่จะกลายเป็น MDS หรือ AML ในอนาคต¹²

ปัจจุบันนี้ได้มีการนำยา eltrombopag มาใช้ร่วมกับ IST ช่วยทำให้ผลการตอบสนองดีขึ้น โดยได้มีการศึกษาของ Townsley DM และคณะ ในปี ค.ศ. 2017 ทำการศึกษาในผู้ป่วย SAA 92 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม โดยมีเวลาในการให้ eltrombopag ร่วมกับ IST ที่แตกต่างกัน กลุ่มแรกให้ eltrombopag เริ่มในวันที่ 14 ถึง 6 เดือนของ IST กลุ่มที่สองให้ยาวันที่ 14 ถึง 3 เดือนของ IST และกลุ่มที่สามให้ยาตั้งแต่วันแรกของการให้ IST พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาที่ 6 เดือน เท่ากับ ร้อยละ 80, 87 และ 94 ตามลำดับ จึงได้มีการแนะนำให้ใช้ยา eltrombopag มาใช้ร่วมกับ IST ตั้งแต่แรก¹⁴

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IST ที่ 3-6 เดือน สามารถให้การ รักษาที่เป็น second line ได้อีกหลายวิธี ได้แก่ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติ (MUD)¹⁵, การให้ second course IST^{16,17}, การให้ยา androgen อย่างเดียว^{18,19} หรือการให้ยา eltrombopag²⁰

สำหรับผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อที่มีระดับชนิดไม่รุนแรง หรือ non-severe มักได้รับการรักษาแบบประคับประคองอาการ แต่จะเริ่มให้การรักษาเมื่อผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับเลือดหรือเกล็ดเลือดอย่างสม่ำเสมอ (transfusion dependent) โดยการให้การรักษาด้วย ATG ร่วมกับ cyclosporin หรือรักษาด้วยยา cyclosporin หรือ androgen อย่างเดียว²¹

เอกสารอ้างอิง

1. Montane E, Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Puig R, Garcia N, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*. 2008;93:518-23.
2. Bessler M, Mason P, Link D, Wilson D. Inherited bone marrow failure syndromes. In: DGN, SHO, DG, et al., editors. *Nathans and Oski's Hematology of infancy and childhood*. 8. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 2014. p.182-253.
3. Marsh J CW, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2009;147:43-70.
4. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, et al. Guideline for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172:187-207.
5. West AH, Churpek JE. Old and new tolls in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;1:79-87.
6. Dufour C, Ferretti E, Bagnasco F, Burlando O, Lanciotti M, Ramenghi U, et al. Changes in cytokine profile pre- and post-immunosuppression in acquired aplastic anemia. *Haematologica*. 2009;94:1743-7.
7. Young NS, Scheiberg P, Calado RT. Aplastic anemia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:162-8.
8. Schrezenmeier H, Bacigalupo A. *Aplastic anemia - pathophysiology and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
9. Young N, Calado RT, Scheiberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;108:2509-19.
10. Baumann I, Fuhrer M, Behrendt S, Campr V, Csomor J, Furlan I, et al. Morphological differentiation of severe aplastic anaemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology*. 2012;61:10-7.
11. Montane E, Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Puig R, Garcia N, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*. 2008;93:518-23.
12. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2017;129:1428-36.
13. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011;365:430-8.
14. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2017;376:1540-50.
15. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012;120:1185-96.
16. Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and cyclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2006;133:622-7

17. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, Gabbas A, Foa P, Locasciulli A, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Br J Haematol.* 1999;107:330-4.
18. Gardner FH, Juneja HS. Androstane therapy to treat aplastic anaemia in adults: an uncontrolled pilot study. *Br J Haematol.* 1987;65:295-300.
19. French Cooperative Group for the Study of Aplastic and Refractory Anemias. Androgen therapy in aplastic anaemia: a comparative study of high and low-doses and of 4 different androgens. *Scand J Haematol.* 1986;36:346-52.
20. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2012;367:11-9.
21. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood.* 1999;93:2191-5.