

นิพนธ์ต้นฉบับ

ภาวะ Pure Red Cell Aplasia ที่เกิดจากภูมิต้านทานต่อ Erythropoietin ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วราชัย เกร่งวิรัตน์ และ วิเชียร มงคลศรีตระกูล
หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ : ภาวะ pure red cell aplasia (PRCA) เป็นภาวะความผิดปกติที่เซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดแดง (erythroid precursor) หายไปจากไขกระดูก ส่งผลให้เกิดโลหิตจางอย่างรุนแรง โดยที่ปริมาณเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดในไขกระดูกอยู่ในเกณฑ์ปกติ ภาวะนี้เกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น การติดเชื้อ Parvovirus B19, โรคภูมิต้านทานผิดปกติ (autoimmune diseases), โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือเกิดจากยาบางชนิด โดยทั่วไปการเกิด PRCA หลังใช้ erythropoietin มักเกิดในผู้ป่วยไตวายที่ได้ยาทางไตผิวน้ำ โดยเกิดจากร่างกายสร้างภูมิต้านทานต่อฮอร์โมน erythropoietin (anti-recombinant human erythropoietin antibody, anti-r-HuEpo) ทำให้ร่างกายไม่ตอบสนองต่อการฉีดฮอร์โมน จึงพบเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในกระแสเลือดต่ำ และตรวจไขกระดูกจะไม่พบเม็ดเลือดแดงต้นกำเนิดโดยที่เซลล์ชนิดอื่นๆ ปกติ สมมติฐานการเกิดโรคอาจเกิดจากภาวะทางระบบภูมิคุ้มกัน, ภาวะทางพันธุกรรม เช่น human leukocyte antigen (HLA), การเก็บหรือการขนย้ายยา เป็นต้น ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรค PRCA ที่เกิดจาก anti-r-HuEpo ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในเวลา 5 ปี (พ.ศ. 2547 – 2551) พบผู้ป่วยทั้งสิ้น 5 รายแต่สามารถติดตามข้อมูลรายละเอียดต่างๆ รวมทั้งการรักษาได้เพียง 3 ราย โดยผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 71 ปี (48-80) ระยะเวลาตั้งแต่การได้รับการรักษาด้วย erythropoietin จนเกิด pure red cell aplasia โดยเฉลี่ย 18 เดือน (4-39 ปี) ผู้ป่วยทุกรายมี anti HIV negative, ทุกรายไม่พบก้อนจากการตรวจภาพรังสีทรวงอก ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา erythropoietin แบบฉีดเข้าไตผิวน้ำ โดยให้ในขนาดตั้งแต่ 4,000-10,000 unit ต่อสัปดาห์ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการประเมินเรื่องของยาที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะ PRCA, เจาะเลือดตรวจ reticulocyte และการตรวจไขกระดูก เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยแล้วจะทำการตรวจเลือดเพื่อหา HLA ว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหรือไม่ รายละเอียดของผู้ป่วยรวมทั้งการรักษาได้กล่าวไว้ในรายงาน

Key Words : ● PRCA ● Phramongkutklao ● Erythropoietin ● HLA

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2552;19:35-41.

Pure red cell aplasia (PRCA) เป็นภาวะความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น การติดเชื้อ Parvovirus B19, โรค autoimmune disease, ภาวะมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือเกิดจากยาบางชนิด ซึ่งส่งผลให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง (erythroid precursor หรือ progenitor cell) ลดลง แต่ปริมาณเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดปกติ ทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง และผู้ป่วยอาจมีอาการอ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ในผู้ป่วยโรคหัวใจอาจเกิดอาการแน่นหน้าอกได้ จำเป็นต้องได้รับเลือดบ่อยๆ เฉลี่ยประมาณ 1 ยูนิตต่อสัปดาห์

ได้รับต้นฉบับ 4 ธันวาคม 2551 ให้ลงตีพิมพ์ 23 ธันวาคม 2551
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. วิเชียร มงคลศรีตระกูล หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ฮอร์โมน erythropoietin ใช้ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด (hemodialysis) หรือผู้ป่วยที่มีพัฒนาการของเซลล์ไขกระดูกผิดปกติ (myelodysplastic syndrome) หรือภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการขาด erythropoietin และมีค่าฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) น้อยกว่า 11 g/dL หลังจากได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน erythropoietin ถ้าผู้ป่วยตอบสนอง จะมีค่า Hb สูงขึ้น แต่ในผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะโลหิตจางเพิ่มมากขึ้น ทั้งที่เคยตอบสนองต่อการให้ยา และพบว่าเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในกระแสเลือดมีปริมาณลดลง (reticulocytopenia) โดยที่จำนวนเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ในขณะที่เม็ดเลือดแดงต้นกำเนิด (erythroid precursor cells) ในไขกระดูกมีปริมาณลดลงอย่างมาก อันเกิดจากการที่ร่างกายผู้ป่วยมีการสร้างภูมิต้านทานต่อ

ฮอร์โมน erythropoietin (anti-erythropoietin antibody) ขึ้น
ภาวะ PRCA ที่เกิดจาก anti-erythropoietin antibody นี้
เป็นภาวะที่เกิดไม่บ่อย สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้จากการตรวจ
ไขกระดูก ซึ่งจะพบว่ามี การลดลงของ erythroid precursor cells
จนมีปริมาณต่ำกว่า 5% ร่วมกับการตรวจพบ anti-erythropoietin
antibody โดยวิธี ELISA (enzyme linked immunosorbent
assays) หรือ RIPA (radioimmunoprecipitation assay)

วิธีการศึกษา

รวบรวมผู้ป่วยในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าทุกรายที่ได้รับ
erythropoietin แล้วเกิดปัญหาเรื่องโลหิตจางเพิ่มมากขึ้น ร่วมกับ
มี reticulocytopenia โดยไม่พบสาเหตุอื่นนอกจากนี้ผู้ป่วยจะ
ได้รับการประเมินด้วยการเจาะไขกระดูกและอ่านผลขึ้นเนื่องจากพยาธิ
แพทย์และแพทย์อายุรศาสตร์โรคเลือด ว่าเข้าได้กับ PRCA, การ
ตรวจหา antibody ต่อ erythropoietin โดยส่งเลือดตรวจยืนยัน
ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา, การตรวจ anti-HIV antibody, การ
ถ่ายภาพรังสีทรวงอก, การตรวจ thyroid function test และ
antinuclear antibody

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา จะได้รับการเจาะเลือดเพื่อประเมิน
ผลการรักษาด้วยค่าความเข้มข้นของเลือด (hematocrit, Hct),
reticulocyte count และปริมาณของเลือดที่ให้

ผลการศึกษา

ได้ทำการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยตั้งแต่ พ.ศ. 2547 ถึง พ.ศ. 2551
โดยมีผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ pure red cell aplasia (PRCA) ทั้งหมด
6 คน ซึ่งหลังได้รับการรักษาด้วย erythropoietin แล้วเกิดภาวะ
โลหิตจางเพิ่มมากขึ้นโดยไม่พบสาเหตุ ร่วมกับมี reticulocytopenia
เป็นผู้ป่วยเก่า 1 ราย เป็นผู้ป่วยใหม่ 5 ราย ผู้ป่วยใหม่ 2 ราย
ไม่ยินยอมให้ทำการเจาะไขกระดูก 1 ราย และไม่สมัครใจรักษา
ต่อ 1 ราย คงเหลือผู้ป่วยใหม่ระหว่างการศึกษานี้ทั้งหมด 3 ราย
รวมผู้ป่วยที่เก็บรวบรวมได้ทั้งหมด 4 ราย

ตารางที่ 1 แสดงถึงลักษณะผู้ป่วยแต่ละราย โดยผู้ป่วยมีอายุ
เฉลี่ย 71 ปี (พิสัย 48-80 ปี) ระยะเวลาตั้งแต่การได้รับการรักษา
ด้วย erythropoietin จนเกิด PRCA โดยเฉลี่ย 18 เดือน (พิสัย
4-39 เดือน) ผู้ป่วยทุกรายมีผล anti HIV antibody เป็น non-
reactive, ผู้ป่วยรายแรกมี thyroid function test ปกติ ผู้ป่วย
รายที่สองและรายที่สาม ไม่ได้ประเมิน ส่วนผู้ป่วยรายที่สี่เคยทำ
subtotal thyroidectomy ผลการตรวจ thyroid function ปกติ
ขณะที่ได้รับยา erythropoietin ทุกรายไม่พบก่อนจากการตรวจ
ภาพรังสีทรวงอก และ 2 รายตรวจ antinuclear antibody
(ANA) ผลลบ ส่วนอีก 2 รายไม่ได้ตรวจ ผู้ป่วยทุกรายได้รับ
ยา erythropoietin แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยให้ในขนาดตั้งแต่
4,000-10,000 unit ต่อสัปดาห์

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการประเมินในเรื่องของยาอื่นๆ ที่อาจมี

ตารางที่ 1 แสดงถึงลักษณะผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น pure red cell aplasia จาก erythropoietin antibody

	ผู้ป่วยรายที่ 1	ผู้ป่วยรายที่ 2	ผู้ป่วยรายที่ 3	ผู้ป่วยรายที่ 4
เพศ	Male	Female	Female	Male
อายุ (ปี)	80	48	80	77
ระยะเวลาการเกิด PRCA หลังได้ยา (เดือน)	39	8	17	4
Anti-HIV	Non-reactive	Non-reactive	Non-reactive	Non-reactive
Thyroid function test	Normal	NE	NE	Normal
Chest X-ray	Normal	Normal	Normal	Normal
Antinuclear antibody	Normal	NE	NE	NE
Route	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous
Hemoglobin (g/dL)	6.4	5.6	9.2	5
Platelets ($\times 1,000/\text{mm}^3$)	182	179	208	168
WBC ($\times 1,000/\text{mm}^3$)	6.1	4.4	7.7	5.1
Corrected reticulocyte	0.5	0.07	0.5	0.2
Smoking	No	No	No	No
Alcoholic Drinking	Social	No	No	No
Physical status	Independent	Independent	NE	Independent

NE: Not evaluated

ผลต่อการเกิดภาวะ PRCA, ได้รับการตรวจไขกระดูก, และเจาะเลือดตรวจ reticulocyte count เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยแล้วจะทำการตรวจเลือดเพื่อหา Human leukocyte antigen ว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหรือไม่ แต่ผู้ป่วยรายที่ 4 ไม่ได้รับการเจาะเลือด ผลเป็นดังตารางที่ 2

ตารางที่ 3 เป็นค่าเฉลี่ยของระดับ Hb, เม็ดเลือดขาว, เกล็ดเลือด และค่า creatinine ระหว่างการรักษา โดยพบว่าผู้ป่วยรายที่ 1 ค่าเฉลี่ยมีจำนวนเกล็ดเลือด แต่ในขณะที่วินิจฉัย จำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ ซึ่งอาจเกิดจากยาหรือภูมิต้านทานทำลายเกล็ดเลือด ในขณะที่ผู้ป่วยรายอื่น มีเม็ดโลหิตขาว และเกร็ดเลือดปกติ

แผนภูมิที่ 1 เป็นการติดตามผลการเปลี่ยนแปลงของระดับ Hb ระหว่างการรักษาและการติดตามผลการรักษาโดยมีรายละเอียดดังนี้

ผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 80 ปี มีโรคประจำตัว คือโรคความดันโลหิตสูง เส้นเลือดหัวใจตีบ เกาต์ และไตวายเรื้อรัง เคยสวนหัวใจ และได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดแดง erythropoietin alpha (Hemax[®]) ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ตั้งแต่ปี 2548 เพื่อรักษาภาวะ

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจ HLA ในผู้ป่วยแต่ละราย

	ผู้ป่วยรายที่ 1	ผู้ป่วยรายที่ 2	ผู้ป่วยรายที่ 3
HLA-A	*02CKRE/*34AE	*11/*2410	*02/*11BPDM
HLA-B	*1513/*3802	*1525/*1802	*46/*52GC
HLA-DRB1	*15/*16	*12/*15	*09MV/*1001
B3B4B5	DRB5*	B3*/B5*	-
HLA-DOB1	*05/-	*03(7)/*05	-

ตารางที่ 3 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับ hemoglobin, white cell และ platelets และ creatinine ระหว่างการรักษา

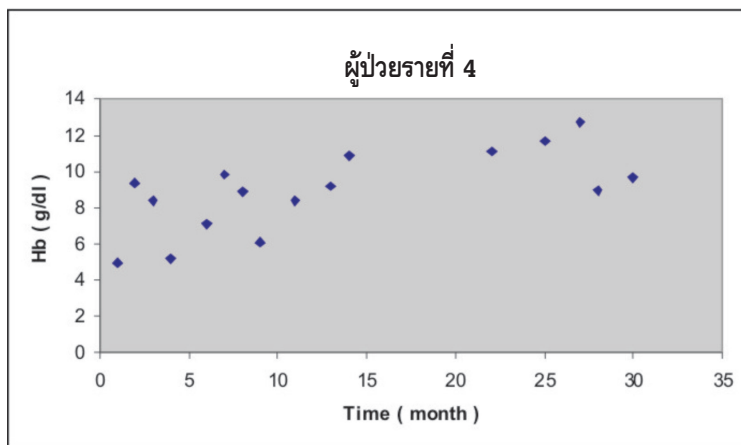
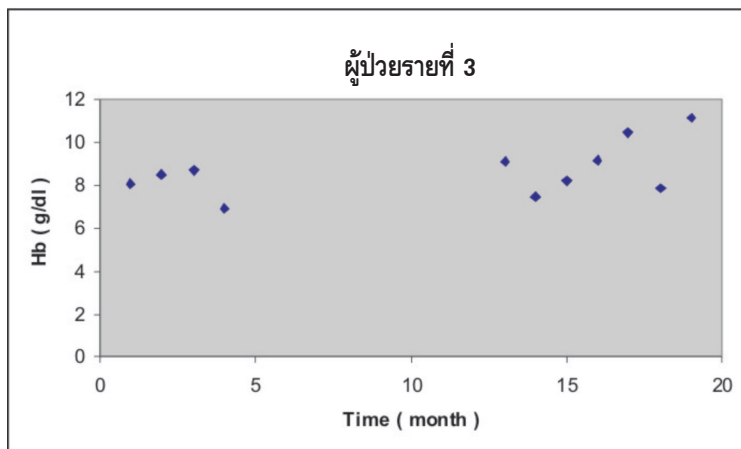
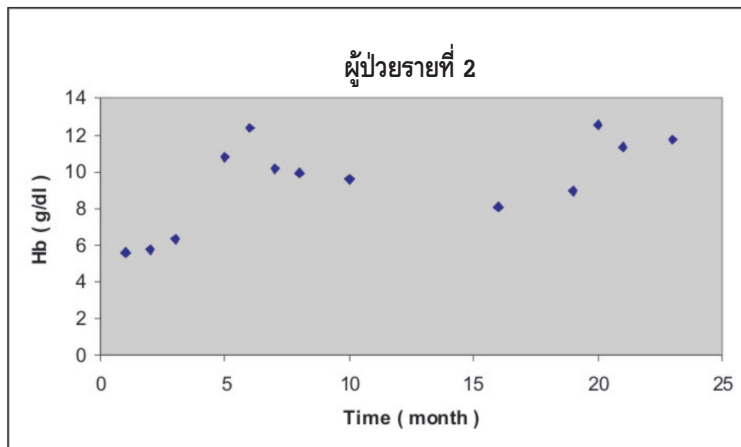
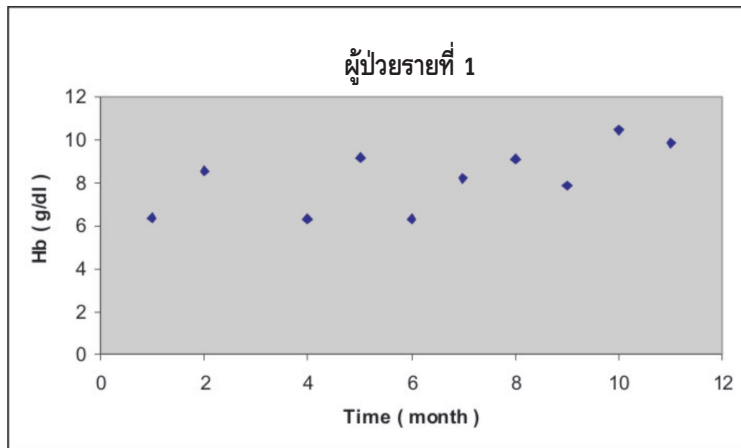
	ผู้ป่วยรายที่ 1	ผู้ป่วยรายที่ 2	ผู้ป่วยรายที่ 3	ผู้ป่วยรายที่ 4
N	17	15	14	18
Hb (g/dL)	8.6 (6.3-10.5)	9.1 (4.0-12.6)	8.3 (6.5-11.2)	8.6 (5.0-12.7)
WBC (× 1,000/mm ³)	7.2 (3.8-14.6)	5.9 (4.3-10.4)	11.5 (7.4-16.0)	8.3 (5.1-14.0)
Platelet (× 1,000/mm ³)	72 (43-108)	315 (176 - 408)	209 (152-287)	202 (104-440)
Creatinine (g/L)	3 (1.9-4.1)	6.1 (5.2-7.0)	2.0 (1.8-2.3)	4.4 (3.1-5.6)

N หมายถึง จำนวนครั้งที่มีการเจาะ CBC เพื่อติดตามผลการรักษา

โลหิตจาง ผู้ป่วยแข็งแรงดีมาตลอด ไม่เคยได้รับเลือด รักษาประจำอยู่ที่ศูนย์แพทย์จิตรลดา ยาที่ได้รับประจำ (ขนาดยา เป็น มก. ต่อวัน) คือ Colchicine (0.6), Aspirin (375), Clopidrogel (75), Simvastain (10) และ Isosorbide dinitrate (20)

ในเดือนกุมภาพันธ์ 2550 ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าด้วยปัญหาเหนื่อยง่าย อ่อนเพลีย นอนราบไม่ได้ ตรวจพบภาวะหัวใจวาย และโลหิตจางอย่างรุนแรง ไม่มีประวัติถ่ายดำ ปฏิเสธแพนกลีโธติเวียด้วยเรื่องโลหิตจางผลเลือดพบ reticulocytopenia ได้ทำการเจาะไขกระดูก เข้าได้กับภาวะ PRCA และตรวจหา erythropoietin antibody พบว่าให้ผลบวก จึงให้การวินิจฉัยเป็น erythropoietin antibody induced PRCA ส่วนผลการตรวจหาสาเหตุอื่น พบว่าปกติ ดังแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย Intravenous immunoglobulin ขนาด 0.4 gm/kg/day ทั้งหมด 5 วัน เมื่อเดือนมิถุนายน 2550 แต่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา และยังคงให้เลือดเฉลี่ยสัปดาห์ละ 1 unit เพื่อให้ค่า Hct มากกว่า 30% เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะหัวใจขาดเลือดและเคยรักษาด้วยการสวนหัวใจ หลังจากนั้นอีก 1 เดือน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย cyclosporine ขนาด 50 mg ต่อวัน



แผนภูมิ 1 แสดงถึงค่าความเปลี่ยนแปลงของระดับ hemoglobin หลังการวินิจฉัยและรักษา

เป็นเวลา 2 เดือน แต่ผู้ป่วยยังคงได้รับเลือดตลอด โดยไม่สามารถลดปริมาณการให้เลือดได้ จึงยาเปลี่ยนเป็น prednisolone ขนาด 1 mg/kg/day เริ่มยาเมื่อเดือนตุลาคม 2550 หลังจากได้ยา 10 วัน ผู้ป่วยมีอาการไข้ หนาวสั่น ผลการเพาะเชื้อจากเลือดพบ salmonella group D ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาปฏิชีวนะ ระหว่างนอนโรงพยาบาลพบว่ามีภาวะผิดปกติของตับ ตรวจพบ HBsAg ให้ผลบวก เข้าได้กับตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบบี ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา และเกิดปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งทำให้เกิดระบบหายใจล้มเหลว และ septic shock จนเสียชีวิต

ผู้ป่วยรายที่ 2

ผู้ป่วยหญิงอายุ 48 ปี มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง ไช้ไขมันในเลือดสูง และไตวายเรื้อรัง ได้รับการรักษาด้วยการล้างไต และฉีด erythropoietin alpha (Eprex®) เข้าใต้ผิวหนัง 2 สัปดาห์ต่อครั้ง ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2548 ค่า Hct อยู่ในช่วง 32-36% มาตลอด ยาเดิมที่ได้ (ขนาดยา เป็น มก. ต่อ วัน) คือ Metoprolol (100), Felodipine (10), Clonidine (150) Diltiazem (100), Omeprazole (20), Folic acid และ FBC

ต่อมาเดือนมกราคม 2549 ผู้ป่วยเริ่มมีปัญหาโลหิตจางมากขึ้น ค่า Hct ลดลงจาก 24% เหลือ 16% ต่อมาในเดือนมีนาคม 2549 ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน เหนื่อยง่าย ตรวจค่า Hct ได้ 9% จึงให้เลือด และหยุด erythropoietin ได้ทำการตรวจไขกระดูกและ antibody ต่อ erythropoietin พบว่าเข้าได้กับภาวะ erythropoietin antibody induced PRCA และไม่พบสาเหตุอื่นจากการตรวจเพิ่มเติม ดังแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย prednisolone ขนาด 1 mg/kg/day เมื่อเดือนมีนาคม 2549 ในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษา ผู้ป่วยยังได้รับเลือดโดยเฉลี่ย 1 unit ต่อสัปดาห์ ต่อมาในเดือนเมษายนได้ให้ intravenous immunoglobulin ขนาด 0.4 gm/kg/day ทั้งหมด 5 วันร่วมด้วย หลังจากนั้นสามารถลดขนาด prednisolone ลงตามลำดับ และไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษา ผู้ป่วยไม่ต้องรับเลือดหลังให้ยา 2 เดือน และสามารถหยุดยาได้ในเดือนพฤศจิกายน 2550 ใช้เวลารักษา 1 ปี 8 เดือน ขณะนี้ผู้ป่วยอยู่ระหว่างติดตามการรักษา อาการทั่วไปปกติ ไม่มีภาวะโลหิตจางมากขึ้น

ผลการตรวจ erythropoietin antibody ซ้ำหลังจากได้รับการรักษาด้วย prednisolone 3 เดือนให้ผลลบเมื่อเดือน ตุลาคม 2550

ผู้ป่วยรายที่ 3

ผู้ป่วยหญิงอายุ 80 ปี โรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง ไช้ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน และไตวายเรื้อรัง ได้รับการรักษาที่แผนกโรคไตมาตลอด และเริ่มฉีดยา erythropoietin alpha (Eprex®)

เข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2548 ค่า Hct อยู่ในช่วง 30-35% มาโดยตลอด

ยาเดิมที่ได้รับ (ขนาดยา เป็น มก. ต่อวัน) คือ Furosemide (40), Prenolol (25), Felodipine (10) Fenofibrate (160), CaCO₃ (1,500) และ NaHCO₃ เดือนมิถุนายน 2549 ผู้ป่วยมาตรวจที่แผนกโรคไต พบค่า Hct จาก 33% ลดลงเหลือ 16% จึงให้เลือด หนึ่งเดือนต่อมาผู้ป่วยมีอาการแน่นหน้าอก เหนื่อยง่าย ค่า Hct ได้ 18% จึงได้เลือดอีก 2 unit และส่งปรึกษาแผนกโลหิตวิทยา จากการตรวจเพิ่มเติมดังที่กล่าวมาแล้ว พบว่าเข้าได้กับภาวะ erythropoietin antibody induced PRCA ร่วมกับไม่พบสาเหตุอื่น ดังตารางที่ 1

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย prednisolone ขนาด 1 mg/kg/day เมื่อเดือนกันยายน 2550 และยังคงให้เลือดเฉลี่ย 1 unit ต่อสัปดาห์ในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา แต่ต่อมาสามารถลดขนาด prednisolone ลงได้ตามลำดับ เมื่อค่า Hct คงที่ และ reticulocyte count เพิ่มขึ้น ปัจจุบันผู้ป่วยได้ prednisolone ขนาด 10 mg ต่อวัน โดยค่า Hct อยู่ระหว่าง 25-28% และให้เลือดลดลงเหลือเดือนละ 1 unit ขณะนี้อยู่ระหว่างติดตามการรักษาที่แผนกโลหิตวิทยาโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยา

ผู้ป่วยรายที่ 4

ผู้ป่วยชายอายุ 77 ปี มีโรคประจำตัว ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไช้ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน ไตวายเรื้อรัง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด hypothyroidism จากการผ่าตัดต่อมธัยรอยด์ ได้รับการรักษาที่แผนกโรคไตมาตลอด เริ่มฉีดยา erythropoietin alpha (Eprex®) เข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2547 ค่า Hct ประมาณ 28%

ยาเดิมที่ได้รับ (ขนาดยา เป็น มก. ต่อวัน) ได้แก่ Clopidogrel (75), Atrovastatin (10), Eltroxin (0.1), Doxazocin (4), Isosorbide mononitrate (60), Nifedipine (30), Rosiglitazone (4) ในเดือน พฤษภาคม 2547 ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อย อ่อนเพลีย ตรวจเลือดพบค่า Hct 16% ร่วมกับ reticulocytopenia ผู้ป่วยไม่มีประวัติถ่ายดำ หรืออาเจียนเป็นเลือด แต่ตรวจ fecal occult blood test ให้ผลบวก สงสัยว่าเป็นจาก antiplatelet จึงปรึกษาแผนกโลหิตวิทยา เมื่อทำการตรวจเพิ่มเติมพบว่าเข้าได้กับภาวะ erythropoietin antibody induced PRCA และไม่พบสาเหตุอื่นจากการตรวจเพิ่มเติม ดังแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยได้รับการรักษาเริ่มแรกด้วยยากดภูมิคุ้มกัน tacrolimus โดยเริ่มที่ขนาด 4 mg/day ตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม 2547 ในระหว่างการรักษาพบว่า ระดับของยาอยู่ใน therapeutic range ตลอด

แต่ผู้ป่วยยังคงได้รับเลือดเฉลี่ยสัปดาห์ละ 1 unit หลังจากได้ tacrolimus 2 เดือน ไม่พบว่ามีการตอบสนอง จึงหยุดยา และเปลี่ยนมาให้ intravenous immunoglobulin ในขนาด 0.4 gm/kg/day นาน 5 วัน ผู้ป่วยยังคงตอบสนองต่อยาไม่ดีเท่าที่ควร เนื่องจากไม่สามารถลดการให้เลือดลงได้ จึงเพิ่มยา prednisolone ขนาด 0.5 mg/kg/day หลังจากนั้นพบว่าสามารถลดการให้เลือดลงได้ จึงลดขนาดของ prednisolone ลงตามลำดับ จนหยุดยาได้หลังจากได้รับยานาน 9 เดือน โดยที่ค่า Hct อยู่ระหว่าง 24-26%

หลังจากหยุดยา prednisolone ผู้ป่วยได้รับ erythropoietin alpha (Eprex[®]) โดยปรับขนาดตามค่า Hct โดยเริ่มจากขนาด 4,000 unit ต่อสัปดาห์ จนปัจจุบันผู้ป่วยได้รับยาอยู่ 10,000 unit ต่อสัปดาห์ และมีค่า Hct ประมาณ 30% โดยไม่เกิด PRCA ซ้ำอีก

สรุปและวิเคราะห์ผล

Erythropoietin induced PRCA เป็นภาวะที่พบได้น้อย พบการรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ.1993 และมีการรายงานอีกครั้งในปี ค.ศ. 1996 และ 1997 เกิดจาก autoantibody ไปทำลายฮอริโมน erythropoietin ทำให้เกิดการสร้างเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดแดง (erythroid progenitors) ลดลง หรือเกิดการยับยั้งผ่าน T cell โดยพบการรายงานมากขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฉีดยาเข้าชั้นใต้ผิวหนัง จะมีโอกาสเกิดมากกว่าการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างมีนัยสำคัญ ระยะเวลาการเกิดไม่แน่นอน พบได้ตั้งแต่หลังได้รับยาใน 3 สัปดาห์จนถึงหลายปี⁴

ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาทั้ง 4 ราย ทั้งหมดได้รับยา erythropoietin alpha ในรูปฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยมีชื่อการค้า Eprex[®] 3 ราย และ Hemax[®] 1 ราย ผู้ป่วยทุกรายเป็นโรคไตวายเรื้อรัง และได้หยุด Erythropoietin ทันทีที่สงสัย ทุกรายที่ตรวจ erythropoietin antibody พบว่าให้ผลบวก ซึ่งเข้าได้กับการศึกษาที่ได้ทำก่อนหน้านี้ และจากการตรวจ HLA typing ทั้งหมด 3 ราย ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กัน แต่เนื่องจากจำนวนที่เข้ารับการศึกษาไม่มากนัก จึงไม่อาจสรุปได้ว่า HLA typing มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะนี้หรือไม่ อย่างไรก็ตามมีการศึกษา ถึงอุบัติการณ์ของ HLA ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด PRCA คือ HLA-A* 02, HLA-A* 11 และ HLA-A*24 สำหรับ HLA-A loci, HLA-B*18, HLA-B*46, HLA-B*60 และ HLA-B*62 สำหรับ HLA-B loci, และ HLA-DRB1*09, HLA-DRB1*12 และ HLA-DRB1*15 สำหรับ HLA-DR loci โดยเฉพาะอย่างยิ่ง HLA-DRB1*09 allele ซึ่งพบว่ามี odd ratio ถึง 2.89 (95% CI: 1.88-4.46; p-value: <0.001)⁸

สำหรับการรักษา ผู้ป่วยตอบสนองดีต่อการให้ immunosuppressive โดยมีรายงานว่าให้ผลการตอบสนองที่ดี มากกว่าร้อยละ 80 โดยคนไข้ไม่กลับมาเป็นอีกหลังจากหยุดยา⁷ ระยะเวลาการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกัน ตั้งแต่ 1-7 เดือน ส่วนการให้ intravenous immunoglobulin (IvIg) น่าจะมีประโยชน์มากกว่าในกรณีที่เกิดจากการติดเชื้อ Parvovirus B19⁹

มีการศึกษาถึงการให้ immunosuppressive therapy⁶ เป็นการรวบรวมผู้ป่วย 47 ราย ที่ได้รับการยืนยันว่าเป็น erythropoietin induced pure red cell aplasia โดยได้รับการรักษาต่างๆ กัน ได้แก่ corticosteroid, rituximab, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, corticosteroid ร่วมกับ IvIg, corticosteroid ร่วมกับ cyclophosphamide, cyclosporin, corticosteroid ร่วมกับ plasmapheresis หรือการทำ kidney transplantation พบว่าผู้ป่วยที่ได้ corticosteroid ร่วมกับ cyclophosphamide มีผลการตอบสนองดีที่สุด โดยดูจากค่า reticulocyte ที่เพิ่มขึ้น และความต้องการให้เลือดที่ลดลง โดยพบว่ามีการตอบสนองสูงถึงร้อยละ 87

จากรายงานผู้ป่วยที่รักษาจนโรคสงบแล้วไม่มีผู้ป่วยรายใดได้รับ erythropoietin อีก⁷ แต่การศึกษานี้มีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับ erythropoietin ซ้ำ และไม่เกิดปัญหาใดๆ ซึ่งต้องอาศัยการติดตามอย่างใกล้ชิดต่อไป อนึ่งการกลับมาใช้ erythropoietin ในการรักษาใหม่ในกรณีที่คนไข้เป็นไตวายที่ต้องทำการล้างไต นับว่าเป็นเรื่องที่ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม

เอกสารอ้างอิง

1. Tolman C, Duja S, Richardson D, et al. Four cases of pure red cell aplasia secondary to epoetin, with strong temporal relationships. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2133-6.
2. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure Red Cell Aplasia and Epoetin Therapy. *N Engl J Med* 2004;351:1403-8.
3. Boven K, Stryker S, Knight J, et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int* 2005;67:2346-53.
4. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure Red Cell Aplasia and erythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469-75.
5. Ruangkanchanasetr P, Srichaikul T, Supaporn T. Triple Immunosuppressive Therapy Can Accelerate the Recovery of Antibody-Mediated Pure Red Cell Aplasia and Allow Successful Concurrent Resumption of Erythropoietin : Anemia in Dialysis Poster Board Number : SA-PO023.
6. Rossert J, Macdougall I, Casadevall N : Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA) treatment and re-treatment: multiple options. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(suppl 4):iv23-6.

7. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, Kruger A, Eckardt KU, Macdougall IC. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet* 2004;363:1768-71.
8. Praditpomsilpa K, Kupatawintu P, Mongkonsritagoon W, et al. The association of anti-r-HuEpo-associated pure red cell aplasia with HLA-DRB1*09-DOB1*0309. *Nephrology Dialysis Transplant.* 2008; Aug 8 [Epub ahead of print].
9. Young NS. Pure red cell aplasia. In: Lichtman M, Beutler E, Kaushansky K, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal J, eds. *Williams Hematology.* 7th edition. New York : McGraw-Hill, Inc., 2005:437-48.

Anti-r-HuEpo-associated Pure Red Cell Aplasia in Phramongkutklao Hospital

Varachai Kraengwirat and Wichean Mongkonsritagoon

Hematology Division, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

Abstract : Pure red cell aplasia (PRCA) is a condition, in which erythroid precursor cell disappeared from bone marrow. This leads to severe anemia but the production of white blood cell and platelet counts are normal. It can be caused by Parvovirus B19 infection, autoimmune diseases, lymphomas or drugs. PRCA after using erythropoietin stimulating agent (ESA) is caused by antibody to erythropoietin (anti-recombinant human erythropoietin antibody, anti-r-HuEpo). Commonly, it occurs in patients with chronic renal failure who receive ESA by subcutaneous route. These adverse immunological effects of r-HuEpo cause sudden loss of r-HuEpo efficacy, low circulating reticulocyte count and absence of erythroid precursors with normal non-erythroid cell lineage in bone marrow. There are postulated causes of anti-r-HuEpo associated PRCA including genetics, e.g., human leukocyte antigen (HLA), immunogenicity, storage, handlings and formulation of r-HuEpo products. We study PRCA caused by anti-r-HuEpo in Phramongkutklao hospital during 2004-2008. Five patients were diagnosed but only three patients had complete data. The mean age was 71 years old (range: 48-80 years). The mean duration of ESA uses before PRCA was 18 months (range: 4-39 months). Anti- HIV tests were non-reactive and chest films were normal in all patients. The dosages of ESA were 4,000-10,000 units per week by subcutaneous route. The current medications, reticulocyte count, HLA and bone marrow were evaluated. The clinical courses and managements were reported in detail.

Key Words : ● PRCA ● Phramongkutklao ● Erythropoietin ● HLA

J Hematol Transfus Med 2008;19:35-41.

