

# รายงานผู้ป่วย

## Cold Agglutinin Disease : A Case Report

อภิชัย สีละสิริ พ.บ.\*, เพ็ญวิทย์ ผลวิชา พ.บ.\*, ถนอมศรี ศรีชัยกุล พ.บ.\*,  
พงษ์เทพ เทพทรงวัจจ พ.บ.\*\*, ธารา พูนประชา พ.บ.\*\*\*, ปรีชา มีกั้วาล พ.บ.\*\*\*

**เรื่องย่อ** รายงานผู้ป่วยหญิง 1 ราย อายุ 68 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น primary cold agglutinin disease โดยมีสิ่งตรวจพบที่สำคัญ คือ severe autoimmune hemolytic anemia, direct Coombs' test ให้ผลบวก cold agglutinin titer 1:2048, serum complement C4-5.5 มก./ดล. และพบ IgM-Monoclonal  $\lambda$  light chain ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroid, vincristine และ cyclophosphamide ผู้ป่วยถึงแก่กรรมด้วยการติดเชื้อรุนแรงที่ปอด โดยมีภาวะ shock และ ARDS ภายหลังจากวินิจฉัยโรคได้ 4 เดือน

### Abstract Cold Agglutinin Disease : A Case Report

A. Leelasri M.D., P. Pornvicha M.D., T. Srichaikul M.D., P. Thepsongwat M.D.,  
T. Poonpracha M.D., P. Meekangwan M.D.

Hematology Division, Department of Medicine, PraMongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand  
*Thai J Hematol Transf Med.* 1991 ; 1(4) : 423-428

A 68 year old woman who was diagnosed as having primary cold agglutinin disease was reported. The manifestations included severe autoimmune hemolytic anemia with positive direct Coombs' test, cold agglutinin titer of 1:2048, serum complement C4 of 5.5 mg/dl and IgM-monoclonal  $\lambda$  light chain. The patient did not respond to therapy with corticosteroid, vincristine and cyclophosphamide. She died of septicemia and lung infection after diagnosis for 4 months.

Cold agglutinin disease เป็นโรคในกลุ่ม autoimmune hemolytic anemia โรคหนึ่ง ซึ่ง autoantibody เป็น Ig M และเป็นชนิด cold antibody ซึ่งทำปฏิกิริยากับเม็ดเลือดแดงได้ดีที่อุณหภูมิ ต่ำกว่า 37°C. และกระตุ้น complement โรคนี้มี อาการที่สำคัญ คือ การอุดตันของหลอดเลือดเล็ก ๆ บริเวณปลายมือปลายเท้า (acrocyanosis) และมี ภาวะซีดจาก immune hemolysis โดยทั่วไปจะเป็น extravascular แต่ในรายที่รุนแรงจะเกิด intravascular hemolysis ทำให้มีภาวะ hemoglobinemia

และ hemoglobinuria เกิดขึ้นได้

โรคนี้นี้ยังไม่ทราบสาเหตุ เป็นโรคที่พบบ่อย ในประเทศไทย จากรายงานของ มงคล เครือตราฐ และคณะ<sup>1</sup> พบ cold agglutinin disease 1 ราย จากผู้ป่วยที่เป็น autoimmune hemolytic anemia ทั้งหมด 100 ราย คิดเป็นร้อยละ 1 แต่จากต่างประเทศ พบได้บ่อยกว่า ในรายงานหนึ่งพบถึงร้อยละ 18<sup>2</sup> และมีหลายรายงานที่พบ cold และ warm autoantibodies ในผู้ป่วยคนเดียวกัน<sup>3-5</sup>

\*หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า \*\*กองรังสีกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า

\*\*\*ภาควิชาพยาธิวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

## รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วย หญิงไทย คู่ อายุ 68 ปี มาตรวจที่หน่วยโลหิตวิทยาครั้งแรก เมื่อวันที่ 3 มกราคม พ.ศ. 2533 ด้วยอาการ เหนื่อย และอ่อนเพลียมา 2 สัปดาห์ ประวัติปัจจุบัน 1 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล มีคนทักว่าผู้ป่วยซีดและเหลือง ประมาณ 2 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วย มีไข้ ไอ คัดจมูก มีน้ำมูก รู้สึกเหนื่อยและอ่อนเพลีย ให้แพทย์ตรวจ ได้ยาลดไข้ และรักษาหวัด อาการทุเลาลง ประมาณ 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล อ่อนเพลียมาก จึงปรึกษาแพทย์ทางโลหิตวิทยา

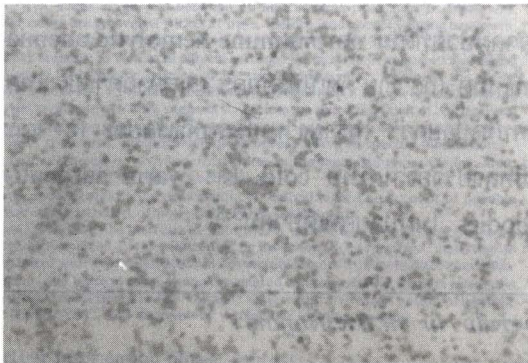
ก่อนหน้านี้อุป่วยแข็งแรงดี ปฏิเสธการกินยาเป็นประจำ

### การตรวจร่างกายแรกเริ่ม

อุณหภูมิ 37°ซ ชีพจร 100/นาที หายใจ 24/นาที ความดันโลหิต 120/70 มม.ปรอท ซีดมาก ไม่เหลือง ตรวจหัวใจ ปอด ปรกติ ตับ ม้ามและต่อมน้ำเหลืองไม่โต

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ฮีมาโตคริต 13.5% ฮีโมโกลบิน 6.3 กรัม/ดล. เม็ดเลือดขาว 20,700/ลบ.มม. นิวโทรฟิล 59% แบนด์ 6% ลิมโฟไซต์ 35% เกร็ดเลือดปรกติ, reticulocyte 15% สเมียร์เลือดพบ autoagglutination 4<sup>+</sup> (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 สเมียร์เลือดของผู้ป่วย

spherocyte 2<sup>+</sup>, polychromasia 3<sup>+</sup>, และ nucleated red blood cells 10/100 WBC, direct Coombs' test 4<sup>+</sup>

direct/total bilirubin 0.62/1.02 mg/dl, total protein 6.7 g/dl, albumin 3.5 g/dl, SGOT 20 U/L, SGPT 16 U/L, alkaline phosphatase 35 U/L, BUN 14 mg/dl, Cr 1.2 mg/dl

ANF, VDRL, LE cells, rheumatoid factor ให้ผลลบทั้งหมด

EBV Ig M-ve, EBV Ig G 1 : 20,  $\beta_1$ C 97 mg%, C4 5.5 mg%

Cold agglutinin titer 1 : 512

Bone marrow พบ erythroid hyperplasia และ immunoblast 10%

Protein electrophoresis Monoclonal gammopathy

Immunoelectrophoresis Ig M monoclonal with  $\lambda$  light chain

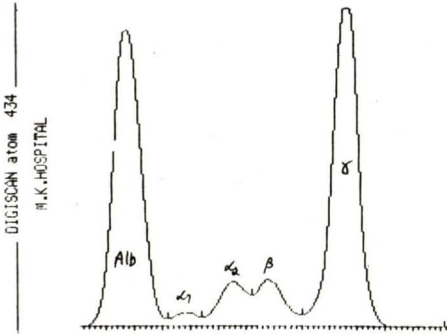
(ดูรูปที่ 2)

Film chest ปรกติ

### การรักษาและการดำเนินโรค

ได้ให้การวินิจฉัยเป็น autoimmune hemolytic anemia cold agglutinin disease และได้ให้การรักษาด้วย prednisolone 60 มก./วัน และนัดผู้ป่วยอีก 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยขาดการติดต่อและได้ไปรักษาที่โรงพยาบาลต่างจังหวัด และโรงพยาบาลเอกชนในกรุงเทพฯ ได้เลือดไป 4 ยูนิต ได้ cyclophosphamide 100 มก./วัน vincristin 2 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ prednisolone 45 มก./วัน ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น มีไข้ และซีดลง จึงกลับมาตรวจที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าอีก เมื่อ 9 เมษายน 2533 ตรวจร่างกายพบว่า ซีดมาก ไม่เหลือง ไข้สูง ไม่พบ ตับ ม้าม และต่อมน้ำเหลืองโต การตรวจเลือดพบฮีมาโตคริต 11% เม็ดเลือดขาว 2,500/ลบ.มม. นิวโทรฟิล 56% ลิมโฟไซต์ 44% เกร็ดเลือด 20-25/OF smear ยังพบ autoag-

นาง พชอฉ. ศรีจันทร์ 10 ม.ค. 33 ทางโลหิตวิทยา



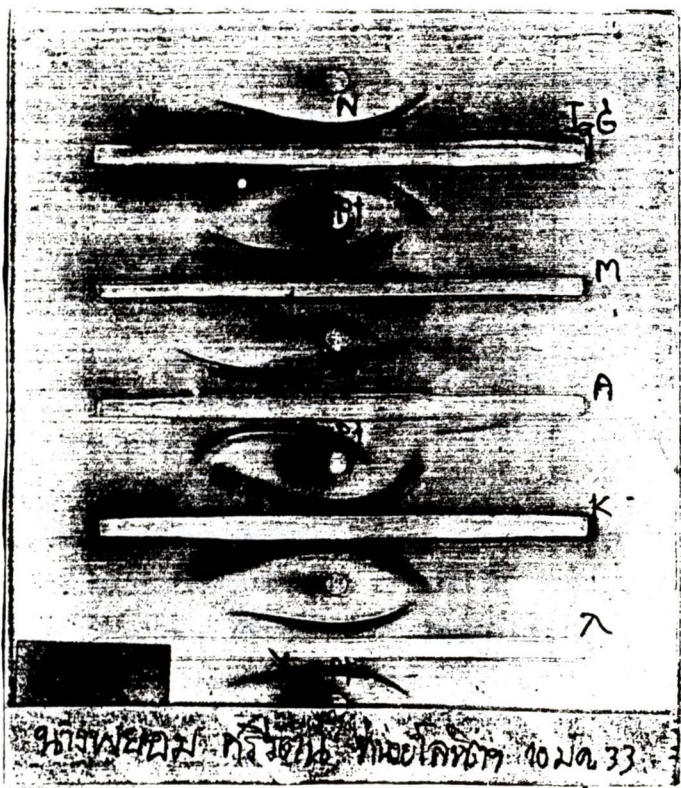
DATE 19/1 /1990  
 RF = 93  
 GR = 93  
 A/G = 0.75

FR.	%	Gr
Alb	11.4	3.73
α <sub>1</sub>	1.8	0.16
α <sub>2</sub>	6.9	0.62
β	7.0	0.62
γ	42.9	3.85

NORM. VAL. %	
Alb	50-60
α <sub>1</sub>	1-3
α <sub>2</sub>	6-10
β	7-13
γ	10-15

total prot<sup>m</sup> = 9 g%  
 Alb = 4  
 Glob = 5  
 IgG = 1,300 mg/(150-1,500)  
 IgM = 87 \* (55-300)  
 IgA = 191 \* (90-370)  
 γ-Glob = 2,308 \*



รูปที่ 2 แสดง Protein electrophoresis และ Immunoelectrophoresis

glutination 3<sup>+</sup> มี polychromasia และ nucleated red cell 10% direct coombs' test 2<sup>+</sup> ตรวจไขกระดูก พบ erythroid hyperplasia ไม่พบเซลล์ผิดปกติอื่น ๆ cold agglutinin titer 1 : 2048

ผลการตรวจปัสสาวะ wbc 20-30/HF urine culture-mixed organism hemoculture ให้ผลลบ x-ray ปอดมี left lower lobe infiltration Ultrasonography และ CT abdomen ไม่พบ



organomegaly Bone survey ปกติ

ให้การรักษาโดย Cefotaxime และ dexamethasone 16 มก./วัน และให้ PRC transfusion ผู้ป่วยยังคงอาการไม่ดีขึ้น ฮีมาโตคริตยังคงเดิม ต่อมาเริ่มมีปัสสาวะน้อยลง มีไข้ ไอ และหอบ ได้เอ็กซเรย์ปอดซ้ำ พบ bilateral patchy infiltration blood gas พบ hypoxemia ได้เปลี่ยน antibiotic เป็น Ceftazidime และ Amikacin และให้เครื่องช่วยหายใจ (respirator and PEEP) ต่อมาผู้ป่วยมี shock ให้การรักษาไม่ดีขึ้น และเสียชีวิตในที่สุด เมื่อ 4 พ.ค. 33 ผล culture จาก heart blood และ fluid จากปอด พบเป็น aspergillosis ทั้ง 2 specimen

### ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา

lung necropsy : extensive collapse of alveoli containing fibrinous material, and septate hyphae of aspergillus

liver necropsy : focal areas of necrosis and intracytoplasmic clear vacuoles in hepatocytes, hepatic sinusoids are distended and filled with red cells. The bile canaliculi contain inspissate bile.

## วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้เป็นหญิง อายุ 68 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AIHA-primary cold agglutinin disease โดยมีหลักฐานสนับสนุน คือ ผู้ป่วยมี severe hemolytic anemia direct Coombs' test ให้ผลบวก cold agglutinin titer สูงถึง 2 ครั้ง ห่างกันในระยะเวลา 3 เดือน (1:512 และ 1:2048) มี C4 ต่ำมากเพียง 5.5 mg%, และมี Ig M monoclonal gammopathy สำหรับ AIHA ที่เกิดจาก cold antibody นั้นมีสาเหตุได้หลายประการ กล่าวคือ จากการติดเชื้อที่มีรายงานไว้ คือ mycoplasma, ไวรัส EB virus และ CMV จาก collagen-vascular disease และจาก lymphoid malignancy การวินิจฉัย

แยกโรคดังกล่าวข้างต้นอาศัยลักษณะอาการทางคลินิก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ลักษณะทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญมาก เพราะจะช่วยแยก primary and secondary cold agglutinin disease ที่เกิดจาก lymphoid malignancy ออกจากสาเหตุอื่นๆ เช่น จากการติดเชื้อ จาก collagen-vascular disease ได้แก่ การตรวจพบ Ig M monoclonal gammopathy ซึ่งมีรายงานไว้เฉพาะใน Idiopathic และ secondary จาก lymphoid malignancy เท่านั้น<sup>6</sup> ผู้ป่วยรายนี้มี Ig M monoclonal gammopathy จึงต้องพยายามค้นหา lymphoid malignancy ซึ่งอาจเป็นสาเหตุได้ จากผลการ investigate ไม่พบสิ่งสนับสนุน จึงน่าจะให้การวินิจฉัยว่าเป็น primary cold agglutinin disease ได้

ลักษณะที่น่าสนใจในผู้ป่วยรายนี้ มีอยู่ 2 ประการ คือ การพบ primary cold agglutinin disease ในคนไทย ซึ่งโดยทั่วไปมีอุบัติการณ์ต่ำมาก ที่มีรายงานไว้เพียงร้อยละ 1<sup>1</sup> ซึ่งนับว่าแตกต่างจากคนผิวขาว ที่มีรายงานไว้สูง สาเหตุที่ทำให้เกิดความแตกต่างนี้ ในปัจจุบันยังอธิบายไม่ได้ อาจจะมีเรื่องกรรมพันธุ์ เชื้อชาติเกี่ยวข้องก็ได้ เพราะลักษณะของ autoantibody ที่พบในผู้ป่วยไทยที่เป็น AIHA โดยทั่วไปแตกต่างจากคนผิวขาวมาก<sup>1</sup> สำคัญอาการทางคลินิกของ primary cold agglutinin disease โดยทั่วไปที่เด่นชัดมากในคนผิวขาว คือ อาการของ red cell agglutination ในหลอดเลือดเล็กๆ ทำให้เกิด acrocyanosis โดยเฉพาะเวลาอากาศเย็น ส่วนอาการทาง hemolysis กลับไม่รุนแรง เพราะแม้ว่าจะมีการใช้ complement ก็มักจะมีการกระตุ้นถึงระดับ C3b ซึ่งทำให้เม็ดเลือดแดงส่วนหนึ่งถูกจับโดยดပ် และม้าม สำหรับเม็ดเลือดแดงบางส่วนจะไม่ถูกทำลายเพราะ C3b จะเปลี่ยนเป็น C3dg ซึ่ง resist ต่อ hemolysis ทำให้ไหลเวียนกลับมาในกระแสเลือดมีชีวิตต่อไปได้<sup>6</sup> ในกรณีที่ hemolysis รุนแรง มักจะพบเมื่อผู้ป่วยมีการ expose ต่อความเย็นนาน หรือ IgM Ab

มี thermal amplitude กว้าง จนเกิด hemolysis ได้ ในอุณหภูมิใกล้เคียงกับอุณหภูมิของร่างกาย<sup>6,7</sup> สำหรับผู้ป่วยของเราลักษณะอาการเด่นชัด คือ อาการ hemolytic anemia ซึ่งรุนแรงมาก จนเป็นปัญหาสำคัญในการรักษา ส่วนอาการ acrocyanosis นั้นไม่ปรากฏในผู้ป่วยรายนี้ คำอธิบายลักษณะแตกต่างทางคลินิกของผู้ป่วยรายนี้จากที่มีรายงานไว้ใน cold agglutinin disease อาจเป็นไปได้ 2 ประการ กล่าวคือ ผู้ป่วยไม่มีโอกาสสัมผัสกับอากาศที่เย็นจัดนานพอที่จะเกิดปัญหา microvascular occlusion สำหรับเรื่อง hemolysis นั้นอาจเป็นไปได้ว่า IgM Ab ในผู้ป่วยรายนี้มี thermal amplitude กว้างจนเกือบถึง body temperature จึงทำให้ direct Coombs' test ให้ผลบวกมากในขณะที่ตรวจที่อุณหภูมิของห้องคือ ประมาณ 26°C ทำให้มี severe hemolysis อยู่ตลอดเวลา

การรักษาผู้ป่วยที่เป็น primary cold agglutinin disease นั้น ในปัจจุบันไม่มีการรักษาเฉพาะที่ได้ผลดี ซึ่งแตกต่างจาก warm AIHA ที่ได้ผลดีจากการใช้ corticosteroid, immunosuppressive drug และการตัดม้าม<sup>8</sup> เท่าที่มีรายงานไว้ประปราย การรักษา cold agglutinin disease ด้วยวิธีการข้างต้น จะได้ผลดีพอสมควรในรายที่มี hemagglutinin titer ต่ำ<sup>9</sup> และในรายที่ antibody เป็น IgG โดยอาจมี IgM หรือ IgA ร่วมด้วยก็ได้<sup>3</sup> นอกจากนั้นมีรายงานประปรายว่าได้ผลดี โดยการรักษาด้วย methyl prednisolone ขนาดสูงถึง 1 กรัมต่อวัน 1 ราย<sup>10</sup> และโดยการใช้ alpha-interferon 1 ราย<sup>11</sup> สำหรับ plasmapheresis มีที่ใช้ ในกรณีที่มี hemagglutinin titer สูงมาก แต่ต้องทำเป็นระยะ ๆ โดยต้องให้ cyclophosphamide ร่วมด้วย<sup>6</sup> สำหรับการรักษาประคับประคองในผู้ป่วย cold agglutinin disease นั้น มีความสำคัญมาก ทั้งนี้เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายในผู้ป่วย ซึ่งมักจะมีสาเหตุจากการติดเชื้อ severe anemia และ thrombosis สำหรับผู้ป่วย

รายนี้เป็นตัวอย่างของ primary cold agglutinin disease ในคนไทยซึ่งมีอาการสำคัญที่เด่นชัด คือ severe hemolytic anemia ซึ่งไม่สนองต่อการรักษาด้วย corticosteroid และ immunosuppressive drug และถึงแก่กรรมด้วยภาวะแทรกซ้อน คือ การติดเชื้อรุนแรง จนเกิด shock และ ARDS ในที่สุด

### เอกสารอ้างอิง

1. Krutrachue M, Sirisinha S. Autoimmune hemolytic anemias in Thailand. Scand J Haematol 1977 ; 19 : 61-7.
2. Luban NLC, Garratty G, Silberstein L, Ness P. Autoimmune hemolytic anemia- The old and new, Hematology 1988. The Education Program of The American Society of Hematology 1988 : 69-73.
3. Silberstein LE, Berkman EM, Schreiber AD. Cold hemagglutinin disease associated with IgG cold-reactive antibody. Ann Intern Med 1987 ; 106 : 238-42.
4. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune hemolysis mixed warm and cold antibody type. Acta Haematol 1983 ; 69 : 266-74.
5. Shulman IA, Branch DR, Nelson JM, Thompson JC, Saxena S. and Retz LD. Autoimmune hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies. JAMA 1985 ; 253 : 1746-8.
6. Nydeigger UE, Kazatchkine MD, Miescher PA. Immunopathologic and clinical features of hemolytic anemia due to cold-agglutinins. Sem. Haematol. 1991 ; 28 : 66-77.

7. Pruzanski W, Shumak K. Biological activity of cold-reacting autoantibodies in Pral J Med 1977 ; 297 : 538-542, 583-9.
8. Murphy S, LoBuglio A. Drug therapy in AIHA. Sem Hematol 1976 ; 13 : 323-4.
9. Schreiber A, Herskovitz B, Goldwein M. Low-titer cold agglutinin disease N Engl J Med. 1977 ; 296 : 1490-4.
10. Meytes D, Adler M, Yirag I, et al. High dose methylprednisolone in acute immune cold hemolysis. N Engl J Med. 1985 ; 312 : 318.
11. O'Conner BM, Clifford JS, Lawrence WD, Logue GL. Alpha-interferon for severe cold agglutinin disease. Ann Intern Med 1989 ; 111 : 255-6.