

บทบรรณาธิการ

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

ปัญญา เสกสรรค์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) เป็นโรคที่พบได้พอสมควรในเด็กไทย ซึ่งต่างจากในต่างประเทศซึ่งพบได้น้อยกว่า อุบัติการณ์ในต่างประเทศประมาณ 0.118 ต่อเด็ก 100,000 คนต่อปีในช่วงปี 1990-1999 การแบ่งชนิดจัดแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ ชนิดพันธุกรรม (familial) และชนิดที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired) ชนิดแรกมักจะคิดถึงในกรณีผู้ป่วยอายุน้อยโดยเฉพาะที่อายุน้อยกว่า 2 ปี การศึกษา chromosome ไม่พบความผิดปกติจำเพาะ ทราบเพียงว่าถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive แต่ในระยะ 2-3 ปี ที่ผ่านมามีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมี mutation ที่ perforin 1 gene (PRF1)^{1,2} จัดเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มโรคนี้และอาจใช้อธิบายปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้น สำหรับชนิดหลังมักเกิดร่วมกับการติดเชื้อ หรือร่วมกับมะเร็ง³ (Infectious associated or malignancy associated hemophagocytic syndrome) การติดเชื้อที่พบบ่อยมักเป็นเชื้อไวรัส โดยเฉพาะ EBV แต่ขณะเดียวกันก็พบร่วมกับการติดเชื้อแบคทีเรียได้เช่นกัน สำหรับ HLH ที่พบร่วมกับมะเร็งอาจพบเป็นอาการนำก่อนวินิจฉัยมะเร็งหรือหลังการรักษามะเร็งแล้วจึงพบร่วมด้วย ผู้ป่วยที่รายงานในวารสารฉบับนี้ โดย มาลัย ว่องชาญชัยเลิศ และคณะ จะเห็นได้ว่าอาการเริ่มด้วย HLH ก่อน หลังจากนั้น 2 เดือน จึงพบมีมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด T cell ปรากฏขึ้น ซึ่งโดยปกติมะเร็งที่พบร่วมกับ HLH มักจะเป็น lymphoid malignancy เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาวหรือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นหลัก⁴ อย่างไรก็ตาม ข้อควรคำนึงถึงเมื่อพยายามหาสาเหตุของโรค คือ มักพบการติดเชื้อไวรัสร่วมกับ HLH

ชนิดพันธุกรรม หรือ HLH ชนิดที่เกิดร่วมกับมะเร็งได้บ่อย เชื่อกันว่าการติดเชื้ออาจเป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นทำให้เกิดภาวะ HLH นี้ขึ้น การหาเชื้อไวรัสอาจทำได้ไม่ยากนักหากใช้การตรวจทาง serology เท่านั้น^{4,5} การหาเชื้อที่ตีความและเชื่อถือได้มากกว่าควรจะเป็นการตรวจหา genome ของไวรัสในร่างกายโดยตรง สำหรับในประเทศไทยสาเหตุที่เกิดจากพันธุกรรมมีการวินิจฉัยค่อนข้างน้อย แต่มีกรณีวินิจฉัยชนิดเกิดภายหลัง (acquired) มากกว่า ซึ่งข้อมูลที่ยังไม่ตรงกันนักเพราะ วันดี นิงสานนท์ รายงานสาเหตุว่าโรคนี้อาจเกิดจากการติดเชื้อเป็นส่วนใหญ่⁵ ขณะที่ กวีวัฒน์ วิรุกุล และคณะ รายงานว่าสาเหตุมักเกิดร่วมกับมะเร็ง⁴

การวินิจฉัยโรคนี้ทำได้ไม่ยากนัก Histiocyte Society จึงได้ทำข้อกำหนดสำหรับการวินิจฉัยขึ้น^{3,6} อาการทางคลินิกที่สำคัญคือ ไข้ และม้ามโต แต่อาจพบมีต่อมน้ำเหลืองโตหรือมีผื่น และอาการบวมร่วมด้วย การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญคือการพบมี pancytopenia ร่วมกับ hemophagocytic histiocytes ในเนื้อเยื่อ โดยเฉพาะที่ไขกระดูกซึ่งมักจะเป็นอวัยวะที่มีการตรวจหาบ่อยที่สุดเพราะทำได้ง่าย และเพื่อเป็นการแยกโรคอื่นที่อาจให้อาการคล้ายกัน เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาวออกไป อย่างไรก็ตามการตรวจอาจจำเป็นต้องทำมากกว่าหนึ่งครั้งกว่าจะพบโรค การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นที่ใช้วินิจฉัยประกอบด้วย การตรวจผลของ macrophage hyperactivation ซึ่งได้แก่ ภาวะ hypertriglyceridemia, hypofibrinogemia, hyponatremia รวมถึงการเพิ่มขึ้นของระดับ ferritin และ LDH รวมทั้งการตรวจผลของ hyperactivation ของ T cell ซึ่งจะพบ มี

cytokine พวgsoluble interleukin (IL) -2-receptor, tumor necrotic factor - α (TNF- α) หรือ interferon γ (IFN- γ) เพิ่มขึ้น ซึ่งสารเหล่านี้เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดการทำลายของเนื้อเยื่อทั่วร่างกาย บ่อยครั้งที่ข้อมูลอาจมีไม่ครบสมบูรณ์สำหรับการวินิจฉัยในช่วงแรกๆ แต่อาจจำเป็นต้องให้การรักษาไปก่อนถ้าสงสัยมาก เพราะการให้การรักษาแต่เนิ่นๆ มักจะได้ผลและจะสามารถป้องกันการเสียชีวิตอย่างรวดเร็วได้

การรักษาในปัจจุบัน ยาที่นิยมใช้มากที่สุดคือ dexamethasone และ etoposide^{3,6} โดยเฉพาะถ้าให้ร่วมกับ cyclosporine จะสามารถควบคุมโรคมะเร็งให้ลุกลามได้ภายในไม่กี่สัปดาห์ แต่การจะทำให้หายขาดโดยเฉพาะชนิดพันธุกรรมจำเป็นต้องใช้วิธีการปลูกถ่ายไขกระดูก ถ้าหาผู้บริจาคที่เหมาะสมได้ ในรายที่เกิดร่วมกับการติดเชื้อ มักแนะนำให้ใช้ intravenous immunoglobulin ร่วมด้วย แทนที่ของ cyclosporine และพยายามรักษาการติดเชื้อต้นเหตุนั้นถ้าทำได้ ซึ่งจะพบว่าถ้าเกิดร่วมกับเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อรา โอกาสจะหายจากโรคจะสูงกว่าเกิดร่วมกับการติดเชื้อไวรัส สำหรับชนิดที่เกิดร่วมกับมะเร็งมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องมองหาโรคมะเร็งทุกครั้งในผู้ป่วย HLH โดยเฉพาะจากการตรวจไขกระดูกเพราะอาจซ่อนอยู่ตั้งแต่แรก ซึ่งเมื่อรักษา HLH ไปแล้วโรคจะปรากฏออกมาในเวลาอันสั้น ดังเช่น ในรายงานผู้ป่วยของ มาลัย ว่องชาญชัยเลิศ และคณะ ในวารสารนี้ แต่หากมองหาตั้งแต่ต้นส่งตรวจเพิ่มเติม เช่น flow cytometry อาจได้การวินิจฉัยที่รวดเร็วขึ้นและอาจทำให้โอกาสหายจากโรคเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม HLH ที่พบร่วมกับโรคมะเร็งมักมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี อาจต้องพิจารณาทำการปลูกถ่ายไขกระดูกเช่นกันหากโรคควบคุมไม่ได้ แต่หาผู้บริจาคได้

ในแง่พยาธิกำเนิดของโรค HLH⁷ โดยปกติเมื่อมีการติดเชื้อไวรัสเกิดขึ้น ร่างกายจะมีปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันตอบสนองโดยมี lymphocyte proliferation และการทำลายเซลล์ที่มีการติดเชื้อด้วยกระบวนการ perforin mediated ซึ่งทั้ง 2 กระบวนการนี้จะหยุดลงหลังจาก

เซลล์ที่มีการติดเชื้อถูกกำจัดไป perforin เป็นโปรตีนที่มีอยู่ใน lymphocytes และ macrophage (NK cell) มีหน้าที่สำคัญทำให้มีการทำลายของเซลล์ (cytolysis) โดยทำให้เกิดรูรั่วขึ้นที่ผนังของเซลล์เป้าหมายแล้วมี granzyme และส่วนประกอบใน granule ตามเข้าไปในเซลล์เพื่อทำให้เซลล์นั้นตาย ในกรณีผู้ป่วย HLH ชนิดพันธุกรรมพบว่ามีความผิดปกติในการปล่อย perforin เพราะมี PRF₁ mutation ดังนั้นผลที่ตามมาคือมีการกระตุ้น T cell (activation) ตลอดเวลาจาก antigen ของเชื้อที่คงอยู่ไม่ถูกกำจัด มี cytokine จำนวนมากหลั่งออกมา เช่น TNF- α , IL1&6, IFN- γ ทำให้เนื้อเยื่อในร่างกายผู้ป่วยถูกทำลายและอาการของ HLH ขึ้นซึ่งเป็นที่เชื่อกันว่าสาเหตุการเกิด HLH ขึ้น การรักษา gene therapy อาจมีบทบาทในอนาคตสำหรับโรคนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957-9.
2. Goransdotter EK, Fadeel B, Nilsson AS, et al. Spectrum of perforin gene mutation in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001;68:590-7.
3. ปัญญา เสกสรรค์. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. ใน: ชานินทร์ อินทรกำรชัชย บรรณาธิการ. ไลทิตวิทยาในเวชปฏิบัติ บียอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์จำกัด 2542:270-8.
4. Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr V, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children : An analysis of etiology and outcome. *J Med Assoc Thai* 2002;85(supple 2):S530-41.
5. Ningsanond V. Infection associated hemophagocytic syndrome : A report of 50 children. *J Med Assoc Thai* 2000;83:1141-9.
6. ปัญญา เสกสรรค์. Histiocytosis. ใน: กนกพรรณ ประไพตระกูล บรรณาธิการ. *Clinical practice in Pediatrics* 2002 รุ่งศิลป์การพิมพ์ 2545:217-31.
7. Arico M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Hematol* 2001;114:761-9.