

## บทความพิเศษ

# ภาวะซีดในเด็กจากไขกระดูกขาดเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (Pure Red Cell Aplasia in Children)

## ดารินทร์ ซอเสถิตกุล

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### วัตถุประสงค์

- มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดและสาเหตุการเกิดภาวะซีดในเด็กจากไขกระดูกขาดเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน
- สามารถให้การวินิจฉัยภาวะซีดจากไขกระดูกขาดเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในเด็กชนิดต่างๆ
- สามารถให้การรักษาภาวะซีดจากไขกระดูกขาดเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในเด็ก รวมทั้งการพยากรณ์โรค

ภาวะซีดในเด็กจากไขกระดูกขาดเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน เป็นกลุ่มโรคที่มีลักษณะจำเพาะ คือ ภาวะซีดชนิด reticulocytopenia และ มีการลดลงหรือ ขาดเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก โดยที่เซลล์เม็ดเลือดขาว และ เกร็ดเลือดปกติ<sup>1</sup> มี 2 โรคในเด็กที่มีลักษณะคล้ายกันนี้ที่จำเป็นต้องแยกจากกัน เนื่องจากการรักษา และการพยากรณ์โรคแตกต่างกัน คือ

- Diamond - Blackfan Anemia (DBA)
- Transient Erythroblastopenia of Childhood (TEC)

### Diamond - Blackfan Anemia (DBA)

Joseph<sup>2</sup> ได้รายงานครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1936 และอีก 2 ปีต่อมา Diamond และ Blackfan<sup>3</sup> ได้รายงาน

ได้รับต้นฉบับ 25 ธันวาคม 2545 และให้ตีพิมพ์ 3 มกราคม 2546  
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.ดารินทร์ ซอเสถิตกุล หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

ผู้ป่วยเด็ก 4 ราย ที่มีอาการซีดตั้งแต่แรกเกิด และอาการซีดมากขึ้นเรื่อยๆ โดยไม่มีประวัติเลือดออกง่าย และจากการตรวจไขกระดูก พบว่ามี การขาดของเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน และภาวะซีดนี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยธาตุเหล็ก โคออลท์ ของแดง วิตามินซี หรือการตัดม้ามในช่วงแรกได้ให้การรักษาดูแลการให้เลือด พบว่าร้อยละ 25 ผู้ป่วยหายขาดได้เอง<sup>3</sup>

เดิมภาวะซีดนี้มีชื่อพ้องหลายชื่อ ได้แก่ Chronic congenital aregenerative anemia, Chronic idiopathic erythroblastopenia with aplastic anemia, Constitutional red cell aplasia หรือ Erythrogenesis imperfecta แต่ในปัจจุบันเรียกชื่อว่า DBA ในปี ค.ศ. 1951 Gasser<sup>4</sup> รายงานผู้ป่วยโรคนี้เป็นครั้งแรกที่รักษาหายขาดด้วยสเตียรอยด์ ต่อมาในปี ค.ศ. 1961 Allen และ Diamond<sup>5</sup> รายงานผู้ป่วยโรคนี้จำนวนมาก ที่ให้การรักษาดูแลด้วยสเตียรอยด์ และแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่หายขาดจะมี reticulocytosis อย่างรวดเร็วภายในเวลา 2 สัปดาห์ ตามด้วยการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน

ผู้ป่วยส่วนน้อยอาจไม่มี reticulocytosis ในช่วงแรก แต่จะตอบสนองดีต่อการรักษาในระยะยาวได้<sup>1,6,7</sup>

จนถึงปัจจุบันมีการรายงานผู้ป่วยโรคนี้จากทั่วโลก ประมาณ 1,000 ราย<sup>8</sup> อุบัติการณ์พบผู้ชายเท่ากับผู้หญิง<sup>9</sup> การถ่ายทอดทางพันธุกรรมมีได้หลายรูปแบบ ร้อยละ 25 ถ่ายทอดแบบ Autosomal dominant<sup>10</sup> และ Autosomal recessive<sup>11</sup> แต่ส่วนใหญ่ร้อยละ 75 เกิดขึ้นเองเป็น Sporadic เนื่องจากมี mutation เกิดขึ้นใหม่ หรือ มีการแสดงออกทางคลินิกถึงความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกัน (variable penetrance) โดยยืนยันจากการศึกษาระดับโมเลกุล<sup>12</sup> มักมีประวัติคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกคลอดน้อย (< 2,500 กรัม) หรือ ผู้ป่วยโรคนี้มีประวัติการแท้งบุตรในครรภ์ของมารดาผู้ป่วย<sup>13,14</sup>

#### อาการ และอาการแสดง

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการซีดมาตั้งแต่แรกเกิด โดยจะซีดมากขึ้นเรื่อยๆ ร้อยละ 10 ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่แรกเกิด ร้อยละ 50 ภายในอายุ 3 เดือน และเกือบร้อยละ 90 ภายในอายุ 6 เดือน อายุมากที่สุดที่วินิจฉัยได้ คือ อายุ 64 ปี<sup>8</sup> ร้อยละ 25-45 ของผู้ป่วยโรคนี้จะมี ความผิดปกติของรูปร่างร่างกายร่วมด้วย โดยส่วนใหญ่พบความผิดปกติของรูปร่างหน้าตา และ ศีรษะ (craniofacial) หรือที่เรียกว่า Cathie's facies<sup>15</sup> ได้แก่ ผมสีอ่อน จมูกแบน ตาห่าง ริมฝีปากบนหนาขึ้น และบางรายอาจพบสติปัญญาต่ำกว่าปกติ ร้อยละ 9-12 พบความผิดปกติของมือและแขน ร้อยละ 3 พบปากแห้งเพดานโหว่ รวมทั้งมีความผิดปกติของร่างกายระบบอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

#### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตรวจเลือดพบว่าซีด ระดับฮีโมโกลบินประมาณ 1.5-2 ก./ดล. ขนาดของเม็ดเลือดแดงใหญ่ ประมาณ 70-140 fl. เฉลี่ย 93 fl. มี reticulocyte count ต่ำหรือเท่ากับศูนย์ ส่วนใหญ่จำนวนเม็ดเลือดขาวปกติ แต่อาจพบว่ามี neutropenia ร่วมด้วย<sup>17</sup> จำนวนเกร็ดเลือดปกติ หรือเพิ่มขึ้น โดยหน้าที่ของเกร็ดเลือดปกติ<sup>18</sup> การตรวจ indirect และ direct coomb's test ให้ผลลบ วัดปริมาณ

เหล็ก เฟอร์ไรติน กรดโฟลิก วิตามินบี 12 และ erythropoietin ให้ผลปกติ หรือสูงขึ้น<sup>19</sup> รวมทั้งระดับ fetal hemoglobin จะสูงขึ้น และมีปริมาณ i แอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นด้วย แสดงว่าเป็นเม็ดเลือดของทารก (fetal red cell) ที่มีลักษณะของ stress erythropoiesis ซึ่งพบได้ในทุกโรคของภาวะไขกระดูกไม่ทำงาน (bone marrow failure)<sup>20</sup> และพบความผิดปกติของเอ็นไซม์ภายในเม็ดเลือดแดงที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของ purine หรือ pyrimidine รวมทั้งมีระดับเอ็นไซม์ adenosine deaminase activity (ADA) เพิ่มขึ้นด้วย<sup>21</sup> ซึ่งช่วยในการแยกจากโรค TEC ที่มีเอ็นไซม์ ADA ปกติ การตรวจทางอิมมูโน พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วน lymphocyte CD 4 ต่อ CD 8 มีจำนวนลดลงของ T cell มีความบกพร่องในการ proliferation ของ lymphocytes และหน้าที่ของ T suppressor cell<sup>22,23</sup> การวินิจฉัยโรคนี้อาศัยการตรวจไขกระดูก ซึ่งพบว่าจำนวนเซลล์ในไขกระดูกปกติ หรือลดลงเล็กน้อยได้ (normocellularity หรือ mild hypocellularity)<sup>24</sup> ร้อยละ 90 พบว่ามีการขาดหายของเซลล์ในการสร้างเม็ดเลือดแดง ร้อยละ 5 พบว่ามีเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดง (immature proerythroblast) แต่ไม่มีการเจริญเติบโตต่อไป (maturation arrest)<sup>25</sup> และที่เหลือนจะพบว่ามีเซลล์เม็ดเลือดแดงจำนวนปกติ<sup>26</sup> แต่จะ

#### ตารางที่ 1 ความผิดปกติทางกายภาพในผู้ป่วย DBA<sup>16</sup>

ความผิดปกติทางกายภาพ	อุบัติการณ์ (%)
รูปร่างหน้าตา และศีรษะผิดปกติ	19
รูปร่างแขนผิดปกติ	9
ระบบทางเดินปัสสาวะ และไตผิดปกติ	7
การเจริญเติบโตผิดปกติ	6
รูปร่างคอผิดปกติ	4
กระดูกไขสันหลังผิดปกติ	3
หัวใจผิดปกติแต่กำเนิด	2
ระบบอื่นๆ ผิดปกติ	3

พบว่า มี ineffective erythropoiesis โดยพบในรูปของ dyserythropoiesis ได้ ส่วนการสร้างเม็ดเลือดขาว และ เกร็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลการตรวจโครโมโซมจาก เลือดปกติ แต่มีรายงานผู้ป่วยที่พบความผิดปกติของ โครโมโซมคู่ที่ 16 พบทั้งชนิด endoreduplication<sup>27</sup> breaks และ enlargement<sup>28</sup> หรือ มีความผิดปกติของ โครโมโซมคู่ที่ 1 ชนิด achromatic area<sup>29</sup> และ pericentric inversion<sup>30</sup> การศึกษาในผู้ป่วยบาง ครอบครัว หรือในรายเกิดขึ้นเองเป็นแบบ sporadic พบ ว่าร้อยละ 25 มีความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 19 ที่ ตำแหน่ง 19 q 13.2 หรือที่เรียกว่า RPS 19 (ribosomal protein subunit 19) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดแบบ variable penetrance<sup>12</sup> และพบว่าร้อยละ 35 มีความผิดปกติที่ตำแหน่ง 8 p 23.2 - p 2231

#### พยาธิกำเนิด

ในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่นอน แต่เชื่อว่ามีหลาย สมมุติฐานที่ทำให้เกิดโรค สาเหตุที่สำคัญเป็นผลจากความผิดปกติภายในเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงเอง (intrinsic abnormality) โดยยืนยันผลจากการมี engraftment อย่างสมบูรณ์ของเซลล์เม็ดเลือดแดงปกติ หลังจากทำการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วย DBA และพบว่าเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในผู้ป่วย DBA มีการเร่ง การเกิด apoptosis<sup>32</sup> รวมทั้งการตอบสนองต่อ erythropoietin ลดลง อาจเป็นผลจากความผิดปกติในหน้าที่ ของ erythropoietin receptorsเอง และจากการศึกษา ในหลอดทดลองพบว่าจำนวนเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงสามารถเพิ่มขึ้นได้โดยการเพิ่มระดับของ erythropoietin หรือ hematopoietic factors อื่นๆ เช่น stem cell factor (SCF)<sup>33</sup> ให้สูงขึ้น แต่ไม่พบว่าผู้ป่วย DBA มี mutation ใน C - kit, SCF หรือ erythropoietin receptor genes<sup>34,35</sup>

#### การรักษา

ในปัจจุบันนิยมเริ่มให้การรักษาด้วยยา Prednisolone 2 มก./กก./วัน ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา จะพบว่า มี reticulocyte count สูงขึ้น และจะเห็นได้

ชัดเจนภายใน 1 เดือน ควรให้ยาขนาดนี้ไปจนกระทั่ง ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นถึง 10 ก./ดล. หลังจากนั้นจึงค่อยๆ ลดขนาดของยา prednisolone ลงช้าๆ ในขนาดที่สามารถให้ระดับฮีโมโกลบินคงที่<sup>36</sup> เพื่อป้องกันผลข้างเคียงในระยะยาวของสเตียรอยด์ ในบางรายอาจเกิดภาวะซีดซ้ำอีก จำเป็นต้องเพิ่มขนาดของยา prednisolone ให้สูงขึ้น ส่วนในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยา prednisolone จำเป็นต้องให้เลือดชนิด leukocyte poor blood<sup>37</sup> ทุก 3-6 สัปดาห์ เพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินให้มากกว่า 6 ก./ดล. และหากมีภาวะเหล็กเกิน ให้มีการขับเหล็กด้วย desferrioxamine เหมือนในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย<sup>38</sup> การปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วย DBA จะเลือกในรายที่ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ ควรพิจารณาทำการปลูกถ่ายไขกระดูกในกลุ่มพี่น้องที่มี HLA แอนติเจนเข้าได้กับผู้ป่วย ผลการรักษา โอกาสรอดชีวิตสูงถึงร้อยละ 88 สำหรับในกลุ่มที่ใช้ผู้บริจาคอื่นๆ (alternative donor) โอกาสรอดชีวิตต่ำเพียงร้อยละ 14<sup>39</sup> (ดังแสดงแนวทางการรักษาในตารางที่ 2)

สำหรับการรักษาด้วยยาชนิดอื่น ๆ ที่มีรายงานไว้ซึ่งใช้ใน กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ ได้แก่ Cyclosporin A<sup>40,41</sup> ร่วมกับ prednisolone อาจจะทำให้สามารถลดขนาดของ prednisolone ลงในขนาดต่ำได้ ยานี้ได้แก่ erythropoietin<sup>42,43</sup>, intravenous immunoglobulin (IVIG)<sup>44</sup>, androgen<sup>45</sup> หรือ ยากดภูมิคุ้มกันทางอื่นๆ เช่น cyclophosphamide<sup>46</sup>, antithymocyte globulin และ 6 - mercaptopurine แต่ผลการรักษา ดังที่กล่าวข้างต้นได้ผลไม่ดี

ในปัจจุบันมีการศึกษาทดลองใช้ยา metoclopramide<sup>47</sup> ขนาด 10 มก./วัน ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อ สเตียรอยด์ กลไกการออกฤทธิ์ของยานี้ ทำให้เพิ่มการผลิตของ prolactin เชื่อว่า prolactin เกี่ยวข้องกับการเกิด erythropoiesis ทั้ง in vitro<sup>48,49</sup> และ in vivo<sup>50,52</sup> ซึ่งได้ผลในผู้ป่วย 3 ใน 9 ราย และคงต้องดูผลการรักษาในระยะยาวต่อไป

## ตารางที่ 2 แนวทางการรักษาผู้ป่วย Diamond - Blackfan Anemia<sup>16</sup>

1. เริ่ม prednisolone 2 มก./กก./วัน การตอบสนองจะเห็น reticulocytosis ภายใน 2-4 สัปดาห์
  - 1.1 ถ้าตอบสนองดี ให้อ่อนๆ ลดขนาดลงเมื่อมีระดับฮีโมโกลบินคงที่ ที่ 10 ก./ดล. หากมีผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์มาก ให้ไปข้อที่ 3
  - 1.2 หากมีภาวะซีดซ้ำหลังจากหยุดยาสเตียรอยด์ ให้เริ่มยา Prednisolone 2 มก./กก./วัน ซ้ำอีก
  - 1.3 ถ้าไม่ตอบสนองต่อการรักษาข้อที่ 1 ให้ไปข้อที่ 2
2. ให้ prednisolone ขนาดสูง 4-6 มก./กก./วัน
  - 2.1 ถ้าการตอบสนองดี ให้อ่อนๆ ลดขนาดยาลงเพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินให้คงที่ แต่ถ้าไม่สามารถลดยาลงได้ ให้ไปข้อที่ 3
  - 2.2 ถ้าไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ขนาดสูง ให้ไปข้อที่ 3
3. ให้การรักษาด้วยการให้เลือดเป็นระยะๆ และมีการให้ยาขับเหล็กตามความเหมาะสม (Desferrioxamine)
4. พิจารณาทำการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วยที่มีพี่น้องที่ HLA แอนติเจนเข้ากันได้ ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ หรือ จำเป็นต้องให้เลือดเป็นประจำ
5. หากมีปัญหามะเร็งชนิดกลับขึ้นมาใหม่ ให้ยา prednisolone ซ้ำได้ทุก 2-3 ปี

### การพยากรณ์โรค

โรค DBA อาจหายเองได้ (spontaneous remission) ประมาณร้อยละ 20 และผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์และตอบสนองต่อยาดีจะหายขาดได้ ร้อยละ 75 อายุเฉลี่ยในผู้ป่วยโรคนี้ประมาณ 43 ปี แต่ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา อายุเฉลี่ยสูงขึ้นคือประมาณ 54 ปี และมีรายงานอายุมากที่สุด 65 ปี<sup>9</sup> ผู้ป่วยโรคนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งสูง โดยเฉพาะมะเร็งเม็ดเลือดขาว และ myelodysplastic syndromes ส่วนมะเร็งชนิดอื่นๆ พบได้แต่น้อย เช่น soft tissue sarcoma, osteogenic sarcoma และ มะเร็งเต้านม<sup>14</sup>

### การวินิจฉัยก่อนคลอด

การวินิจฉัยภาวะซีดตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์ ทำได้โดยอาศัย doppler blood flow<sup>53</sup> หรือการทำ cordocentesis เพื่อนำเลือดทารกมาตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลพบว่าระดับฮีโมโกลบินต่ำ ขนาดเม็ดเลือดแดงใหญ่ มีการเพิ่มขึ้นของเอ็นไซม์ ADA ในเม็ดเลือดแดง และการตรวจระดับโมเลกุลพบ mutation ที่ RPS 19<sup>9</sup>

### Transient Erythroblastopenia of Childhood (TEC)

โรคนี้พบได้น้อย ผู้ป่วยจะมีอาการซีดชั่วคราวโดยที่ไม่มีกระดูกแบบ erythroblastopenia เกิดขึ้นเองภายหลังในผู้ป่วยเด็กที่ปรกติมาก่อน และโรคสามารถหายเองได้ Gasser<sup>54</sup> ได้รายงานโรค acute erythroblastopenia เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ 1949 ซึ่งเกิดภาวะซีดในเด็กปกติ ตามหลังการติดเชื้อ หรือ มีภูมิแพ้ (allergy) และผู้ป่วยเด็กทุกรายหายเองได้เป็นปกติ ต่อมา Wrangle<sup>55</sup> ได้รายงานผู้ป่วยเด็ก 4 รายที่มีภาวะซีดชั่วคราวโดยใช้ชื่อเรียกว่า TEC เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ 1970 จนถึงปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยโรคนี้จากทั่วโลกมากกว่า 600 ราย<sup>8,16</sup> อุบัติการณ์พบผู้ชายเท่ากับผู้หญิง Familial TEC<sup>57-60</sup> ได้มีรายงานเกิดภาวะซีดในคู่แฝดแท้ หรือ พี่น้องท้องเดียวกัน โดยเชื่อว่าปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและเชื้อชาติน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด TEC สำหรับ Seasonal TEC<sup>61,62</sup> ได้มีรายงานในผู้ป่วย TEC กลุ่มเล็กๆ ที่พบมากในช่วงเดือนมิถุนายน ถึงเดือนตุลาคม หรือในช่วงเดือนพฤศจิกายน ถึงเดือนมีนาคมในบางรายงาน แต่ไม่สามารถอธิบายความเกี่ยวข้องได้ชัดเจน

### อาการ และอาการแสดง

ผู้ป่วยส่วนมากจะมาด้วยอาการซีด อ่อนเพลียในเด็กที่ปกติมาก่อน ส่วนมากเกือบร้อยละ 90 วินิจฉัยได้หลังอายุ 1 ปี ร้อยละ 10 หลังอายุ 3 ปี และร้อยละ 5 วินิจฉัยได้ในอายุน้อยกว่า 6 เดือน<sup>63</sup> โดยเฉลี่ยที่มาพบแพทย์คือ 2 ปี<sup>16</sup> อายุมากที่สุดที่วินิจฉัยได้ คือ อายุ 16 ปี<sup>9</sup> ผู้ป่วยโรคนี้ไม่พบความผิดปกติของร่างกาย กว่าครึ่งจะมีประวัติการติดเชื้อไวรัสในทางเดินหายใจ หรือทางเดินอาหารนำมาก่อนประมาณ 2 สัปดาห์ ถึง 2 เดือน มีรายงานผู้ป่วยโรคนี้ที่พบความผิดปกติของระบบประสาทร่วมด้วย ได้แก่ ชัก transient ischemic attacks (TIA) หรือ ภาวะอ่อนแรง (paralysis) และส่วนใหญ่หายเองได้โดยไม่มีผลข้างเคียงในระยะยาว<sup>64,65</sup>

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจเลือดพบว่าผู้ป่วยซีดแบบ normochromic normocytic anemia ระดับฮีโมโกลบินอยู่ระหว่าง 2 ถึง 10 ก./ดล. ร้อยละ 90 จะพบ reticulocyte count ต่ำน้อยกว่า ร้อยละ 15<sup>6</sup> ส่วนใหญ่จำนวนเม็ดเลือดขาวจะปกติ แต่ร้อยละ 10-30 จะพบมี neutropenia<sup>67,68</sup> (absolute neutrophil count < 1,000/mm<sup>3</sup>) หรือพบ leukocytosis ได้แต่น้อยมาก<sup>69</sup> ส่วนใหญ่จำนวนเกร็ดเลือดจะปกติ หรือเพิ่มขึ้น<sup>56</sup> ส่วนน้อยร้อยละ 5 จะพบเกร็ดเลือดต่ำร่วมด้วย ซึ่งมักเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัส Parvovirus B 19<sup>70,71</sup> การตรวจปริมาณของฮีโมโกลบิน เอพ i แอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดง รวมทั้งเอ็นซิม ADA จะปกติในขณะที่วินิจฉัย TEC แต่จะมีปริมาณเพิ่มขึ้นในช่วงที่ผู้ป่วยกำลังจะหายเป็นปกติ (recovery phase) ซึ่งแสดงถึงภาวะ stress erythropoiesis<sup>16,56,72</sup> การตรวจไขกระดูก ร้อยละ 90 พบไม่มีเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดง และร้อยละ 10 พบมีเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงแต่ไม่มีการเจริญเติบโตต่อ (maturation arrest) รวมทั้งพบว่าการเพิ่มขึ้นของจำนวน lymphocyte ในไขกระดูก และการตรวจ flow cytometry จากไขกระดูก ร้อยละ 10-65 พบ CD 10 ให้ผลบวก

ร้อยละ 71-80 พบ HLA-DR ให้ผลบวก และร้อยละ 20-50 พบ TdT ให้ผลบวก อาจทำให้การวินิจฉัยผิดเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน<sup>73</sup>

### พยาธิกำเนิด

ในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่นอน แต่เชื่อว่ามีหลายสมมุติฐานที่ทำให้เกิดโรค จากการศึกษาพบว่า มี serum หรือ IgG inhibitor ทำลายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงโดยตรง<sup>74</sup> และร้อยละ 50 พบว่ามีการเจริญลดลง colony-forming unit-erythroid (CFU-E) ร้อยละ 30 มีการเจริญลดลงของ burst-forming unit-erythroid (BFU-E)<sup>16</sup> และมีการกดการสร้าง erythropoiesis โดยผ่านทาง T-cell<sup>75</sup> สำหรับสมมุติฐานในเรื่องการติดเชื้อไวรัสทั้ง Epstein-Barr (EBV) Cytomegalovirus (CMV) Parvovirus B 19 และ Human herpesvirus 6 (HHV-6) ซึ่งเดิมเชื่อว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรคที่สำคัญ แต่จากการศึกษาจนถึงปัจจุบันยังไม่พบว่าการติดเชื้อไวรัสชนิดใดที่เป็นสาเหตุที่แท้จริงของการเกิด TEC<sup>8,76</sup>

### การรักษา

ส่วนใหญ่สามารถหายเองได้ เป็นชั่วคราว ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจำเป็นต้องให้เลือด เนื่องจากมีภาวะหัวใจวาย แต่ส่วนใหญ่จะให้เลือดครั้งเดียว<sup>9</sup> ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้สเตียรอยด์ IVIG หรือ ยากดภูมิคุ้มกัน<sup>1,8,16</sup>

### การพยากรณ์โรค

พยากรณ์โรคดีมาก เนื่องจาก ร้อยละ 80 สามารถหายเองได้ภายในเวลา 1 เดือน และที่เหลือจะหายภายในเวลา 2 เดือน มีรายงานภาวะซีดใน TEC นานที่สุด 8 เดือน และพบว่าการเกิดภาวะซีดซ้ำใน TEC มีน้อยมาก<sup>77</sup>

### บทสรุป

ผู้ป่วยโรค pure red cell aplasia ในเด็ก มี 2 โรคที่มีลักษณะคล้ายกันซึ่งจำเป็นต้องแยกจากกันเพื่อการรักษาและการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน มีข้อสำคัญในการช่วยแยก 2 โรคนี้ออกจากกัน ได้แก่ สาเหตุของการ

### ตารางที่ 3 ข้อสำคัญในการแยกระหว่าง DBA และ TEC<sup>78</sup>

	DBA	TEC
สาเหตุ	เป็นแต่กำเนิด ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AD, AR	เกิดขึ้นเองภายหลัง
ประวัติที่นำมาก่อน	ไม่พบ	พบการติดเชื้อไวรัส
ความผิดปกติของร่างกาย	พบร้อยละ 30	ไม่พบ
อาการทางระบบประสาท	ไม่พบ	พบได้บ่อย
ระยะการดำเนินโรค	ยาวนาน	เป็นชั่วคราว หายเองได้ภายในเวลาเป็นสัปดาห์ ถึง เดือน
อัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง	เพิ่มขึ้น	ไม่พบอัตราเสี่ยง
อายุเฉลี่ยขณะวินิจฉัย	อายุ 6 เดือน	อายุ 2 ปี
<b>การตรวจทางห้องปฏิบัติการ</b>		
● ขนาดเม็ดเลือดแดง	ขนาดใหญ่	ขนาดปกติ
● ปริมาณฮีโมโกลบิน เอฟ	เพิ่มขึ้น	ปกติ
● i แอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดง	เพิ่มขึ้น	ปกติ
● ปริมาณแอนติบอดี ADA	เพิ่มขึ้น	ปกติ

เกิดโรค ประวัติที่นำมาก่อนความผิดปกติของร่างกาย อาการทางระบบประสาท ระยะการดำเนินโรค อายุเฉลี่ย อัตราการเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังแสดงในตารางที่ 3

#### เอกสารอ้างอิง

1. Glader BE. Diagnosis and management of red cell aplasia in children. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:431-47.
2. Josepha HW. Anemia of infancy and early childhood. *Medicine (Baltimore)* 1936;15:307-402
3. Diamond LK, Blackfan KD. Hypoplastic anemia. *Am J Dis Child* 1939;56:464-7.
4. Gasser C. Aplastische Anämie (Chronische Erythroblastophthise) and cortison. *Schweiz Med Wochenschr* 1951;81:1241.
5. Allen D, Diamond LK. Congenital erythroid hypoplastic anemia. *Am J Dis Child* 1961;102:416-23
6. Janov A, Leong T, Nathan D, et al. Diamond-Blackfan
7. Alter BP. The bone marrow failure syndrome. In: Nathan DG, Oski FA Editors. *Hematology of Infancy and Childhood*. 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Saunders 1987;195-205.
8. Alter BP. Bone marrow failure syndromes in children. *Pediatr Clin N Am* 2002;49:973-88.
9. Alter BP, Young NS. The bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Oski FA editors. *Hematology of Infancy and Childhood*. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders 1998:237-335.
10. Gojic V, vant Veer, Korthof ET, et al. Congenital hypoplastic anemia : Another example of autosomal dominant transmission. *Am J Med Genet* 1994;50-87.
11. Madanat F, Arnaout M, et al. Red cell aplasia resembling Diamond - Blackfan anemia in seven children in a family. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:260.
12. Willig T, Draptchinskaia N, Dianzani I, et al. Mutation in ribosomal protein S 19 gene and Diamond Blackfan

- anemia: wide variation in phenotypic expression *Blood* 1999;94:4294-306.
13. Ball JE, McGuckin CP, Jenkins G, et al. Diamond-Black fan anemia in the UK: analysis of 80 cases from a 20-year birth cohort. *Br J Haematol* 1996;94:645-53.
  14. Janov A, Leong T, Natham D, Guinan E. Natural history and sequelae of treatment in patients with Diamond-Black fan anemia. *Blood* 1993;82:311.
  15. Cathie IAB. Erythrogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 1950;25:313-24.
  16. Kang EM, Tisdale JF. Pure red cell aplasia. In: Young NS, editor. *Bone Marrow Failure Syndromes*. Philadelphia: Saunders 2000:135-55.
  17. Schofield KP, Evans D. Diamond Blackfan syndrome and neutropenia. *J Clin Pathol* 1991;44:742-4.
  18. Buchanan GR, Alter BP, et al. Platelet number and function in Diamond Blackfan anemia. *Pediatrics* 1981;68:238.
  19. Hammond D, shore N, Movassaghi N. Production, Utilization and excretion of erythropoietin I. Chronic anemias II. Aplastic crisis III. Erythropoietic effects of normal plasma. *Ann Acad Sci* 1968;149:516.
  20. Alter BP. Fetal erythropoiesis in stress hematopoiesis. *Exp Hematol* 1979;7:200.
  21. Alter BP. Childhood red cell aplasia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980;2:121.
  22. Hoffman R, Zanjani E, Zalusky R, et al. Diamond Blackfan syndrome: Lymphocyte mediated suppression of erythropoiesis. *Science* 1976;193:899-900.
  23. Ortega J, Shore NA, Dukes PP, et al. Congenital hypoplastic anemia inhibition of erythropoiesis by sera from patients with congenital hypoplastic anemia. *Blood* 1975;45:83-9.
  24. Giri N, Tisdale JF, Kim S, et al. Diamond-Blackfan anemia. In: *in vitro and in vivo assessment of multi-lineage hematopoiesis and natural history*. *Blood* 1998;92(suppl 1):16b.
  25. Lipton JM. Congenital pure red cell aplasia. In: Hoffman R, Benz E, Shattil SJ, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone 1995:312-70.
  26. Bernard J, Seligman M, et al. An'emie de Blackfan-Diamond. *Nouv Rev Fr Hematol* 1962;2:721.
  27. Brizard CP, Fayard C, et al. An'emie par anerythroblastose (Type Blackfan-Diamond) chez une enfant porteuse d' anomalies chromosomuques constitutionnelles. *Pediatric* 1971;26:305.
  28. Philippe N, Requin C, Germain D. Etudes chromosomiques dans 6 casd, an'e'mia de Blackfan: Diamond. *Pediatric* 1971;26:47.
  29. Tartaglia AP, Propp S, et al. Chrommosom abnormality and hypocalcemia in congenital erythroid hypoplasia (Blackfan-Diamond syndrome). *Am J Med* 1966;41:990.
  30. Heyn R, Kurcynskiv E, Schmickel R. The association of Blackfan-Diamond syndrome, physical abnormalities and an abnormality of chrommosome 1. *J Pediatr* 1974;85:531.
  31. Gazda H, Lipton JM, Willig TN, et al. Evidence for linkang of familial Diamond-Blackfan anemia to chromosome 8 p 23.3 - p 22 and for non - 19 q non - p disease. *Blood* 2001;97:2145-50.
  32. Perdahl EB, Naprstek BL, Wallace WC, et al. Erythroid failure in Diamone-Blackfan anemia is characterized by apoptosis. *Blood* 1994;83:640-50.
  33. Alter BP, Knobloch ME, HE L, et al. Effect of stem cell factor on in vitro erythropoiesis in patients with bone marrow failure syndromes. *Blood* 1992;80:3000-8.
  34. Geissler EN, Ryan MA, Housman DE. The dominant white spotting (W) locus of the mouse encodes the C kit proto-oncogene. *Cell* 1998;55:185.
  35. Huang E, Nock K, Beier DR, et al. The hematopoietic growth factor KL is encoded by the S1 locus and is the ligand of the C-kit receptor, the gene product of the W locus. *Cell* 1990;63:225.
  36. Young NS, Alter BP. *Aplastic Anemia Acquired and Inherited*. Philadelphia: Saunders, 1994.
  37. Ball SE, McGuckin CP, Jenkins G, et al. Didmond-Blackfan anemia in the U.K.: analysis of 80 cases from a 20-year birth cohort. *Br J Haematol* 1996;94:645-53.
  38. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
  39. Vlachos A, Federman N, Reyes-Haley C, et al.

- Diamond-Blackfan anemia. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:381-6.
40. Splain J, Berman BW. Cyclosporin A treatment for Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hematol* 1992;39:208-11
  41. Alessandri AJ, Rogers PC, Wadsworth LD, et al. Diamond-Blackfan anemia and cyclosporin therapy revisited. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:176-9.
  42. Niemeyer CM, Baumgarten E, Holldack J, et al. Treatment trial with recombinant human erythropoietin in children with congenital hypoplastic anemia. *Contrib Nephrol* 1991;88:276-81.
  43. Fiorillo A, Poggi V, Migliorati R, et al. Unresponsiveness to erythropoietin therapy in case of Blackfan Diamond anemia. *Am J Hematol* 1991;37:61.
  44. Bejaoui M, Fitouri Z. Failure of immunosuppressive therapy and high-dose intravenous immunoglobulins in four transfusion-dependent-steroid-unresponsive Blackfan anemia patients. *Haematologica* 1993;78:38-9.
  45. Gomez-Almaquer D, Gonzalez-Liano O. Danazol in the treatment of Blackfan-Diamond anemia. *Blood* 1993;80:382a.
  46. Sumimoto SI, Kawai M, et al. Intravenous globulin therapy in Diamond-Blackfan anemia. *Acta Paediatr Jpn* 1992;34:179.
  47. Abkowitz JL, Schaison G, Boulad F, et al. Response of Diamond-Blackfan anemia to metoclopramide: evidence for a role for prolactin in erythropoiesis. *Blood* 2002;100:2687-91.
  48. Bellone G, Geuna M, Carbone A, et al. Regulatory action of prolactin on the in vitro growth of cd 34  $\oplus$  human hematopoietic progenitor cells. *J Cell Physiol* 1995;163:221-31.
  49. Bellone G, Astarita P, Artusio E, et al. Bone marrow stroma-derived prolactin is involved in basal and platelet-activating factor-stimulated in vitro erythropoiesis. *Blood* 1997;90:21-7.
  50. Jepson JH, Lowenstein L. Erythropoiesis during pregnancy and lactation. I: effect of various hormones on erythropoiesis during lactation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965;120:500-4.
  51. Jepson JH, Lowenstein L. Erythropoiesis during pregnancy and lactation in the mouse II: role of erythropoietin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;121:1077-81.
  52. Woody MA, Welniak LA, Sun R, et al. Prolactin exerts hematopoietic growth-promoting effects in vivo and partially counteracts myelosuppression by azidothymidine. *Exp Hematol* 1999;27:811-6.
  53. Visser GHA, Desmedt MCH, Meijboom EJ. Altered fetal cardiac flow patterns in pure red cell anemia (the Blackfan-Diamond syndrome). *Prenat Diagn* 1988;8:525.
  54. Gasser C. Akute Erythroblastopenie-Schweiz Med Wochenschr 1949;79:833.
  55. Wranne L. Transient erythroblastopenia in infancy and childhood. *Scan J Haematol* 1970;7:76.
  56. Cherrick I, Karayalcin G, Lanzkowsky P. Transient erythroblastopenia of childhood: Prospective study of fifty patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:320-34.
  57. Hays T, Lanc PA, Shafer F. Transient erythroblastopenia of childhood. A review of 26 cases and reassessment of indications for bone marrow aspirate. *AM J Dis Child* 1989;143:605.
  58. Rao SP, Miller ST, Brow AK. Transient erythroblastopenia of childhood in 2 pairs of siblings (abstract). *Pediatr Res* 1990;27:148A.
  59. Seip M. Transient erythroblastopenia of childhood in siblings. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:689.
  60. Sorva S, Wegelius R, Weber TH, et al. Transient erythroblastopenia of childhood. A retrospective study of 57 cases with a review of the literature. *Eur Pediatr Hematol Oncol* 1984;1:189.
  61. Kubic PT, Warkentin PI, Levitt CS, et al. Transient erythroblastopenia of childhood occurring in clusters. *Pediatr Res* 1979;13:435.
  62. Bhambhani, Inoue S, Sarnaik S. Seasonal clustering of transient erythroblastopenia of childhood. *AM J Dis Child* 1988;142:175-7.
  63. Miller R, Berman B. Transient erythroblastopenia of

- childhood in infant < 6 months of age. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:246-8.
64. Chan GC, Kanwar VS, Willimas J. Transient erythroblastopenia of childhood associated with transient neurological deficit: report of a case and review of the literature. *J Paediatr Child Health* 1998;34:299-301.
65. Young RSR, Rannels DE, Hilmo A, et al. Severe anemia in childhood presenting as transient ischemic attacks. *Stroke* 1983;14:622-3.
66. Michelson A, Marshall P. Transient neurological disorder associated with transient erythroblastopenia of childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:161-3.
67. Labotka R, Maurer H, Honig G. Transient erythroblastopenia of childhood: Review of 17 cases, including a pair of identical twins. *Am J Dis Child* 1981;135:937-40.
68. Rogers ZR, Bergstrom SK, Amylon MD, et al. Reduced neutrophil counts in children with transient erythroblastopenia of childhood. *J Pediatr* 1989;115:746.
69. Mupanomunda OK, Alter BP. Transient Erythroblastopenia of childhood Presenting as leukoerythroblastic Anemia. *J of Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:165-7.
70. Hanada T, Koike K, Hirano C, et al. Childhood transient erythroblastopenia complicated by thrombocytopenia and neutropenia. *Eur J Haematol* 1989;42:77-80.
71. Wodzinski MA, Lilleyman JS. Transient erythroblastopenia of childhood due to human parvovirus B 19 infection. *Br J Haematol* 1989;73:127-31.
72. Link MP, Alter BP. Fetal-like Erythropoiesis during Recovery from Transient Erythroblastopenia of childhood. *Pediatr Res* 1981;15:1036-9.
73. Foot AB, Potter MN, Ropner JE, et al. Transient erythroblastopenia of childhood with CD 10, TdT and cytoplasmic u lymphocyte positivity in bone marrow. *J Clin Pathol* 1990;43:857-9.
74. Koenig HM, Lightsey AI, Nelson DP, et al. Immune suppression of erythropoiesis in transient erythroblastopenia of childhood. *Blood* 1979;54:742.
75. Tamary H, Kaplinsky C, Shvartzmayer S, et al. Transient erythroblastopenia of childhood: Evidence for cell-mediated suppression of erythropoiesis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15:386-91.
76. Skeppner G, Kreuger A, Elinder G. Transient Erythroblastopenia of childhood: Prospective Study of 10 Patients With Special Reference to Viral Infection. *J of Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:294-8.
77. Freedman MH. "Recurrent" erythroblastopenia of childhood. *Am J Dis Child* 1983;137:458-60.
78. Freedman MH. Pure red cell aplasia in childhood and adolescence: pathogenesis and approaches to diagnosis. *Br J Haematol* 1993;85:246-53.

## CME Credit

จงเลือกข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงข้อเดียวลงในแบบส่งคำตอบ CME Credit ท้ายเล่ม

1. ความผิดปกติของร่างกายที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วย DBA
  - A. Limb abnormalities
  - B. Genitourinary anomalies
  - C. Craniofacial anomalies
  - D. Web neck
  - E. Growth retardation
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ไม่พบในขณะทีวินิจฉัย DBA
  - A. Anemia with low reticulocyte count
  - B. Hb F level เพิ่มขึ้น
  - C. RBC ADA level เพิ่มขึ้น
  - D. ขนาดเม็ดเลือดแดงใหญ่
  - E. มีความผิดปกติของโครโมโซมจากเลือด
3. ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วย DBA
  - A. Bcl-6 mutation
  - B. Ras mutation
  - C. C-myc dysregulation
  - D. RPS-19
  - E. P 53 mutation
4. ความผิดปกติของระบบใดในร่างกายที่พบร่วมกับผู้ป่วย TEC
  - A. ระบบหัวใจ
  - B. ระบบทางเดินอาหาร
  - C. ระบบประสาท
  - D. ระบบต่อมไร้ท่อ
  - E. ระบบการหายใจ
5. ข้อใดที่ไม่ช่วยแยกโรคผู้ป่วยระหว่าง TEC และ DBA
  - A. Hb F level
  - B. RBC ADA activity
  - C. ขนาดของเม็ดเลือดแดง
  - D. ระยะการดำเนินโรค
  - E. I แอนติเจนบนเม็ดเลือดแดง