

รายงานผู้ป่วย

Severe Hyperlipidemia after Stem Cell Transplantation

มาลัย ว่องชาญชัยเลิศ, ปรีดา วาณิชยเศรษฐกุล*, สมจิตร์ จารุรัตน์ศิริกุล และ วิชัย เหล่าสมบัติ
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ *ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ : รายงานผู้ป่วยเด็กชายไทยมุสลิม อายุ 14 ปี เป็น acute lymphoblastic leukemia in second complete remission และได้รับการทำ matched-sibling peripheral blood stem cell transplantation มีปัญหา graft versus host disease รุนแรงหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ให้การรักษาด้วย cyclosporin และ prednisolone ขนาดสูง แต่เกิดปัญหา diabetic ketoacidosis และ severe hyperlipidemia หลังจากทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต 7 เดือน โดยมีระดับ triglyceride 8,510 mg/dL, cholesterol 1,111 mg/dL และพบภาวะ hypothyroidism โดยมี free T4 0.44 ng/dL (0.70-1.75) และ TSH (IRMA) 0.35 mIU/L (0.25-4.00) ได้รับการรักษาโดยฉีด regular insulin เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ให้ Eltroxin 100 ไมโครกรัม/วันรักษาภาวะ hypothyroidism ลดขนาดยา cyclosporin และ prednisolone ระดับ triglyceride และ cholesterol ลดลงเหลือ 234 และ 726 mg/dL ตามลำดับในเวลา 5 วันต่อมา ภาวะ severe hyperlipidemia เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกที่มีภาวะแทรกซ้อนของระบบต่อมไร้ท่อ โดยเฉพาะเบาหวานและ hypothyroidism ยา cyclosporin อาจมีส่วนทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย

Key Words : ● Hyperlipidemia ● Stem cell transplantation ● Diabetes mellitus
● Hypothyroidism ● Cyclosporin

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2547;14:115-21.

ภาวะ Acquired hyperlipidemia หรือ secondary dyslipoproteinemia เป็นภาวะที่มีระดับ cholesterol และ/หรือ triglyceride สูงขึ้นในเลือด โดยอาจมีระดับ high-density lipoproteins (HDL) ต่ำลงหรือปกติ¹ ซึ่งมีสาเหตุจากโรคและยาหลายชนิด โรคที่พบเป็นสาเหตุได้บ่อยได้แก่ เบาหวาน hypothyroidism โรค

ได้รับต้นฉบับ 18 กันยายน 2546 และให้ลงตีพิมพ์ 16 ตุลาคม 2546
ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ พญ.มาลัย ว่องชาญชัยเลิศ ภาควิชา
กุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

อ้วน (obesity) และ uremia ยาที่ใช้บ่อยและเป็นสาเหตุคือ estrogen, diuretics และ beta-adrenergic blocking agents ภาวะ hyperlipidemia ที่พบในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกเคยมีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับการมี impaired glucose tolerance และการใช้ยา cyclosporin²⁴ นอกจากนี้ภาวะ hypothyroidism ยังเป็นความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก⁵ และพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ chronic graft versus host disease (GVHD)⁶

คณะผู้รายงานขอรายงานผู้ป่วยเด็กที่เป็น relapsed acute lymphoblastic leukemia ที่สามารถ รักษาด้วย ยาเคมีบำบัด protocol ใหม่จนได้ second complete remission และได้รับการรักษาต่อด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจาก matched-sibling peripheral blood stem cell ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดีมี remission แต่เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากปัญหา graft versus host disease (GVHD) หลังการปลูกถ่าย และเกิดปัญหา diabetic ketoacidosis กับ severe hyperlipidemia หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตประมาณ 7 เดือน

รายงานผู้ป่วย

เด็กชายไทยมุสลิม อายุ 14 ปี บ้านอยู่ อ.รามัน จ.ยะลา

อาการสำคัญ ปัสสาวะเป็นสีแดงมา 3 วัน

ประวัติปัจจุบัน ผู้ป่วยเป็นโรค acute lymphoblastic leukemia (ALL, L₂ - FAB) วินิจฉัยครั้งแรกที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ เมื่อวันที่ 25 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2543 ได้ยาเคมีบำบัดตาม modified Children's Cancer Study Group protocol (MCCG 106) ซึ่งได้รับ prophylactic cranial irradiation 1,800 cGy ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดีมี remission แต่โรคมาเร็งกลับเป็น ใหม่ในไขกระดูกเมื่อวันที่ 11 มีนาคม พ.ศ. 2543 (หลังเริ่มรักษา 2 ปี) ในขณะที่รับ maintenance chemotherapy ผู้ป่วยได้รับการ reinduction เมื่อวันที่ 9 เมษายน พ.ศ. 2545 ด้วย refractory protocol ของ St.Jude ผู้ป่วยมี second complete remission เมื่อ วันที่ 18 มิถุนายน พ.ศ. 2545 และได้รับ maintenance chemotherapy ต่อ ผู้ป่วยได้รับการรักษาต่อด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (peripheral blood stem cell transplantation) จาก พี่ชายที่มี HLA-identical ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อวันที่ 6 พฤศจิกายน พ.ศ. 2545 โดยได้รับ condi-

tioning regimen ด้วย busulfan 4 mg/kg/day 4 days; cyclophosphamide 60 mg/kg/day for 2 days และ melphalan 140 mg/m² และ ป้องกัน graft versus host disease (GVHD) ด้วย cyclosporin และ methotrexate การปลูกถ่ายติดตั้งแต่ปลายสัปดาห์ที่ 2 ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนเกิดภาวะ veno-occlusive disease ของตับ ได้รับการรักษาประคับประคอง จนอาการหายไปในกลางเดือนที่ 2 หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ผู้ป่วยเกิดภาวะ acute GVHD ที่ผิวหนัง เยื่อぶปาก เยื่อぶตา และตับ ในเดือนที่ 3 หลังการปลูกถ่าย จึงต้องรักษาด้วย prednisolone ขนาดสูง และเพิ่มขนาดของยา cyclosporin ผู้ป่วยจึงได้รับยา cyclosporin 100 มก. ทุก 12 ชั่วโมง, prednisolone 5 เม็ด วันละ 3 ครั้ง รวมทั้ง ganciclovir (250 มก.) 1 เม็ดวันละครั้ง, cotrimoxazole 1.5 เม็ด/วัน 3 ครั้ง/สัปดาห์, leucovorin (15 มก.) 1 เม็ด/วัน 3 ครั้ง/สัปดาห์, fluconazole (50 มก.) 3 เม็ด วันละครั้ง และ adalat SR (20 มก.) 1 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง

ผู้ป่วยปัสสาวะเป็นสีน้ำตาลเนื้อประมาณ 6 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (เดือนที่ 5 หลังการปลูกถ่าย) ได้รับการตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่า urine Ca/Cr ปกติ, ASO titer และ β 1C ปกติ, ultrasound KUB system ปกติ, DTPA scan พบ bilateral impaired renal function และได้รับการรักษาตามอาการ จนอาการดีขึ้น

ผู้ป่วยปัสสาวะสีน้ำตาลเนื้ออีกและมีลิ้มเลือดปน เมื่อ 3 วันก่อนมาโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (ต้นเดือนที่ 7 หลังการปลูกถ่าย) ไม่มีไข้ ไม่มีปัสสาวะแสบขัด ไม่มีเลือดออกที่อื่นๆ ไม่มีประวัติครอบครัวเกี่ยวกับโรคมาเร็ง เบาหวาน

การตรวจร่างกาย A Thai boy, good consciousness, chronically ill and cushinoid BT 37.2°C, BP 110/80 mm.Hg., PR 80/min, RR 24/min not pale, no jaundice, no mucositis, dry lips and oral

mucosa, normal heart and lungs, liver and spleen are not palpable, no lymph node enlargement, dry skin, no rash, truncal obesity, disused muscle atrophy

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC :- Hb 13.2 g/dL, Hct 31%, WBC 8,500 cells/mm², PMN 90%, lym 4%, mono 6%, platelets 62,000 cells/mm².

UA :- red color, Sp.gr. 1.010, pH 6.5, glucose 2+, ketone 1+, protein 2+, blood 3+, bilirubin 1+, numerous rbc/HP, WBC 0-1/HP

Blood chemistry : BUN/Cr 31.3/1.0 mg/dL, Serum Na⁺ 115 mmol/L, K⁺ 3.8 mmol/L, Cl⁻ 83 mmol/L, CO₂ 10 mmol/L; blood sugar 580 mg/dL; uric acid 5.9 mg/dL; Ca/P 9.4/4.3 mg/dL; cholesterol 1,111 mg/dL; triglyceride 8,510 mg/dL

การวินิจฉัย

1. ALL in second remission, post-SCT
2. Chronic GVHD
3. Diabetic ketoacidosis
4. Severe hyperlipidemia
5. Hematuria

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย regular insulin 0.1 unit/kg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และตามด้วย 0.1 unit/kg/ชั่วโมง หยดเข้าหลอดเลือดดำ แก้วภาวะขาดน้ำด้วย 0.9% normal saline และได้รับ platelet concentrate 6 ยูนิท ลด cyclosporin เหลือ 100 มก./วัน และ prednisolone เหลือ 4 เม็ดวันละ 3 ครั้ง ระดับน้ำตาลจากการตรวจ dextrostix มีค่าลดลงเรื่อยๆ จนเหลือ 213 mg/dL ใน 6 ชั่วโมงต่อมาจึงเปลี่ยน regular insulin เป็นการฉีดใต้ผิวหนัง ผลตรวจเลือดพบ Hb A1C 6.90%, serum amylase 51 U/L, lipase 19 U/L, urine amylase 119 U/L การตรวจ Ultrasound ของ

ตับอ่อนมีลักษณะ increased echogenicity ตรงบริเวณ pancreatic head ไม่พบก้อนเนื้ออกหรือ calcification ผลตรวจเลือดพบ free T4 (FT4) 0.44 ng/dL (0.70-1.75), TSH (IRMA) 0.35 mIU/L (0.25-4.00) จึงให้ Eltroxin เริ่มด้วย 50 ไมโครกรัม/วันนาน 7 วันและเพิ่มเป็น 100 ไมโครกรัม/วัน ผลตรวจเลือด 5 วันต่อมาพบ cholesterol 726 mg/dL, triglyceride 234 mg/dL, HDL-C 52.10 mg/dL, direct/total bilirubin 1.22/1.60 mg/dL, SGOT/SGPT 59/314 U/L, ALP 131 U/L, Albumin/total protein 2.90/4.70 g/dL ระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ระหว่าง 126-266 mg/dL ซึ่งควบคุมโดย diabetic diet และ regular insulin ฉีดเข้าหลอดเลือดวันละ 3 ครั้ง เนื่องจากผู้ป่วยมีจ้ำเลือดง่ายและมีเกร็ดเลือดต่ำไม่สามารถฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังหรือเข้ากล้ามเนื้อได้ และค่อยๆลด prednisolone จนเหลือ 6 เม็ด/วัน ยา ganciclovir ต้องหยุดชั่วคราวเพราะไม่มียา

สองสัปดาห์หลังจากรับไว้ในโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่ายและหอบ ไม่สามารถลุกจากเตียงได้ ตรวจพบเสียง coarse crepitations ที่ปอดทั้ง 2 ข้าง และมี mild non-pitting edema ที่หน้าแข้งและเท้าทั้ง 2 ข้าง การตรวจ Chest X-ray ไม่พบ definite infiltration และไม่มี cardiomegaly การตรวจ EKG อยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลการตรวจ 2D-echocardiogram มี good biventricular function ส่วนการตรวจ High-resolution CT-scan ของทรวงอก พบลักษณะที่เข้าได้กับ bronchiolitis obliterans (รูปที่ 1) ผลการตรวจ throat washing พบ CMV antigen (PCR method), anti-CMV IgM ในเลือดให้ผลลบ ส่วน anti-CMV IgG ให้ผลบวก (ของเดิม) CMV DNA viral load ในเลือดพบน้อยกว่า 400 copies ผู้ป่วยได้รับการรักษาเพิ่มด้วย ventolin nebulizer, ganciclovir 250 มก./วัน และ tacrolimus 4 มก./วัน รวมทั้งเพิ่มขนาด prednisolone เป็น 3 เม็ด วันละ 3 ครั้ง อาการของ



รูปที่ 1 CT scan ของผู้ป่วยแสดงลักษณะของ bronchiolitis obliterans

ผู้ป่วยดีขึ้นช้าๆ จนพอจะลุกจากเตียงได้บ้าง ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาลนาน 69 วันจึงได้ออกจากโรงพยาบาลพร้อมทั้งเปลี่ยน ventolin nebulizer เป็น pulmicort และ bricanyl turbuhalers ระดับ triglyceride และ cholesterol เมื่อออกจากโรงพยาบาลเท่ากับ 172 และ 431 mg/dL ตามลำดับ

วิจารณ์

ผู้ป่วยในรายงานนี้เกิดภาวะ hyperlipidemia อย่างรุนแรง ทั้งระดับ cholesterol และ triglyceride สูงมาก จนทำให้พลาสมาขุ่นเห็นได้ชัดเจนเป็นเหมือน curd นม สาเหตุน่าจะเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกันแต่ที่สำคัญคือภาวะเบาหวาน และ hypothyroidism ผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิด insulin-dependent หรือ non-insulin-dependent พบว่ามีระดับ triglyceride ในเลือดสูงและจะมีค่าลดลงเป็นปกติเมื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้^{7,8} ระดับ triglyceride ที่เพิ่มขึ้นในโรคเบาหวานเกิดจากการหลั่ง very low density lipoprotein (VLDL) จากตับเพิ่มขึ้นและการทำงานของ lipoprotein lipase (LPL) ในการสลาย triglyceride จาก VLDL ลดลง¹ ภาวะ hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance และเบาหวาน (type 2 diabetes) เป็นภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวที่พบได้ในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือ

เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต พบมากขึ้นตามเวลาที่ผ่านไป พบได้ทั้งใน autologous หรือ allogeneic stem cell transplantation รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับ total body irradiation หรือไม่ได้รับ และพบทั้งในคนที่มี chronic GVHD หรือไม่มี^{2,9,10} อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของกลูโคสในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตยังมีไม่มากนัก เมื่อเทียบกับระบบต่อมไร้ท่ออื่นๆ เช่น growth hormone, gonads และ thyroid

ความผิดปกติของต่อม thyroid เป็นภาวะแทรกซ้อนระยะยาวที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการใช้ total body irradiation และการใช้ยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็น conditioning regimen โดยเฉพาะการใช้ยา busulphan โดยไม่มี irradiation^{5,11,12} การทำงานผิดปกติที่พบบ่อยคือ compensated และ overt hypothyroidism ผู้ป่วยที่รายงานนี้ตรวจพบระดับ FT₄ ต่ำ และ TSH ปกติ ซึ่งเป็นลักษณะผิดปกติที่เรียกว่า “euthyroid sick syndrome” (ETS) ในภาวะนี้จะตรวจพบว่า FT₄ ต่ำ และ TSH ปกติหรือต่ำ¹³ ภาวะ ETS พบในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกและได้รับ preparative regimen ด้วยยาเคมีบำบัด busulfan และ cyclophosphamide อย่างไรก็ตามภาวะ ETS ในผู้ป่วยรายนี้อาจเป็นผลจากการได้รับ prophylactic cranial irradiation จากการรักษา acute lymphoblastic leukemia ในครั้งแรก ร่วมกับ preparative chemotherapy ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ภาวะ ETS พบในช่วง 3 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตซึ่งสูงถึงร้อยละ 49 ของผู้ป่วย และพบว่าเมื่อผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเหล่านี้ในช่วง 3 เดือนแรกด้วย¹⁴

ภาวะ hypothyroidism ที่ทำให้ระดับ cholesterol ในเลือดสูงขึ้นนี้ทราบกันมานานแล้ว ปัจจุบันพบว่าระดับ triglyceride ก็เพิ่มสูงขึ้นร่วมด้วย¹ เนื่องจากความผิดปกติหลายระดับในกระบวนการเมตาบอลิซึมของ lipo-

protein รวมถึงการทำงานลดลงของ LDL receptor และ LPL ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อรวมทั้งภาวะ hypothyroidism พบมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกและมี chronic GVHD ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการได้รับยา immunosuppressive ร่วมกับ ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก⁶ ผู้ป่วยรายนี้มีปัญหา GVHD รุนแรงต้องควบคุมด้วยยาขนาดสูง โรค bronchiolitis obliterans ที่เกิดขึ้นในระยะหลังอาจเกิดจากปัญหา GVHD ที่เป็นมากขึ้น¹⁵ เนื่องจากต้องลดยา cyclosporin และ prednisolone ลงเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด เชื้อ CMV ที่ตรวจพบในคอของผู้ป่วยก็อาจมีส่วนทำให้เกิดปัญหาทางระบบหายใจเพิ่มขึ้น

ยาที่ผู้ป่วยรายนี้ได้รับน่าจะมีส่วนทำให้ระดับไขมันในเลือดผิดปกติด้วยคือ cyclosporin ซึ่งเป็นยาที่เคยมีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะ hypertriglyceridemia ได้บ่อย และพบว่าระดับของยาในเลือดที่สูงมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับ triglyceride ที่สูงขึ้น⁴ แต่เป็นที่น่าเสียดายว่าผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้รับการตรวจระดับ cyclosporin ในขณะที่เกิดภาวะ hyperlipidemia ขนาดของ cyclosporin ที่ได้รับในขณะนั้นประมาณ 4.4 มก./กก./วัน ซึ่งไม่สูงมาก อย่างไรก็ตามระดับของยา cyclosporin ในเลือดอาจสูงขึ้นจากภาวะการทำงานของตับผิดปกติหรือได้รับยาอื่นร่วมด้วย ยาที่ผู้ป่วยรายนี้ได้รับและเคยมีรายงานว่ามียผลต่อระดับ cyclosporin ในเลือดมากคือ steroid และ fluconazole^{16,17} นอกจากนี้ steroid ที่ผู้ป่วยได้รับมีขนาดสูงมากซึ่งอาจมีผลโดยตรงต่อระดับไขมันในเลือดทั้ง cholesterol และ triglyceride¹ แม้ว่าผู้ป่วยรายนี้จะมีการทำงานของตับผิดปกติอยู่บ้างขณะที่เกิดปัญหา hyperlipidemia แต่ก็ผิดปกติไม่มากนักซึ่งอาจมีผลน้อยต่อเมตาบอลิซึมของ cyclosporin

แม้ว่าภาวะ hyperlipidemia ในผู้ป่วยรายนี้รุนแรงมาก (ระดับ triglyceride 8,510 mg/dL) แต่กลับไม่มีอาการทางคลินิกชัดเจน ระดับ triglyceride ที่สูงเกิน

กว่า 1,500-3,000 mg/dL อาจทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทได้ เช่น ปวดศีรษะ ซาตามปลายมือปลายเท้าจนถึงระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง¹⁸ ในกรณีรีบด่วนที่ต้องการลดระดับไขมันอย่างรวดเร็วสามารถทำได้ด้วยการทำ plasma exchange สำหรับผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาที่รีบด่วนกว่าคือภาวะ diabetic ketoacidosis หลังจากการรักษาเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และการให้ฮอร์โมนรักษาภาวะ hypothyroidism รวมทั้งลดขนาดยา cyclosporin และ prednisolone แล้ว ระดับไขมันทั้ง cholesterol และ triglyceride ก็ลดลงเร็วมากภายในเวลา 5 วัน อย่างไรก็ตามระดับไขมันเหล่านี้ยังคงอยู่ในระดับที่สูงกว่าปกติในขณะที่ผู้ป่วยกลับบ้าน ซึ่งจำเป็นต้องติดตามดูระดับไขมันเหล่านี้ต่อไป

โดยสรุปภาวะ hyperlipidemia เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตและอาจพบว่ามีการระดับไขมันในเลือดสูงมาก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperglycemia ร่วมกับภาวะ hypothyroidism และการใช้ยา cyclosporin และ prednisolone ในขนาดสูงร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Chait A, Brunzell JD. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:259-78.
2. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000;356:993-7.
3. Carreras E, Villamor N, Reverter JC, Sierra J, Granena A, Rozman C. Hypertriglyceridemia in bone marrow transplant recipients: another side effect of cyclosporine. *Bone Marrow Transplant* 1989;4:385-8.
4. Nemunaitis J, Deeg HJ, Yee GC. High cyclosporin levels after bone marrow transplantation associated with hypertriglyceridemia. *Lancet* 1986;2:744-5.
5. Cohen A, Rovelli R, Zecca S, et al. Endocrine late effects in children who underwent bone marrow

- transplantation: review. *Bone Marrow Transplant* 1998;21(Suppl 2):S64-7.
6. Tauchmanova L, Selleri C, Rosa GD, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer* 2002;95:1076-84.
 7. Sosenko JM, Breslow J, Miettinen OS, Gabbay KH. Hyperglycemia and plasma lipid levels: covariation in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1982;5:40-3.
 8. Rabkin SW, Boyko E, Streja DA. Change in high density lipoprotein cholesterol after initiation of insulin therapy in non-insulin-dependent diabetes mellitus: relationship to changes in body weight. *Am J Med Sci* 1983;285:14-20.
 9. Smedmyr B, Wibell L, Simonsson B, Oberg G. Impaired glucose tolerance after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990;6:89-92.
 10. Lorini R, Cortona L, Scaramuzza A, et al. Hyperinsulinemia in children and adolescents after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:873-7.
 11. Legault L, Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. *Pediatr Transplant* 1999;3:60-6.
 12. Kami M, Tanaka Y, Chiba S, et al. Thyroid function after bone marrow transplantation: possible association between immune-mediated thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Transplantation* 2001;71:406-11.
 13. Vexiau P, Perez-Castiglioni P, Socie G, et al. The 'euthyroid sick syndrome': incidence, risk factors and prognostic value soon after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1993;85:778-82.
 14. Toubert ME, Socie G, Gluckman E, et al. Short-and long-term follow-up of thyroid dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. *Br J Haematol* 1997;98:453-7.
 15. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:121-9.
 16. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:141-79.
 17. Lopez-Gil JA. Fluconazole-cyclosporine interaction: A dose dependent effect? *Ann Pharmacother* 1993;27:427-30.
 18. Valbonesi M, Occhini D, Frisoni R, Malfanti L, Capra C, Gualandi F. Cyclosporin-induced hypertriglyceridemia with prompt response to plasma exchange therapy. *J Clin Apheresis* 1991;6:158-60.

Severe Hyperlipidemia after Stem Cell Transplantation

**Malai Wongchanchailert, Preeda Vanichsetakul*, Somchit Jaruratanasirikul
and Vichai Laosombat**

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

**Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University*

Abstract : A 14-year-old Thai-muslim boy underwent matched-sibling peripheral blood stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in second complete remission. He had severe graft versus host disease after transplantation and was controlled with cyclosporin and high-dose oral prednisolone. Seven months after the transplantation, he developed diabetic ketoacidosis and severe hyperlipidemia. The serum triglyceride and cholesterol were 8,510 and 1,111 mg/dL respectively. Hypothyroidism with free T4 0.44ng/dL (0.70-1.75) and TSH (IRMA) 0.35 mIU/L (0.25-4.00) was diagnosed as well. The treatment included regular insulin injection, thyroid hormone replacement and step-down dosage of cyclosporin and prednisolone. The serum lipid levels decreased rapidly 5 days later, the serum triglyceride and cholesterol was 234 and 726 mg/dL respectively. Severe hyperlipidemia is a possible complication in complicated cases of stem cell transplant patients, especially those with diabetes mellitus and hypothyroidism. Cyclosporin may take part in inducing hyperlipidemia.

Key Words : ● Hyperlipidemia ● Stem cell transplantation ● Diabetes mellitus
● Hypothyroidism ● Cyclosporin

Thai J Hematol Transf Med 2004;14:115-21.

ศตวรรษนำกำลังหยุดยั้ง

หยุดตีมีมิตร

หยุดโดยไม่มีมิตรไม่มี

พระครูบริษัทปัญญาคุณ
วัดโศภิตา อ.ท่าช้าง จ.เลย