

## แนวทางการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อ

### Guideline for diagnosis and management of aplastic anemia

#### รายชื่อคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อ

1.ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุรพล อิศรไกรศิลป์	ประธานคณะกรรมการ
2.รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ปัญญา เสกสรรค์	คณะกรรมการ
3.รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วีระศักดิ์ นาวารวงศ์	คณะกรรมการ
4.รองศาสตราจารย์ นายแพทย์กิตติ ต่อจรัส	คณะกรรมการ
5.รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุกร จันทจักรุณี	คณะกรรมการ
6.ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงกฤษิ์ไบ สรรพกิจ	คณะกรรมการ
7.ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงกาญจนา จันทร์สูง	คณะกรรมการและเลขานุการ

#### บทนำ

โรคไขกระดูกฝ่อ (Aplastic Anemia) เกิดจากการที่ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดได้น้อยทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ pancytopenia เกิดขึ้น โรคนี้พบได้ไม่บ่อย ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ประมาณ 3.9-5.0 ต่อประชากรล้านคนต่อปีโดยพบที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือสูงที่สุด<sup>1</sup> พยาธิกำเนิดของโรคนี้ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติซึ่งมีผลทำลายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในไขกระดูก สาเหตุของโรคนี้ส่วนใหญ่ไม่ทราบ บางรายอาจเกิดจากการสัมผัสสารเคมีและการใช้ยาบางชนิดเช่น สารระเหย เบนซิน ยาฆ่าแมลง ยา chloramphenicol ยาซัลฟา ฯลฯ การติดเชื้อไวรัสบางชนิดเช่น Parvovirus B19, Epstein-Barr virus , Hepatitis B virus และการได้รับรังสีในขนาดสูง<sup>2,3</sup>

แม้ว่าโรคไขกระดูกฝ่อจะพบได้น้อยแต่ก็มีความสำคัญเนื่องจากเป็นโรคที่มีอาการรุนแรงผู้ป่วยมีอัตราการตายสูง การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องและการดูแลรักษาที่เหมาะสมจะช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายจากโรคหรือทุเลาลง รวมทั้งการตระหนักถึงโรคนี้จะช่วยให้แพทย์ระมัดระวังมากขึ้นเมื่อต้องให้ยาที่อาจเป็นสาเหตุของโรคนี้ และประชาชนทั่วไปควรหลีกเลี่ยงการใช้สารเคมี และการซื้อยารับประทานเอง

การวินิจฉัยที่จำเพาะของโรคไขกระดูกฝ่ออาศัยการตรวจไขกระดูกจากการเจาะและการตัดชิ้นเนื้อจากไขกระดูก

#### นิยาม<sup>4</sup>

**Aplastic Anemia** : หมายถึงกลุ่มโรคที่มีจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดลดลง ทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูกน้อยลง และการตรวจพบมีภาวะ pancytopenia

**Severe Aplastic Anemia** : วินิจฉัยว่าโรคมีอาการรุนแรงเมื่อผู้ป่วยมีผลการตรวจเลือดตามเกณฑ์อย่างน้อย 2 ข้อร่วมกับ มีภาวะ hypocellular bone marrow ตามเกณฑ์ที่กำหนดคือ

- Anemia with corrected reticulocyte count  $\leq 1\%$
- Absolute neutrophil count (ANC)  $\leq 0.5 \times 10^9/L$
- Platelet count  $\leq 20 \times 10^9/L$
- Hypocellular bone marrow ( $\leq 25\%$  of cellularity or moderate hypocellularity with  $\leq 30\%$  of hematopoietic cells)

**Very Severe Aplastic Anemia** : วินิจฉัยว่าโรคมีอาการรุนแรงมาก เมื่อผู้ป่วยมีผลการตรวจเลือดและไขกระดูกเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย severe aplastic anemia แต่มี ANC  $\leq 0.2 \times 10^9/L$

**Non Severe Aplastic Anemia** : วินิจฉัยว่าโรคมีอาการไม่รุนแรง เมื่อผู้ป่วยเป็นโรคไขกระดูกฝ่อ แต่มีผลการตรวจเลือดและไขกระดูกไม่เข้าเกณฑ์ severe aplastic anemia โดยมีผลการตรวจเลือดตามเกณฑ์อย่างน้อย 2 ข้อร่วมกับมีภาวะ hypocellular bone marrow ตามเกณฑ์ที่กำหนดคือ

- Anemia with corrected reticulocyte count  $< 1\%$
- Absolute neutrophil count (ANC)  $\leq 1.5 \times 10^9/L$
- Platelet count  $\leq 50 \times 10^9/L$
- Hypocellular bone marrow มีจำนวนเซลล์ในไขกระดูกน้อยกว่าปกติ แต่ไม่เข้าเกณฑ์ severe aplastic anemia

## แนวทางการวินิจฉัยโรค<sup>5-7</sup>

การวินิจฉัยโรคไขกระดูกฝ่ออาศัยผลการตรวจเลือดพบมีภาวะ pancytopenia ร่วมกับการตรวจไขกระดูกพบมี hypocellular bone marrow ควรซักประวัติการทำงานอย่างละเอียด การสัมผัสสารเคมีและกัมมันตรังสี การได้รับยาเคมีบำบัดรวมทั้งรังสีรักษา ประวัติการใช้ยาต่างๆ ประวัติภาวะ bone marrow failure ของสมาชิกในครอบครัวและการตรวจร่างกายโดยละเอียดรวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการพิเศษเพิ่มเติม เพื่อแยกภาวะอื่นที่อาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ pancytopenia ร่วมกับ hypocellular bone marrow เช่น hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS), hypoplastic leukemia และโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา ในผู้ป่วยเด็กจำเป็นต้องแยกว่าเป็นภาวะ acquired aplastic anemia หรือเป็นภาวะไขกระดูกฝ่อจากความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งแม้ว่าจะพบได้น้อยกว่าก็ตามเนื่องจากมีแนวทางการรักษาที่แตกต่างกันไป

ลักษณะของโรคไขกระดูกฝ่อชนิดพันธุกรรม คือ การพบโรคไขกระดูกฝ่อร่วมกับความผิดปกติทางกายภาพหลายแบบ ที่พบบ่อยมี 3 โรค คือ Fanconi anemia, Dyskeratosis congenita และ Shwachman-Diamond syndrome ซึ่งมีความผิดปกติได้ในอวัยวะต่างๆ<sup>8</sup> ดังแสดงในตารางที่ 1 ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีน้ำหนักแรกคลอดน้อย หัวใจผิดปกติ มีความผิดปกติของต่อมไร้ท่อและมีปัญหาการเรียนรู้หรือพัฒนาการผิดปกติ อาการเด่นของ Fanconi anemia คือ ผิวคล้ำ ตัวเตี้ย มีความผิดปกติของกระดูก โดยเฉพาะกระดูกหัวแม่มือและ radius อาการเด่นของ Dyskeratosis congenita คือ ผิวหนังเป็นลาย (Reticulated) ร่วมกับเล็บ ผม และฟันผิดปกติ มีฝ้าขาว (Leukoplakia) ในปาก และพบความผิดปกติของปอดเป็นแบบ restrictive lung อาการเด่นของ Shwachman-Diamond syndrome คือ มีความผิดปกติในการดูดซึมไขมันเนื่องจากมีตับอ่อนทำงานผิดปกติ (exocrine pancreatic dysfunction) และความผิดปกติของกระดูกที่เรียกว่า dysostosis ผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งได้มากตั้งแต่อายุน้อย<sup>9,10</sup> อาจมีประวัติครอบครัวของการเกิดมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma ในหลายอวัยวะ โดยเฉพาะที่บริเวณศีรษะ คอ และทางเดินอาหาร มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน ชนิด myeloid (AML) (ตารางที่ 2) การซักประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียดจะช่วยในการวินิจฉัยโรคไขกระดูกฝ่อชนิดพันธุกรรม<sup>11</sup>

**ตารางที่ 1** อาการทางคลินิกของโรคไขกระดูกฝ่อจากความผิดปกติทางพันธุกรรม

อาการทางคลินิกที่ผิดปกติ	Fanconi anemia	Dyskeratosis congenita	Shwachman Diamond syndrome
Growth	X	X	X
Skin	X	X	X
Facial features	X		
Ocular	X	X	
Ear/hearing	X		
Dental	X	X	X
Leukoplakia		X	
Hair loss, premature graying		X	
Nail dystrophy		X	
Pulmonary		X	
Cardiac	X	X	X
Gastrointestinal tract	X	X	X
Liver	X	X	X
Genitourinary tract	X	X	
Endocrinopathies	X	X	X
Hypogonadism	X	X	
Skeletal	X	X	X
Thumb/radial	X		
Osteopenia	X	X	X
Neurology	X	X	X
Immunology		X	X

**ตารางที่ 2** โรคมะเร็งที่พบร่วมกับโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรม

	Fanconi anemia	Dyskeratosis congenita	Shwachman Diamond syndrome
Leukemia (usually AML)	X	X	X
Lymphoma		X	
Squamous cell carcinomas:			
Head and neck	X	X	
GI tract	X	X	
Female genital tract	X	X	
Adenocarcinomas:			
GI tract, anorectal	X	X	
Lung		X	
Skin		X	
Liver	X	X	
Brain	X		
Wilm's	X		

**การวินิจฉัยแยกโรค<sup>7</sup>**

ในการวินิจฉัยโรคไขกระดูกฝ่อจะต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคหรือภาวะอื่น ๆ ที่เป็นสาเหตุของ Pancytopenia ร่วมกับ hypocellular bone marrow เช่น

- Hypocellular MDS ตรวจพบลักษณะ dysplastic feature ของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวหรือ megakaryocyte หรือตรวจพบ blast ในเลือดหรือในไขกระดูก พบโครโมโซมที่ผิดปกติบางชนิดเช่น -7, -5 หรือการพบหย่อมของเซลล์ตัวอ่อนในไขกระดูก (abnormal localization of immature precursors: ALIPs)
- Hypocellular acute leukemia ตรวจพบ hypocellular bone marrow ร่วมกับ blast cell มากกว่า 20% การตรวจลักษณะของเม็ดเลือดขาวที่ผิดปกติอย่างระมัดระวัง และการตรวจ immunophenotype ช่วยในการวินิจฉัย

- Myelophthasic anemia ตรวจพบ myelophthasic blood picture ร่วมกับ hypocellular bone marrow หรืออาจดูไขกระดูกไม่ออก เกิดจากมะเร็งแพร่กระจายเข้าไปในไขกระดูก เช่น lymphoma, มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก หรือเกิดจากภาวะ myelofibrosis หรือวัณโรคแพร่กระจายเข้าไขกระดูก
- ผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อบางรายอาจมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียวเป็นอาการนำแล้วจึงเกิดภาวะ pancytopenia ตามมาทำให้ได้รับการวินิจฉัยโรคผิดเป็น idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) ในตอนแรกได้ ดังนั้นในผู้ป่วย ITP ที่ตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี ควรได้รับการตรวจไขกระดูกซ้ำเพื่อประเมินว่าผู้ป่วยเป็นโรคไขกระดูกฝ่อหรือไม่

#### แนวทางการซักประวัติผู้ป่วยที่สงสัยโรคไขกระดูกฝ่อ

- ประวัติการทำงาน ลักษณะงาน สภาพแวดล้อมการทำงาน ที่อยู่อาศัยเพื่อประเมินเรื่องการสัมผัสสารเคมี หรือสารกัมมันตรังสี
- ประวัติการเจ็บป่วยและการรักษาก่อนที่จะเกิดอาการผิดปกติ
- ประวัติการใช้ยาอื่นหลังอย่างน้อย 6 เดือน
- ประวัติการติดเชื้อไวรัสต่างๆ เช่น HIV, viral hepatitis
- ประวัติการเป็นโรคมะเร็ง การได้รับยาเคมีบำบัด รังสีรักษา หรือสารกัมมันตรังสี
- ประวัติการดื่มสุรา การใช้สารเสพติด สารระเหย
- ประวัติการตั้งครรภ์ การคลอดบุตร
- ประวัติครอบครัวและประวัติการแต่งงานในเครือญาติ เพื่อประเมินโรคไขกระดูกฝ่อจากความผิดปกติทางพันธุกรรม

#### การตรวจร่างกายในผู้ป่วยที่สงสัยโรคไขกระดูกฝ่อ

- ตรวจหาความผิดปกติของโรคไขกระดูกฝ่อที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของพันธุกรรม เช่น ตัวเตี้ย ผิวคล้ำ Café au lait spot, leukoplakia เล็บและนิ้วมือผิดปกติ
- คลำต่อมน้ำเหลือง ตับ และม้าม เพื่อแยกสาเหตุอื่นๆ

#### การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ต้องทำในผู้ป่วยทุกราย
  1. CBC / peripheral blood smear
  2. Reticulocyte count

3. Bone marrow aspiration
4. Bone marrow biopsy
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ควรทำเพิ่มเติมในกรณีที่เป็นผู้ป่วยเด็ก
  1. % Hb F
  2. Bone marrow cytogenetics
  3. Chromosome breakage test ในกรณีที่สงสัย Fanconi anemia
  4. ส่งตรวจไขมันในอุจจาระ ในกรณีที่สงสัย Shwachman-Diamond syndrome
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆที่ควรทำ
  1. ไวรัสตับอักเสบบ ได้แก่ hepatitis B, hepatitis C และ HIV
  2. Liver function test
  3. ในกรณีที่สงสัยจะมีโรค PNH ร่วมด้วย ให้ตรวจ flow cytometry ของเลือด สำหรับ CD55, 59 หรือทำ Ham's test

#### แนวทางการรักษา<sup>5-7</sup>

การรักษาโรคไขกระดูกฝ่อประกอบด้วยการรักษาประคับประคองและการรักษาจำเพาะซึ่งขึ้นกับความรุนแรงของโรค

#### การรักษาประคับประคอง

การรักษาประคับประคองประกอบด้วย การให้เลือดและเกล็ดเลือด การให้ยาปฏิชีวนะ ยาต้านเชื้อราและยาด้านไวรัสเพื่อป้องกันและรักษาการติดเชื้อ และการให้คำแนะนำการปฏิบัติตัวของผู้ป่วย

##### 1. การให้เลือด

- 1.1 ควรได้รับ packed red cell ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของโลหิตจาง มีความเข้มข้นของ hemoglobin น้อยกว่า 8 g/dl. หรือ hematocrit ต่ำกว่าร้อยละ 25
- 1.2 ควรได้รับเกล็ดเลือด ในกรณีที่มีเลือดออก และจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า  $10-20 \times 10^9/l$  หรือผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดถ้ามีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า  $50 \times 10^9/l$  ในกรณีที่ผู้ป่วยมีไข้ และมีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า  $10 \times 10^9/l$  อาจให้ prophylactic platelet transfusion
- 1.3 ควรให้เลือดที่กรองเม็ดเลือดขาวออกเพื่อป้องกันการเกิด allo-immunization

- 1.4 ควรใช้ single donor platelet เพื่อป้องกันการเกิด allo-immunization<sup>12</sup>
- 1.5 ในกรณีที่จะรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก ควรให้เลือดและเกล็ดเลือดให้น้อยที่สุด และห้ามใช้เลือดที่บริจาคจากญาติพี่น้อง

## 2. การป้องกันและการรักษาโรคติดเชื้อ

- 2.1 การปฏิบัติตัวของผู้ป่วยเพื่อป้องกันการติดเชื้อ เช่น รับประทานอาหารสุก สะอาด หลีกเลี่ยงอาหารหมักดอง ผักสด และผลไม้ที่มีเปลือกบาง ดื่มน้ำสะอาด ดูแลรักษาความสะอาดของช่องปากและฟัน โดยการบ้วนปากด้วยน้ำยาบ้วนปากที่มีน้ำยาฆ่าเชื้อ แปรงฟันด้วยแปรงสีฟันขนอ่อน หลีกเลี่ยงสถานที่แออัดที่มีผู้คนพลุกพล่าน และการไปเยี่ยมผู้ป่วยที่เป็นโรคติดต่อ ดูแลรักษาความสะอาดของที่อยู่อาศัยและภาชนะต่างๆที่ใช้ในชีวิตประจำวัน
- 2.2 ถ้ามีไข้ต้องพิจารณาผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล เพื่อหาสาเหตุของโรคติดเชื้อ และให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม หากไม่พบสาเหตุ พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมได้กว้างตามแนวทางการรักษา febrile neutropenia โดยไม่ต้องรอผลเพาะเชื้อ ในกรณีที่ไข้ไม่ลดลงหลังให้การรักษาแล้วนานกว่า 5-7 วัน อาจพิจารณาให้ยาด้านเชื้อราร่วมด้วย
- 2.3 หลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนทุกชนิด

### การรักษาจำเพาะ

ประกอบด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก การให้ยากดภูมิคุ้มกัน และการให้ยา anabolic steroids ขึ้นกับความรุนแรงของโรคและอายุของผู้ป่วย ในกรณีที่เป็น severe และ very severe การรักษาที่ดีที่สุดคือการปลูกถ่ายไขกระดูก และการให้ยากดภูมิคุ้มกัน ถ้าเป็น non severe ใช้การรักษาด้วย anabolic steroids การรักษาประคับประคอง

### ผู้ป่วยที่เป็น Acquired aplastic anemia

การปลูกถ่ายไขกระดูกใช้ไขกระดูกของพี่น้องที่มี Human Leukocyte Antigen (HLA) เหมือนกัน (grade A recommendation, level IV evidence) ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี ในรายที่ไม่สามารถหาผู้ให้ไขกระดูกที่เป็นพี่น้อง หรือผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี การรักษาที่ควรเลือกใช้คือการให้ ATG ร่วมกับ cyclosporine การให้ ATG โดยไม่ให้ cyclosporine ร่วมด้วยได้ผลน้อยกว่าอย่างชัดเจน (grade A recommendation, level IIb evidence)

กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการให้ยา ATG ร่วมกับ cyclosporine อาจให้ ATG ร่วมกับ cyclosporine ซ้ำอีก 1 ครั้ง ภายหลังจากยาชุดแรก 3-4 เดือน

หากไม่ได้ผลอาจพิจารณาการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยใช้ผู้บริจาคที่เป็น matched unrelated donor (grade C recommendation, level IV evidence)

ในกรณีที่ผู้ป่วย severe หรือ very severe ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี ให้การรักษาด้วย Antithymocyte globulin ร่วมกับ cyclosporine หากไม่ได้ผลอาจให้ยาซ้ำได้อีก 1 ครั้ง

สำหรับผู้ป่วย non severe เริ่มให้การรักษาเมื่อผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับเลือดหรือเกล็ดเลือดเพื่อ บรรเทาอาการ โดยอาจเริ่มจากการให้ anabolic steroids ในกรณีที่ตรวจพบ PNH clone หรือในผู้ป่วยเด็กอาจ พิจารณาให้ prednisolone ในขนาด 0.5 mg/kg/d ร่วมกับ anabolic steroids แล้วดูผลการตอบสนองต่อการ รักษาประมาณ 6 เดือน หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาจึงพิจารณาให้การรักษาด้วย ATG ร่วมกับ cyclosporine

ไม่แนะนำให้ใช้ r-EPO หรือ G-CSF ในการรักษาผู้ป่วย aplastic anemia ไม่ว่าในกรณีใดๆ เนื่องจาก ไม่ได้ผล และอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาจำเพาะล่าช้าลง<sup>13</sup> (grade E recommendation , level IV evidence)

### โรคไขกระดูกฝ่อแบบพันธุกรรม

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ATG และ cyclosporine<sup>14</sup> (grade E recommendation , level IV evidence) ในรายที่อาการไม่รุนแรงให้ใช้ยากลับ anabolic steroids เช่น Oxymetholone<sup>15,16</sup> ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการที่ดีขึ้นร้อยละ 50 (grade B recommendation , level IV evidence) ขนาดยาที่ให้ 0.5-1 mg/kg/d สำหรับผู้ป่วยที่เป็น Dyskeratosis congenita และ 1-2 mg/kg/d สำหรับผู้ป่วยที่เป็น Fanconi anemia การรักษาด้วยยานี้ต้องระวังผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับตับ อย่างไรก็ตาม โรคมักจะป็นกลับมาใหม่ในเวลาไม่นาน การรักษาจำเพาะที่สามารถทำให้หายขาดได้ คือ การปลูกถ่ายไข กระดูก ต้องใช้ reduced intensity conditioning regimen มิฉะนั้นจะมี ภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายสูง<sup>17</sup> (grade A recommendation , level IV evidence) conditioning regimen ที่ใช้คือ low dose cyclophosphamide ร่วมกับ ATG เพื่อป้องกันภาวะ graft-versus-host-disease (GVHD) ควรหลีกเลี่ยงการ ฉายรังสี เพื่อลดโอกาสการเกิดมะเร็ง (secondary cancers) อาจให้ยา fludarabine ร่วมด้วย เพื่อทำให้มี

engraftment ดีขึ้น พบว่าการใช้ conditioning ด้วย cyclophosphamide ATG และ fludarabine ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ถึงร้อยละ 82 ที่สำคัญอีกประการหนึ่งในการเลือกผู้บริจาคไขกระดูกที่เป็นพี่น้อง สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคพันธุกรรมต้องมีการตรวจให้แน่นอนว่าผู้บริจาคไม่ได้มีความผิดปกติทางพันธุกรรม แบบเดียวกับที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ ผู้ป่วยที่เป็นโรคพันธุกรรมอาจมีความแตกต่างของอาการและความรุนแรงของโรคได้มาก แม้จะมีความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบเดียวกัน ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการน้อยหรือไม่มีอาการเลย ทำให้ misdiagnosis ว่าเป็นคนปกติ และเลือกเป็นผู้บริจาคไขกระดูก

ในกรณีที่ไม่มีพี่น้องที่มี HLA เข้ากันได้ อาจพิจารณาปลูกถ่ายไขกระดูก โดยผู้บริจาคซึ่งไม่ใช่ญาติ ที่มี HLA เข้ากันกับผู้ป่วยได้<sup>18</sup>

ในกรณีที่ไม่สามารถปลูกถ่ายไขกระดูกได้ ให้การรักษาด้วย anabolic steroids เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการรุนแรง

ข้อสรุปแนวทางการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อทั้งหมดแสดงไว้ในแผนภูมิที่ 1-3 ทางท้ายบท

### การปลูกถ่ายไขกระดูก

- 1.1 ในกรณีที่ เป็น severe หรือ very severe มีอายุน้อยกว่า 50 ปี และมีพี่น้องที่มี HLA เข้ากันได้ การรักษาที่เหมาะสมคือ การปลูกถ่ายไขกระดูก (grade B recommendation , level IIb evidence) โอกาสในการประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยวิธีนี้ประมาณร้อยละ 75-90 แต่มีปัญหา acute GVHD grade III-IV ประมาณ 12-30% และ chronic GVHD ประมาณร้อยละ 30-40 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอื่นมาก่อน หรือได้รับเลือดมามากมีอุบัติการณ์ของ graft rejection มากกว่า<sup>19</sup>
- 1.2 Conditioning ที่แนะนำให้ใช้คือ cyclophosphamide 50 mg/kg นาน 4 วัน อาจร่วมกับ antithymocyte globulin ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับเลือดจำนวนมาก บางรายอาจใช้ Fludarabine ร่วมด้วย<sup>20</sup> สำหรับ inherited aplastic anemia แนะนำให้ใช้ reduced intensity conditioning regimen
- 1.3 แนะนำให้ใช้ bone marrow เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดที่นำมาปลูกถ่าย ไม่แนะนำให้ใช้ G-CSF mobilized peripheral blood stem cell (PBSC) เพราะมีอุบัติการณ์ของ chronic GVHD สูง<sup>21</sup> (grade B recommendation, level IIb evidence)
- 1.4 แนะนำให้ใช้ post transplant immunosuppression ด้วย cyclosporine ร่วมกับ methotrexate

## 2. การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

การให้ยากดภูมิคุ้มกันได้แก่ antilymphocyte globulin, ALG/antithymocyte globulin, ATG ร่วมกับ cyclosporine ได้ผลดีร้อยละ 60-80 ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 75-85<sup>22-25</sup> การให้ ALG/ATG อย่างเดียวได้ผลน้อยกว่าการให้ cyclosporine ร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญ<sup>26</sup> การวิจัยที่เป็น randomized control trial (RCT) ใช้ Lymphoglobulin<sup>®</sup>, Thymoglobulin<sup>®</sup> และ ATGAM<sup>®</sup> การตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกันต้องรออย่างน้อย 3-4 เดือนจึงจะเริ่มเห็นผล ระหว่างนั้นอาจพิจารณาให้ยาอีก 1 ชุดหากไม่ได้ผล

- 2.1 ให้การรักษาด้วย antithymocyte globulin ร่วมกับ cyclosporine ในผู้ป่วย severe และ very severe ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก (grade A recommendation, level I evidence)
- 2.2 ขนาดยาที่ใช้ Thymoglobulin<sup>®</sup> คือ 1.5 vial/10kg x 5 วัน หรือ 3.75 mg/kg/d. x 5 วัน ให้ทางหลอดเลือดดำในเวลา 12-18 ชั่วโมงโดยต้องทำการทดสอบด้วย Thymoglobulin 2.5 mg. ผสมใน normal saline 100 ml หยดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ในหนึ่งชั่วโมง และเฝ้าสังเกตอาการของผู้ป่วย หากเกิดอาการแพ้รุนแรง หรือ anaphylaxis ไม่ควรให้ยานี้แก่ผู้ป่วยอีกต่อไป หรืออาจใช้ ATG<sup>®</sup> (Fresenius) ขนาด 10-15 mg/kg/d x 5-7 วัน แทน Thymoglobulin<sup>®</sup> ได้<sup>27</sup>
- 2.3 ก่อนให้ antithymocyte globulin ทุกครั้งต้องให้ premedication ด้วย antihistamine, paracetamol และ prednisolone ขนาด 1-2 mg/kg/day อย่างน้อย 30 นาทีก่อนเริ่มให้ ATG หลังจากนั้นให้ prednisolone ไว้แล้วค่อยๆ ลดขนาดลงครึ่งหนึ่งทุกๆ 5 วัน ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิด serum sickness ในกรณีที่เกิด serum sickness ให้การรักษาด้วย hydrocortisone 100 mg ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง จนกว่าผู้ป่วยจะดีขึ้น
- 2.4 ระหว่างให้ antithymocyte globulin ควรให้เกล็ดเลือดแก่ผู้ป่วยให้มีจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า  $30 \times 10^9/L$ . ให้หลีกเลี่ยงการให้เกล็ดเลือดร่วมกับการให้ antithymocyte globulin
- 2.5 การให้ antithymocyte globulin ครั้งที่ 2 ต้องรอการประเมินผลการให้ครั้งแรก อย่างน้อย 3-4 เดือน ก่อนให้ ATG ครั้งที่ 2 ต้องทำการทดสอบอาการแพ้เช่นเดียวกับครั้งแรก
- ขนาดของยา cyclosporine ที่ให้ร่วมกับ antithymocyte globulin คือ 5 mg/kg/d โดยเริ่มให้พร้อมกับ ATG หรือเริ่มให้หลังจากหยุด prednisolone ก็ได้ ต้องทำการตรวจวัดระดับยาในกระแสเลือดเป็นระยะ ปรับขนาดยาเพื่อรักษาระดับยาในกระแสเลือดไว้ที่ 150-250 mg/L. ให้ขนาดยาไว้อย่างน้อย 12 เดือนหลังจากตอบสนองต่อการรักษาเต็มที่ แล้วค่อยๆ ลดขนาดยาลงช้าๆ ไม่เกิน 25 mg. ทุก 3 เดือน ระหว่างให้ยาควรตรวจเลือดดูการทำงานของตับและไตเป็นระยะ

### 3 แนวทางการให้ anabolic steroids

การรักษาโรคไขกระดูกฝ่อ ด้วย anabolic steroids อาศัยฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง erythropoietin การเพิ่ม bone marrow activity การเพิ่ม iron incorporation เข้าสู่เม็ดเลือดแดงของ anabolic steroids<sup>28</sup> และการเพิ่ม

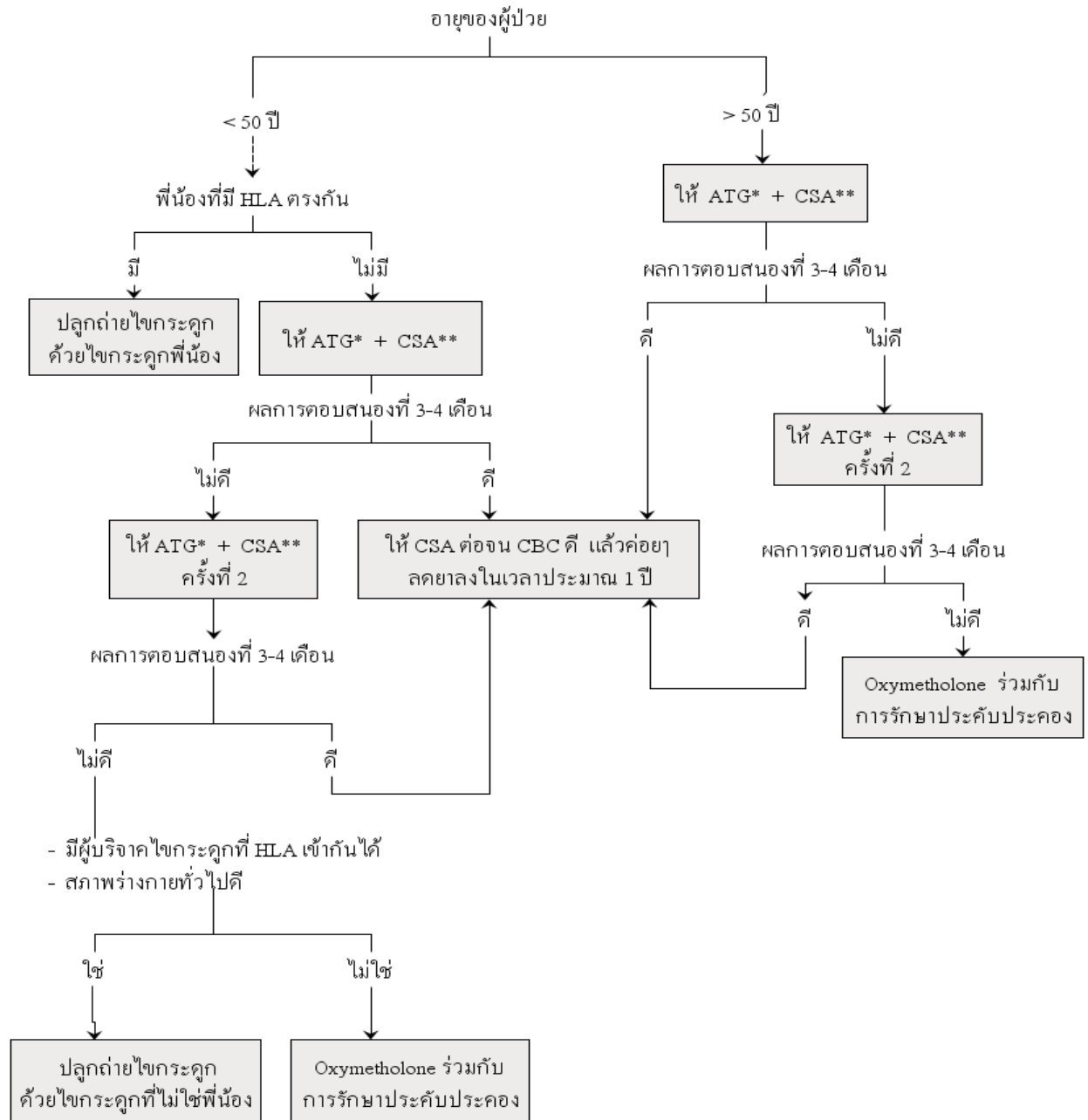
telomere length แม้จะให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือ การให้ยากดภูมิคุ้มกัน แต่ก็ยังคงมีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง หรือ ไม่สามารถเข้าถึงการรักษามาตรฐานดังกล่าวหรือใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่นๆแล้ว<sup>29-30</sup>

ข้อแนะนำในการใช้ anabolic steroids ในการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อมีดังนี้

- 3.1 ยาที่แนะนำให้ใช้ได้แก่ Oxymetholone ขนาด 2-5 mg/kg/d โดยประเมินผลการรักษาหลังให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน หากผู้ป่วยไม่ดีขึ้นเลยหลังให้ยาต่อเนื่องเกิน 6 เดือนจึงจะถือว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาควรให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือนแล้วค่อยๆลดขนาดลงจนหมดใน 18 เดือน
- 3.2 เนื่องจากยามีผลต่อการทำงานของตับจึงควรตรวจการทำหน้าที่ตับทุก 2-3 เดือนระหว่างให้การรักษาด้วยยานี้ กรณีผลการตรวจการทำหน้าที่ตับพบความผิดปกติควรพิจารณาหยุดยาชั่วคราวจนกว่าผลการตรวจจะกลับเป็นปกติ
- 3.3 เนื่องจากยามีผลข้างเคียงทำให้มีลักษณะเพศชายมากขึ้นเช่น เสียงห้าว ผิวหยาบ เป็นสิ่ว มีหนวดคอกขึ้น ดังนั้นก่อนการให้ยานี้ควรให้ความรู้เกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาก่อน โดยเฉพาะในผู้ป่วยหญิง
- 3.4 ในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี การได้รับยานี้อาจทำให้เกิด premature closure of epiphysis ส่งผลให้ผู้ป่วยตัวเตี้ยกว่าปกติ ดังนั้นอาจพิจารณาให้ prednisolone 0.5 mg/kg ร่วมด้วยเพื่อป้องกันภาวะนี้

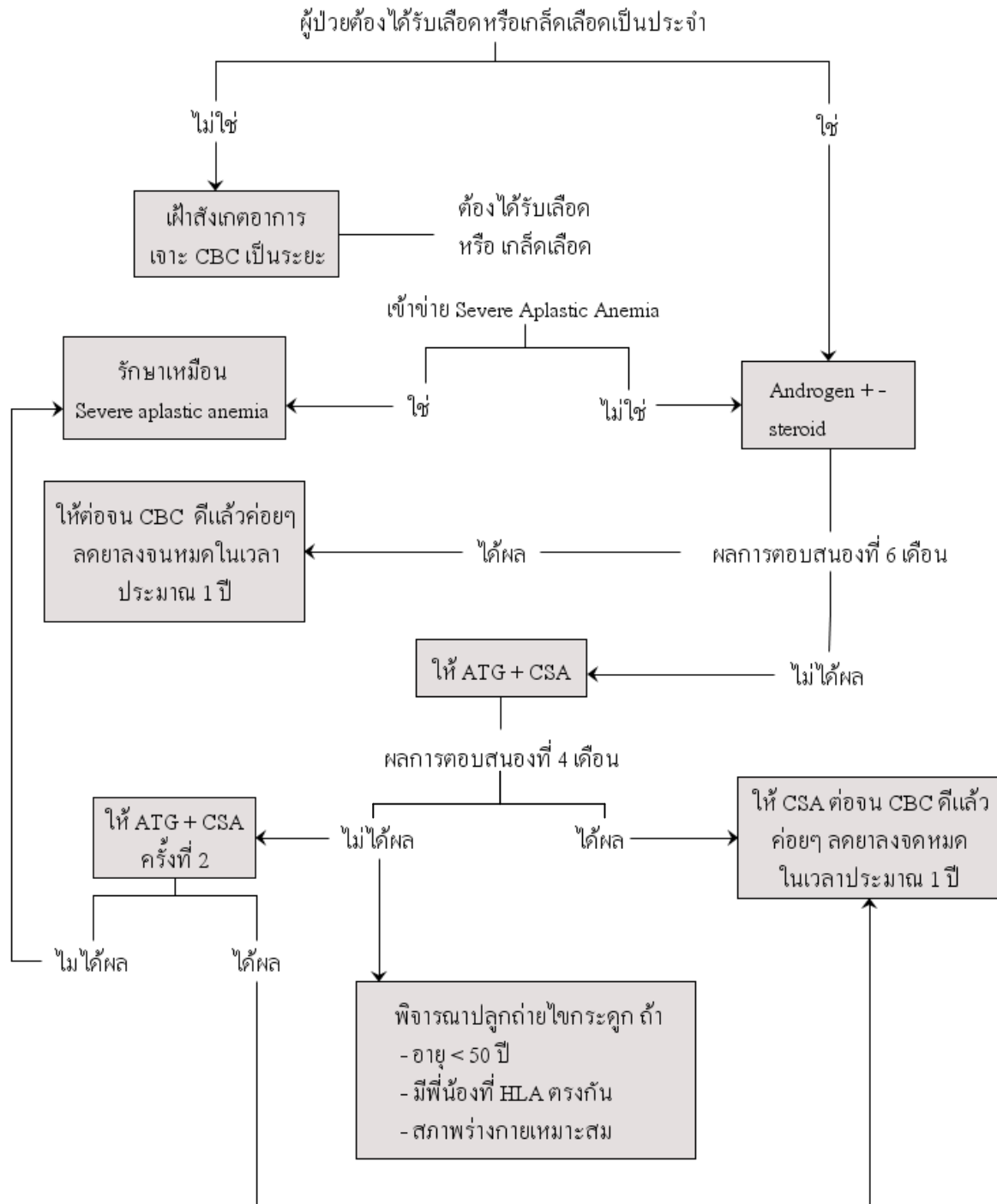
ข้อสรุปแนวทางการรักษาจำเพาะของผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อแสดงไว้ในแผนภูมิ 1, 2 และ 3

**แผนภูมิที่ 1** แนวทางการรักษา Acquired severe aplastic anemia

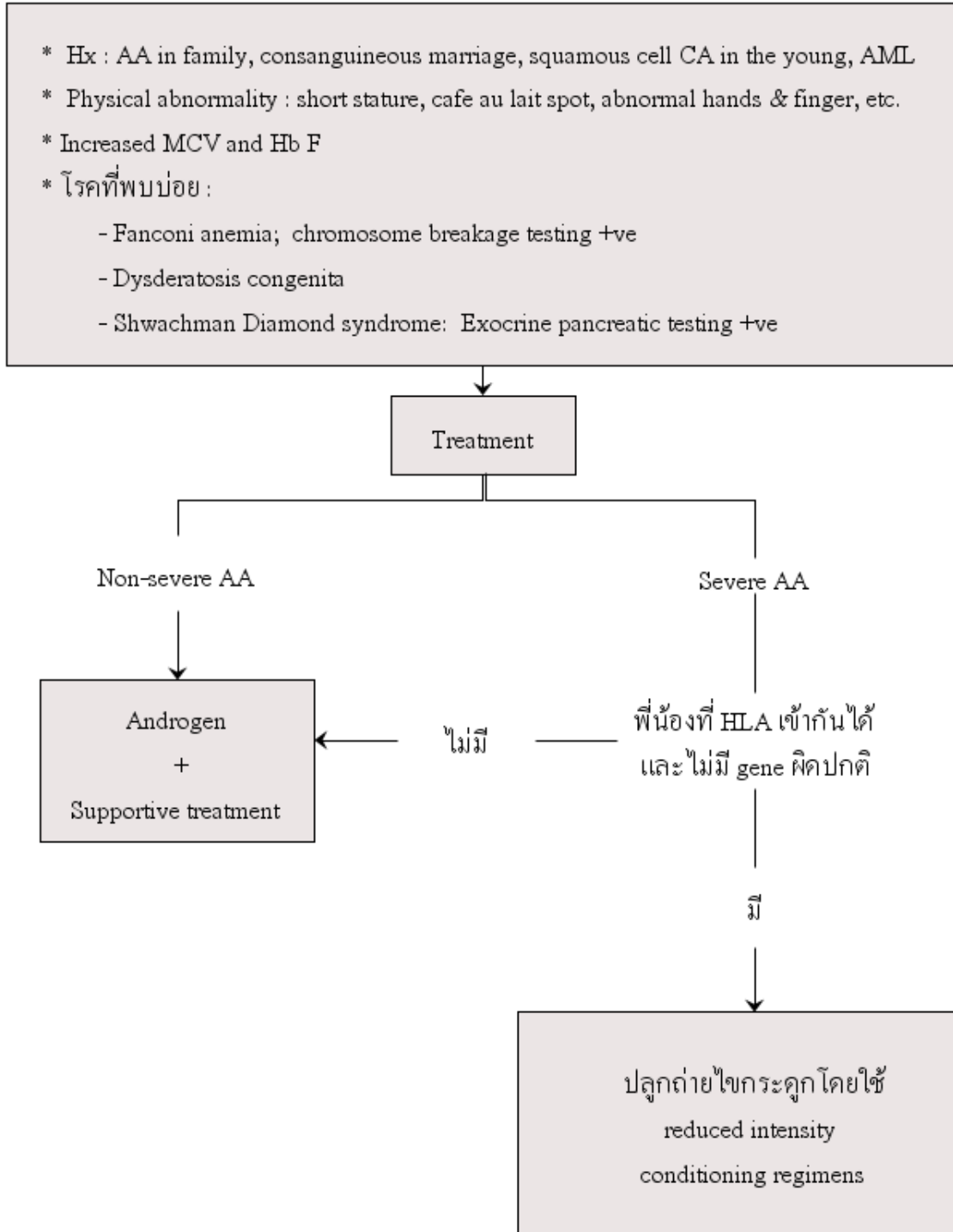


\* ATG = Antithymocyte globulin (Rabbit) (Thymoglobulin®)  
 \*\*CSA = Cyclosporine

**แผนภูมิที่ 2 แนวทางการรักษา Non severe aplastic anemia**



**แผนภูมิที่ 3** แนวทางการวินิจฉัยและรักษา Inherited Aplastic Anemia



## เอกสารอ้างอิง

1. Issaragrisil S., Leaverton P E. Chansung K., Thamprasit T., et al. Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. The Aplastic Anemia Study Group .Am J Hematol 1999 ;66(3):164-8.
2. Issaragrisil S, Kaufman D, Anderson T, Chansung K., et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. The Aplastic Anemia Study Group . Blood. 2006;107:1299-370.
3. Young Ns, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood. 2006;108:2509-19.
4. Brodsky R, Jones R. Aplastic anemia. Lancet. 2005;365:1647-56.
5. Young NS, Bacigalupo A, Marsh J . Aplastic anemia : Pathophysiology and treatment . Biol Blood Bone Marrow Transplant. 2010; 16:S119-25.
6. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. Hematol Oncol Clin N Am. 2009; 23:159-70.
7. Marsh J.C.W., Ball S, Cavenagh J, Darbyshire P, et al. Guideline for the diagnosis and management of aplastic anemia. Br J Haematol .2009;147:43-70
8. Shimamura A. Clinical approach to marrow failure. In: Gewirtz AM, Keating A, Thompson AA, editors. DC: American Society of Hematology Education Program Book. Washington, DC: American Society of Hematology; 2009.p. 329-37.
9. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. Haematologica 2008; 93(4):511-7.
10. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg Ps. Cancer in dyskeratosis congenita. Blood. 2009; 113:6549-6551.
11. Dokal I, Vulliamy T. Inherited aplastic anaemias/bone marrow failure syndromes. Blood Rev 2008; 22: 141-53.
12. Killick S, Win N, March J.C.W, Kaye T, et al. Pilot study of HLA alloimmunisation after transfusion with pre-storage leucodepleted blood products in aplastic anemia. Br J Haematol 1997;97:677-84.
13. Marsh J,C,W. Hematopoietic growth factors in the pathogenesis and for the treatment of aplastic anemia. Semin Hemotol 2000;37:81-90.

14. Al Rahanwan MM, Giri N, Alter BP. Intensive immunosuppression therapy for aplastic anemia associated with dyskeratosis congenita. *Int J Hematol* 2006; 83(3):275-76.
15. Green AM, Kupfer GM. Fanconi anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009; 23:193-214.
16. Savage SA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009; 23:215-31.
17. Mehta P, Locatelli F, Stary J, Smith F. Bone Marrow Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:147-70.
18. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* 2007; 109(5):2256-62.
19. Ades L., Mary JY., Robin M., Ferry C., et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Blood* 2004 , 103, 2490–7.
20. Champlin, RE., Perez, WS., Passweg, J., Klein, J.P.et.al, Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomised controlled study of conditioning regimens. *Blood* 2007, 109, 4582–85.
21. Schrezenmeier H., Passweg J.R., Marsh JC.W., Bacigalupo A.,et. al, Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood* 2007, 110, 1397–1400.
22. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia : bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy.-The European group for Blood and Bone Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol.* 2000; 37:69-80.
23. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Bona E, et al. for The European group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO) . Antilymphocyte globulin , cyclosporine , prednisolone and granulocyte colony stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *Blood* 2000;95: 1931-4
24. Fuhrer M, Baumann I, Niemeyer C, Janka-Schaub G, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children : a more severe case predicts better survival. *Blood* 2005; 106: 2102-4.
25. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socie G, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given firstline bone marrow transplantation or immunosuppression treatment in the last decade : a report from The European group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2007; 91: 11-8.

26. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser J.P. and Schrezenmeier H. for the German Aplastic Anemia Study Group. Antilymphocyte globulin with or without cyclosporine A: 11 year follow up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia . *Blood* 2003; 101: 1236-42.
27. Majeed A, Hammadi A, Makki A. Antithymocyte globulin with cyclosporine A and methyl prednisolone in the treatment of aplastic anemia adult patients: Iragi experience. *The New Iragi Journal of Medicine*. 2007;3(2):24-7
28. Shahami S, Braga-Barsaria M, Maggio M, et al. Androgen and erythropoiesis: past and present. *J Endocrinol Invest* 2009; 32(5): 740-6.
29. Jamime-Perez JC, Colunga-Pedraza P, Gomez-Ramirez C, et al. Danazol as first-line therapy for aplastic anemia. *Ann Hematol* 2011; Jan 29 [Epub ahead of print]
30. Zhou Y, Yu R, Shen Y, Zhu N, et al. The combination of cyclosporine A and androgen in the treatment of chronic aplastic anemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2001;22(4): 186-8.