

Hematology

สารบัญ

1.	Pediatric Thrombosis	5
	รศ.พญ.ดารินทร์ ชอโสตถิกุล	
2.	Approach to pediatric abdominal mass	18
	แนวทางการวินิจฉัยภาวะก้อนในท้องในเด็ก	
	ผศ.นพ.ธีรชิต โชติสัมพันธ์เจริญ	
3.	ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในเด็ก	25
	ศ.พญ.อรุณี เจตศรีสุภาพ	
4.	ภาวะฉุกเฉินในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง	34
	ผศ.พญ.กลีบสไบ สรรพกิจ	
5.	Disseminated intravascular coagulation	46
	ผศ.พญ.อรุโณทัย มีแก้วบุญชร	
6.	Bleeding Tendency	56
	ผศ.พญ.พัชรี คำวิลัยศักดิ์	
7.	Pediatric solid tumors	64
	ผศ.นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล	
8.	มะเร็งในเด็ก	75
	Childhood Cancer	
	รศ.นพ.สุรพล เวียงนนท์	

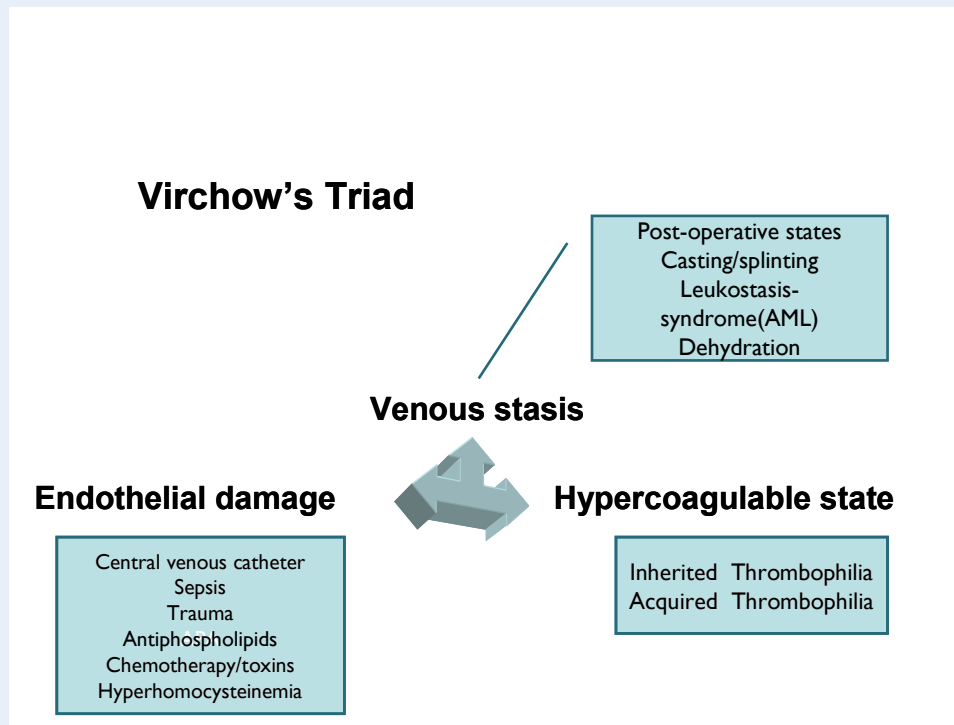
9. Lymphadenopathy	83
ผศ.พญ.สมใจ กาญจนางศ์กุล	
10. Leukemia	90
รศ.นพ.ปัญญา เสกสรรค์	
11. Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic Purpura in Children	101
รศ.พ.อ.นพ.ชาญชัย ไตรวารี	
รศ.พล.อ.นพ.ไตรโรจน์ ครุฑเวโช	
12. Platelet Dysfunction	114
รศ.พญ.นงนุช สิริชัยนันท์	
13. G6PD deficiency and other hereditary hemolytic anemia	124
รศ.พญ.พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ	
14. โรคฮีโมฟีเลียและโรควอนวิลลิแบรนด์	133
ศ.พญ.อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์	

Pediatric Thrombosis

ดารินทร์ ซอโสตถิกุล

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก เป็นภาวะที่พบได้บ่อยขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากการพัฒนาการดูแลผู้ป่วยระยะวิกฤตที่ดีขึ้นและการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่แม่นยำและรวดเร็วขึ้น สาเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เกิดจากมีความผิดปกติของผนังหลอดเลือด (Endothelial damage) เช่น การใส่สายสวนทางหลอดเลือด การติดเชื้อในกระแสเลือด การให้ยาเคมีบำบัด หรือภาวะ antiphospholipids ระบบไหลเวียนเลือดดำในร่างกายผิดปกติ (Venous stasis) เช่น การใส่ฝีกเป็นเวลานาน ภาวะที่มีเม็ดเลือดขาวสูงมาก หรือภาวะการขาดน้ำ และภาวะเลือดแข็งตัวเร็วกว่าปกติ (Hypercoagulable state) ที่เกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรม (inherited thrombophilia) และเกิดจากสาเหตุภายหลัง (acquired thrombophilia)

รูปภาพที่ 1 สาเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก



ช่วงอายุที่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้บ่อย 2 ช่วงอายุ คือ เด็กแรกเกิด และ วัยรุ่น เด็กแรกเกิดจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะนี้สูงที่สุด อุบัติการณ์ประมาณ 0.51 ต่อเด็กแรกเกิด 10,000 คน เนื่องจากระดับของสารต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น antithrombin (AT), protein C และ protein S ที่ต่ำ และระบบการละลายลิ่มเลือด (Fibrinolytic activity) ที่ทำงานได้ยังไม่สมบูรณ์ เนื่องจากระดับของ Plasminogen ในเลือดต่ำกว่าในผู้ใหญ่ และ ขนาดของเส้นเลือดเล็ก รวมทั้งระดับของฮีมาโตคริตในเลือดสูง ช่วงวัยรุ่นจะพบบ่อย เนื่องจากมีหลายภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ง่ายขึ้น เช่น การสูบบุหรี่ การตั้งครรภ์ การมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น หรือภาวะอ้วน และการรับประทานยาคุมกำเนิด⁽¹⁾

ปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้เกิดภาวะนี้ ส่วนใหญ่ ร้อยละ 90-95 เกิดจากโรค หรือ ภาวะที่เกิดขึ้นภายหลังที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน⁽²⁾

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่เป็นภายหลัง (Acquired risk factors)

Central venous catheters การใส่สายสวนเข้าในหลอดเลือดดำเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก โดยพบว่าเป็นสาเหตุของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเด็กแรกเกิดถึงร้อยละ 90 และมากกว่าร้อยละ 60 ในเด็กโต ส่วนในผู้ใหญ่พบเพียงร้อยละ 2 เด็กที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่เป็นมากทั่วร่างกายมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนในภายหลังรวมทั้งภาวะ post- thrombotic syndrome ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่พบในเด็กแรกเกิดมักพบที่ส่วนบนของร่างกาย (upper venous system) ถ้ามีลิ่มเลือดแพร่กระจายไปที่หัวใจ หรือหลอดเลือดดำใหญ่ (superior vena cava) จะทำให้มีหน้าและคอบวม ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง การใส่สายสวนเข้าทางหลอดเลือดดำที่สายสะดือ (umbilical venous catheters) มีความสัมพันธ์กับการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำใหญ่ในช่องท้อง (inferior vena cava) และหลอดเลือดดำที่ตับ (portal

vein) โดยพบว่าความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ใส่สายสวน โดยโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันจะเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ใส่สายสวนนาน

Antiphospholipid antibodies แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

1. Lupus anticoagulant ซึ่งทำให้มี prolonged phospholipids-dependent clotting assays เช่น aPTT จะยาวขึ้น
2. Anticardiolipin antibodies กลไกของการเกิด antiphospholipid antibodies และภาวะลิ่มเลือดอุดตันยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการที่สาร phospholipids ไปทำลายเยื่อผนังหลอดเลือด (endothelium) กระตุ้นให้เกิดการสร้างสารต้าน (antibodies) ซึ่งมักเป็นชนิด IgG ต่อมาเกิดการกระตุ้นเกร็ดเลือด (platelets activation) รวมทั้งมีการยับยั้งการทำงานของสารต้านการแข็งตัวของเลือด คือ protein C และ AT ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตัน พบว่าภาวะนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในเด็ก แต่ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ

Autoimmune disease ผู้ป่วยโรคแพ้ภูมิตนเอง (Autoimmune disease) เช่น inflammatory bowel disease และ Behcet's disease มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูงขึ้น โดยไม่ทราบกลไกการเกิดที่แน่นอน ในผู้ป่วยโรค systemic lupus erythematosus (SLE) เชื่อว่าเกิดจากการขาดสารต้านการแข็งตัวของเลือด คือ tissue factor pathway inhibitor (TFPI)

Malignancy โรคมะเร็งและการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก ยาเคมีบำบัดที่มีผลให้เกิดภาวะนี้ เช่น L-asparaginase ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (acute lymphoblastic leukemia) โดยมีผลทำให้ AT ลดลงทำให้มีการสร้าง thrombin เพิ่มขึ้น นอกจากนั้นหากพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งที่มี inherited prothrombotic disorders ร่วมกับการใส่สายสวนทางหลอดเลือดดำ และผู้ป่วยต้องนอนนานๆ ส่งผลให้มีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันเพิ่มขึ้น

Nephrotic syndrome ผู้ป่วยโรคนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ผู้ป่วยเด็กพบความเสี่ยงต่ำกว่าในผู้ใหญ่คือพบเพียงร้อยละ 28 ของผู้ป่วย ตำแหน่งที่เกิดลิ่มเลือดอุดตันที่พบบ่อย ได้แก่ หลอดเลือดดำที่ไต (renal veins) แต่อาจเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงได้ ส่วนใหญ่มักเกิดเร็วภายใน 3 เดือน หลังการวินิจฉัยโรคนี้ สาเหตุเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ coagulation protein เช่น fibrinogen และ factor VIII และมีการเสียสารต้านการแข็งตัวของเลือดทางไต โดยเฉพาะอย่างยิ่ง AT ร่วมกับการลดลงของ factor XII ปัจจัยอื่นที่ส่งเสริมภาวะนี้ ได้แก่ ภาวะเลือดหนืด (hyperviscosity) หรือ การรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ และภาวะขาดน้ำ

Oral contraceptives/pregnancy การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบของเอสโตรเจน ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงขึ้น 4 เท่า โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความผิดปกติอื่นที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ง่าย พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ factor V Leiden mutation และ Prothrombin 20210A mutation จะมีความเสี่ยงสูงกว่าปกติถึง 35 เท่า และ 16 เท่า ตามลำดับ ความเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันกับการตั้งครรภ์สูงขึ้น 5 เท่า สาเหตุเกิดจากขณะตั้งครรภ์ ระดับของ von Willebrand factor, factor V, factor VIII และ fibrinogen เพิ่มขึ้น ระดับของ protein S ลดลง มีการยับยั้งขบวนการสลายลิ่มเลือดโดยมีระดับของ plasminogen activator inhibitor ลดลง ส่วนใหญ่มักเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำที่อยู่ลึก (deep vein

thrombosis) และมักเกิดที่ขา และมีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่เส้นเลือดในปอดได้ (pulmonary embolism)

Infection การติดเชื้อบางชนิดเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เช่น การติดเชื้อ varicella zoster กลไกเกิดจากการสร้างสารต้านต่อ protein S (antiprotein S antibodies) ทำให้ร่างกายขาด protein S ชั่วคราว อาจเกิดภาวะที่มีการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดทั่วร่างกาย (disseminated intravascular coagulation และ purpura fulminans) นอกจากนั้น การติดเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus) ทำให้เกิด antiphospholipid antibodies ที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้

ตารางที่ 1 โรค หรือ ภาวะที่เกิดขึ้นภายหลังที่ทำให้มีความผิดปกติทางด้าน thrombophilia⁽³⁾

Acute thrombosis

- Low protein S
- Low protein C
- Low antithrombin

Infection

- Antiphospholipid antibodies

Inflammation

- Elevated factor VIII
- Low free protein S
- Elevated Lp(a)

Nephrotic syndrome

- Low protein C
- Low protein S
- Elevated Lp(a)

Complex congenital heart disease (single ventricle)

- Low protein S
- Low protein C
- Low antithrombin

Asparaginase (acute lymphoblastic leukemia)

- Low antithrombin

Liver disease

- Low protein S
- Low protein C
- Low antithrombin

Warfarin therapy

- Low protein S
- Low protein C

Heparin therapy

- Low antithrombin

Nutritional deficiency

- Elevated homocysteine

Pregnancy

- Low protein S

ส่วนน้อย ร้อยละ 5-10 เกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิด ควรคิดถึงภาวะนี้ในเด็กที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หาสาเหตุที่เป็นปัจจัยเสี่ยงไม่พบ หรือมีประวัติการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในครอบครัว มีการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่เป็นซ้ำในตำแหน่งที่ไม่ปกติ มีประวัติการแท้งหรือตายคลอดในครอบครัว สาเหตุของ inherited prothrombotic disorders ทั่วโลกส่วนใหญ่เกิดจาก mutation ของ factor V gene (factor V Leiden mutation) หรือ prothrombin gene (prothrombin 20210A) สาเหตุอื่น ได้แก่ การขาดสารต้านการแข็งตัวของเลือด คือ antithrombin, protein C และ protein S ภาวะที่มี homocysteine สูง (hyperhomocysteinemia) และ dysfibrinogenemia โดยความเสี่ยงจะสูงขึ้น หากพบว่ามีหลายปัจจัยเสี่ยงร่วมกัน ความผิดปกติอื่นที่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน แต่น้อยกว่าภาวะที่กล่าวไปข้างต้น ได้แก่ ความผิดปกติของ plasminogen และ การขาด heparin cofactor-2, การเพิ่มขึ้นของ lipoprotein (a) และ factor VIII

Factor V Leiden mutation เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ที่พบบ่อยที่สุดในคนผิวขาว กลไกการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน เกิดจาก factor V มีภาวะต่อต้านการยับยั้งการทำงานโดย protein C (activated protein C resistance) แต่ภาวะนี้พบได้น้อยในคนแอฟริกันและเอเชีย พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงกว่าคนปกติ 5-10 เท่า ใน heterozygous factor V leiden mutation และเพิ่มสูงขึ้นเป็น 50- 80 เท่า ใน homozygous factor V leiden mutation เกิดได้ทั้งในหลอดเลือดแดงและดำ

Prothrombin 20210A mutation เป็นความผิดปกติที่พบเป็นอันดับ 2 รองจาก factor V Leiden mutation พบได้ร้อยละ 2-3 ในคนผิวขาว เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน prothrombin ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันประมาณ 3 เท่า โดยกลไกเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ prothrombin ทำให้เกิด thrombin เพิ่มขึ้น มีการเกิดลิ่มเลือดเพิ่มขึ้น เนื่องจากความผิดปกตินี้ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่รุนแรง จึงมักแสดงอาการในวัยผู้ใหญ่ (อายุ 20-30 ปี) มากกว่าในเด็ก

Antithrombin (AT) deficiency เป็นภาวะที่ร่างกายขาดสารต้านการแข็งตัวของเลือด AT เป็น glycoprotein serine protease inhibitor สร้างจากตับ และเป็น vitamin K-dependent protein ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ thrombin, factor Xa, IXa และ XIa อุบัติการณ์พบประมาณร้อยละ 0.2-0.5 ภาวะ homozygous deficiency อาจทำให้ทารกเสียชีวิตตั้งแต่ในครรภ์ หรือมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันรุนแรงทั่วร่างกายตั้งแต่แรกคลอดที่เรียกว่า neonatal purpura fulminans ภาวะ heterozygous deficiency มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงกว่าเด็กปกติ 10 เท่า ภาวะที่ร่างกายขาด antithrombin แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

- Type I AT deficiency เป็นความผิดปกติทางปริมาณ (Quantitative defect) เกิดจากการลดลงของการสร้างและมีการทำงานที่ลดลงของ AT
- Type II AT deficiency เป็นความผิดปกติในการทำงานของ AT (Qualitative defect) โดยที่ปริมาณปกติ

Protein C deficiency protein C เป็น vitamin K-dependent plasma glycoprotein และเป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือด ภาวะปกติ protein C จะอยู่ในรูปของ inactivated form (inactivated plasma zymogen) และถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป activated protein C โดย thrombomodulin ที่สร้างจาก endothelium และ activated protein C ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ factor Va และ factor VIIIa โดยมี protein S เป็น co-factor ภาวะที่ร่างกายขาด protein C มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant และแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

- Type I Protein C deficiency (classic type) เป็นความผิดปกติที่การสร้าง protein C ลดลง และการทำงานลดลง (Quantitative defect)
- Type II Protein C deficiency เป็นความผิดปกติในการทำงานของ protein C (Qualitative defect) โดยที่ปริมาณ protein C antigen ปกติ เป็นภาวะที่พบได้น้อยกว่า

อุบัติการณ์ของการเกิด heterozygous protein C deficiency พบได้ร้อยละ 0.2 homozygous หรือ compound heterozygous protein c deficiency จะมีอาการรุนแรง มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันรุนแรงทั่วร่างกาย ตั้งแต่แรกคลอด (neonatal purpura fulminans) โดยจะเกิดลิ่มเลือดอุดตันทั้งในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดง และมีอัตราการเป็นซ้ำสูง

Protein S deficiency protein S เป็น vitamin K-dependent natural anticoagulant เช่นเดียวกับ protein C มี 2 รูปแบบ คือประมาณร้อยละ 40 อยู่ในรูปอิสระ (free active form) และร้อยละ 60 เป็น inactive bound form ซึ่งจับกับ C4b binding protein หน้าที่ของ protein S คือเป็น co-factor ของ activated protein C ในการยับยั้งการทำงานของ factor Va และ factor VIIIa ภาวะที่ร่างกายขาด protein S มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant และแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

- Type I Protein S deficiency เป็นความผิดปกติทางปริมาณของ protein S (Quantitative defect)
- Type II Protein S deficiency เป็นความผิดปกติในการทำงานของ protein S (Qualitative defect)

อาการแสดงของ Heterozygous protein S deficiency ไม่สามารถแยกได้จาก protein C deficiency พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันทั้งในหลอดเลือดดำและแดง พบมากในช่วงเด็กโตหรือผู้ใหญ่ ส่วน homozygous หรือ compound heterozygous protein S deficiency จะมีอาการรุนแรง มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันรุนแรงทั่วร่างกาย ตั้งแต่แรกคลอด (neonatal purpura fulminans)

Hyperhomocysteinemia เกิดจากการขาด enzyme cystathionine B-synthase หรือ polymorphism ของยีน MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) ซึ่ง MTHFR เป็นenzyme ที่เปลี่ยน homocysteine เป็น methionine การขาด enzyme ทั้ง 2 ตัวนี้ เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะ hyperhomocysteinemia ความผิดปกติดังกล่าวก่อให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงและโรคหลอดเลือดสมองในเด็ก นอกจากนั้น ระดับของ homocysteine จะเพิ่มสูงขึ้นในภาวะที่ร่างกายขาด folate, วิตามินบี 6 และบี 12 ด้วย

Lipoprotein (a) ระดับของ lipoprotein (a) ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดแข็ง (atherosclerotic disease) โดย lipoprotein (a) มีหน้าที่ยับยั้งขบวนการละลายลิ่มเลือด โดยการแย่งกับ plasminogen ที่จับกับ fibrin การที่ระดับของ lipoprotein (a) สูง จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก

Factor VIII พบว่าร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันมีระดับของ factor VIII ที่สูงกว่าปกติ (มากกว่า 1,500 IU/L) โดยพบว่าระดับของ factor VIII ที่สูงกว่า 1,500 IU/L จะมีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงกว่าระดับ factor VIII ต่ำกว่า 1,000 IU/L ประมาณ 6 เท่า และมีโอกาสเป็นซ้ำสูง แต่ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัดที่ทำให้ระดับของ factor VIII เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

Dysfibrinogenemia เป็นภาวะที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ที่พบได้น้อย โดยพบว่าการจับที่ผิดปกติระหว่าง thrombin และ fibrin ก่อให้เกิดความผิดปกติของการเปลี่ยน fibrinogen เป็น

fibrin ส่วนภาวะลิ่มเลือดอุดตันพบได้เพียงร้อยละ 20 ของผู้ป่วยโรคนี้ ภาวะ homozygous dysfibrinogenemia เป็นภาวะที่พบได้น้อยมาก ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองในเด็ก หรือ มีการอุดตันของเส้นเลือดในท้อง และการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลังการผ่าตัด เช่น factor V Leiden mutation, prothrombin 20210A mutation หรือ ภาวะที่ร่างกายสร้างสารต้านการแข็งตัวของเลือดได้น้อยกว่าปกติ (protein C, protein S หรือ antithrombin deficiency) หรือ ภาวะที่มี homocysteine สูง (hyperhomocysteinemia) และ dysfibrinogenemia ความผิดปกติอื่นที่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน แต่น้อยกว่าภาวะที่กล่าวไปข้างต้น ได้แก่ ความผิดปกติของ plasminogen และการขาด heparin cofactor-2 การเพิ่มขึ้นของ lipoprotein (a) และ factor VIII⁽¹⁾ เนื่องจากขบวนการแข็งตัวของเลือดในเด็กยังพัฒนาไม่สมบูรณ์ ดังนั้นการแปลผลทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับ Inherited thrombophilia จำเป็นต้องอาศัยค่าปกติในแต่ละช่วงอายุของเด็กไทยในการแปลผล แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ค่าปกติของ Inherited thrombophilia ในเด็กไทยแต่ละช่วงอายุ เปรียบเทียบกับผู้ใหญ่⁽⁴⁾

Test	Children				Adults (n = 30)
	Ages < 1 yr	Ages 1-5 yr	Ages 6-10 yr	Ages 11-16 yr	
	(n = 18)	(n = 30)	(n = 38)	(n = 41)	
Protein C Activity (%)					
Mean	75.6**	101.6*	103.9*	118.2	120.7
Range	(31.4-119.8)	(65.2-138.0)	(61.3-146.5)	(77-159.4)	(75.3-166.1)
Protein C Antigen (%)					
Mean	63.0*	81.8	82	89.1	90.7
Range	(28.4-97.6)	(53.2-110.4)	(53.2-110.8)	(63.3-114.9)	(56.1-125.3)
Total Protein S (%)					
Mean	93.9*	113.7	113.3	115.2	115.3
Range	(50.1-137.7)	(69.5-157.9)	(58.7-167.9)	(70.6-159.8)	(67.9-162.7)
Free Protein S (%)					
Mean	94.1	97.5	95.9	107.6	110.4
Range	(58.1-130.1)	(46.3-148.7)	(47.9-143.9)	(66.6-148.6)	(53.4-167.4)
Antithrombin (%)					
Mean	94.6*	108.5	105.1	104.2	103.8
Range	(75.2-114.0)	(87.3-129.7)	(89.3-120.9)	(85.6-122.8)	(82.2-125.4)
Homocysteine(μmol/L)					
Mean	5.6**	5.8**	6.1**	8.5*	9.9
Range	(1.8-9.4)	(2.8-8.8)	(3.1-9.1)	(3.5-13.5)	(4.9-14.9)

** p < 0.001 and * p < 0.05 compared with adults by analysis of variance test with additional Dunnett-test

จากผลการศึกษาที่หาความสัมพันธ์ระหว่าง ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิด(Inherited thrombophilia) กับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ Systematic review and Meta-Analysis โดย Dr. Young และ คณะ⁽⁵⁾ ในปี พศ 2551พบว่า เด็กที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิดจะมีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันเป็นครั้งแรก (first venous thromboembolism) เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 2.63 ถึง 8.89 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มเด็กปกติ แสดงรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิด (Inherited thrombophilia) กับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็กเป็นครั้งแรก (first venous thromboembolism)

Genetic Traits	Patients/Controls	OR (95%CI)
Protein C deficiency	1079/1979	7.75 (4.48-13.38) <0.0001
Protein S deficiency	1075/1979	5.77(3.07-10.85) < 0.0001
Antithrombin deficiency	1072/1979	8.73(3.12-24.42) < 0.0001
Factor V Leiden	1430/2623	3.56 (2.57-4.93) < 0.0001
Prothrombin 20210	916/1673	2.63 (1.61-4.29) <0.001
Lipoprotein(a)	589/1441	4.50 (3.19-6.35) < 0.001
≥ 2 genetic traits	965/1625	8.89 (3.43-23.06) <0.0001

การตรวจทางห้องปฏิบัติการด้านความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิดสำหรับภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

ควรตรวจหาสาเหตุทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิดของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในกรณีต่อไปนี้⁽⁶⁾

- มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันโดยไม่มีปัจจัยส่งเสริม หรือ โรคอื่นๆในเด็ก
- ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่เป็นซ้ำ
- ลิ่มเลือดอุดตันในตำแหน่งที่ไม่ปกติ
- มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 30 ปี
- มีประวัติลิ่มเลือดอุดตันในครอบครัว
- มีประวัติแท้งซ้ำ (recurrent abortion)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิด (Inherited thrombophilias) แบ่งเป็น 2 ระดับ⁽³⁾ คือ

ระดับที่ 1 เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานสำหรับผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้น ได้แก่

- Antithrombin III
- Protein C activity
- Free and total protein S Ag
- Factor V Leiden and/or functional activated protein C resistance assay

- Prothrombin gene mutation
- MTHFR T677T and/or homocysteine level
 - Lipoprotein (a)
- Lupus anticoagulant
- Anticardiolipin Ab
- Factor VIII

ระดับที่ 2 เป็นการตรวจเพิ่มเติมในกรณีที่ผลการตรวจในระดับที่ 1 อยู่ในเกณฑ์ปกติ และสำหรับผู้ป่วยที่เป็นซ้ำ หรือมีประวัติลิ่มเลือดอุดตันในครอบครัว

- Factor IX, XI
- Dysfibrinogenemia evaluation: fibrinogen activity & antigen, thrombin time, FDP

การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ (New Antiticoagulant therapy) ในเด็ก⁽⁷⁾

ในปัจจุบัน ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่นิยมใช้รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็กมี 3 ชนิด ได้แก่ Heparin มี 2 รูปแบบ ได้แก่ Unfractionate Heparin (UFH) และ Low molecular weight heparin (LMWH) และยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน เช่น warfarin ซึ่งยาดังกล่าวมีข้อจำกัดบางอย่างในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก ดังนี้

UFH เป็นสาร acidic glycosaminoglycan ทำหน้าที่ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยการเร่งการทำงานของ AT-III และมีความแตกต่างด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ในแต่ละบุคคล ทำให้ยากที่จะคาดการณ์ผลการตอบสนองของยา ข้อจำกัดของการออกฤทธิ์ยานี้ในเด็กเล็ก เนื่องจากเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 เดือนจะมีระดับของ AT-III ต่ำเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของ AT-III ในช่วงเด็กอายุ 6 เดือนจะมีการเปลี่ยนแปลงอยู่เสมอโดยมีระดับเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว ก่อให้เกิดปัญหาในการปรับยาให้อยู่ในระดับรักษา (therapeutic level) ได้ยาก

LMWH ทำหน้าที่เร่งการทำงานของ AT-III ทำให้ยับยั้ง factor Xa มีข้อดีเหนือกว่า UFH เนื่องจากทราบเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่แน่นอน ทำให้ไม่ต้องตรวจเลือดบ่อย แต่มีข้อจำกัดในเด็กคือ การบริหารยาต้องฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้ง และเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 6 เดือน มีระดับของ AT-III ต่ำ การตอบสนองยาได้ผลไม่ดี

Warfarin ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ vitamin-K epoxide reductase และ vitamin-K reductase มีผลต่อปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่เป็น vitamin K dependent คือ factor II, factor VII, factor IX และ factor X และปัจจัยต้านการแข็งตัวของเลือดที่เป็น vitamin K dependent natural anticoagulant คือ protein C, protein S และ protein Z ควรระวังการให้ยากลุ่มนี้กับเด็กทารกที่อายุน้อยกว่า 1 เดือน เนื่องจากเด็กกลุ่มนี้มี vitamin k ในร่างกายน้อย จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูง และมีข้อจำกัดในการใช้ในเด็กเนื่องจากรูปแบบยาเป็นเม็ด หากให้โดยการละลายน้ำทำให้ผลของยาได้ปริมาณไม่เท่ากันในแต่ละครั้ง ซึ่งทำให้การบริหารยาในเด็กเล็กทำได้ยาก นอกจากนี้ในเด็กบางครั้งจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะทำให้มีผลกระทบต่อ metabolism ของยานี้ ดังนั้นจึงมีการพัฒนายาตัวใหม่ซึ่งมีข้อดีเหนือกว่ายาเดิมที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่

1. Short-acting anticoagulants ได้แก่ direct thrombin inhibitors (DTI) เช่น Bivalirudin, Argatroban
2. Long-acting anticoagulants ได้แก่ selective anti-factor Xa inhibitor เช่น Fondaparinux (ดังแสดงในตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 Pharmacologic properties of new anticoagulants⁽⁷⁾

Medication	Metabolism	Half-life	Dosing	Monitoring
Argatroban	100% liver	45 min	0.75 mg/kg/min	1.5 x 3 baseline PTT
Bivalirudin	75% proteolysis 25% renal	25 min	0.125 mg/kg bolus 0.125 mg/kg/hr	1.5-2.5 x baseline PTT
Fondaparinux	100% renal	18 hrs	0.1 mg/kg once daily	0.5-1 mg/L 4 hours post-dose

Direct thrombin inhibitor (DTI) มีข้อดีเหนือกว่า Heparin⁽⁷⁾ คือ

1. DTI มีหน้าที่จับและยับยั้ง thrombin โดยตรง ซึ่งไม่มีปัญหาในเด็กเล็กที่มีระดับ AT-III ต่ำ
2. DTI ไม่จับกับ plasma protein เหมือนใน heparin ส่งผลให้การพยากรณ์ระดับการรักษาให้อยู่ใน therapeutic level ได้ดีกว่า

3. ภาวะเลือดออกเกิดน้อยกว่า เมื่อเทียบขนาดของ anticoagulant effect ที่เท่ากัน

4. DTI ไม่ก่อให้เกิดภาวะ heparin induced thrombocytopenia (HIT)

5. DTI ยับยั้งทั้งในส่วนของ (lot-bound และ circulating thrombin) แต่ heparin จะยับยั้งเฉพาะส่วนของ circulating thrombin ส่งผลให้ DTI มีประสิทธิภาพในการยับยั้ง thrombin ได้ดีกว่า

ผลการศึกษาแบบ Pilot study ของยา Bivalirudin⁽⁸⁾ ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันทางหลอดเลือดดำและแดงในเด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือน จำนวน 16 ราย พบว่า 3/16 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.5 มีการสลายลิ่มเลือดได้หมดภายใน 48-72 ชั่วโมง และ 3/16 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.5 มีการสลายลิ่มเลือดได้บางส่วน และมีการศึกษาในเรื่องของความปลอดภัยของยาพบเพียง 2/16 คิดเป็นร้อยละ 12.5 ปัสสาวะเป็นเลือด และหลังจากลดระดับยาลงอาการดังกล่าวหายไป และอีกการศึกษาที่ใช้ยา Argatroban⁽⁹⁾ ในเด็กที่เกิดภาวะ HIT หรือไม่สามารถใช้ยา heparin ได้ จำนวน 18 ราย อายุตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 16 ปี โดยเด็กทั้งหมดนี้รักษาอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต พบว่า 2/18 คิดเป็นร้อยละ 11.1 เกิดภาวะ thrombotic events ในขณะที่ใช้ Argatroban ในการรักษาภาวะ HIT แต่โดยทั่วไป ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีภาวะ HIT จะเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้เองถ้าไม่ได้รับการรักษา ซึ่งไม่ได้เกิดจากผลข้างเคียงของยา และทางด้านความปลอดภัยของยา พบ 2/18 คิดเป็นร้อยละ 11.1 เกิดภาวะเลือดออกจนเสียชีวิต

Selective anti-factor Xa inhibitor มีข้อดีเหนือกว่า LMWH^(7,10) คือ

1. มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว สามารถบริหารยาวันละครั้ง
2. ยาตัวนี้ไม่จับโดยตรงกับเซลล์ ไม่ก่อให้เกิดภาวะ HIT และอัตราการเกิดภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ลดลงเมื่อเทียบกับ LMWH

แต่มีข้อจำกัดของยาตัวนี้คือ ไม่มีสารต้านฤทธิ์ (antidote) ของยาตัวนี้ และขณะนี้กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาการใช้ยา Fondaparinux ในเด็กกลุ่มใหญ่เพื่อหาขนาดที่เหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Hoppe C, Matsunaga A. Pediatric thrombosis. *Pediatr Clin North Am* 2002;49(6):1257-83.
2. Andrew M, David M, Adam M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83(5):1251-57.
3. Raffini L. Thrombophilia in children: Who to Test, How, When, and Why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:228-35.
4. Sosothikul D, Kittikalayawong Y, Seksarn P, et al. Age-related reference values of ADAMTS-13, TFPI, homocysteine and natural anticoagulants (Abstract). Poster presentation at American society of Pediatric hematology/oncology annual meeting 2007.
5. Young G, Albisetti M, Bonduel M, et al. Impact of Inherited Thrombophilia on Venous Thromboembolism in Children. *Circulation* 2008;118:1373-82.
6. พัชรนภา จงอัจฉริยกุล, อัจจิมา อิศสระ, ดาร์รินทร์ ซอโสตถิกุล. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็กแรกเกิด. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2549;45:153-161.
7. Young G. New Anticoagulants in Children. *Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:245-50.
8. Young G, Tarantino MD, Wohrly J, et al. Pilot dose-finding and safety of bivalirudin in infants < 6 months of age with thrombosis. *J Thromb Hemost* 2007;5:1654-59.
9. Young G, Boshkov L, Prospective study of direct thrombin inhibition with argatroban in pediatric patients requiring non heparin anticoagulation (abstract). *Blood* 2007;110.
10. Mason AR, McBurney PG, Fuller MP, et al. Successful use of fondaparinux as an alternative anticoagulant in a 2 month old infant. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1985-7.

แนวทางการวินิจฉัย ภาวะก้อนในท้องในเด็ก (Approach to pediatric abdominal mass)

ธีรชิต โชติสัมพันธ์เจริญ

ก้อนในท้องเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยตั้งแต่วัยแรกเกิด จนกระทั่งวัยผู้ใหญ่ สาเหตุของก้อนในท้องในวัยเด็กแตกต่างจากในวัยผู้ใหญ่ ในเด็กเล็กส่วนใหญ่ของก้อนในท้องเกิดจากการพัฒนาของอวัยวะที่ผิดปกติ เช่น ไตบวมน้ำ (hydronephrosis) จากการอุดตันของท่อทางเดินปัสสาวะ นอกจากนี้อาจเกิดจากเนื้องอกและมะเร็ง เช่น Wilms' tumor, neuroblastoma, hepatoblastoma อาการและอาการแสดงของเด็กที่มาด้วยเรื่องก้อน มีตั้งแต่การพบโดยบังเอิญจากการตรวจร่างกายด้วยปัญหาอื่น จนถึงมีอาการจากขนาดของก้อนโดยตรง หรืออาการอื่นซึ่งเป็นผลแทรกซ้อนจากก้อน เช่น ปัสสาวะมีเลือดปน ความดันเลือดสูง ลำไส้อุดตัน เป็นต้น ในบทนี้จะกล่าวถึงสาเหตุของก้อนที่พบบ่อย ประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรค

สาเหตุของก้อนในท้องในเด็ก

สาเหตุของก้อนในท้องแยกตามพยาธิสภาพการเกิดโรคได้แก่¹⁻⁴

1. ความผิดปกติแต่กำเนิด เช่น ไตบวมน้ำจาก posterior urethral valve
2. เนื้องอกและมะเร็ง เช่น neuroblastoma, Wilms' tumor, hepatoblastoma
3. ความผิดปกติแต่กำเนิดของเมตาบอลิซึม เช่น glycogen storage disease
4. การติดเชื้อ เช่น liver abscess
5. การได้รับอุบัติเหตุในช่องท้องจากการกระแทก เช่น pancreatic pseudocyst

นอกจากนี้สาเหตุของก้อนในท้องแยกตามการรักษา ได้แก่

1. การผ่าตัดหรือการผ่าตัดเป็นส่วนหนึ่งของการรักษา (surgical conditions) เช่น hepatoblastoma, Wilms' tumor เป็นต้น

2. ก้อนที่ไม่ต้องการการผ่าตัด (non-surgical conditions) เกิดจากอวัยวะในช่องท้องโตผิดปกติ (organomegaly)⁵⁻⁷ เช่น ตับโต ม้ามโต ต่อม้ำเหลืองโต เป็นต้น

การศึกษาศาเหตุของก้อนในท้องผู้ป่วยเด็กจำนวน 653 คน พบว่าประมาณร้อยละ 60 เป็นภาวะที่ไม่ต้องรักษาโดยการผ่าตัด และร้อยละ 40 เป็นภาวะที่ต้องผ่าตัด โดยสาเหตุของก้อนร้อยละ 90 ที่ต้องผ่าตัดเป็นก้อนที่อยู่บริเวณหลังช่องท้อง (retroperitoneal mass) และสาเหตุของก้อนในตำแหน่งนี้ ร้อยละ 60 มีพยาธิสภาพมาจากไต เช่น Wilms' tumor, clear cell sarcoma of kidney, hydronephrosis และอีกร้อยละ 40 เป็นก้อนนอกไต เช่น neuroblastoma, lymphoma, rhabdomyosarcoma, teratoma^{5,7,9}

ประวัติและการตรวจร่างกาย

ประวัติและการตรวจร่างกายที่ควรประเมินในเด็กที่มีก้อนในท้อง ได้แก่⁶⁻¹⁰

1. ความผิดปกติแต่กำเนิดที่มีความพิการหลายอย่างร่วมกัน (associated anomalies) เช่น WAGR syndrome (Wilms' tumor ที่พบร่วมกับ aniridia, genital abnormality, mental retardation), Beckwith-Wiedemann syndrome (hemihypertrophy ที่พบร่วมกับ Wilms' tumor, hepatoblastoma) หรือพบ cutaneous hemangioma ร่วมกับ hepatic hemangioendothelioma^{5,8,10}

2. อายุ ก้อนในท้องเกิดจากสาเหตุรวมทั้งการวินิจฉัยแยกโรคที่แตกต่างกันตามช่วงอายุสามารถแบ่งกลุ่มอายุได้ 3 กลุ่ม คือ วัยทารกอายุน้อยกว่า 1 เดือน (neonatal period) อายุ 1 เดือนถึง 4 ปี และอายุ 5 ปีขึ้นไป²⁻⁴

สาเหตุของก้อนในท้องในเด็กวัยทารกแรกเกิดถึง 1 เดือน ร้อยละ 90 เกิดจาก เนื้องอกที่ไม่ใช่มะเร็ง และร้อยละ 50 มีสาเหตุมาจากไต โดยสาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ hydronephrosis, multicystic dysplastic kidney สาเหตุของก้อนในท้องในเด็กที่อายุพ้นวัยแรกเกิดจะพบอุบัติการณ์ของเนื้องอกมะเร็งสูงขึ้น โดยมะเร็งที่พบมากในวัยเด็กอายุ 1 เดือนถึง 1 ปี คือ neuroblastoma และช่วงอายุ 3-4 ปี พบเป็น Wilms' tumor^{3,6,10} (ตารางที่ 1)

3. เพศ สาเหตุของก้อนที่จำเพาะกับเพศ เช่น ovarian mass พบเฉพาะในเพศหญิง และไตบวมน้ำที่เกิดจาก posterior urethral valve พบเฉพาะในเพศชาย เป็นต้น

4. อาการและอาการแสดง^{2,5,10} อาการร่วมบางอย่าง มีความจำเพาะและแสดงถึงพยาธิสภาพของก้อนนั้นได้ เช่น

- ปัสสาวะเป็นเลือด พบใน Wilms' tumor
- ความดันเลือดสูง พบใน Wilm's tumor, neuroblastoma, pheochromocytoma
- ก้อนปุ่มบริเวณกะโหลกศีรษะ (skull nodule) ร่วมกับรอยช้ำบริเวณรอบดวงตา (periorbital ecchymoses หรือ raccoon eye) อาการตาและกล้ามเนื้อกระตุกชนิด opsoclonus-myoclonus พบใน neuroblastoma
- ภาวะเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย (precocious puberty) พบใน hepatoblastoma และ adrenal cortex tumor
- ไข้ ชีต จุดเลือดออกตามผิวหนัง ต่อม้ำเหลืองโต ตับโต ม้าม โต พบในมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) เป็นต้น

5. ตำแหน่งและลักษณะผิวของก้อน

ตำแหน่งของก้อนในท้องช่วยบ่งบอกสาเหตุ เช่น

5.1 ก้อนในท้องตามตำแหน่งทางกายวิภาค (anatomy) เช่น ก้อนที่บริเวณชายโครงขวาเคลื่อนไหวนำตามการหายใจบ่งบอกถึงอวัยวะบริเวณนี้ เช่น ก้อนที่ตับ ตับโต หากตรวจพบก้อนบริเวณชายโครงซ้ายน่าจะมาจากม้ามโต เป็นต้น

5.2 ก้อนในท้องตามตำแหน่งนอกหรือในช่องท้อง เช่น ผนังช่องท้อง (abdominal wall) ในช่องท้อง (intraperitoneum) เชิงกราน (pelvis) และหลังเยื่อบุช่องท้อง (retroperitoneum)

ก้อนในบริเวณหลังเยื่อบุช่องท้องที่มีขนาดใหญ่มากอาจโตเข้ามาในช่องท้องได้ การตรวจร่างกายสามารถแยกก้อนที่เกิดจากสองบริเวณดังกล่าว โดยที่ก้อนจากหลังเยื่อบุช่องท้อง แม้จะโตเข้ามาในช่องท้อง แต่ลักษณะของก้อนจะติดกับหลังเยื่อบุช่องท้อง ไม่เคลื่อนตามการหายใจหรือตามการโยก ส่วนก้อนในช่องท้องสามารถคลำได้เคลื่อนไปมาในช่องท้องได้ ในเด็กมีบริเวณเชิงกรานที่เล็กและแคบ หากมีก้อนอาจโตเข้ามาในช่องท้องได้เช่นกัน เช่น ovarian mass หรือ ovarian cyst ขนาดใหญ่ อาจโตเต็มช่องท้องได้ การคลำลักษณะผิวของก้อนได้ว่าเรียบ ขรุขระหรือขำมนวกลางตัว บ่งบอกพยาธิสภาพได้อย่างคร่าวๆ เช่น neuroblastoma อาจมีผิวขรุขระและสามารถขำมนวกลางตัว ซึ่งต่างจาก Wilms' tumor ที่ผิวก้อนเรียบและมักไม่ขำมนวกลางตัว^{4,5,9} การตรวจทางรังสีวินิจฉัย เช่น ultrasonography, computed tomography (CT) scan หรือ magnetic resonance imaging (MRI) ช่วยยืนยันผลการตรวจร่างกาย และให้ข้อมูลที่แม่นยำและช่วยการวินิจฉัยแยกโรคได้ดีขึ้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาสาเหตุของโรค ควรเลือกส่งตามความจำเป็น การตรวจทางรังสีวินิจฉัยช่วยในการประเมินตำแหน่ง ลักษณะ ขนาด และผลของก้อนต่ออวัยวะข้างเคียง รวมทั้งการลุกลามของก้อนถ้าเป็นมะเร็งและลักษณะหลอดเลือดภายในก้อน เพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้องและวางแผนการรักษา นอกจากนี้การตรวจด้วย ultrasonography หรือ CT scan ยังช่วยในการทำหัตถการ percutaneous needle aspiration เพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยา (tissue biopsy)^{2,9}

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. Complete blood count (CBC) เป็นการส่งตรวจพื้นฐานที่ให้ข้อมูลที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกโรค เช่น การตรวจพบจำนวนเม็ดเลือดขาวมากและเป็นเม็ดเลือดขาวตัวอ่อน ความเข้มข้นของเลือดต่ำ หรือจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ จะพบในมะเร็งเม็ดเลือดขาว หรือ ภาวะมะเร็งที่มีการแพร่กระจายเข้าไขกระดูก การพบเม็ดเลือดขาวและเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (shift to the left) หรือ leuko-erythroblastic blood picture) พบใน neuroblastoma การพบความเข้มข้นเม็ดเลือดแดงสูงอาจพบใน Wilms' tumor ภาวะเกล็ดเลือดสูงอาจพบใน hepatoblastoma

2. Tumor markers มีประโยชน์ในการยืนยันการวินิจฉัยโรค การพยากรณ์โรค การติดตาม และการลุกลามหรือการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งบางชนิด^{2,5,6,9} เช่น

2.1 Neuroblastoma ซึ่งมี tumor markers หลายตัว ได้แก่ urinary vanillylmandelic acid (VMA),

homovanillic acid (HVA), neurone-specific enolase (NSE), N-myc gene, serum ferritin

2.2 Hepatoblastoma และ hepatocellular carcinoma มี tumor markers ได้แก่ alpha-fetoprotein (AFP) ซึ่งเป็น glycoprotein ที่สร้างโดย yolk sac และเซลล์ตับ โดยปกติระดับของ AFP จะยังคงสูงอยู่ในทารกแรกเกิด และค่อยๆ ลดลงจนถึงอายุ 6-8 เดือน ถ้าตรวจพบค่าที่มากกว่า 10 นาโนกรัม/มล.หลังจากอายุ 8 เดือนถือว่าผิดปกติ

2.3 Germ cell tumors มี tumor markers ได้แก่ AFP, β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) และ carcinoembryonic antigen (CEA) โดยการตรวจพบ tumor markers ทั้ง 4 ชนิดที่แตกต่างกันสามารถบ่งบอกสาเหตุของ germ cell tumors ได้ เช่น embryonal carcinoma พบ β -hCG และ AFP สูง มะเร็งชนิด malignant teratoma พบ β -hCG, AFP และ CEA สูง มะเร็งชนิด endodermal sinus tumor พบ AFP สูง และมะเร็งชนิด choriocarcinoma พบ β -hCG สูง

3. ภาพรังสีช่องท้อง (plain abdominal radiography) ภาพรังสีช่องท้องบ่งบอกลักษณะของ bowel gas pattern, soft tissue density และ calcification ซึ่งลักษณะของ calcification ในก้อนเนื้อแต่ละชนิดจะช่วยบ่งบอกสาเหตุของก้อน เช่น calcification เป็นจุดแต้ม (stippling) ให้สงสัย neuroblastoma (เกิดจาก necrotic degeneration) ถ้าพบ calcification ลักษณะเป็นเส้น (linear) ให้สงสัย Wilms' tumor (ซึ่งเกิดจาก stromal elements ของ osteoid หรือเกิดจาก subcapsular hemorrhage) ถ้าพบ calcification ลักษณะเป็นฟันหรือกระดูก ให้สงสัยเป็น teratoma เป็นต้น^{5,6,10}

4. ภาพรังสีทรวงอก (chest x-ray) ผู้ป่วยที่เป็น Wilms' tumor, rhabdomyosarcoma ควรส่งภาพรังสีทรวงอกเพื่อหา intrathoracic extension และ pulmonary metastases

5. การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) เป็นการตรวจที่ไม่มีรังสี จึงเหมาะในการตรวจคัดกรอง (screening) สามารถบอกตำแหน่ง ขอบเขต และลักษณะของก้อนว่าเป็น solid, cystic, mixed component, vascular invasion (พบใน Wilms' tumor) ต่อม้ำเหลืองในช่องท้องโต ตับโต (รวมทั้งมี hepatic nodule, portal hypertension) ม้ามโต (มี splenic nodule) และ obstructive uropathy (จากการกดของก้อน) ข้อจำกัดของการตรวจด้วยวิธีนี้ คือหากมีลมในลำไส้มากจะบดบังการตรวจได้ หรือก้อนที่มีขนาดใหญ่มากจะทำให้การบอกแหล่งกำเนิด (origin) ของก้อนได้ยาก

6. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography) เป็นการตรวจที่ได้รับรังสีมาก สามารถให้ภาพของอวัยวะต่างๆ ได้ทั้งในช่องท้อง หลังเยื่อบุช่องท้อง ผังช่องท้อง และเชิงกราน (pelvis) โดยสามารถแยกความผิดปกติขนาดเล็กเพียง 1 ซม. โดยการใช้ contrast media enhancement ที่แสดงให้เห็นขอบเขตของ vascular tumor การตรวจวิธีนี้จึงมีประโยชน์ในการประเมินรายละเอียดของก้อน ขอบเขต และการกระจายของก้อน รวมทั้งบอกระยะของโรคและใช้วางแผนในการผ่าตัดก้อนนี้ออก^{11, 12} ข้อจำกัดของ CT scan คือ ต้องอาศัยความร่วมมือในการตรวจ ในเด็กเล็ก จึงอาจต้องให้ยาสลบขณะตรวจ

7. การตรวจด้วยสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging) เป็นการตรวจที่อาศัยความต่างของความเป็นแม่เหล็กของเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ ในสนามแม่เหล็กไฟฟ้า เนื่องจากแต่ละอวัยวะจะมีโครงสร้างทางอินทรีย์แตกต่างกัน ทำให้ลักษณะสัญญาณทางแม่เหล็กไฟฟ้าแตกต่างกันจึง ให้ภาพรายละเอียดเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ ได้ชัดเจน สามารถสร้างภาพทั้งแนวราบและ ตัดขวาง สามารถแยก plane ของแต่ละอวัยวะได้

โดยไม่ต้องใช้ intravenous enhancement และสามารถแสดงการลุกลามของก้อนเนื้อไปยังอวัยวะข้างเคียงได้^{11, 12} ข้อจำกัดของการตรวจวิธีนี้คือทำได้ในสถานพยาบาลขนาดใหญ่เท่านั้นและต้องการความร่วมมือของเด็ก ซึ่งในเด็กเล็กจะทำได้ยาก

8. การตรวจชิ้นเนื้อ การตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยาเพื่อให้ได้การวินิจฉัยขั้นสุดท้ายก่อนให้การรักษา โดยเฉพาะในก้อนเนื้อที่สงสัยว่าเป็นมะเร็ง การตรวจชิ้นเนื้อเป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่งต่อการวางแผนการรักษา ก้อนในท้อง

สรุป

ก้อนในท้องในเด็กเกิดได้จากหลายสาเหตุ การซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียดสามารถให้การวินิจฉัยสาเหตุเบื้องต้น เพื่อนำไปสู่การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมตามสาเหตุที่คิดถึง ในกรณีที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งต้องตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคซึ่งต้องอาศัยทีมแพทย์ทั้ง กุมารแพทย์ กุมารศัลยแพทย์ พยาธิแพทย์ และรังสีแพทย์ ความพร้อมของสถานพยาบาล ตลอดจนอุปกรณ์ทางการแพทย์ และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม นำไปสู่การวินิจฉัยที่ถูกต้องและรวดเร็ว ซึ่งจะส่งผลดีต่อผู้ป่วย และผลของการรักษา โดยเฉพาะก้อนเนื้ออกที่สงสัยว่ามีสาเหตุจากมะเร็ง

ตารางที่ 1 สาเหตุของก้อนในท้องในเด็กแยกตามอายุและอวัยวะ

อายุ	ตำแหน่งของก้อน	โรคที่พบ
0-1 เดือน	Retroperitoneum Liver Intraperitoneum Pelvic	Renal : hydronephrosis, multicystic kidney, renal vein thrombosis Extrarenal : adrenal hemorrhage hepatic hemangioma, mesenchymal hamartoma, hepatoblastoma duplication, midgut volvulus hydrocolpos, ovarian cyst, sacrococcygeal teratoma
1 เดือน-4 ปี	Retroperitoneum Liver Intraperitoneum Pelvic	Renal : hydronephrosis, multicystic kidney, polycystic kidney, Wilms tumor Extrarenal : neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, teratoma hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma, hemangioma, mesenchymal hamartoma infantile hypertrophic pyloric stenosis, duplication intussusception, midgut volvulus ovarian cyst, sacrococcygeal teratoma, genitourinary rhabdomyosarcoma, fecal impact
5-15 ปี	Retroperitoneum Liver Intraperitoneum Pelvic	Renal : Wilms, tumor, hydronephrosis Extrarenal : neuroblastoma, lymphoma, rhabdomyosarcoma, teratoma hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma, liver abscess choledochal cyst, mesenteric and omental cyst, appendiceal abscess, lymphoma pregnancy, ovarian mass, hydrometrocolpos, genitourinary rhabdomyosarcoma

เอกสารอ้างอิง

1. Schwartz MZ, Shaul DB. Abdominal masses in the newborn. *Pediatr Rev* 1989; 11:172-9.
2. Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:1369-92.
3. Chandler JC, Gauderer MW. The neonate with an abdominal mass. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:979-97.
4. Caty MG, Shamberger RC. Abdominal tumors in infancy and childhood. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:1253-71.
5. Vane DW. Left upper quart masses in children. *Pediatr Rev* 1992;13:25-31.
6. Taylor LA, Ross AJ. Abdominal mass. In: Walkers WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB , editors. *Pediatric gastrointestinal diseases: pathology, diagnosis, management*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:227-40.
7. Russell HV, Pappo AS, Nuchtern JG, et al. Solid tumors of childhood. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles & practice of oncology*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2008:2043-74.
8. Melicow MM, Uson AC. Palpable abdominal mass in infants and children: A report bases on a review of 653 cases. *J Urol* 1959;81:705-10.
9. Malogolowkin MH, Quinn JJ, Steuber CP, et al. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006:145-59.
10. Brodeur AE, Brodeur GM. Abdominal masses in children: Neuroblastoma, Wilms tumor, and other considerations. *Pediatr Rev* 1991;12:196-207.
11. Kirks DR, Merten DF, Grossman H, et al. Diagnostic imaging of pediatric abdominal masses: an overview. *Radiol Clin North Am* 1981;19:527-45.
12. Guillerman RP, Braverman RM, Parker BR. Imaging studies in the diagnosis and management of pediatric malignancies. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006:236-89.

ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในเด็ก

อรุณี เจตศรีสุภาพ

บทนำ

ภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประชากรโลก ประมาณว่าอย่างน้อยประชากรหนึ่งพันล้านคนมีปัญหามภาวะขาดธาตุเหล็กและพบว่าภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กซึ่งเป็นอาการของการขาดธาตุเหล็กที่รุนแรงที่สุด พบบ่อยในประเทศที่กำลังพัฒนา ร้อยละ 40 ถึง 60 ของประชากรเด็กอายุระหว่าง 6 เดือนถึง 2 ปี ในประเทศกำลังพัฒนามีปัญหาขาดธาตุเหล็กเนื่องจากเด็กเล็กเหล่านี้มีการเจริญเติบโตรวดเร็ว ต้องการอาหารมากแต่ได้รับไม่เพียงพอ มีการจำกัดการดูดซึมของธาตุเหล็กจากลำไส้ และมีการลดลงของธาตุเหล็กที่สะสมไว้¹

ในประเทศไทยมีการสำรวจข้อมูลร้อยละความชุกของภาวะโลหิตจางในสตรีตั้งครรภ์และเด็กวัยเรียน (โดยการตรวจฮีมาโตคริต) พบว่าในพ.ศ.2531 พบความชุกของภาวะโลหิตจางในทั้งสองกลุ่มอยู่ระหว่างร้อยละ 25-30 และลดลงทุกปีจนถึง พ.ศ. 2542 ความชุกของภาวะโลหิตจางในสตรีตั้งครรภ์ต่ำกว่าร้อยละ 15 และในเด็กวัยเรียนต่ำกว่าร้อยละ 10² มีการศึกษาความชุกของภาวะโลหิตจางและภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในเด็กนักเรียนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือใน พ.ศ.2545 พบร้อยละ 31 มีภาวะโลหิตจางและร้อยละ 16 ของเด็กที่มีโลหิตจางเกิดจากภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก³

ในการศึกษา พ.ศ.2550-2551 พบภาวะโลหิตจางในเด็กนักเรียนอายุ 10-11 ปี ร้อยละ 13.2 ซึ่งมีเพียงร้อยละ 1 มีภาวะขาดธาตุเหล็ก แต่ไม่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วย ดังนั้นในภาคตะวันออกเฉียงเหนือส่วนใหญ่ของภาวะโลหิตจางเกิดจากโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ⁴ ซึ่งข้อมูลนี้ได้คล้ายกับการศึกษาในภาคเหนือก่อนหน้านั้นคือพบความชุกของภาวะโลหิตจางในเด็กไทยภาคเหนืออายุ 6 เดือนถึง 13 ปี ร้อยละ 27 และพบภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กร้อยละ 19 ของภาวะโลหิตจาง ซึ่งภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กนี้ พบแต่ในเด็กก่อนวัยเรียน (6 เดือนถึง 6 ปี) ไม่พบภาวะนี้ในเด็กวัยเรียน⁵ ทั้งที่ข้อมูล 5 ปี ก่อนหน้านั้นในภาคกลางในเด็กวัยเรียน (อายุ 9-12 ปี) พบว่ามีภาวะขาดธาตุเหล็กและภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กร้อยละ 7 และร้อยละ 4⁶

ข้อมูลในภาคใต้พบว่าความชุกของภาวะโลหิตจางในเด็กนักเรียนชั้นประถมวัย 22.8 ถึง 29.9 และพบภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในผู้ที่มีภาวะโลหิตจางร้อยละ 15.0 ถึง 28.2⁷

ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กพบสูงในเด็กอพยพชาวพม่า (อายุ 6-59 เดือน) ที่อาศัยอยู่บริเวณชายแดนไทยและพม่า พบความชุกของภาวะโลหิตจาง โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก และภาวะขาดธาตุเหล็กร้อยละ 72.0, 64.9 และ 85.4 ตามลำดับ⁸

มีการศึกษาในภาคกลางในทารกเกิดครบกำหนดที่กินนมแม่อย่างเดียวจนถึงอายุ 4 เดือนจึงให้อาหารเสริมตามวัย แล้วตรวจเลือดหาภาวะโลหิตจางและภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก เมื่ออายุ 9-12 เดือน พบว่ามีอุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กร้อยละ 25.7 ในขณะที่พบภาวะนี้ในเด็กที่ได้รับนมผสมร้อยละ 2.9 พบว่าความเสี่ยงในการเกิดภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กนี้ เกิดจากการให้อาหารเสริมไม่เพียงพอ พบในเด็กที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อย และค่อนข้างมีภาวะเศรษฐกิจต่ำ⁹ แต่ก่อนหน้านั้นมีการศึกษาพบว่านมแม่ไม่ได้ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก¹⁰

จากข้อมูลดังกล่าวและข้อมูลของประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าในเด็กเล็ก (อายุ 1-3 ปี) ยังพบปัญหาภาวะขาดธาตุเหล็ก และภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กมากอยู่ (ร้อยละ 6.6-15.2 มีภาวะขาดธาตุเหล็ก ร้อยละ 0.9-4.4 มีปัญหาโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก)¹¹

ความสำคัญของธาตุเหล็ก

ธาตุเหล็กมีความสำคัญต่อมนุษย์นอกเหนือไปจากทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง ในเด็กที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะมีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันทำให้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ¹² มีการเจริญผิดปกติ¹³ และพบ neurocognitive impairment พบว่าในระยะยาวมีความผิดปกติของ neurodevelopment และ behavior ซึ่งบางส่วนไม่สามารถกลับคืนมาเป็นปกติ¹¹ ธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบของเอนไซม์ catalase และ peroxidase เป็นส่วนสำคัญในการทำงานของเอนไซม์ monoamine oxidase, catalase และ cytochrome¹⁴

ธาตุเหล็กในร่างกาย¹⁴

เด็กแรกเกิดปกติจะมีธาตุเหล็กในร่างกายประมาณ 0.5 ก. ขณะที่ผู้ใหญ่มีธาตุเหล็กประมาณ 5 ก. ดังนั้นจะต้องมีการดูดซึมธาตุเหล็กในแต่ละวันเฉลี่ย 0.8 มก. ใน 15 ปีแรกของชีวิตปริมาณธาตุเหล็กในวัยเด็กจึงจะได้ตามปริมาณที่มีในผู้ใหญ่ เพื่อให้มีธาตุเหล็กเพียงพอกับการเจริญเติบโตและทดแทนส่วนที่สูญเสียไปจากการหลุดลอกของเซลล์ต่างๆ ของร่างกาย เพื่อให้มี positive iron balance ในวัยเด็กจึงต้องมีการดูดซึมธาตุเหล็กวันละ 1 มก.

ธาตุเหล็กจะถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนต้น โดยจะดูดซึมธาตุเหล็กประมาณร้อยละ 10 จากอาหาร ดังนั้นอาหารที่มีธาตุเหล็กเพียงพอในแต่ละวันต้องมีธาตุเหล็กประมาณ 8-10 มก. ธาตุเหล็กในนมแม่จะถูกดูดซึมได้ดีกว่าธาตุเหล็กในนมวัว 2-3 เท่าเนื่องจากปริมาณแคลเซียมที่แตกต่างกัน ในเด็กเล็กอาหารที่ได้รับส่วนใหญ่จะมีธาตุเหล็กน้อย จึงควรมีการเสริมธาตุเหล็กในอาหารหรือนม เพื่อป้องกันภาวะขาดธาตุเหล็ก

สาเหตุของการขาดธาตุเหล็ก

ในประเทศกำลังพัฒนาพยาธิปากขอ (hook worm) เป็นสาเหตุสำคัญทำให้มีเลือดออกในลำไส้เรื้อรัง และทำให้เกิดภาวะขาดธาตุเหล็ก¹¹

ในประเทศที่พัฒนาแล้วในผู้ใหญ่เพศชาย เกิดจากเลือดออกในทางเดินอาหารที่ไม่ใช่จากพยาธิ ในผู้ใหญ่เพศหญิงเกิดจากการเสียเลือดประจำเดือน¹¹

ในเด็ก ในช่วงขวบปีแรกภาวะขาดธาตุเหล็กมักเกิดจากการดื่มนมวัวปริมาณมาก หรือการให้นมแม่นานโดยไม่ให้อาหารที่มีธาตุเหล็กเพียงพอ ในเด็กที่มีการเจริญเติบโตรวดเร็ว เช่นในวัยขวบปีแรกหรือนวัยรุ่น ภาวะขาดธาตุเหล็กเป็น physiologic response จากการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วนั้น ซึ่งต้องการการรักษาด้วยเช่นเดียวกัน¹¹

ในเด็กเล็กและเด็กทั่วไปการได้รับอาหารไม่เพียงพอเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะขาดธาตุเหล็ก¹¹

การขาดธาตุเหล็ก แบ่งออกเป็น 3 ระยะคือ¹⁵

1. **Prelatent iron deficiency** โดยการขาดธาตุเหล็กเกิดใน tissue store ยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงในฮีมาโตคริต หรือ serum iron ระยะนี้อาจพบว่ามี serum ferritin ต่ำ
2. **Latent iron deficiency** ในระยะนี้มีการลดธาตุเหล็กสะสมใน reticuloendothelial macrophage จะพบมี serum iron ลดลง total iron-binding capacity เพิ่มขึ้นโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของฮีมาโตคริต ระยะนี้อาจตรวจโดยการดู fasting early morning transferrin saturation ในระยะนี้มีการจำกัดการสร้างเม็ดเลือดแดงเนื่องจากขาดธาตุเหล็ก พบว่ามี serum transferrin receptor สูงขึ้น reticulocyte hemoglobin content ลดลงเนื่องจากเม็ดเลือดแดงที่สร้างขึ้นใหม่ขาดธาตุเหล็ก
3. **Frank iron deficiency anemia** ในระยะนี้จะพบว่าเม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก (microcytosis) และติดสีจาง (hypochromia) ซึ่งกว่าจะพบระยะนี้ต้องใช้เวลาานมากพอที่เม็ดเลือดแดงส่วนใหญ่จะสร้างขึ้นหลังจากเกิดภาวะขาดธาตุเหล็ก

อาการและอาการแสดง

ภาวะซีดเป็นอาการสำคัญที่สุดของภาวะขาดธาตุเหล็ก¹⁴

ภาวะขาดธาตุเหล็กอาจไม่มีอาการอะไร แต่เมื่อมีอาการมากขึ้นจนมีภาวะโลหิตจาง พบว่าอาการไม่จำเพาะ อาจมีอาการอยากกินของแปลกๆ (pica) ในบางคนอาจตรวจพบว่าซีด (pallor) stomatitis, glossitis, koilonychia of nails¹⁶

ในเด็กที่ขาดธาตุเหล็กจะหงุดหงิด ไม่สนใจสิ่งแวดล้อม อาจพบมี behavior หรือ neurodevelopment ผิดปกติ¹⁶

เมื่อระดับฮีโมโกลบิน 6-10 ก./ดล. พบว่ามีอาการซีดเล็กน้อยถึงปานกลาง แต่ร่างกายจะปรับตัวได้จนกระทั่งฮีโมโกลบินน้อยกว่า 5 ก./ดล. เด็กจะหงุดหงิดไม่ยอมรับประทานอาหาร หัวใจเต้นเร็ว พบมี cardiac dilatation และตรวจพบ systolic murmur ได้บ่อย¹⁴

การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก

ต้องใช้เกณฑ์การวินิจฉัยว่ามีภาวะโลหิตจางร่วมกับเกณฑ์การวินิจฉัยว่าการขาดธาตุเหล็ก

การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางแตกต่างกันไปตามเพศและอายุ การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางส่วนใหญ่ใช้ตามข้อกำหนดของ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) และ World Health Organization (WHO) คือ¹⁷

ในเด็ก 6 เดือน ถึง 4.9 ปี CDC ใช้ข้อกำหนดคือ ฮีโมโกลบินน้อยกว่า 11 ก./ดล.

เด็ก 5 ปี ถึง 11.9 ปี CDC ใช้ข้อกำหนดคือ ฮีโมโกลบินน้อยกว่า 11.5 ก./ดล.

ผู้หญิงที่มีประจำเดือนแล้ว WHO ใช้ข้อกำหนดคือ ฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 ก./ดล.

ส่วนการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กเคยมีการใช้ผลทางห้องปฏิบัติการหลายอย่างในการวินิจฉัย แต่มีการตรวจ 3 ชนิดที่สามารถช่วยในการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กได้ดีคือ¹¹

1. Serum ferritin (SF)
2. Reticulocyte hemoglobin concentration (CHr)
3. Serum transferrin receptor 1 (TfR1)

SF สามารถบอกถึงธาตุเหล็กที่สะสม 1 ไมโครกรัม/ลิตร ของ SF ประมาณได้เท่ากับ 8-10 มก. ของธาตุเหล็กที่สะสม¹¹

ภาวะขาดธาตุเหล็กในเด็กใช้ค่า SF น้อยกว่า 10 ไมโครกรัม/ลิตร¹⁸ ขณะที่ผู้ใหญ่ใช้ค่า SF น้อยกว่า 12 ไมโครกรัม/ลิตร¹⁷

การใช้ค่า SF จะมีปัญหาอยู่บ้าง เนื่องจาก SF เป็น acute phase reactant ซึ่งจะสูงขึ้นเมื่อมีภาวะ chronic inflammation, infection, malignancy หรือ liver disease ดังนั้นจึงควรตรวจ C-reactive protein (CRP) เพื่อตัดปัญหาเรื่อง inflammation ออกไป¹¹ การใช้ค่า SF มาวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กเมื่อค่า CRP ไม่สูง

CHr และ TfR1 ไม่เปลี่ยนแปลงโดยปัจจัยข้างต้นที่เปลี่ยนแปลงค่า SF ในสหรัฐอเมริกามีการใช้ค่า CHr มาช่วยวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็ก เนื่องจากสามารถตรวจได้โดยใช้วิธี flow cytometry และ automated hematology analyses ในประเทศสหรัฐอเมริกาสามารถตรวจค่านี้ได้ในขณะที่การตรวจ TfR1 ยังไม่สะดวก และมีการหาค่ามาตรฐานของ CHr ในเด็กแล้ว¹¹ CHr เป็นการวัดปริมาณธาตุเหล็กที่ปล่อยจากไขกระดูกมาให้เซลล์ เป็น strongest predictor ในการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กในเด็ก¹¹

การวินิจฉัยที่ทำได้ง่ายและเป็นที่ยอมรับกันทั่วไป คือ การใช้ therapeutic trial โดยให้ธาตุเหล็ก 4-6 มก./กก./วัน แบ่งให้ 3 เวลา แล้วติดตามดูการตอบสนองต่อการรักษาใน 1 เดือน ถ้าฮีโมโกลบินขึ้นมากกว่า 1-2 ก./ดล. ช่วยวินิจฉัยว่าขาดธาตุเหล็ก^{11,14}

ในสถานที่ซึ่งไม่สามารถเจาะเลือดหาค่าทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กดังกล่าวไม่จำเป็นต้องส่งต่อผู้ป่วย เนื่องจากภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กรักษาไม่ยาก ยกเว้นรักษาแล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษาจำเป็นต้องหาสาเหตุต่อไป

การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก โดยดูลักษณะเม็ดเลือดแดงในสไลด์เลือดว่ามี microcytic red blood cells (ค่า mean corpuscular volume-MCV ต่ำ) และ hypochromic red blood cells (ค่า mean corpuscular hemoglobin-MCH) ร่วมกับการใช้ therapeutic trial โดยให้ยาธาตุเหล็กยังใช้ได้ดี

การวินิจฉัยแยกโรค¹⁴

1. พาหะแอลฟาและบีตาธาลัสซีเมีย (รวมทั้ง HbE)
2. โรค Hb H ซึ่งแยกได้จากประวัติการตรวจร่างกายและการตรวจเลือดหาชนิดของฮีโมโกลบิน
3. ภาวะชืดจากโรคอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammatory disease) ซึ่งได้กล่าวถึงในการวินิจฉัยโรคแล้ว
4. ภาวะชืดจากภาวะพิษตะกั่ว ซึ่งมักเกิดร่วมกับภาวะขาดธาตุเหล็ก

การรักษา

การให้ยาธาตุเหล็กกลุ่มเกลือเฟอร์รัส (ferrous sulfate (FeSO_4), ferrous gluconate) โดยรับประทานใช้ได้ทั้งในการวินิจฉัยโรคและการรักษา ขนาดยาดังกล่าวราคาถูกและได้ผลดี การเพิ่ม trace metal หรือวิตามินเข้าไปไม่มีหลักฐานว่าทำให้เพิ่มผลการรักษาไปกว่าเกลือเฟอร์รัส ปัญหาที่มีคือ FeSO_4 ชนิดน้ำจะมีกลิ่นรสไม่ชวนรับประทาน แต่ก็แก้ปัญหาดูได้โดยผสมกับน้ำหวาน ในเด็กเล็กมักรับยาได้ดี แต่ในเด็กโตหรือวัยรุ่นยาธาตุเหล็กชนิดรับประทานอาจมีปัญหาเกี่ยวกับทางเดินอาหาร เช่น ท้องผูก ซึ่งแก้ไขโดยให้ดื่มน้ำมากขึ้นและรับประทานอาหารเส้นใยมากขึ้น บางคนมีปัญหาแน่นอึดอัดท้องแก้ไขได้โดยให้ผสมไปกับอาหารที่รับประทาน ซึ่งวิธีนี้อาจทำให้ลดการดูดซึมธาตุเหล็กลงไปเล็กน้อย ขนาดที่ให้ต่อวันคือ 4-6 มก./ดล. แบ่งให้ 3 ครั้ง จะเป็นขนาดที่เหมาะสมในการไปกระตุ้นให้ไขกระดูกนำธาตุเหล็กไปใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดงให้ยาธาตุเหล็กไปจนฮีโมโกลบินขึ้นเป็นปกติแล้วให้ต่อไปอีก 8 สัปดาห์¹⁴

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบการให้ยา ferrous sulfate ชนิดหยอดในเด็กอายุ 6 เดือน ถึง 18 เดือนระหว่าง 3 ครั้งต่อวัน และหนึ่งครั้งต่อวัน โดยให้ขนาดต่อวันเท่ากันคือ 40 มก. ของธาตุเหล็ก (elemental iron) ให้การรักษานาน 2 เดือน พบว่า การให้วันละครึ่งหรือวันละ 3 ครั้ง ให้ผลคล้ายๆ กันและไม่พบอาการข้างเคียง แต่การรักษาโดยการให้ยาวันละครึ่ง ทำให้ผู้ป่วยร่วมมือในการรักษาดีขึ้น²⁰ และเพื่อหลีกเลี่ยงไม่ให้ยาไปติดฟันเป็นสีดำให้หยอดยาไปด้านหลังของปากเด็กหรือรีบเช็ดฟันหลังหยอดยา²⁰

การศึกษาประสิทธิภาพและการยอมรับในการรักษาเด็กนักเรียนหญิงอายุ 12-18 ปี ที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กและให้การรักษาด้วย ferrous sulfate 60 มก. ทุกวัน ตั้งแต่วันจันทร์ถึงศุกร์ เปรียบเทียบกับให้ยาขนาดเดียวกันคือ 60 มก. สัปดาห์ละ 2 วัน (ให้ยาหลอก 3 วัน) และกลุ่มที่ 3 ให้ยาหลอกวันจันทร์ถึงวันศุกร์ พบว่าการให้ยาธาตุเหล็กทุกวันทำให้เพิ่มค่าฮีโมโกลบินได้มากกว่าให้สัปดาห์ละ 2 วัน ($P < 0.05$) แต่ทั้ง serum ferritin และ free erythrocyte protoporphyrin (FEP) ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังนั้นการรักษาโดยวิธีให้ยาวันจันทร์ถึงศุกร์ หรือสัปดาห์ละ 2 วัน สามารถป้องกันภาวะขาดธาตุเหล็กในหญิงวัยรุ่นได้โดยผ่านทางระบบโรงเรียนและการกินยาทุกวันจะดีกว่าในการเพิ่มค่าฮีโมโกลบินและลดภาวะโลหิตจาง²¹

สำหรับเด็กเล็ก (infants และ toddlers) มีคำถามว่าเด็กกลุ่มนี้จะรักษาอย่างไรจึงจะเหมาะสม มีหลักฐานเชิงประจักษ์²² ได้ข้อสรุปดังนี้ ในเด็กกลุ่มนี้หากสงสัยมีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กควรเริ่มต้นให้รับประทานยา ferrous sulfate 3 มก./กก./วัน ของ elemental iron เมื่อครบ 4 สัปดาห์ ถ้าฮีโมโกลบินขึ้นมากกว่า 1 ก./ดล. ช่วยในการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็ก ให้ยาต่ออีก 2 เดือนเพื่อเสริมเข้าไปในแหล่ง

สะสมเหล็กของร่างกาย หลังจากนั้นให้ตรวจระดับฮีโมโกลบินอีกครั้งเมื่อครบการรักษาและอีก 6 เดือนต่อมา

การตอบสนองต่อการรักษา¹⁴

ภายใน 72-96 ชั่วโมงหลังให้ยาเข้าธาตุเหล็กจะพบ reticulocyte เพิ่มขึ้น ซึ่งการตอบสนองต่อการรักษาจะเป็นสัดส่วนตรงข้ามกับความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง หลังจากมี reticulocytosis จะมีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินซึ่งจะเพิ่มขึ้น 0.5 ก./ดล./ 24 ชั่วโมง การให้ยาธาตุเหล็กควรให้ติดต่อกันจนครบ 8 สัปดาห์ หลังจากผลเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ การตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีจะพบในผู้ที่ได้รับยาไม่สม่ำเสมอ หรือได้ยาชนิดที่ดูดซึมไม่ดีหรืออาจเกิดจากยังมีการเสียเลือดที่ซ่อนเร้นอยู่ เช่น เสียเลือดจากทางเดินอาหารหรือจากปอด หรือจากประจำเดือน การวินิจฉัยโดยใช้ therapeutic trial หากไม่ได้ผลแสดงว่าการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กจากการขาดสารอาหารไม่ใช่การวินิจฉัยที่ถูกต้อง

การรักษาโดยการให้ธาตุเหล็กรับประทานจะได้ผลดี และฮีโมโกลบินขึ้นเร็ว การให้เลือดจะให้ในกรณีที่มีภาวะซีดรุนแรงคือฮีโมโกลบินน้อยกว่า 4 ก./ดล. โดยให้ packed red cell 2-3 มล./กก. และควรให้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย หากมีอาการของหัวใจวายอาจพิจารณาทำ modified exchange transfusion โดยใช้ fresh packed red cell อย่างไรก็ตามการให้เลือด packed red cell ช้าๆ และให้ยาขับปัสสาวะตามก็มักได้ผลในผู้ป่วยส่วนใหญ่

หากผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องการให้ยาโดยการรับประทาน เช่น ลำไส้อักเสบ ให้ใช้ยาขับธาตุเหล็กชนิดฉีด^{14,16}

การพยากรณ์โรค

การขาดธาตุเหล็กนำไปสู่ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก อีกทั้งยังเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของ motor และ cognition ซึ่งอาจไม่สามารถกลับคืนสู่ปกติได้ จาก Cochrane review ในเด็กที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กที่มีอายุมากกว่า 3 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็ก พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงใน Bayley score ของ mental และ motor development ในระยะสั้น²³

มีการศึกษาแบบ longitudinal cohort study ไป 10 ปีที่ Costa Rica พบว่าในวัยรุ่นที่มีภาวะโลหิตจางแบบเรื้อรังและรุนแรงตั้งแต่วัยเด็ก infant จำนวน 48 ราย จะมีผลการทดสอบทางด้าน cognitive และ motor ต่ำกว่าในกลุ่มควบคุม (จำนวน 14 ราย) โดยมีคะแนนต่ำกว่ากลุ่มควบคุม 0.4-0.7 standard deviation²⁴ และมีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ที่อินโดนีเซีย พบว่า baseline Bayley scores ในเด็ก infant (12-18 เดือน) ที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กต่ำกว่าผู้ที่ไม่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก และผู้ที่มีภาวะธาตุเหล็กเพียงพอร้อยละ 10-15 ($P<0.01$)²⁵ และเมื่อให้การรักษาด้วยธาตุเหล็กคือ ferrous sulfate (3 มก./กก./วัน ของ elemental iron) นาน 4 เดือน พบว่ามีการพัฒนา Bayley scores ในเด็กกลุ่มนี้ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับเด็กที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง

การป้องกันภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก

เด็กเกิดครบกำหนดจะมีธาตุเหล็กสะสมเพียงพอจนถึงอายุ 4-6 เดือน¹¹

ในเด็กก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์) หากเลี้ยงด้วยนมแม่ควรให้ธาตุเหล็ก (elemental iron) เสริมวันละ 2 มก./กก. โดยเริ่มตั้งแต่อายุ 1 เดือนถึง 12 เดือน ธาตุเหล็กนี้อาจให้ในรูปของยา หรือในรูปของอาหารเสริม¹¹

ในเด็กคลอดครบกำหนดที่กินนมแม่อย่างเดียวจะมีธาตุเหล็กเพียงพอ แม้ว่านมแม่จะมีปริมาณธาตุเหล็กน้อย องค์การอนามัยโลกแนะนำให้แม่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่อย่างเดียวถึง 6 เดือน American Academy of Pediatrics แนะนำให้แม่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่อย่างเดียว อย่างน้อย 4 เดือน แต่อยากให้ได้ถึง 6 เดือน แต่หากให้นมแม่อย่างเดียวมากกว่า 6 เดือน จะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะขาดธาตุเหล็กที่อายุ 9 เดือน¹¹

เด็กที่ควรให้นมแม่อย่างเดียวน้อยกว่า 6 เดือนได้แก่เด็กที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อย บุตรของแม่ที่เป็นเบาหวาน ซึ่งกลุ่มนี้จะมีธาตุเหล็กสะสมน้อย เสี่ยงต่อการเกิดภาวะขาดธาตุเหล็กเมื่ออายุ 9 เดือน¹¹ และเนื่องจากมีการศึกษาว่าการให้ธาตุเหล็กเสริมได้ผลดี จึงมีข้อแนะนำเพิ่มเติมว่าในเด็กเกิดครบกำหนดที่ได้รับนมแม่อย่างเดียว ควรให้ธาตุเหล็กเสริม 1 มก./กก./วัน เริ่มตั้งแต่อายุ 4 เดือน และให้ต่อไปจนได้รับอาหารเสริมที่มีธาตุเหล็กเพียงพอ¹¹

ในเด็กที่ได้รับทั้งนมแม่และนมผสมรวมกันโดยได้นมแม่มากกว่าครึ่งหนึ่งของนมที่ได้รับ และยังไม่ได้รับอาหารเสริมที่มีธาตุเหล็กควรให้ธาตุเหล็กเสริม 1 มก./กก./วัน เริ่มตั้งแต่อายุ 4 เดือน

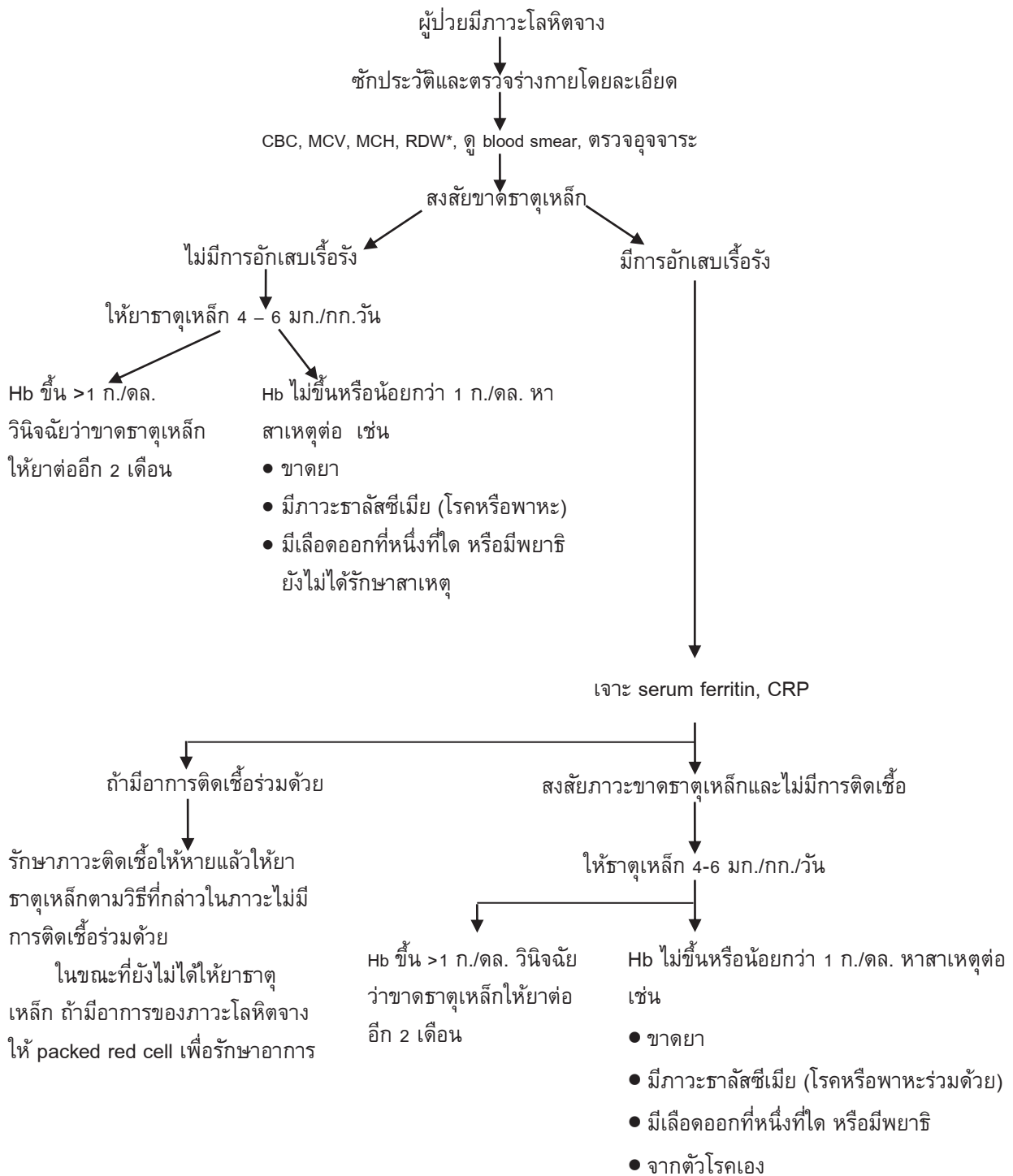
สำหรับประเทศไทยซึ่งมีความชุกของโรคธาลัสซีเมียมากและจากการศึกษาที่ผ่านมา พบมีอุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในเด็กเล็กสูง ควรแนะนำให้กินนมแม่อย่างเดียวถึง 6 เดือน ในเด็กที่เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิดดี แต่หากเด็กเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักแรกเกิดน้อยหรือสถานะทางเศรษฐกิจสังคมไม่ดี ควรให้เริ่มอาหารเสริมที่มีธาตุเหล็กตั้งแต่อายุ 4 เดือนและตรวจเลือดหาว่ามีภาวะโลหิตจางหรือไม่ที่อายุ 9 ถึง 12 เดือน เพื่อหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางต่อไป

กรมอนามัยกระทรวงสาธารณสุข มีนโยบายในการควบคุมและป้องกันโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก พ.ศ. 2559 โดยมีการให้ธาตุเหล็กเสริมในกลุ่มเสี่ยง ได้แก่กลุ่มเด็กปฐมวัย(อายุ 6 เดือนถึง 5 ปี) และกลุ่มเด็กนักเรียน (อายุ 6 ปีถึง 12 ปี)

โดยอายุ 6 เดือนถึง 2 ปี จ่ายยาน้ำเสริมธาตุเหล็ก 12.5 มก. สัปดาห์ละครั้ง อายุ 2-5 ปี จ่ายยาน้ำเสริมธาตุเหล็ก 25 มก. สัปดาห์ละครั้ง กลุ่มเด็กนักเรียนจ่ายยาเม็ดเสริมธาตุเหล็ก 60 มก. สัปดาห์ละครั้ง²⁶

โดยผู้ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียสามารถรับประทานยาเสริมธาตุเหล็กดังกล่าวได้

แผนภูมิการวินิจฉัยและการรักษา ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในเด็ก



*RDW (red cell distribution width) ในภาวะขาดธาตุเหล็กจะกว้างกว่าปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Harris RJ. Nutrition in The 21st century : what is going wrong. Arch Dis Child 2004;89:154-8.
2. Winichagoon P. Prevention and control of anemia: Thailand experiences. J Nutr 2002; 132:8625-65.
3. Thurlow RA, Winichagoon P, Green T, et al. Only a small proportion of anemia in northeast Thai schoolchildren is associated with iron deficiency. Am J Clin Nutr. 2005;82:380-7.
4. Panomai N, Sanchaisuriya K, Yamsri S, et al. Thalassemia and iron deficiency in a group of northeast Thai school children: relationship to the occurrence of anemia. Eur J Pediatr. 2010;169:1317-22.
5. Linpisarn S, Tienboon P, Promtet N, Putsyainunt P, Santawanpat S, Fuchs GJ. Iron deficiency and anaemia in children with a high prevalence of haemoglobinopathies: implications for screening. Int J Epidemiol. 1996;25:1262-6.
6. Pollitt E, Hathirat P, Kotchabhakdi NJ, Missell L, Valyasevi A. Iron deficiency and educational achievement in Thailand. Am J Clin Nutr. 1989;50:687-96.
7. WHO Global database on Anemia: Thailand. Last Updated: 2006-12-05.
8. Kemmer TM, Bovill ME, Kongsomboon W, et al. Iron deficiency is unacceptably high in refugee children from Burma. J Nutr. 2003;133:4143-9.
9. Tantracheewathorn S, Lohajaroensub S. Incidence and risk factors of iron deficiency anemia in term infants. J Med Assoc Thai. 2005;88:45-50.
10. Griffin IJ, Abrams SA. Iron and breastfeeding. Pediatr Clin North Am. 2001;48:401-13.
11. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics. 2010;126:1040-50.
12. Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. Am J Clin Nutr. 1987;46:329-34.
13. Angeles IT, Schultink WJ, Matulesi P, Gross R, Sastroamidjojo S. Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool children through iron supplementation. Am J Clin Nutr. 1993;58:339-42.
14. Glader B. 447 Iron-deficiency anemia. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW St. III, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunder, 2011, 1614-6.
15. Andrews NC. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In : Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders company. 2003, 456-97.
16. Rose MG, Leissinger CD. Acquired under production anemias. In: Gregory SA, McCrae KR, eds. ASH-SAP American Society of Hematology Self-Assessment Program. 4th ed. Washington D.C: American Society of Hematology. 2010,110-13.
17. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for iron deficiency anemia including iron prophylaxis. In : Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed. Baltimore, MD : Williams & Wilkins. 1996, 231-46.
18. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. Am J Clin Nutr. 1980;33:86-118.
19. Cook JD, Lipschitz DA, Miles LE, Finch CA. Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. Am J Clin Nutr. 1974;27:681-7.
20. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. Pediatrics. 2001;108:613-6.
21. Zavaleta N, Respicio G, Garcia T. Efficacy and acceptability of two iron supplementation schedules in adolescent school girls in Lima, Peru. J Nutr. 2000;130:462S-4S.
22. Bhargava S, Meurer LN, Jamieson B, Hunter-Smith D. Clinical inquiries. What is appropriate management of iron deficiency for young children?. J Fam Pract. 2006;55:629-30.
23. Logan S, Martins S, Gilbert R. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2):CD001444.
24. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. Pediatrics. 2000;105: E51.
25. Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. Lancet. 1993;341:1-4.
26. คณะอนุกรรมการขับเคลื่อนการควบคุมและป้องกันโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก 2559

ภาวะฉุกเฉินใน ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง

4

กลีบสไบ สรรพกิจ

ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมะเร็งอาจมีอาการนำของโรคที่อยู่ในภาวะวิกฤตและต้องการการดูแลรักษาอย่างเร่งด่วน แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและกุมารแพทย์จึงมีบทบาทสำคัญในการที่จะช่วยวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยให้ผ่านพ้นภาวะวิกฤตเหล่านี้ก่อนที่จะส่งต่อผู้ป่วยมาให้กับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านมะเร็งเด็กเพื่อรับการรักษาเฉพาะโรคอย่างเหมาะสมต่อไป ในบทนี้จะกล่าวถึงภาวะฉุกเฉินที่พบได้บ่อยบางภาวะ

ภาวะฉุกเฉินทางเมตาบอลิก

Tumor lysis syndrome

เกิดจากการแตกสลายของเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวเร็วตั้งแต่ก่อนการรักษาหรือในระยะแรกของการให้ยาเคมีบำบัด ทำให้สารต่างๆ ที่อยู่ในเซลล์ เช่น กรดยูริก โปแตสเซียม และฟอสฟอรัส ถูกปล่อยออกมาอย่างรวดเร็วเกินความสามารถในการกำจัดสารเหล่านี้ออกได้ทางไต^{1,2}

สาเหตุ^{1,2}

พบได้บ่อยในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองโดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิด Burkitt และชนิด T cell รวมทั้งมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่มีภาวะ hyperleukocytosis

อาการและอาการแสดงทางคลินิก¹⁻⁴

1. กรดยูริกสูง ทำให้เกิดอาการของภาวะ uremia เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ชีมลง
2. โปแตสเซียมสูง ทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะและกล้ามเนื้ออ่อนแรงได้
3. ฟอสเฟตสูง ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมต่ำตามมาได้
4. ภาวะไตวาย อาจเกิดจากการตกตะกอนในเส้นเลือดขนาดเล็กและท่อไตของกรดยูริกโดยเฉพาะเมื่อระดับสูงเกิน 20 มก./ดล. ในภาวะที่ร่างกายเป็นกรด หรือการตกตะกอนของแคลเซียมและฟอสเฟตโดยเฉพาะเมื่อปริมาณของแคลเซียมคูณฟอสเฟตมากกว่า 60 มก./ดล. ในภาวะที่ร่างกายเป็นด่าง หรือ hypoxanthine

ที่เพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol ในภาวะที่ปัสสาวะเป็นด่าง (pH มากกว่า 7.5) ภาวะไตวายจะพบได้มากขึ้นเมื่อมีเซลล์มะเร็งแทรกในเนื้อไตหรือเป็นก้อนกดท่อไตทำให้เกิด obstructive uropathy

การตรวจเพิ่มเติม^{2,5}

1. บันทึกสัญญาณชีพ ปริมาณสารน้ำที่เข้าและออกจากร่างกาย น้ำหนักตัว
2. ตรวจค่าอิเล็กโทรไลต์ กรดยูริก แคลเซียม ฟอสฟอรัสในเลือดและการทำงานของไต
3. ตรวจปัสสาวะเพื่อดูภาวะเป็นกรดด่างและค่าความถ่วงจำเพาะ
4. ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) ถ้าระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงจะพบ QRS complex กว้าง และมี T wave สูงขึ้นได้
5. ตรวจ ultrasound ช่องท้องถ้าผู้ป่วยมีปัสสาวะออกน้อยลง เพื่อดูการกระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ไตหรือดูการกีดขวางทางเดินปัสสาวะ

ในปัจจุบันได้มีการใช้ Cairo-Bishop criteria ในการวินิจฉัยภาวะ TLS โดยมีความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการร่วมกับความผิดปกติของอาการทางคลินิก ดังนี้^{6,7}

1. ข้อบ่งชี้ทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ตรวจพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการอย่างน้อย 2 ข้อ ซึ่งเกิดขึ้น 3 วันก่อนการรักษาจนถึง 7 วันหลังเริ่มการรักษา ดังนี้

- 1.1 ระดับกรดยูริกมากกว่าหรือเท่ากับ 8 มก./ดล. หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้น
- 1.2 ระดับโปแตสเซียมมากกว่าหรือเท่ากับ 6 มิลลิโมล/ลิตร หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้น
- 1.3 ระดับฟอสเฟตมากกว่าหรือเท่ากับ 6.5 มก./ดล. หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้น
- 1.4 ระดับแคลเซียมน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 มก./ดล. หรือลดลงน้อยกว่าร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้น

2. ข้อบ่งชี้ทางอาการทางคลินิก

ผู้ป่วยมีภาวะผิดปกติทางคลินิกที่เป็นผลจากการเกิดภาวะ TLS อย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้

- 2.1 ระดับ creatinine มากกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ
- 2.2 มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia)
- 2.3 ชัก
- 2.4 เสียชีวิต

การรักษา¹⁻¹²

1. การให้สารน้ำที่ถูกต้องและเพียงพอจะช่วยป้องกันการตกผลึกของกรดยูริกและการตกตะกอนของแคลเซียมฟอสเฟตที่ไต ควรให้สารน้ำ 2,000-3,000 มล./ตร.ม/ ใน 24 ชั่วโมงหรือ 200 มล./กก./ ใน 24 ชั่วโมงสำหรับเด็กที่น้ำหนักตัวต่ำกว่า 10 กก. โดยตั้งเป้าให้ปัสสาวะออกมากกว่า 4 มล./กก./ชั่วโมง น่าจะเพียงพอ การติดตามปริมาณปัสสาวะควรติดตามทุกชั่วโมงในขณะที่การคำนวณปริมาณสารน้ำที่ผู้ป่วยได้รับและปริมาณน้ำที่เสียไปทั้งหมดเช่น จากการอาเจียนหรือถ่ายเหลวโดยปรับระดับสารน้ำทุก 2-4 ชั่วโมง ถ้าปริมาณปัสสาวะออกน้อยหลังจากให้สารน้ำเพียงพอแล้วควรพิจารณาให้ยาขับปัสสาวะ furosemide 0.5-2 มก./กก. ทางเส้นเลือดดำ ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ furosemide หรือมีภาวะ hyperleukocytosis ควรให้

20% mannitol 1 กรัม/กก. ทางเส้นเลือดดำในเวลา 5-10 นาที ตามด้วย 0.5 ก./กก. ทุก 4-6 ชั่วโมง ผู้ป่วยควรได้รับการชั่งน้ำหนักอย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง ส่วนในทารกหรือเด็กเล็กอาจพิจารณาชั่งน้ำหนักอย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง⁽⁹⁾ ในรายที่มีปัสสาวะออกน้อยลงนอกจากเกิดจากภาวะไตวายแล้ว ยังจะต้องนึกถึงภาวะที่โรคมะเร็งมีการลุกลามมายังทางเดินปัสสาวะโดยเฉพาะมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองชนิด Burkitt หรือ ALL ชนิด T cell ที่พบรอยโรคที่ระบบทางเดินปัสสาวะได้บ่อยและอาจทำให้เกิดการอุดตันของ renal tubule จากตัวมะเร็งเองได้

2. ถ้าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 8 มก./ดล. ให้ allopurinol รับประทาน 10 มก./กก./วัน ทุก 8 ชั่วโมง ไม่ควรให้ยาเกิน 7 วัน เนื่องจากอาจมีผลข้างเคียงต่อไต จากการที่มี hypoxanthine ตกตะกอนที่ไตได้ การทำปัสสาวะให้เป็นด่างโดยการให้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตในสารน้ำซึ่งทางทฤษฎีจะทำให้กรดยูริกละลายได้ดีขึ้น แต่ภาวะที่เป็นด่างจะทำให้ hypoxanthine และ xanthine ตกตะกอนมากขึ้นทำให้สารทั้งสองตัวนี้เปลี่ยนไปเป็นกรดยูริกได้ลดลงดังนั้นการทำปัสสาวะให้เป็นด่างจึงไม่มีประโยชน์ในการลดการเกิดนิ่วจากกรดยูริกแต่ยังทำให้เกิดผลเสียคือมีการตกตะกอนของ hypoxanthine และ xanthine มากขึ้น คำแนะนำในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ทำปัสสาวะให้เป็นด่างแก่ผู้ป่วยทุกรายตั้งแต่แรกอีกต่อไป แต่ควรพิจารณาผู้ป่วยแต่ละรายว่าสมควรที่จะให้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตในสารน้ำหรือไม่ตามความจำเป็น

3. ถ้าภาวะโปตัสเซียมในเลือดสูงกว่า 6 mEq/L หรือการเพิ่มขึ้นของโพแทสเซียมมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้น ควรตรวจติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจและให้ sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) 0.5-1 กรัม/กก. ใน 50% sorbitol 50-150 มล. รับประทานทุก 6 ชั่วโมง ช่วยขับโปแตสเซียม 1 mEq/L ต่อ 1 กรัมเรซิน แต่ใช้เวลานานกว่า 24 ชั่วโมง จึงไม่สามารถใช้รักษาในภาวะฉุกเฉินได้ ถ้าระดับโปตัสเซียมสูงกว่า 7 mEq/L ทำให้มีการเต้นของหัวใจผิดปกติได้ จำเป็นต้องให้การรักษาร่วมด้วยโดยใช้อินซูลิน 0.1 ยูนิต/กก./ชม. ร่วมกับ 25% dextrose 2 มล./กก./ชม. (ระหว่างการรักษาคควรวัดระดับของน้ำตาลในเลือดอย่างใกล้ชิด) และ/หรือ โซเดียมไบคาร์บอเนต 0.5-2 mEq/กก. หยดเข้าเส้นเลือดดำช้าๆ ใน 5-10 นาที ถ้ามีความผิดปกติของ EKG ควรให้ 10% แคลเซียมกลูโคเนต 0.5-1 มล./กก. หรือแคลเซียม คลอไรด์ 10 มก./กก. เข้าทางเส้นเลือดดำช้าๆ ในเวลา 3-5 นาที ควรระวังไม่ให้แคลเซียมทางเส้นเดียวกับโซเดียมไบคาร์บอเนต

4. ถ้าภาวะฟอสฟอรัสในเลือดสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./ดล. ให้ aluminum hydroxide 50-150 มก./กก./วัน แบ่งรับประทานทุก 4-6 ชั่วโมงแต่ยาดังกล่าวออกฤทธิ์ช้าและผู้ป่วยมักทนยาได้ไม่ดี ไม่ควรใช้ยานี้เป็นเวลานานเพราะจะทำให้เกิด aluminum toxicity ได้ ควรรักษาปริมาณปัสสาวะให้มากกว่า 3 มล./กก./ชม.

5. ถ้าภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (ionized calcium น้อยกว่า 1.5 mEq/L) ควรให้การรักษ เฉพาะในรายที่มีอาการ เช่น ปวดท้อง มีการกระตุกของกล้ามเนื้อ carpopedal spasm ชัก มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว เนื่องจากการให้แคลเซียมอาจจะทำให้แคลเซียมฟอสเฟตตกตะกอนในไตมากขึ้น การรักษาใช้ 10% calcium gluconate 50-100 มก. หรือ 0.5-1 มล./กก. หรือแคลเซียมคลอไรด์ 10 มก./กก. หยดเข้าเส้นเลือดดำช้าๆ ร่วมกับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและควรหยุดให้แคลเซียมเมื่ออาการหายไป ในรายที่ระดับ corrected calcium ต่ำกว่า 7 มก./ดล. หรือมีค่าลดลงต่ำกว่าร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้นควรพิจารณาติดตามการทำงานของหัวใจอย่างใกล้ชิดร่วมด้วย

6. Dialysis พิจารณาทำในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระดับอิเล็กโทรไลต์ดังกล่าวข้างต้นที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ปัสสาวะออกน้อยลง ความดันโลหิตสูงขึ้น หรือมีภาวะ

น้ำเกินร่วมกับอาการของหัวใจวายโดยไม่ตอบสนองต่อการให้ยาขับปัสสาวะ

สาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต

การเต้นของหัวใจผิดจังหวะและภาวะไตวายเฉียบพลัน

ภาวะฉุกเฉินทางระบบเลือด

1. Hyperleukocytosis

คือ ภาวะที่มีเม็ดเลือดขาวในเลือดมากกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มล.¹

สาเหตุ^{1,2,5}

พบได้ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง โดยพบบ่อยใน

1. acute nonlymphoblastic leukemia (ANLL) โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิด acute promyelocytic leukemia (APL), acute myelomonoblastic leukemia (AMMoL) และ acute monoblastic leukemia (AMoL)
2. acute lymphoblastic leukemia (ALL) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 1 ปี หรือเป็นชนิด T cell ที่มีก้อนที่ mediastinum
3. chronic myeloid leukemia (CML)

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยจะมีอาการจากภาวะ hyperleukocytosis เนื่องจากความหนืดของเลือดเพิ่มขึ้นและเกิด micro-thrombi ในเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ทำให้มีการทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะเหล่านั้นได้¹ โดยทั่วไปผู้ป่วยมักจะมีอาการเมื่อจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 100,000-200,000 เซลล์/ลบ.มม. ใน ANLL^{3,11} หรือมากกว่า 300,000-400,000 เซลล์/ลบ.มม. ใน ALL^{5,11} และมากกว่า 600,000 เซลล์/ลบ.มม. ใน CML²

อาการที่พบได้แก่^{1-3,5,11-12}

1. อาการทางปอด หายใจเร็ว หอบเหนื่อย ออกซิเจนในเลือดต่ำลงและมีภาวะการหายใจล้มเหลวได้ เนื่องจากมีการเกาะติดของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวในหลอดเลือดปอดและขัดขวางการแลกเปลี่ยนออกซิเจนได้ นอกจากนี้ยังมีการปล่อย cytokine, lysozyme หรือ toxin ออกมาจากภายในเซลล์มะเร็งทำให้เกิดการทำลาย alveoli ในปอดได้
2. อาการทางสมอง จากการที่มีออกซิเจนไปเลี้ยงสมองน้อยลงหรือมีเลือดออกในสมอง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะ ระดับความรู้สึกตัวผิดปกติ ชัก ความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น
3. อาการเลือดออกจากการเกิด thrombi ในหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดแตกตามมาได้ โดยอาจมีเลือดออกในสมอง จอตา ทางเดินอาหาร ปอดและเยื่อหุ้มหัวใจได้ สำหรับผู้ป่วย ANLL ชนิด APL, AMMoL และ AMoL อาจพบมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดจาก disseminated intravascular coagulation และมี coagulation defect ร่วมด้วยได้
4. อาการของระบบทางเดินปัสสาวะ ปัสสาวะออกน้อยลง เกิดภาวะไตวายได้
5. อาการทางหัวใจและหลอดเลือด หัวใจเต้นผิดจังหวะ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดไปเลี้ยงและมีภาวะหัวใจวายได้

6. อาการอื่นๆ เช่น priapism, ภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงลำไส้, retinal detachment, การอักเสบบริเวณปลายนิ้ว (dactylitis), tumor lysis syndrome, metabolic acidosis

การตรวจเพิ่มเติม²

1. บันทึกสัญญาณชีพ ระดับความรู้สึกตัวและปริมาณปัสสาวะ

2. complete blood count (CBC) ต้องเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนมากขึ้นถ้าระดับ hematocrit รวมกับ leukocrit มากกว่าร้อยละ 30 และระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/ลบ.มม.

3. ตรวจค่าอิเล็กโทรไลต์ กรดยูริก การทำงานของไต ตับและ coagulogram

4. ตรวจติดตาม pulse oximetry เอ็กซเรย์ปอดอาจพบ diffuse interstitial infiltration หรือ leukemic lung ได้ ถ้าผู้ป่วยมีอาการทางระบบทางเดินหายใจควรตรวจ arterial blood gas ด้วยการรักษา^{1-5,10,11}

1. ให้สารน้ำอย่างน้อย 2 เท่าของ maintenance fluid และตรวจติดตามปริมาณปัสสาวะที่ออกให้สมดุลกับปริมาณน้ำที่ให้

2. ให้เกล็ดเลือดเพื่อรักษาระดับให้มากกว่า 20,000 เซลล์/ลบ.มล. ใน ALL และมากกว่า 40,000 เซลล์/ลบ.มล. ใน ANLL เพื่อลดโอกาสเลือดออกในสมอง ถ้าผู้ป่วยมีความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วยควรให้ fresh frozen plasma และอาจต้องพิจารณารักษาระดับของเกล็ดเลือดให้สูงขึ้น

3. หลีกเลี่ยงการให้เม็ดเลือดแดงโดยไม่จำเป็นเนื่องจากจะเพิ่มความหนืดของเลือด โดยรักษาระดับ hemoglobin ไม่เกิน 10 กรัม/ดล.และให้ออกซิเจนแก่ผู้ป่วย ถ้ามีความจำเป็นต้องให้เม็ดเลือดแดงเพราะผู้ป่วยมีอาการของการขาดออกซิเจนหรือการทำงานของหัวใจล้มเหลวจากภาวะซีดควรทำ partial exchange transfusion โดยระมัดระวังให้ผู้ป่วยมี intravascular volume ที่เพียงพอก่อน

4. ถ้าผู้ป่วยมีอาการของ hyperleukocytosis ควรพิจารณาทำ leukapheresis หรือ total exchange transfusion ก่อนการให้ยาเคมีบำบัด หลังจากผู้ป่วยผ่านพ้นภาวะวิกฤต และอาการคงที่ควรให้การรักษาเฉพาะโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเพราะเม็ดเลือดขาวจะลดลงได้เพียงชั่วคราวและกลับเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากทำการ exchange transfusion หรือ leukapheresis

5. เฝ้าระวังภาวะ tumor lysis syndrome และให้การรักษาความผิดปกติของภาวะเมตาบอลิกอื่นๆที่เกิดขึ้นอย่างเหมาะสม

สาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต

ภาวะเลือดออกในสมองและการหายใจล้มเหลว

2. Febrile neutropenia

คือ ภาวะที่ผู้ป่วยมีไข้ร่วมกับมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil น้อยกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. หรือน้อยกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม. โดยมีแนวโน้มจะต่ำลงเรื่อยๆ จนน้อยกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. ภาวะเม็ดเลือดขาวที่ต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อได้บ่อยและรุนแรงโดยอาจตรวจไม่พบอาการแสดงของการติดเชื้ออย่างชัดเจน^{1,2}

สาเหตุ^{2,10}

โรคมะเร็งที่มีการกระจายในไขกระดูก การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรวมทั้งการฉายรังสีรักษาทั้งตัวหรือการฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลังเป็นบริเวณกว้าง ทำให้ผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวต่ำได้โดยเฉพาะในช่วง 7-14 วันหลังการรักษา ทำให้เพิ่มโอกาสมีไข้ติดเชื้อตามมาได้ง่ายและมีโอกาสติดเชื้อรุนแรงจนเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว

การตรวจเพิ่มเติม^{1,2,5,13,14}

1. ชักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดเพื่อหาสาเหตุของการติดเชื้อ อวัยวะที่พบมีการติดเชื้อบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ ช่องปาก คอ ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง รองลงมาคือผิวหนังบริเวณที่มีสายสวนเข้าเส้นเลือดดำ และระบบทางเดินอาหาร อวัยวะอื่นๆที่พบได้ เช่น บริเวณ perineum ระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินหายใจส่วนบน ไช้นัส และหูชั้นกลาง เป็นต้น นอกจากนี้ควรตรวจดูผิวหนังบริเวณที่เจาะหลังและไขกระดูกด้วย

2. ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการตามอาการและอาการแสดงที่บ่งชี้ถึงการติดเชื้อตามอวัยวะนั้นๆ ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจตรวจไม่พบอาการแสดงของการติดเชื้ออย่างชัดเจนเนื่องจากจำนวน neutrophil ต่ำ ดังนั้นผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการเพาะเชื้อจากเลือดโดยเจาะจากทั้งเส้นเลือดดำส่วนปลายและ/หรือท่อเปิดของสายสวนเข้าเส้นเลือดดำใหญ่ ตรวจปัสสาวะและเพาะเชื้อจากปัสสาวะร่วมด้วย เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีการติดเชื้อมากกว่า 1 ตำแหน่งได้

การรักษา^{1,2,5,14}

ควรรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลเพื่อให้ยาปฏิชีวนะชนิด bactericidal ที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อกรัมลบและ *Pseudomonas* เช่น ceftazidime ร่วมกับ gentamicin ควรจะต้องมีการประเมินผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเป็นระยะเพื่อปรับเพิ่มการรักษาตามอาการที่ตรวจพบ การพิจารณาเลือกยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรดูจากลักษณะของเชื้อที่พบบ่อยและผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาในแต่ละสถานพยาบาลประกอบด้วย การพิจารณาเพิ่มยาตามอาการผู้ป่วยสรุปในตารางที่ 1 นอกจากนี้การให้ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) จะช่วยให้ผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวกลับมาสู่ระดับปกติได้เร็วขึ้น ควรพิจารณาใช้ตามความเหมาะสมและควรตรวจติดตาม CBC เป็นระยะ

สาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต

septic shock, disseminated intravascular coagulation

**ตารางที่ 1 การพิจารณายาปฏิชีวนะเพิ่มเติมในผู้ป่วย febrile neutropenia
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14)**

อาการและอาการแสดง	ยาปฏิชีวนะที่พิจารณาใช้เพิ่ม
ไข้ - มีไข้นานเกิน 96-168 ชั่วโมง หลังได้ broad spectrum antibiotic ⁽¹⁷⁾ อาการระบบทางเดินอาหาร - ผื่นบริเวณรอบทวารหนัก หรืออาการของการอักเสบในช่องท้อง - มีแผลในปากหรือเหงือกอักเสบ - ลักษณะตุ่มน้ำในปากหรือแผลที่สงสัย herpes simplex virus infection - ท้องเสียอุจจาระมีมูกเลือดปนสงสัย pseudomembranous colitis - ภาวะ typhilitis ที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารรุนแรง หรือในรายที่ติดเชื้อรุนแรงมีภาวะช็อคที่ไม่ตอบสนองต่อยาและสารน้ำ หรือพบ free air ในภาพเอ็กซเรย์ อาการระบบทางเดินหายใจ - อาการของระบบทางเดินหายใจที่มีภาวะ hypoxia อย่างรวดเร็ว สงสัยเชื้อ <i>Pneumocystis jiroveci</i> - อาการของระบบทางเดินหายใจที่สงสัยเชื้อ mycoplasma - อาการของระบบทางเดินหายใจที่สงสัย influenza like illness	พิจารณาเพาะเชื้อตรวจหาเชื้อรา serum galactomannan ให้ยามาเชื้อรา ในรายที่มีความเสี่ยงสูงเช่นผู้ป่วย acute myeloid leukemia หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดเข้มข้นเช่น สูตรยาสำหรับโรคกลับซ้ำ ควรพิจารณาส่งตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ของปอดและอวัยวะอื่นถ้าสงสัยการติดเชื้อในอวัยวะนั้นๆ พิจารณาให้ยา metronidazole เพื่อครอบคลุมเชื้อ anaerobic bacteria ยกเว้นผู้ป่วยได้ carbapenem หรือ piperacillin/tazobactam อยู่แล้ว พิจารณาให้ยา clindamycin เพื่อครอบคลุมเชื้อ anaerobic bacteria ยกเว้นผู้ป่วยได้ carbapenem หรือ piperacillin/tazobactam อยู่แล้ว ส่งตรวจ Tzanck smear หรือ fluorescent antibody stained ต่อเชื้อ herpes simplex virus และพิจารณาให้ยา acyclovir Metronidazole ปรีกษาศัลยศาสตร์เพื่อพิจารณาการผ่าตัด Cotrimoxazole กลุ่ม macrolides หรือ fluoroquinolone oseltamivir

ภาวะฉุกเฉินจากการอุดตันทางเดินหายใจและหลอดเลือด

Superior vena cava syndrome (SVCS) และ superior mediastinum syndrome (SMS)

คือ ภาวะที่มีอาการและอาการแสดงของการอุดตัน superior vena cava (SVC) ทำให้เลือดไหลกลับเข้าสู่หัวใจลดลงและเพิ่มความดันของเส้นเลือดดำส่วนปลายต่อบริเวณที่อุดตันโดยเฉพาะบริเวณศีรษะ คอ และทรวงอก ถ้ามีการกดทับของหลอดลมร่วมด้วยเรียก SMS ในผู้ป่วยเด็ก 2 ภาวะนี้มักเกิดร่วมกัน^{1,2,4,5}

สาเหตุ^{1-5,10,11}

1. โรคมะเร็งที่มีก้อนบริเวณทรวงอก (mediastinum mass) เช่น Hodgkin lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma ที่พบบ่อยคือชนิด lymphoblastic lymphoma (LBL), T-cell ALL, germ cell tumors ที่พบบ่อยคือ teratoma

2. ภาวะอุดตันของหลอดเลือดดำใหญ่บริเวณทรวงอกซึ่งพบได้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีการใส่สายสวนเข้าหลอดเลือดดำใหญ่

อาการและอาการแสดง¹⁻⁷

ปวดศีรษะ หน้ามืดเป็นลม นอนราบไม่ได้ (orthopnea) ระดับความรู้สึกตัวผิดปกติ การมองเห็นลดลง บวมแดงหรือเขียวคล้ำบริเวณใบหน้า คอ แขนและหน้าอกส่วนบน เส้นเลือดบริเวณคอและหน้าอกโป่ง อาจพบ conjunctiva บวมร่วมด้วย มี pulsus paradoxus ความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้นและมี papilledema ได้ ถ้ามี SMS จะมีอาการไอ เจ็บหน้าอก หายใจลำบาก เสียงแหบ เสียงหายใจเบาลง มี wheezing หรือ stridor ร่วมด้วยได้ การให้ผู้ป่วยนอนหงายราบและภาวะ stress ทำให้มีอาการมากขึ้นได้ ในบางรายอาจพบ plural effusion และ pericardial effusion ร่วมด้วยร้อยละ 50 และ 20 ตามลำดับ¹⁵

การตรวจเพิ่มเติม^{1-3,11}

1. บันทึกสัญญาณชีพ ระดับความรู้สึกตัว ตรวจติดตาม pulse oximetry และ arterial blood gas

2. เอ็กซเรย์ปอด พบก้อนที่ mediastinum อาจมีน้ำในช่องปอดหรือเยื่อหุ้มหัวใจร่วมด้วย

3. เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณทรวงอกร่วมกับการฉีด contrast media ช่วยบอกขอบเขต ลักษณะของก้อนและการกดเบียดระบบทางเดินหายใจและหลอดเลือด ถ้าไม่พบก้อนบริเวณ mediastinum ควรคิดถึง vascular thrombosis

4. ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและ echocardiogram เพื่อประเมินการทำงานของหัวใจ

5. ตรวจ CBC ถ้ามีความผิดปกติหรือสงสัยโรคที่อาจตรวจพบความผิดปกติในไขกระดูกควรพิจารณาทำการเจาะไขกระดูกเพื่อช่วยในการวินิจฉัย

6. tumor marker ในเลือด เช่น LDH, AFP, β -HCG เพื่อช่วยในการวินิจฉัย

7. การตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรค ควรเลือกวิธีการที่มีผลกระทบต่อร่างกาย (invasive) น้อยที่สุดและหลีกเลี่ยงการดมยาสลบหรือการให้ยากลุ่ม sedative/anxiolytic เพราะจะทำให้อาการของผู้ป่วยแย่ลงได้จากการลดลงของ respiratory muscle tone และ bronchial smooth muscle รวมทั้งมีการเพิ่มขึ้นของ abdominal muscle tone นอกจากนี้ยังทำให้เกิด peripheral vasodilatation เป็นผลให้ venous return ยิ่งลดลงได้ ถ้าจำเป็นต้องใช้ยาเหล่านี้จะต้องพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจระหว่างการตรวจวินิจฉัย ในรายที่ผลการตรวจเลือดปกติแต่มีต่อมน้ำเหลืองโต อาจจะพิจารณาทำการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาโดยพยาธิวิทยาเฉพาะที่ ส่วน

ในรายที่มีความจำเป็นจะต้องได้ขึ้นเนื้อในทรวงอกควรปรึกษาวิสัญญีแพทย์ที่มีความชำนาญเนื่องจากผู้ป่วยอาจมีปัญหาในขั้นตอนการช่วยหายใจ¹⁶

การรักษา^{1,2,5,10,11}

1. ดูแลระบบทางเดินหายใจและหลอดเลือดให้อยู่ในภาวะคงที่ หลีกเลี่ยงการเปิดเส้นเลือดดำเพื่อให้สารน้ำทางแขน ให้ oxygen และให้ผู้ป่วยนอนหัวสูง
2. ให้การรักษาจำเพาะต่อโรคทันทีที่ได้การวินิจฉัยโรค
3. ถ้าไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้และผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการดมยาสลบ ควรให้การรักษาตามโรคที่ผู้ป่วยน่าจะเป็นมากที่สุด โดยโรคที่พบเป็นสาเหตุบ่อยที่สุดในเด็กคือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด LBL ดังนั้นอาจพิจารณาให้การรักษาแบบ empirical โดยใช้ corticosteroid ในรูปฉีดได้แก่ methylprednisolone 1-4 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมงหรือ dexamethasone 0.5-2 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง ถ้าอาการไม่ดีขึ้นควรพิจารณาการรักษาด้วยการฉายรังสีที่ตัวก้อนขนาด 50-400 cGy ต่อวัน ขึ้นอยู่กับการวินิจฉัยที่น่าจะเป็นมากที่สุด เพื่อช่วยลดขนาดของก้อนและควรให้ steroid ร่วมด้วยเพื่อลดการบวมของเนื้อเยื่อหลอดลมที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการฉายรังสีได้ เมื่อผู้ป่วยมีอาการคงที่ควรรับทำการส่งตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนต่อไป ถ้าก้อนไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบ empirical ควรพิจารณาผ่าตัด
4. เฝ้าระวังภาวะทางเมตาบอลิกที่ผิดปกติและให้สารน้ำให้เพียงพอแต่ไม่ควรมากเกินไปและระมัดระวังการใช้ยาขับปัสสาวะเพราะอาจทำให้เลือดที่ไหลกลับเข้าสู่หัวใจลดลงได้
5. ผู้ป่วยที่มีอาการจาก thrombosis ใน SVC ควรถอดสายสวนเข้าหลอดเลือดดำใหญ่ออก และพิจารณาให้ anticoagulant เช่น heparin หรือ low molecular weight heparin แต่ต้องตรวจติดตาม coagulogram และ anti-FXa assay อย่างใกล้ชิด
6. ในขั้นตอนการส่งต่อผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงภาวะที่อาจจะทำให้ทางเดินหายใจโดนกดทับมากขึ้นเช่น การนอนราบ การให้ยาที่มีผลกดการหายใจ เช่น การให้ยานอนหลับหรือยาคลายกังวลเป็นต้น ภาวะดังกล่าวอาจทำให้กลุ่มอาการ SVC เลวลงจนผู้ป่วยเสียชีวิตได้¹⁶

สาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต

ภาวะการหายใจล้มเหลวและหัวใจวาย

ภาวะฉุกเฉินทางระบบประสาท

Spinal cord compression

เป็นภาวะที่มีการกดทับไขสันหลังทำให้หน้าที่ของระบบประสาทในระดับที่มีการกดทับเสียไปถือเป็นภาวะเร่งด่วนที่ต้องได้รับการรักษาเพราะถ้ามีการกดไขสันหลังอยู่นานจะทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ไขสันหลังอย่างถาวรและผู้ป่วยพิการได้

สาเหตุ^{1,2,11}

1. paravertebral mass โตผ่าน intervertebral foramen เข้าไปกดไขสันหลังโดยตรง อาจคลำพบก้อนที่หลังได้ สาเหตุที่พบได้บ่อยในเด็ก ได้แก่ neuroblastoma, soft tissue tumors ชนิดอื่นๆที่เป็นสาเหตุได้ เช่น Ewing's sarcoma, rhabdomyosarcoma, germ cell tumors
2. มีการกระจายของเซลล์มะเร็งไปที่กระดูกสันหลัง หรือเกิดขึ้นที่กระดูกสันหลังโดยตรง เช่น Lang-

erhan cell histiocytosis, osteosarcoma, lymphoma, leukemia ทำให้เกิด compression fracture หรือการเคลื่อนของหมอนรองกระดูกไปกดไขสันหลัง

3. เนื้ออกในสมองบางชนิดอาจมีการกระจายตาม cerebrospinal fluid (CSF) ผ่าน subarachnoid space มาที่ไขสันหลังทำให้เกิดอาการของการกดไขสันหลังได้ เช่น medulloblastoma, retinoblastoma เป็นต้น

4. epidural tumor อาจกด venous plexus ทำให้เกิดภาวะขาดเลือดมาเลี้ยง (ischemia), เลือดออก หรือ vasogenic cord edema ได้

อาการและอาการแสดง^{1-4,11,13}

อาการปวดหลังพบได้บ่อยประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วย นอกจากนี้อาจมีอาการกดเจ็บบริเวณหลัง ไม่ยอมเดิน เดินหลังแอ่นหรือนอนหงาย ถ้าทำ straight leg raising test ก้มคอหรือนอนหงายเหยียดขาตรงจะปวดมากขึ้น ถ้าเป็นมากขึ้นจะมีอาการแขนขาอ่อนแรง มีความผิดปกติในการควบคุมการขับถ่ายอุจจาระและปัสสาวะ สูญเสียความรู้สึกตามระดับที่มีการกดทับไขสันหลังโดยเริ่มจากการสูญเสีย pinprick sensation ก่อน ตามด้วย position และ vibratory sensation ถ้าเป็นมากขึ้นตามลำดับ

การตรวจเพิ่มเติม^{1,2,11,13}

1. ชักประวัติและตรวจร่างกายระบบประสาทอย่างละเอียด

2. เอ็กซเรย์กระดูกสันหลัง ในเด็กพบความผิดปกติได้เพียงร้อยละ 30-35 โดยอาจเห็น compression fracture หรือลักษณะก้อนเนื้อที่มี calcification ได้แต่ไม่สามารถบอกรายละเอียดของก้อนได้

3. MRI กระดูกสันหลังอาจมีการฉีด gadolinium ร่วมด้วยจะช่วยบอกรายละเอียด ขนาด ขอบเขตของก้อนได้ดีที่สุดและช่วยในการวางแผนผ่าตัดได้

4. การเจาะหลังต้องทำด้วยความระมัดระวังอย่างมากโดยเฉพาะในรายที่สงสัยว่ามีเซลล์มะเร็งใน subarachnoid space เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและตัดสินใจการรักษา เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งในสมองที่มีการกระจายของโรคมะเร็งตาม CSF เป็นต้นโดยไม่ควรเจาะตรงกับตำแหน่งที่มีก้อนและผู้ป่วยต้องไม่มีอาการของความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มจากก้อนในสมองหรือ obstructive hydrocephalusร่วมด้วย CSF ที่ได้ควรส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อหาเซลล์มะเร็ง

5. การตรวจอื่นๆ ตามชนิดของมะเร็งที่สงสัยเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค เช่น tumor markers CBC เจาะไขกระดูก เป็นต้น

การรักษา^{1-3,11}

1. พิจารณาให้ยาลดอาการบวมของไขสันหลัง โดยใช้ Dexamethasone 1-2 ม.ก./ก.ก. (สูงสุด 10 ม.ก.) ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำตามด้วย 0.25 ม.ก./ก.ก. (สูงสุด 4 ม.ก.) ทุก 6 ชั่วโมง¹⁷

2. ถ้าการกดทับไขสันหลังเป็นจากก้อนมะเร็ง ให้การรักษาตามแต่ชนิดของมะเร็งนั้นๆ

2.1 การให้ยาเคมีบำบัด ได้ผลดีในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง neuroblastoma และ germ cell tumor ให้ผลลดขนาดก้อนได้เร็ว โดยไม่จำเป็นต้องทำการผ่าตัด laminectomy ฉุกเฉินหรือฉายรังสีรักษา

2.2 การผ่าตัด decompressing laminectomy ช่วยรักษาอาการของการกดเบียดไขสันหลังได้เร็ว ในรายที่ยังไม่ทราบการวินิจฉัยและสามารถตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจพยาธิวิทยาได้ด้วย การรักษาวิธีนี้ใช้ในโรคที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาได้ช้า เช่น Ewing's sarcoma เป็นต้น

2.3 การฉายรังสีรักษา ใช้ร่วมกับการให้ steroid ในมะเร็งที่ตอบสนองดีต่อการฉายรังสี แต่ในเด็กส่วนใหญ่มักจะให้หลังจากการทำผ่าตัดหรือให้ยาเคมีบำบัดแล้ว

3. ถ้าการกดเบียดไขสันหลังเกิดจากกระดูกสันหลังยุบตัวลง ควรผ่าตัดทำ laminectomy และ fixation

4. การทำกายภาพบำบัดจะช่วยให้การทำงานของระบบประสาทที่เสียไปกลับมาเป็นปกติได้ดีขึ้น โดยเด็กมีโอกาสที่จะฟื้นคืนการทำงานของระบบประสาทได้ดีกว่าผู้ใหญ่ และผู้ป่วยที่การทำงานของระบบประสาทยังไม่เสียไปมากมักจะมีผลการรักษาที่ดีกว่า

โดยสรุป ภาวะฉุกเฉินต่างๆ ที่พบในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งมีได้หลากหลาย ถ้าแพทย์สามารถให้การวินิจฉัยและให้การรักษาได้อย่างถูกต้องและรวดเร็วจะช่วยให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสรอดชีวิตได้เพิ่มขึ้นและช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้

เอกสารอ้างอิง

1. Rheingold S. Management of oncologic emergencies. In : Lanzkowsky P, ed. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. California : Elsevier academic press. 2011, 839-56
2. กลีบสไบ สรรพกิจ. ภาวะฉุกเฉินในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง. ใน จารุพิมพ์ สูงสว่าง, ประพันธ์ อ่านเปรื่อง, วาณี วิสุทธิ์สรวิวงศ์, พิมพ์ ศรีสุภาพ, กวีวรรณ ลิ้มประยูร บรรณาธิการ. The essentials in pediatric emergency. กรุงเทพมหานคร: บริษัทเฮาแคนดู จำกัด. 2549:169-84
3. Brennan R. Oncology. In : Custer JW, Rau RE, eds. The Harriet Lane Handbook. 18th ed. Philadelphia : Elsevier Mosby. 2009, 603-14
4. Haut C. Oncologic emergencies in the pediatric intensive care unit. AACN clinical issues 2005;16(2);232-45
5. Mullen E, Whangbo J, Vrooman LM. Oncologic emergencies. In : Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux IV SE, Ginsburg D, Nathan DG, eds. Oncology of infancy and childhood. Philadelphia : Saunders Elsevier. 2009, 1121-43.
6. เจษฎา บัวบุญนา. Tumor lysis syndrome. ใน อัจฉรา สัมบุณณานนท์ อนิรุช ภัทราภาญจน์ นันทวัน ปิยะภาณี บรรณาธิการ. สารน้ำและอิเล็กโทรไลต์ในเด็ก ความผิดปกติที่พบบ่อย. กรุงเทพมหานคร: บริษัทเนติกุลการพิมพ์ จำกัด. 2559: 345-54.
7. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Brit J Haematol 2004;127(1):3-11.
8. Burns RA, Topoz I, Reynolds SL. Tumor lysis syndrome: risk factors, diagnosis, and management. Pediatr Emerg Care 2014;30(8):571-576.
9. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Brit J Haematol 2015;169(5):661-671.
10. Rheingold SR, Lange BJ. Oncologic emergencies. In : Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM, Ruddy RM, Silverman BK, eds. Textbook of pediatric emergency medicine. 5th ed. Philadelphia : Lippincott William&Wilkins. 2006, 1239-74
11. Rheingold SR, Lange BJ. Oncologic emergencies. In : Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams&Wilkins. 2002, 1177-203
12. Albano EA, Sandler E. Oncologic emergencies. In : Altman AJ, Reaman GH. Supportive care of children with cancer. 3rd ed. Baltimore : The Johns Hopkins university press, 2004, 221-42
13. Cervantes A, Chirivella I. Oncological emergencies. Annals of oncology 2004;15(Sup 4); iv 299-306
14. กลีบสไบ สรรพกิจ. ภาวะฉุกเฉินในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง. ใน จารุพิมพ์ สูงสว่าง, ประพันธ์ อ่านเปรื่อง, วาณี วิสุทธิ์สรวิวงศ์, พิมพ์ ศรีสุภาพ, กวีวรรณ ลิ้มประยูร บรรณาธิการ. The essentials in pediatric emergency. กรุงเทพมหานคร: บริษัทเฮาแคนดู จำกัด. 2549:169-84
15. Henry M, Sung L. Supportive care in pediatric oncology: oncologic emergencies and management of fever and neutropenia. Pediatr Clin North Am. 2015;62(1):27-46.
16. Stricker PA, Gurnaney HG, Litman RS. Anesthetic management of children with an anterior mediastinal mass. Journal of clinical anesthesia. 2010;22(3):159-63.
17. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. The Lancet Neurology. 2008;7(5):459-66.

Disseminated Intravascular Coagulation

5

อรุโณทัย มีแก้วกฤษธร

บทนำ

disseminated intravascular coagulation (DIC) เป็นภาวะที่มีการใช้ procoagulant, anticoagulant, fibrinolytic proteins และเกล็ดเลือดจนเกิดลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด ส่งผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆและทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่าย

สาเหตุ

ของ DIC มีมากมาย ได้แก่

1. การติดเชื้อ ร้อยละ 95 ของ DIC เกิดจาก sepsis เชื้อก่อโรคหลายชนิดทำให้เกิด DIC เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ เชื้อ *Streptococcus spp.* เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ เชื้อ *Neisseria meningitides*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* เชื้อรา ได้แก่ *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* เชื้อไวรัส ได้แก่ cytomegalovirus, herpes simplex, arbovirus เช่น ไวรัส Dengue โปรโตซัว ได้แก่ เชื้อมาลาเรีย *Plasmodium falciparum* เป็นต้น
2. Tissue injury ได้แก่ massive head injury, crush injury, massive burns, heat stroke เนื้อเยื่อที่ถูกทำลายอย่างรุนแรงมากอาจไปกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดทำให้เกิด DIC ได้
3. โรคมะเร็ง ได้แก่ acute promyelocytic leukemia (APL) , acute monoblastic leukemia, neuroblastoma ผู้ป่วย APLอาจมีเลือดออกได้ง่าย เนื่องจาก granules ขนาดใหญ่และมีจำนวนมากใน cytoplasm ของ promyelocyte มี tissue factor และ cancer-derived procoagulants อยู่ภายใน¹
4. งูพิษกัด ได้แก่ Family Viperidae เช่น งูแมวเซา (Russel's viper), Family Crotalidae เช่น งูกะปะ (Malayan pit viper)
5. Acute hemolytic transfusion reaction จาก ABO incompatibility อาการจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับปริมาณเม็ดเลือดแดงที่ผู้ป่วยได้รับและสภาพร่างกายเดิมของผู้ป่วย ไม่จำเป็นต้องเกิดกับผู้ป่วยที่รับเลือด

ผิดปกติ อาการต่าง ๆ กลับคืนเป็นปกติได้เมื่อหยุดให้เลือด และได้รับการรักษาประคับประคองอย่างเหมาะสม

6. ยา ได้แก่ prothrombin complex concentrate, streptokinase, urokinase, amphetamine

7. โรคทางพันธุกรรม hereditary thrombophilia³ บางชนิด เช่น antithrombin III deficiency, homozygous protein C deficiency

สาเหตุของ DIC ในทารกแรกเกิด ได้แก่

1. Perinatal conditions เช่น ครรภ์เป็นพิษ, shock จากสาเหตุอันใดก็ตาม, asphyxia, severe respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, severe erythroblastosis fetalis², fetal demise, abruptio placenta เป็นต้น

2. การติดเชื้อ ซึ่งทำให้เกิด tissue ischemia และภาวะ acidosis ได้แก่ แบคทีเรีย เช่น group B streptococcus, ไวรัส เช่น Herpes simplexvirus, เชื้อรา *Candida spp.*

3. สาเหตุอื่น เช่น Kasabach-Merritt syndrome, chronic inflammatory disorder, arteriovenous fistula, vascular prosthesis, glomerulonephritis, โรคตับชนิดรุนแรง, hereditary thrombophilia, ยา ได้แก่ warfarin ในรายที่พร่อง protein C แต่กำเนิด⁴, เป็นต้น

อาการทางคลินิก

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC ประกอบด้วยอาการทางคลินิกของภาวะที่เป็นสาเหตุทำให้เกิด DIC, อาการเลือดออกง่ายและ/หรืออาการหลอดเลือดอุดตัน และอาการอันเนื่องมาจากการทำงานของอวัยวะระบบต่าง ๆ ผิดปกติ อาการเลือดออกเกิดขึ้นได้ทุกส่วนของร่างกายกล่าวคือ มีเลือดออก จ้ำเลือด จุดเลือดออก มีเลือดซึมตามรอยเข็มเจาะเลือด มีเลือดซึมตามบริเวณที่ให้น้ำเกลือทางหลอดเลือด มีเลือดซึมที่แผลผ่าตัด เลือดกำเดาไหล เลือดออกตามไรฟัน เลือดออกในทางเดินอาหาร ปัสสาวะเป็นเลือด ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง อาจมีเลือดออกในสมอง เลือดออกในถุงลมในปอด อาการของหลอดเลือดอุดตันได้แก่ purpura fulminans (ดังรูปที่ 1) , ปลายนิ้วมือนิ้วเท้าปลายใบหูหรือปลายจมูกมีสีม่วงดำและอาจเปลี่ยนเป็นเนื้อตายสีดำ ทั้งนี้ผู้ป่วยบางรายอาจมีเฉพาะอาการของหลอดเลือดอุดตัน บางรายมีอาการเลือดออกเป็นสำคัญ⁴

การวินิจฉัยโรค และการวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยภาวะ DIC อาศัยลักษณะทางคลินิก คือ อาการเลือดออกง่ายซึ่งอาจเกิดขึ้นได้เอง หรือหลังจากการได้รับการเจาะเลือด ให้น้ำเกลือ หรือผ่าตัด เลือดออกบริเวณอวัยวะภายในซึ่งอาจไปกดหลอดเลือด หรือประสาททำให้หน้าที่ของอวัยวะเสียไป ร่วมกับประวัติของโรค/ภาวะที่เป็นปัจจัยสาเหตุ เช่น ไข้ ประวัติดูกัก (ตารางที่ 1) การตรวจร่างกายมักพบ ecchymosis, petechia, purpura fulminans สำหรับความผิดปกติอื่น ๆ นั้นขึ้นกับ underlying diseases โดยมีการตรวจพบทางห้องปฏิบัติการสนับสนุนการวินิจฉัย

โรคที่ควรวินิจฉัยแยกจากภาวะ DIC ได้แก่ โรคตับ, ภาวะพร่องวิตามิน เค รวมทั้ง hemorrhagic disease of the newborn⁵, hyperfibrinolysis syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura เป็นต้น

การตรวจพบทางห้องปฏิบัติการ แบ่งออกเป็น

ก. การตรวจเพื่อหาหลักฐานการเกิดลิ่มเลือดและการละลายลิ่มเลือด ได้แก่

1. Complete blood count (CBC) พบว่าHb และ Hct ต่ำหรือปกติในรายที่ซีดอาจเกิดจากการเสียเลือดหรือเม็ดเลือดแดงถูกทำลายสืบเนื่องจากผนังหลอดเลือดผิดปกติ ฯลฯ, มีเม็ดเลือดขาวต่ำหรือสูงกว่าปกติ, เกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ อาจพบ bicytopenia หรือ pancytopenia, blood smear ช่วยการวินิจฉัยโดย พบเม็ดเลือดแดงรูปร่างผิดปกติได้แก่ fragmented red cells เช่น schistocytes, triangle cells, helmet cells, burr cells (microangiopathic hemolytic anemia) (ดังรูปที่ 2) เม็ดเลือดขาวอาจพบ toxic granules, shifted to the left, band forms, metamyelocyte, myelocyte, vacuolisation ใน neutrophil และเกล็ดเลือดมีปริมาณน้อย ไม่พบการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด

2. Coagulogram: พบค่า prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) ยาวกว่าปกติ, fibrinogen มีระดับต่ำลงเมื่อเปรียบเทียบกับขณะที่มีภาวะ acute inflammation

3. Fibrin degradation product หรือ D-dimers สูง

4. การตรวจอื่นๆ เช่น hyperbilirubinemia, อาจพบระดับ factor V, VIII, XIII ต่ำ, พบระดับ platelet factor 4 และระดับ fibrinopeptide A เพิ่มขึ้น, พบ prothrombin fragment 1.2 และ thrombin-antithrombin complexes⁶

ข. การตรวจหาสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ DIC เช่น hemoculture เป็นต้น

การรักษาประกอบด้วย

1. การรักษาโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของภาวะ DIC เช่น การให้ยาปฏิชีวนะ, ยาต้านเชื้อรา หรือการให้เซรุ่มแก๊พพิซุ, การให้เคมีบำบัด เป็นต้น ถ้าไม่สามารถขจัดสาเหตุหรือโรคที่เป็นร่วมได้ผู้ป่วยอาจเสียชีวิต

2. การรักษาประคับประคอง ได้แก่ การป้องกันหรือลดการเกิดภาวะ shock, hypoxia หรือ acidosis โดยการให้เลือด, การให้สารน้ำ, sodium bicarbonate, ยาเพิ่มความดันเลือด, การใช้เครื่องช่วยหายใจ

2.1 การให้ส่วนประกอบของเลือด

มีความมุ่งหมายเพื่อแก้ปัญหาเลือดออกจากเกล็ดเลือด และ/หรือ fibrinogen ต่ำ มิได้มีจุดประสงค์เพื่อแก้ไขผลการตรวจเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ ควรเลือกส่วนประกอบของเลือดที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวน้อย เช่น leukocyte poored platelet concentrated และผ่านการตรวจสอบโรคติดเชื้อต่างๆ ตามเกณฑ์มาตรฐาน (hepatitis B surface antigen, hepatitis C antibody, HIV antibody, HIV antigen, syphilis) จำนวนและความถี่ของการให้ส่วนประกอบของเลือดให้พิจารณาอาการและผลการตรวจเลือดเป็นเกณฑ์

การให้เกล็ดเลือดแต่ละครั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC เกล็ดเลือดจะมีการใช้หรือทำลายไป เช่น มี active bleeding, ไข้, antibody ต่อเกล็ดเลือด หรือม้ามโต จึงทำให้เกล็ดเลือดไม่เพิ่มขึ้นตามที่ควรจะเป็น เกล็ดเลือดที่ให้เข้าไป 1 ครั้ง ถ้าไม่มีการใช้หรือทำลายไปทันที จะทำให้มีเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น 40,000-50,000 /ลบ.มม.⁷

ประเภทของเกล็ดเลือด

1. leukocyte poored platelet concentrated (1 ยูนิต มีปริมาตร 50-70 มล.) จำนวน 1-4 ยูนิต/ น้ำหนักตัว 10 กก./ครั้ง

2. Single-donor apheresis platelets 1 ยูนิต (ปริมาตร 200-300 มล.) มีปริมาณเกล็ดเลือดใกล้เคียงกับ leukocyte poored platelet concentrated 6-10 ยูนิต

การให้ cryoprecipitate เพื่อรักษาภาวะ hypofibrinogenemia 1 ยูนิตของ cryoprecipitate มี fibrinogen (150-200 มก.), factor VIII ในปริมาณสูง การให้แต่ละครั้งมีปริมาณพลาสมาไม่มากเหมาะกับการรักษาหรือผู้ป่วยที่มีการจำกัดน้ำ หรือมีปัสสาวะออกน้อย โดยทั่วไปให้จำนวน 50-100 มก. fibrinogen/ กก. /ครั้ง ทั้งนี้ให้พิจารณาอาการและผลการตรวจเลือดเป็นเกณฑ์

การให้พลาสมาสด fresh frozen plasma มีข้อดีคือมีสารที่จำเป็นสำหรับการแข็งตัวของเลือดและการละลายลิ่มเลือดครบทุกอย่าง การให้แต่ละครั้งจำนวน 10-15 มล./กก. ช่วงแรกของการรักษาอาจให้จำนวน 5 มล./กก. ทุก 6 ชั่วโมง

2.2. การให้ยา

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด มีจุดประสงค์เพื่อป้องกันการอุดตันของหลอดเลือดมิให้เกิดมากไปกว่าเดิม ทำให้การไหลเวียนของเลือดไปสู่อวัยวะต่างๆ ใกล้เคียงปกติ

ข้อบ่งชี้

1. รักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกซึ่งแสดงถึงการอุดตันของหลอดเลือด เช่น necrosis ตามผิวหนัง หรือ purpura fulminans นิ้วมือนิ้วเท้าม่วงคล้ำดำจากการขาดเลือด หรือมี venous thromboembolism เป็นต้น
2. ป้องกันการเกิด venous thromboembolism สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวซึ่งมีแนวโน้มจะเกิดหลอดเลือดอุดตัน เช่น nephrotic syndrome, antiphospholipid syndrome, congenital deficiency of anticoagulants เป็นต้น

Heparin^{8,9}

1. heparin sodium ขนาด 75 ยูนิต/กก. ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำซ้ำๆ ไม่น้อยกว่า 10 นาที ตามด้วย 18-20 ยูนิต/กก./ชั่วโมง (อายุ ≤ 1 ปี 28 หน่วยยูนิต/กก./ชั่วโมง) หยุดเข้าทางหลอดเลือดดำ จนกว่าจะแก้ไขสาเหตุของภาวะ DIC ได้ ปรับขนาดยาตามระดับของ aPTT (2.5 เท่า) หลังจากเริ่มฉีดยาหรือปรับขนาดยา 4 ชั่วโมง ขนาดยาที่เหมาะสมดูจากระดับของ fibrinogen และเกล็ดเลือดที่เพิ่มขึ้น

2. low molecular weight heparin ได้แก่ enoxaparin ขนาดยา 1 มก./กก./ครั้ง (ทารกอายุ < 2 เดือน 1.5 มก./กก./ครั้ง) ทุก 12 ชั่วโมง ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ขนาดยาที่เหมาะสมวัดจากระดับของ anti-factor Xa (0.5-1 ยูนิต/มล.) หลังจากฉีดยา 4 ชั่วโมง สิ่งที่ต้องสังวรคือ การให้ heparin ไม่ได้ผลในผู้ป่วยทุกราย

การใช้ human protein C หรือ recombinant activated protein C^{3,6,7}, antithrombin III¹⁰, recombinant factor VIIa, และ recombinant nematode anticoagulant protein c2 ในเด็กยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด

ในทารกแรกเกิด heparin มีที่ใช้ใน catheter-related thrombosis และ spontaneous thrombosis ในรายที่ภาวะ DIC นั้นเป็นมากรุนแรง การใช้ low-dose unfractionated heparin รวมไปถึง antithrombin concentrate และ recombinant activated protein C ยังต้องการการศึกษาเพื่อหาข้อพิสูจน์ถึงผลดีและผลเสียเพิ่มเติม ควรพิจารณาเป็นรายๆ¹¹

3. การให้คำแนะนำแก่ผู้ปกครองเกี่ยวกับภาวะ DIC และสาเหตุของภาวะ DIC

4. การเฝ้าระวังติดตาม fluid electrolyte imbalance, hypoxia, metabolic acidosis อย่างใกล้ชิดเพื่อ

ลดและแก้ไขภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือ ตับวาย

Disseminated Intravascular Coagulation Algorithm

ประเมินผู้ป่วยว่ามีปัจจัยสาเหตุ เช่น การติดเชื้อ, trauma, โรคมะเร็ง, ภูมิแพ้ ฯลฯ
และอาการทางคลินิกของภาวะ DIC โดยการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด

- ติดตามชีพจร, ความดันโลหิต, pulse oximetry, urine output, CBC, coagulogram, LFT etc.

- ฝ้าระวัง acidosis, เลือดออกรุนแรง เช่น เลือดออกในสมอง

- ให้ oxygen, ให้ระดับความอิ่มตัวของออกซิเจน > 90-95%

- ดูแลรักษาตามหลักการช่วยชีวิตตามความเหมาะสม เช่น การใส่ท่อช่วยหายใจ,
การเปิดเส้นเลือดดำเพื่อให้น้ำเกลือ, ให้ยาเพิ่มความดันเลือด

- รักษาปัจจัยสาเหตุของภาวะ DIC เช่น ให้ยาปฏิชีวนะ, การผ่าตัด (trauma) ฯลฯ

- ให้ส่วนประกอบของเลือดและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการให้เลือด

- ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเมื่อมีข้อบ่งชี้

ข้อเตือนใจ

ระหว่างที่ประเมินและรักษาภาวะ DIC ฝ้าระวังและรักษาภาวะที่ทำให้ DIC กลับเป็นใหม่/ทรุดลง

- ประเมิน airway และ vascular access อย่างสม่ำเสมอ - Acidosis

- Hypovolemia - Hypoxia - Infection

- Sepsis - Trauma

การพยากรณ์โรค

ความรุนแรงของภาวะ DIC และระยะเวลาดำเนินโรคขึ้นอยู่กับสาเหตุปัจจัยที่กระตุ้นการแข็งตัวของเลือด, การทำงานของตับ และระบบการไหลเวียนของเลือด โดยทั่วไปภาวะ DIC มีพยากรณ์โรคไม่ดีผู้ป่วยอาจเสียชีวิตจากโรคที่เป็นปัจจัยสาเหตุและผลแทรกซ้อนจากภาวะเลือดออกหรือหลอดเลือดอุดตัน แม้จะสามารถกำจัดปัจจัยสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ DIC ได้ก็ตาม ผู้ป่วยที่รอดชีวิตแล้วกลายเป็นปกติมีน้อย บางรายมีความพิการจากเลือดออกในสมอง บางรายมีอวัยวะพิการจากหลอดเลือดอุดตัน

ข้อบ่งชี้ในการส่งต่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลเบื้องต้นอย่างเหมาะสม เมื่ออยู่ในสถานะที่จะส่งต่อได้ ควรส่งตัวอย่างรวดเร็วไปยังโรงพยาบาลศูนย์ที่มีผู้เชี่ยวชาญ เช่น มีแพทย์ทางโลหิตวิทยา, ธนาคารเลือด, หรือศัลยแพทย์เมื่อ trauma เป็นปัจจัยสาเหตุ

ข้อบ่งชี้ในการรับไว้รักษาในโรงพยาบาล

ผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC จำเป็นต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาลทุกราย

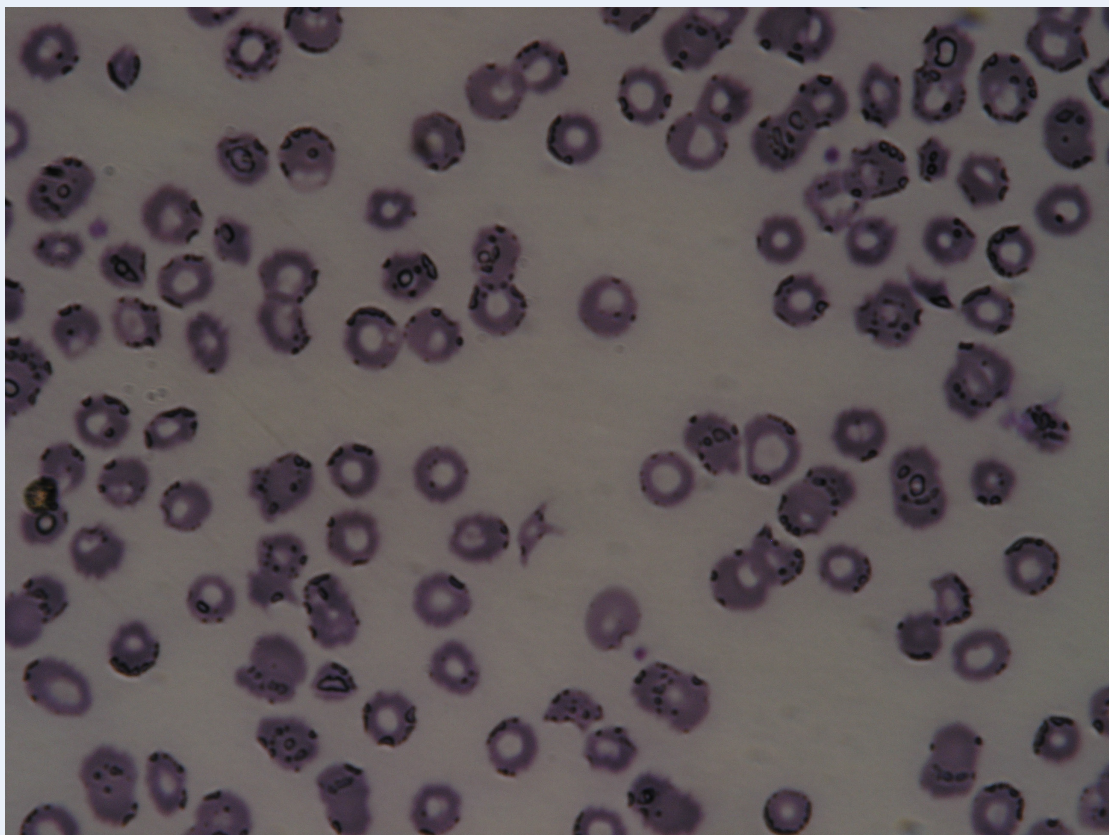
รูปที่ 1 Purpura fulminans



ตารางที่ 1 แสดงแนวทางการซักประวัติตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะ DIC

ปัจจัย	ประวัติ	ตัวอย่างของโรคหรือภาวะที่อาจเป็นสาเหตุ
ทารกแรกเกิด	การติดเชื้อในมารดาก่อนคลอด, ประวัติแรกคลอด ประวัติคลอดก่อนกำหนด	sepsis, erythroblastosis fetalis perinatal asphyxia necrotizing enterocolitis, severe respiratory distress syndrome
ภาวะติดเชื้อ	มีไข้ อูจจาระร่วง ซึม อาเจียน ชัก	typhoid fever meningococcemia acute promyelocytic leukemia
โรคประจำตัว พิษงู ยา	โรคมะเร็ง, โรคตับ, ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ประวัติงูกัด ประวัติเสพยาบ้า, ได้รับเคมีบำบัด	amphetamine, L-asparaginase งูแมวเซา, งูกะปะ

รูปที่ 2 Blood smear ของผู้ป่วย DIC



ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัย overt DIC ที่มี underlying disease

เกณฑ์	คะแนน		
	0	1	2
1.จำนวนเกล็ดเลือด(/ ลบ.มม.)	>100,000	<100,000	<50,000
2.Fibrin degradation products หรือ D-dimers	Normal	Moderate increase	Strong increase
3.ค่า PT ยาวกว่าปกติ (วินาที)	<3	>3 but <6	>6
4. ระดับ fibrinogen (มก./ ดล.)	>100	<100	

บรรณานุกรม

1. Cooper TM, Hasle H and Smith FO. Acute myeloid leukemia, myeloproliferative and myelodysplastic disorders. In: Pizzo PA and Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed, Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 575-6
2. จุฬารัตน์ มหาสันทนะ. ภาวะเลือดออกง่าย. ใน มนตรี ตูจินดา, วินัย สุวดี, อรุณ วงจิราษฏร์, ประอร ชวลิตธำรง และ พิภพ จิรภิญโญ บรรณาธิการ. กุมารเวชศาสตร์ เล่ม 2. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ เรือนแก้วการพิมพ์. 2541:1547-50
3. Scott JP, Raffini LJ and Montgomery RR. Disseminated intravascular coagulation. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF and Behrman RE, eds. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed, Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2011: 1713-4
4. Young G. Acquired coagulation disorders. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, eds. Rudolph's Pediatrics. 22th ed, China, McGraw-Hill Companies, 2011: 1576 ข้อเตือนใจระหว่างที่ประเมินและรักษาภาวะ DIC เผื่อระวังและรักษา ภาวะที่ทำให้ DIC กลับเป็นใหม่/ทรุดลง -ประเมิน airway และ vascular access อย่างสม่ำเสมอ - Acidosis -Hypovolemia - Hypoxia -Infection -Sepsis -Trauma Pediatrics. 22th ed, China, McGraw-Hill Companies, 2011: 1576
5. ไตรโรจน์ คุรุเวช. Neonatal hemostasis. ใน ทิพย์ ศรีไพศาล บรรณาธิการ. โลหิตวิทยาก้าวหน้า. กรุงเทพฯ: ชัยเจริญ. 2536: 218-21
6. Pipe S and Goldenberg N. Acquired disorder of hemostasis. In: Orki SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, and Lux SE, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 8th ed, Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier Saunders, 2015:1103-1124.
7. Sloan SR. Transfusion medicine. In: Orki SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, and Lux SE, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 8th ed, Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier Saunders, 2015: 1127-1164.
8. Lee C, Custer JW and Rau RE. Drug doses. In: Custer JW and Rau RE, eds. The Harriet Lane Handbook. 18th ed, Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier Mosby, 2009: 816-7
9. Acharya SS. Thrombotic disorders. In: Lankowsky P, 5th eds. Manual of pediatric hematology and oncology. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2011: 445-450
10. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, and Goudemand J. Double – blind, placebo – controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. Chest 1993; 104: 882-8
11. Manco-Johnson MJ. Bleeding disorders in the neonate. NeoReviews 2008; 9: e163-8.

Bleeding Tendency

พัชรี คำวิสัยศักดิ์

นิยาม

ภาวะเลือดออกง่ายเป็นภาวะที่เกิดจากความผิดปกติของการทำงานของหลอดเลือด เกล็ดเลือดและภาวะพร่องปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ซึ่งมีผลทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกง่ายจำเป็นต้องมารับการตรวจจากแพทย์เพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยโรคและการรักษาที่เหมาะสมต่อไป ความผิดปกติของการทำงานในแต่ละส่วนมีดังต่อไปนี้

1. ความผิดปกติของหลอดเลือด เช่น hereditary hemorrhagic telangiectasia ภาวะผิดปกติแต่กำเนิดของทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น Ehlers-Danlos และ osteogenesis imperfecta หรือโรคที่เกิดขึ้นภายหลังที่ทำให้เกิดความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น scurvy, small vessel vasculitis, steroid-induced purpura, psychogenic purpura

2. ความผิดปกติของเกล็ดเลือด เกิดภาวะเลือดออกจากเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติซึ่งมีสาเหตุได้ทั้งจากเป็นมาแต่กำเนิดหรือได้รับมาภายหลังเช่น การกินยา aspirin หรือ ภาวะ acquired platelet dysfunction with eosinophilia (APDE) หรือมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำซึ่งเกิดจากสาเหตุได้ดังต่อไปนี้

- เกิดจากการที่ไขกระดูกสร้างเกล็ดเลือดลดลง ซึ่งเกิดได้จาก megakaryocyte ที่เป็นตัวสร้างเกล็ดเลือดมีจำนวนลดลง เช่น amegakaryocytic thrombocytopenia, ไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) หรือ มะเร็งเม็ดเลือดขาว (acute leukemia)

- เกิดจากการใช้เกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นเช่น ภาวะ hypersplenism, disseminated intravascular coagulopathy
- เกิดจากการที่เกล็ดเลือดถูกทำลาย เช่น immune thrombocytopenia

3. ความผิดปกติเกิดจากภาวะพร่องปัจจัยการแข็งตัวของเลือด เกิดจากการสร้างปัจจัยที่ช่วยทำให้เลือดแข็งตัวลดลงซึ่งอาจเป็นมาแต่กำเนิดเช่น ฮีโมฟีเลีย (hemophilia) หรือมีสาเหตุที่เกิดขึ้นภายหลังทำให้มีการสร้างลดลงเช่น โรคตับ (liver disease) กินยา Coumadin ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ต่อต้านการทำงานของวิตามินเค

การวินิจฉัยภาวะเลือดออกง่าย ควรเริ่มต้นตั้งแต่การซักประวัติและตรวจร่างกายแล้วให้การวินิจฉัย

แยกโรคเพื่อช่วยตัดสินใจตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นลำดับถัดไป ประวัติที่ควรซักถามมีดังต่อไปนี้

การซักประวัติเลือดออก อาการเลือดออกที่สำคัญดังนี้

รอยพรายย่ำ เกิดจากการมีเลือดออกชั้นใต้ผิวหนัง เด็กทั่วไปพบได้โดยเฉพาะเด็กชนมามากมักเกิดที่ตำแหน่งแขนและขาที่ได้รับการกระทบกระแทกบ่อยๆ รอยพรายย่ำที่มักเกี่ยวข้องกับความผิดปกติ ดังตัวอย่าง เช่น เกิดในทารกที่ยังไม่คืบคลาน เกิดในตำแหน่งหน้าท้อง หลัง สะโพก ขนาดใหญ่ที่ไม่สอดคล้องกับการบาดเจ็บ หรือเกิดเองโดยไม่มีประวัติบาดเจ็บ รอยพรายย่ำดังกล่าวควรตรวจหาสาเหตุและซักประวัติเพิ่มเติมเช่น ประวัติการใช้ยา ประวัติครอบครัวและตรวจร่างกายเพื่อหาความผิดปกติ^{1,2} ภาวะเลือดออกง่ายที่มักเกี่ยวข้องกับอาการพรายย่ำได้เช่น ความผิดปกติของการทำงานของเกล็ดเลือด เกล็ดเลือดต่ำจากสาเหตุต่างๆ ฮีโมฟีเลีย von Willebrand disease, ภาวะขาดวิตามินซี

เลือดออกที่เยื่อบุผิว เช่น เลือดออกตามไรฟัน และเหงือก เลือดกำเดา เลือดออกทางเดินอาหาร ส่วนบนและส่วนล่าง ปัสสาวะเป็นเลือด ตกเลือดหลังคลอด ประจำเดือนออกมาก อาการเลือดออกที่เยื่อบุผิวที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกง่ายมักสอดคล้องกับปริมาณเลือดออก ความถี่ของการเกิดเลือดออก และการรักษาที่เคยได้รับเช่น การได้เลือด มีการศึกษาประเมินอาการเลือดออกที่เยื่อบุผิวที่เกิดจากภาวะเลือดออกง่ายโดยแบ่งระดับความรุนแรงของอาการเป็นคะแนนในแต่ละอาการ ดังตารางที่ 1^{3,4}

ประจำเดือนออกมาก⁵ นิยาม มีเลือดประจำเดือนออกมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มล.ต่อครั้ง เกิดในผู้หญิงได้ร้อยละ 30 สาเหตุที่ทำให้เกิดประจำเดือนออกมากมีดังต่อไปนี้

- ความผิดปกติของมดลูก เช่น dysfunctional uterine bleeding
- ความผิดปกติของระบบอื่นๆเช่น ระบบต่อมไร้ท่อ ระบบเลือด
- ความผิดปกติจากการใส่ห่วงคุมกำเนิด

การซักประวัติประจำเดือนออกมากที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกง่ายมีความสำคัญ ร้อยละ 40 ของผู้หญิงที่มาด้วยประจำเดือนออกมากมีเลือดออกมากกว่า 80 มล. มีการพัฒนาการใช้ pictorial blood loss assessment (PBAC) โดยซักประวัติและให้คะแนน ปริมาณเลือดออกมากน้อยในแต่ละวันและชนิดของแผ่นอนามัยที่ใช้แบบใด ซึ่งผลของการใช้ PBAC ยังไม่สอดคล้องไปกับการมีเลือดประจำเดือนออกมาก ผู้หญิงที่มีภาวะเลือดประจำเดือนออกมากไม่จำเป็นต้องมีภาวะซีดร่วมด้วยทุกคน ควรประเมินภาวะนี้โดยใช้รอบประจำเดือนจำนวน 2 รอบเพื่อช่วยในการประเมินเนื่องจากในแต่ละครั้งมีปริมาณเลือดออกแตกต่างกัน

การซักประวัติครอบครัว⁶ มีส่วนช่วยให้สงสัยภาวะเลือดออกง่ายที่เป็นมาแต่กำเนิด ถ้าได้ประวัติเลือดออกในครอบครัวโดยเฉพาะผู้ชายในครอบครัวเป็นโรคหรือพี่ชายหรือน้องชายของมารดามีภาวะเลือดออกง่ายทำให้สงสัยภาวะเลือดออกง่ายถ่ายทอดแบบ x-linked recessive โดยเฉพาะฮีโมฟีเลียเอ หรือบี หรือในครอบครัวมีภาวะเลือดออกเป็นในแต่ละรุ่น(generation)ทั้งผู้ชายหรือผู้หญิง ทำให้สงสัยภาวะเลือดออกถ่ายทอดแบบ autosomal dominant เช่น von Willebrand disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia ภาวะเลือดออกถ่ายทอดแบบ autosomal recessive อาจพบว่าไม่มีใครในครอบครัวมีประวัติเลือดออกง่าย เช่น โรคเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติตั้งแต่กำเนิด (inherited platelet disorders) การซักประวัติการแต่งงานในครอบครัวอาจช่วยประเมินภาวะเลือดออกง่ายบางโรคเช่น afibrinogenemia, ขาดแฟกเตอร์ 13 (factor XIII deficiency)

การชักประวัติการใช้ยา ควรให้ความสำคัญในการซักประวัติผู้ป่วยใช้ยาใด โดยเฉพาะยาแอสไพริน (aspirin) ซึ่งมีผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือดและทำให้ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่ายเกิดอาการเลือดออกรุนแรงมากขึ้น

ประวัติอื่นๆเช่น ประวัติสะดือหลุดซ้ำและเลือดออก ทำให้สงสัยขาดแฟกเตอร์ 13 (factor XIII deficiency) ประวัติการแท้งบุตรบ่อยๆ อาจพบได้ในภาวะ hypofibrinogenemia, antiphospholipid syndrome ประวัติเลือดออกในสมองของบุตรตั้งแต่แรกเกิดทำให้สงสัยภาวะขาดแฟกเตอร์ 7 (factor VII), ขาดแฟกเตอร์ 13 (factor XIII deficiency)

การวินิจฉัยแยกโรค ดังตารางที่ 2⁶

แนวทางการวินิจฉัยโรค หลังจากซักประวัติและตรวจร่างกายแล้ว การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่น การทำงานของเกล็ดเลือด (platelet function test) หรือการตรวจปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่จำเพาะเช่น Factor VIII assay จะช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค

การตรวจเบื้องต้นเมื่อสงสัยความผิดปกติของเกล็ดเลือดและหลอดเลือด^{7,8,9}

การตรวจ complete blood count ประเมินภาวะซีด จำนวนของเกล็ดเลือด ตรวจลักษณะรูปร่างขนาดและการติดสีของเกล็ดเลือดโดยการตรวจสเมียร์เลือดโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำควรตรวจสเมียร์เลือดเพื่อประเมินแยกภาวะ pseudothrombocytopenia ซึ่งเกิดจากการที่เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มกันจากการใช้ EDTA สารป้องกันการแข็งตัวของเลือดในหลอดเก็บตัวอย่างเลือด รวมทั้งภาวะเกล็ดเลือดขนาดใหญ่ จำนวนเกล็ดเลือดปกติประมาณ 5-25 เซลล์ต่อพื้นที่ (high power field)

การตรวจ bleeding time ตรวจประเมินการทำงานของเกล็ดเลือดและหลอดเลือด ค่าปกติ 5-15 นาที การตรวจ bleeding time อาจได้ผลการตรวจที่ไม่แน่นอนเนื่องจากการตรวจนี้ต้องอาศัยผู้ชำนาญมีประสบการณ์ในการตรวจ มีการผิดพลาดเกิดขึ้นได้ตั้งแต่การรัดแขนเพื่อให้ความดันโลหิต systolic ได้ 40 มม.ปรอท การใช้ชนิดเข็มเจาะหน้าแขน ความกว้างและลึกของแผลจากการเจาะ การใช้กระดาษกรองซับเลือด ข้อเสียของการทำ bleeding time คือ ทำให้เกิดรอยแผลเป็นและเป็นวิธีการที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดความเจ็บปวดได้ ถ้าผลการตรวจพบค่า bleeding time ยาวพบได้ในภาวะเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ ระดับ fibrinogen ต่ำ von Willebrand disease

การตรวจ platelet function analyzer-100 เป็นการตรวจความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือดแบบปฐมภูมิ (primary hemostasis) ใช้ในการตรวจกรองภาวะดังต่อไปนี้ von Willebrand disease, เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติตั้งแต่กำเนิด (inherited platelet disorders) เช่น Glanzmann thrombasthenia เนื่องจากราคาแพงจึงยังไม่ทำการตรวจแพร่หลายในประเทศไทย

การตรวจการทำงานของเกล็ดเลือด (platelet function test)¹⁰ เป็นการตรวจจำเพาะเมื่อสงสัยความผิดปกติของเกล็ดเลือด โดยการใส่สารเช่น collagen, ADP, ristocetin, epinephrine และ arachidonic acid เพื่อกระตุ้นให้เกล็ดเลือดเกิดการเกาะกลุ่มกันขึ้นแล้ววัดปริมาณที่แสงสามารถผ่านได้เล็กน้อย (ดังตารางที่ 3) การตรวจนี้เป็นทางเลือกแบบกระบวนการห้ามเลือดที่เกิดขึ้นในร่างกายของระบบการทำงานของเกล็ดเลือดสามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคของเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติตั้งแต่กำเนิด (inherited platelet disorders) เช่น Glanzmann thrombasthenia เกิดจากความผิดปกติของ glycoprotein IIb/IIIa complex ทำให้เกล็ดเลือดไม่

สามารถเกาะกลุ่มกันได้ เมื่อใส่สาร collagen, ADP, epinephrine ตรวจพบว่าไม่เกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเกิดขึ้น แต่เมื่อใส่สาร ristocetin เกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้

การตรวจเบื้องต้นเมื่อสงสัยความผิดปกติของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด^{11,12,13}

การตรวจ **prothrombin time (PT)** เป็นการตรวจวัดหน้าที่การทำงานของ tissue factor, factor VII, X, V, prothrombin และ fibrinogen ได้ผลผลิตของfibrin เกิดขึ้น ค่า PT ช่วยในการวินิจฉัยภาวะการขาด วิตามินเค จากสาเหตุจาก liver disease, ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) และ ช่วยในการมอนิเตอร์ระดับยา warfarin

การตรวจ **activated partial thromboplastin time(aPTT)** เป็นการตรวจวัดการทำงานของ intrinsic และ common pathways ของปัจจัยที่ช่วยให้เลือดแข็งตัวเช่น contact factor, factor XII, XI, IX, VIII, X, V, II,I

Thrombin time และ reptilase time วัดปฏิกิริยาการเปลี่ยน fibrinogen เป็น fibrin monomers และ ลิ่มเลือดโดย reptilase เป็น thrombin-like snake enzyme แตกต่างจาก thrombin โดยการสร้าง fibrinopeptide A ไม่สร้าง fibrinopeptide B จึงไม่ถูกยับยั้งโดย heparin เหมือน thrombin

การตรวจวัดระดับ **แฟกเตอร์และ inhibitor** เมื่อมีความผิดปกติของค่า PT หรือ aPTT ควรมีการตรวจวัด mixing study โดยการเติมพลาสมาคนปกติอัตราส่วน 1:1 ลงไปในตัวอย่างการตรวจแล้วทำการตรวจ PT หรือ aPTT ถ้าถ้าผลปกติแสดงว่ามีการบกพร่องของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ควรตรวจระดับแฟกเตอร์เพื่อให้การวินิจฉัยที่แน่นอนว่ามีความบกพร่องของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดตัวใด ถ้าผล PT หรือ aPTT เหมือนเดิมควรสงสัยภาวะสารต่อต้านหรือแอนติบอดี ในผู้ป่วยบางรายเมื่อสงสัยมีสารต่อต้านต่อแฟกเตอร์ 8 การตรวจสารต่อต้านควรทำการ incubate พลาสมาของผู้ป่วยที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสประมาณ 60-120 นาที

การตรวจระดับ **fibrinogen**สามารถทำการวัดได้ 2 แบบคือการวัด functional activity โดยการวัด thrombin-coagulable protein วัดระดับ antigenic โดยวิธี immunologic assay ในภาวะ dysfibrinogenemia ค่าของ fibrinogen จาก 2 วิธีมีค่าไม่สอดคล้องกัน

Urea clot solubility โดยการใส่สาร urea 5 mol/L หรือ monochloroacetic acid ในหลอดทดสอบของผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดที่แข็งตัวอยู่แล้วเพื่อให้เกิดการละลายของลิ่มเลือด ถ้าผู้ป่วยมีแฟกเตอร์ 13 น้อยกว่าร้อยละ 1 ลิ่มเลือดจะละลายหมด ควรทำการวัดระดับแฟกเตอร์ 13 เพื่อยืนยันโดยใช้วิธี specific incorporation assays

การรักษา

การรักษาเฉพาะ เมื่อได้การวินิจฉัยโรคแล้วสามารถให้ปัจจัยที่ทำให้เลือดแข็งตัวเช่น ฮีโมฟีเลียเอให้แฟกเตอร์ 8 เข็มชั้น ฮีโมฟีเลียบีให้แฟกเตอร์ 9 เข็มชั้น von Willebrand disease ให้แฟกเตอร์ 8 ที่มี von Willebrand factor แต่เมื่อไม่ทราบการวินิจฉัยโรคที่จำเพาะและยังคงสงสัยเป็นจากความผิดปกติของปัจจัยที่ทำให้เลือดแข็งตัวสามารถพิจารณาให้ fresh frozen plasma¹⁴ ได้ส่วน cryoprecipitate มีส่วนประกอบของแฟกเตอร์ 8, von Willebrand factor, แฟกเตอร์ 13, fibrinogen สามารถให้ในผู้ป่วย ฮีโมฟีเลียเอ von Willebrand disease, hypofibrinogenemia ได้

การพิจารณาให้เกล็ดเลือดเข้มข้นในผู้ป่วย platelet function disorders

การรักษาประคับประคอง ในกรณีมีเลือดออกตามเยื่อบุเช่น เลือดกำเดา การรักษาถัดไปหลังจากไม่ตอบสนองต่อการบีบคั้นจมูกคือการทำ nasal packing เลือดออกหลังมีบาดแผลหรือผ่าตัดควรกดบาดแผลห้ามเลือดหรือใช้สารห้ามเลือดหรือก๊อชห้ามเลือด(hemostatic agents)

การใช้ยาที่มีผลต่อการห้ามเลือด¹⁵ เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ส่วนประกอบของเลือด ได้แก่

- ยาคุมกำเนิด สามารถทำให้ในผู้ป่วยที่มีภาวะประจำเดือนออกมาก สาเหตุจากเลือดออกผิดปกติ ผลการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 50

- Tranexamic acid ทำให้ลิ่มเลือด (stabilized clot) อยู่บริเวณเลือดออกนานขึ้น สามารถใช้ในภาวะเลือดออกจากเยื่อบุผิวได้เกือบทุกตำแหน่งตั้งแต่เลือดกำเดา เลือดออกหลังถอนฟัน เลือดออกทางเดินอาหาร ยกเว้นเลือดออกของทางเดินปัสสาวะเนื่องจากมีผลทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันที่ ureter ได้ สามารถให้ทั้งทางกินขนาดยา 25 มก./น้ำหนักตัวของผู้ป่วย ทุก 6-8 ชั่วโมง ทางหลอดเลือด 10มก./น้ำหนักตัวของผู้ป่วย ทุก 6-8 ชั่วโมง ระยะเวลา 5-7 วัน

- Desmopressin สังเคราะห์จาก antidiuretic hormone ให้ในขนาด 0.3 มก./กก. ทำให้ von Willebrand factor และแฟกเตอร์ 8 หลั่งออกมาในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น ให้ในรูปฉีดใต้ผิวหนัง หยดเข้าหลอดเลือดผ่านทางจมูก สามารถนำมาใช้ได้ ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียระดับอ่อน (mild hemophilia A), von Willebrand disease type 1 การใช้ยาในกลุ่มนี้จำเป็นต้องทำการทดสอบการตอบสนองของยาก่อนเนื่องจากผู้ป่วยแต่ละคนมีการตอบสนองของยาแตกต่างกัน

ข้อบ่งชี้ในการส่งต่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ⁸

เมื่อสงสัยภาวะเลือดออกง่ายจากผลการซักประวัติและตรวจร่างกายรวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นผิดปกติควรส่งตัวผู้ป่วยมาให้กุมารแพทย์โรคเลือดทำการตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้การวินิจฉัยโรคที่จำเพาะเพื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมรวมทั้งได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับโรคและทางพันธุกรรมของโรคเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดผู้ป่วยใหม่ขึ้นและทางครอบครัวเข้าใจสามารถร่วมตัดสินใจในการรักษาโรคและแนวทางในการดูแล

ข้อบ่งชี้ในการรับไว้รักษาในโรงพยาบาล

เมื่อเกิดภาวะเลือดออกค่อนข้างรุนแรงทำให้เกิดอาการช็อคมากหรืออาจมีผลทำให้เกิดเสียชีวิตได้ เช่น มีอาการเลือดออกในสมองหรือเลือดออกภายในเช่นเลือดออกของทางเดินอาหาร หรือเลือดประจำเดือนออกมากทำให้เกิดอาการช็อคจำเป็นต้องได้รับส่วนประกอบของเลือดเพื่อทดแทนการพร่องของปัจจัยของเลือด ผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำจากภาวะ immune thrombocytopenia และมีอาการเลือดออกของเยื่อบุต่างๆจำเป็นต้องสังเกตอาการเลือดออกรุนแรงจนถึงมาก¹⁶

ตารางที่ 1^{3,4} ระดับความรุนแรงของอาการเลือดออกที่เยื่อบุในแต่ละตำแหน่ง

อาการเลือดออก	0	1	2	3	4
พราย้ำ	ไม่มี	พบเฉพาะขา เกี่ยวข้องกับการ บาดเจ็บเล็กน้อย	พบได้ทั้งแขน และขา เกี่ยวข้อง กับการบาดเจ็บ เล็กน้อยหรือเกิด เอง	พบที่แขนขา และลำตัว ไม่ เกี่ยวข้องกับการ บาดเจ็บ มักเกิด เอง	เกิดทั้งตัว มัก เกิดเอง หรืออาจ สงสัยการถูก ทารุณ
เลือดกำเดา	ไม่มี	เกิดน้อยกว่า 4 ครั้งต่อปี เกี่ยวข้องกับการ บาดเจ็บเล็กน้อย เลือดหยุดเอง	เกิดบ่อย มักเกิด เองโดยเฉพาะ เกิดกลางคืน เคยได้รับการ ทำnasal pack- ingน้อยกว่า 2 ครั้ง	เกิดบ่อยได้รับ การช่วยเหลือ โดยทำnasal packing อย่าง น้อย 2 ครั้งขึ้นไป มีภาวะซีดด้วย	ต้องนอนโรง พยาบาลเพื่อ ให้เลือดบ่อยๆ รบกวนต่อชีวิต ประจำวัน
เลือดออกที่ เหงือก	ไม่มี	เกิดเลือดออก 1ครั้งต่อสัปดาห์ เวลาแปรง ฟันหรือเคี้ยว ของแข็ง หายเอง	เกิดมากกว่า 2ครั้งต่อสัปดาห์ ขึ้นไป ใช้เวลา นานถึงหยุด	เกิดเลือดออกเอง จนต้องได้มาพบ แพทย์	-
เลือดออกหลังมี บาดแผล	ไม่ผิดปกติ	ออกนานมากกว่า 30 นาที	ออกนานมากกว่า 60 นาที แผล หายช้า	ออกนานมากกว่า 4 ชั่วโมง ต้อง ให้การรักษาอื่นๆ เพิ่มเติม	ออกนานมากกว่า 24 ชั่วโมง มากกว่า 1 ครั้ง
ก้อนเลือดออกใต้ ผิวหนัง	ขนาดเหมาะสม กับการบาดเจ็บ	ขนาดไม่เหมาะ สมกับการบาดเจ็บ เกิด 2-4 ครั้ง ต่อปี	เกิดบ่อยๆ แม้ บาดเจ็บเล็กน้อย ต้องมาปรึกษา แพทย์เพื่อหา สาเหตุ	เป็นสาเหตุที่ต้อง ปรึกษาแพทย์	
เลือดประจำเดือน ออกมาก	ไม่มี	เลือดประจำเดือน ออกนาน มากแต่ ใช้ชีวิตได้ปกติ	เลือดประจำเดือน ออกนาน มากมี ผลต่อการใช้ชีวิต เช่น เล่นกีฬาไม่ ได้ ต้องให้การ รักษา	เลือดประจำเดือน ออกนาน มากมี ผลต่อการใช้ชีวิต เช่น เล่นกีฬาไม่ ได้ พบภาวะซีด ต้องให้ยาป้องกัน เลือดออก	ทำให้ต้อง นอนโรงพยาบาล ประวัติดรับเลือด บ่อยๆ การรักษา โดยป้องกันเลือด ออกไม่ได้ผล อาจต้องได้รับ การตัดมดลูก

ตารางที่ 2⁶ การวินิจฉัยแยกโรคโดยอาศัยอาการเลือดออก

อาการทางคลินิก	ความผิดปกติของเกล็ดเลือดและหลอดเลือด	ความผิดปกติของการพร่องปัจจัยการแข็งตัวของเลือด
จุดเลือดออกผิวน้ำ petechiae	พบได้บ่อย	ไม่ค่อยพบ
พราย้ำ	ขนาดเล็ก	ขนาดใหญ่ พบหลายตำแหน่ง
ก้อนเลือดออกใต้ผิวน้ำ	ไม่ค่อยพบ	พบได้บ่อย
เลือดออกในข้อ	ไม่ค่อยพบ	อาการสำคัญที่ทำให้คิดถึงความผิดปกติจากสาเหตุนี้
เลือดออกช้า (delayed bleeding)	ไม่ค่อยพบ	พบได้บ่อย
เลือดออกจากการบาดแผลผิวน้ำ	พบได้บ่อยออกนาน	ไม่ค่อยพบ
ประวัติเลือดออกในครอบครัว	ไม่ค่อยพบ	พบได้บ่อย
เพศ	พบบ่อยในผู้หญิง	พบบ่อยในผู้ชาย

ตารางที่ 3¹⁰ การตรวจการทำงานของเกล็ดเลือดกับภาวะโรคเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติแต่กำเนิดและ von Willebrand

โรค	การเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด			
	ADP		Collagen	Ristocetin
	Primary	Secondary		
Bernard Soulier syndrome	ปกติ	ปกติ	ปกติ	ผิดปกติ
Glanzmann's Thrombasthenia	ผิดปกติ	ผิดปกติ	ผิดปกติ	ปกติ
Storage pool disease	ปกติ	ผิดปกติ	ผิดปกติ	ปกติ
Secretion defect	ปกติ	ผิดปกติ	ผิดปกติ	ปกติ
von Willebrand disease	ปกติ	ปกติ	ปกติ	ผิดปกติ

บรรณานุกรม

1. Kate Khair and Ri Liesner. Bruising and bleeding in infants and children – a practical approach. *British Journal of Haematology*. 2006;133: 221–231
2. A Vora, M Makris. An approach to investigation of easy bruising. *Arch Dis Child* 2001;84:488–491
3. Teresa Quiroga, Manuela Goycoolea, Olga Panes, Eduardo Aranda, Carlos Martínez, Sabine Belmont, Blanca Muñoz, Pamela Zúñiga, Jaime Pereira, Diego Mezzano. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. *Haematologica* 2007; 92:357-365
4. Bolton-Maggs PH, Patterson DA, Wensley RT, Tuddenham EG. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficiency kindreds- a clinical and laboratory study. *Thromb Haemost* 1995; 73: 194-202
5. Oehler MK, Rees MCP. Menorrhagia: an update. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003; 82: 405-422
6. Drews RE. Approach to the patient with a bleeding diathesis. www.uptodate.com Last literature review for version 16.3: October 1, 2008
7. Bolton-Maggs PB, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *British Journal of Haematology*. 2006; 135:603-633
8. Favaloro EJ. Investigating people with mucocutaneous bleeding suggestive of primary hemostatic defects: a low likelihood of a definitive diagnosis? *Haematologica*. 2007; 92(03): 292-296
9. Lehman CM. Testing for Acquired Platelet disorders. In Bennett ST, Lehman CM, Rodgers GM, ed. *Laboratory Hemostasis A Practical Guide For Pathologists*. New York, NY: Springer Science and Business media, LLC, 2007; 121-136
10. Roger, GM. Qualitative platelet disorders and von Willebrand's disease. In Kjeldsberg C, ed. *Practical Diagnosis of Hematologic Disorders*. Chicago, IL: ASCP Press, 2006; 331
11. Rogers GM. Testing for inherited bleeding disorders. In Bennett ST, Lehman CM, Rodgers GM, ed. *Laboratory Hemostasis A Practical Guide For Pathologists*. New York, NY: Springer Science and Business media, LLC, 2007; 103-120
12. Esmon CT. Blood Coagulation. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D. eds. *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood Vol 2*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2003: p.1475-96
13. Lusher JM. Clinical and laboratory approach to the patient with bleeding. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D. eds. *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood Vol 2*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2003: p. 1515-26
14. British Committee for standards in Haematology, Blood transfusion task force. Guidelines for the use of fresh-rozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *The British Society for Haematology*. 2004; 126:11-28
15. Gupta A, Epstein JB, Cabay RJ. Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management. *JCDA*. 2007; 73: 77-83
16. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. 2010; 115: 168-186

Pediatric Solid Tumors

บุญชู พงศ์ธนากุล

Solid tumors คือ โรคมะเร็งก้อนของอวัยวะต่าง ๆ เป็นโรคมะเร็งที่พบได้เป็นอันดับ 3 รองจากมะเร็งระบบเลือด (hematologic malignancy) และมะเร็งสมอง แม้จะพบได้น้อยกว่าในผู้ใหญ่ แต่เป็นสาเหตุการตายในเด็กที่สำคัญติดอันดับ 1 ใน 10 เป็นโรคที่มีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง และมีผลกระทบต่อทั้งตัวผู้ป่วยเองและครอบครัว แต่ในปัจจุบันนี้ ได้มีความก้าวหน้าทางการแพทย์มาจนสามารถรักษาโรคมะเร็งหลายชนิดให้หายขาดได้ โดยเฉพาะโรคมะเร็งในเด็ก ถึงแม้การรักษาจะต้องใช้ระยะเวลายาวนาน ค่าใช้จ่ายสูง และผู้ป่วยต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดจากผู้เชี่ยวชาญหลายสาขา (multidisciplinary approach) ในสถานพยาบาลที่มีความพร้อมทั้งเครื่องมือ บุคลากร และห้องปฏิบัติการ ทั้งนี้เพื่อให้การรักษาได้ผลดี และเกิดผลข้างเคียงแก่ผู้ป่วยน้อยที่สุด ทั้งในปัจจุบันและอนาคตของผู้ป่วยด้วย

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในเด็ก ในต่างประเทศที่มีรายงานไว้ เช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกา อุตติการณ์การเกิดมะเร็งในเด็กอายุ < 15 ปี คือ 14.4 ต่อแสน (ปี พศ. 2543) ส่วนประเทศในเอเชีย เช่น จีน อินเดีย เกาหลี ฟิปปินส์ มาเลเซีย เฉลี่ยประมาณ 9-10 ต่อแสน ในประเทศไทยมีการศึกษาอุบัติการณ์ของมะเร็งเด็กโดยชมรมโรคมะเร็งในเด็ก (Thai Pediatric Oncology Group, ThaiPOG)¹ โดยรวบรวมจำนวนผู้ป่วยจากสถาบันที่ทำการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเด็กทุกสถาบันระหว่าง พศ. 2546-2549 พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งเด็กรายใหม่ปีละประมาณ 1,000 คน โดยมีอุบัติการณ์ (age adjusted rate, ASR) โดยรวมเป็น 74.9 ต่อประชากรเด็กล้านคน ซึ่งคาดว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 จะถูกส่งตัวมารักษาที่โรงพยาบาล 20 แห่ง ทั่วประเทศ โดยพบว่าเป็นมะเร็งก้อนประมาณร้อยละ 30 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด

สาเหตุของโรคมะเร็งในเด็ก

ในปัจจุบันยังไม่พบสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งในเด็กชัดเจน แต่มีปัจจัยเสี่ยงทางสิ่งแวดล้อม (environmental factors) และสาเหตุทางพันธุกรรม (genetic factors) บางประการที่ทำให้มีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งในเด็กมากกว่าประชากรทั่วไป

สาเหตุทางสิ่งแวดล้อม

สิ่งแวดล้อมและพฤติกรรมหลายอย่าง เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคมะเร็ง ในผู้ใหญ่ เช่น การสูบบุหรี่กับการเกิดมะเร็งปอด ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายแสงบริเวณคอ กับ มะเร็งต่อมไทรอยด์ หรือการได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน เช่น cyclophosphamide กับมะเร็งเม็ดเลือดขาว ชนิด acute myeloid leukemia (AML) เป็นต้น แต่สำหรับในเด็ก ส่วนใหญ่จะไม่สามารถหาสาเหตุได้แน่นอน แต่น่าจะเกิดจากหลายสาเหตุเกื้อหนุนจนให้เกิดมะเร็งขึ้น (multifactorial carcinogenesis)

สาเหตุทางพันธุกรรม

ในผู้ป่วยเด็ก มีโรคทางพันธุกรรมที่เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเพิ่มขึ้น เช่น กลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome) จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นกว่าคนปกติ 10-15 เท่า² Fanconi anemia เพิ่มโอกาสในการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว ชนิด AML และ head and neck squamous cell carcinoma มะเร็งตับ มะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์ของสตรี โดยเฉพาะที่ vagina และ vulva ผู้ป่วย neurofibromatosis type 1 เพิ่มโอกาสในการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด juvenile myelomonocytic leukemia และ เนื้องอกสมอง ชนิด optic glioma เป็นต้น กลุ่มอาการและโรคทางพันธุกรรมที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ในเด็ก แสดงในตารางที่ 1³

อาการและอาการแสดง

ขึ้นกับตำแหน่งและขนาดของก้อน นอกจากนั้นยังมีอาการของมะเร็งที่กระจายไปตามอวัยวะต่าง ๆ หรือจากสารที่หลั่งออกจากมะเร็งชนิดนั้น ๆ

1. ก้อนตามอวัยวะต่าง ๆ เป็นอาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์บ่อยที่สุด ทำให้คลำก้อนได้ตามร่างกาย เช่น ก้อนในช่องท้อง ในอุ้งเชิงกราน ก้อนที่อวัยวะอื่น นอกจากนั้น ยังมีอาการจากการที่ก้อนไปกดทับอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายทำให้มีอาการแสดงต่าง ๆ เช่น ก้อนในช่องอก (mediastinal mass) ทำให้หายใจลำบากเหนื่อยง่าย ก้อนในช่องท้องกดทับท่อไต ทำให้ปัสสาวะไม่ออก เป็นต้น
2. อาการของมะเร็งแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ แล้วแต่ชนิดของมะเร็งนั้น ๆ เช่น แพร่กระจายไปตามต่อมน้ำเหลือง ทำให้ต่อมน้ำเหลืองโต แพร่กระจายไปที่กระดูก ทำให้เกิดอาการปวดกระดูก กระดูกหัก หรือกระจายเข้าไขกระดูก ทำให้ผู้ป่วยมีอาการซีด เกล็ดเลือดต่ำ มีจุดเลือดออกตามตัว เป็นต้น
3. อาการที่เกิดจากสารที่หลั่งออกจากมะเร็ง เช่น สาร catecholamine จาก neuroblastoma ทำให้เกิดอาการความดันโลหิตสูง ท้องเสียเรื้อรัง opsoclonus หรือ germ cell tumor ชนิด choriocarcinoma มีการหลั่งฮอร์โมน beta subunit of human gonadotropin (β -HCG) เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด precocious puberty ได้

การวินิจฉัยโรคมะเร็งในเด็ก

การวินิจฉัยที่ถูกต้อง เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผลการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งสำเร็จ และต้องอาศัยความร่วมมือ ข้อมูลจากแพทย์หลายสาขา เช่น รังสีแพทย์ พยาธิแพทย์ ศัลยแพทย์ เพื่อให้การวินิจฉัยถูกต้อง รวดเร็ว แม่นยำขึ้น การวินิจฉัยโรคมะเร็งในเด็กขึ้นอยู่กับ

1. ประวัติ การตรวจร่างกายโดยละเอียด อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย
2. การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ เช่น complete blood count เป็นต้น นอกจากนั้น การตรวจสารที่หลั่งจากมะเร็ง (tumor marker) ชนิดต่าง ๆ ซึ่งบางตัว ถ้าใช้ร่วมกับตำแหน่งก้อนท่อน้ำ การตรวจด้วยภาพรังสีสามารถให้การวินิจฉัยและให้การรักษาได้เลย โดยไม่ต้องมีการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา เช่น ก้อนที่ตับ ในเด็กเล็ก ร่วมกับมี alpha fetoprotein (AFP) สูง สามารถให้การวินิจฉัยว่าเป็น hepatoblastoma ได้เป็นต้น
3. การตรวจด้วยภาพรังสี ได้แก่ X-ray, ultrasonography, computerized tomography (CT scan) และ magnetic resonance imaging (MRI) มีบทบาททั้งในการวินิจฉัยโรคมะเร็ง และการติดตามการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งการตรวจด้วยภาพรังสีแต่ละอย่างก็จะมีข้อดีและข้อด้อยแตกต่างกันไป ขึ้นกับตำแหน่งและชนิดของมะเร็งแต่ละชนิด นอกจากนั้น การตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ สามารถช่วยในการหาตำแหน่งการกระจายของโรคได้ เช่น การตรวจ bone scan เพื่อหาการกระจายไปกระดูก หรือการตรวจ MIBG scan (I^{123} -meta-iodobenzylguanidine) ช่วยในการวินิจฉัย และติดตามตำแหน่งแพร่กระจาย ใน neuroblastoma เป็นต้น
4. การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ซึ่งถือว่าเป็นการตรวจที่สามารถให้การวินิจฉัยได้แน่นอนที่สุดในปัจจุบัน นอกจากการตรวจโดยการย้อมเซลล์ตามปกติแล้ว การย้อมด้วย immunohistochemistry ด้วย antibody ชนิดต่าง ๆ สามารถทำให้แยกชนิดของมะเร็งได้ และการตรวจสารพันธุกรรมของเซลล์มะเร็ง (cytogenetics) ซึ่งมะเร็งบางชนิดมีความผิดปกติของสารพันธุกรรมที่เฉพาะ ทำให้การวินิจฉัยโรคมะเร็งแม่นยำมากขึ้น เช่น alveolar rhabdomyosarcoma พบ t(2;13)(q35;q14) เป็นต้น

การรักษาโรคมะเร็งก่อนตามอวัยวะ

การวางแผนการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก จะต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายประการ ซึ่งผลการรักษาจะดีต้องขึ้นกับปัจจัยต่าง ๆ ที่สำคัญ ดังนี้

1. การวินิจฉัยให้ได้โดยเร็วในระยะแรกของโรค
2. ความถูกต้องแม่นยำในการวินิจฉัย
3. การดูแลผู้ป่วยในภาวะฉุกเฉิน
4. การรักษาดูแลประคับประคอง (supportive care) อันประกอบด้วย medical, mental, psychosocial และ financial support
5. การดูแลผู้ป่วยเป็นทีม (Multidisciplinary approach)
6. การให้ความรู้ผู้ป่วย (Patient education)
7. New drugs and technology

การรักษาโรคมะเร็งก่อนตามอวัยวะ มีการรักษาหลัก 3 รูปแบบ คือ การผ่าตัด การฉายแสงรังสีรักษา และการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งต้องอาศัยการร่วมมือกันของหลายฝ่ายโดยทำงานร่วมกันเป็นทีม (multidisciplinary

approach) ทั้งแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านต่างๆ ทั้ง ศัลแพทย์ แพทย์รังสีรักษาและรังสีวินิจฉัย กุมารแพทย์โรคเลือดและมะเร็ง พยาบาล เภสัชกร เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ ถ้าแพทย์มีความตระหนักถึงโรคมะเร็งในผู้ป่วยเด็กและส่งตัวผู้ป่วยมายังโรงพยาบาลที่สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้อย่างถูกต้องรวดเร็วในระยะแรกของโรค และให้การรักษาที่เหมาะสมจะช่วยให้ผลการรักษาในผู้ป่วยดีขึ้น การรักษาจะให้ผลสำเร็จ ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ ความถูกต้องแม่นยำและรวดเร็วในการวินิจฉัย ขนาดและตำแหน่งก้อนสามารถให้การผ่าตัดได้หรือไม่ ชนิดของมะเร็งแต่ละชนิดให้การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสงแตกต่างกัน ระยะของโรค (staging) ที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ นอกจากการดูแลเกี่ยวกับตัวโรค ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลทางอาการอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างการรักษา เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน สภาวะทางโภชนาการ อาการเจ็บปวดตามข้อต่างๆ และที่สำคัญ คือ การดูแลทางจิตใจและการให้คำแนะนำปรึกษาทั้งตัวผู้ป่วยและครอบครัวด้วย

โรคมะเร็งก่อนตามอวัยวะที่พบบ่อยในเด็ก

ในที่นี้จะขอกล่าวถึงโรคมะเร็งก่อนที่พบบ่อยในเด็ก ไม่รวมถึง เนื้องอกสมอง ได้แก่ neuroblastoma, soft tissue sarcoma, osteosarcoma, hepatoblastoma, germ cell tumor , Wilms' tumor และ retinoblastoma

1. Neuroblastoma

เป็น solid tumor ที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสองรองจาก brain tumor พบประมาณร้อยละ 5 ของมะเร็งในเด็กทั้งหมด¹ โดยพบบ่อยในเด็ก 5 ขวบปีแรก ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมาด้วยเรื่องก้อนในท้อง โดยเฉพาะตำแหน่ง suprarenal mass แต่อาจมีอาการอื่นๆ ได้แก่ ก้อนในช่องอก ต่อมหน้าเหลืองโต paraplegia จากการมี paraspinal mass กดไขสันหลัง มีตาโปน (exophthalmos) ก้อนที่ศีรษะและขมับ และอาการ Horner Syndrome ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 80 จะมาใน stage IV คือ มี distant metastasis ไปที่กระดูกและไขกระดูก ทำให้มีไข้ ซีด ปวดกระดูก เกล็ดเลือดต่ำ

การตรวจเพื่อการวินิจฉัยและแบ่งระยะของโรค อาศัยการตรวจเลือด ตรวจไขกระดูก ตรวจปัสสาวะดูระดับของ VMA (vanillylmandelic acid) และ HVA (homovanillic acid) ซึ่งเป็น metabolites ของ catecholamine ที่สร้างจากเนื้องอก การตรวจ tumor marker ในเลือด (NSE; neuron-specific enolase) การวินิจฉัยถ้าพบว่าผู้ป่วยมาด้วย ก้อนในท้อง ในช่องอก หรือ paraspinal mass จากภาพถ่ายรังสี CT scan หรือ MRI การตรวจไขกระดูก พบเซลล์มะเร็งที่กระจายเข้าสู่ไขกระดูกในลักษณะ pseudo-rosette formation ร่วมกับการตรวจ tumor marker โดยการเก็บปัสสาวะ VMA หรือ HVA หรือ การตรวจจากเลือด NSE สูงกว่าค่าปกติสามารถให้การวินิจฉัย neuroblastoma ได้ โดยไม่ต้องตัดชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยา

การรักษา neuroblastoma การรักษาหลัก คือ การให้ยาเคมีบำบัดและการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออก การฉายรังสีรักษาจะทำเฉพาะในรายที่มีเนื้องอกเหลืออยู่หลังการผ่าตัด (gross หรือ microscopic residual disease) พยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับอายุของผู้ป่วย ระยะของโรค (staging) ผลทางพยาธิวิทยา และการตรวจ DNA ของเซลล์มะเร็ง การพยากรณ์โรคใน stage IV ไม่ดี มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเพียงร้อยละ 20-30 เพราะโรคมักกลับมาเป็นซ้ำ แต่ในเด็กเล็กที่อายุน้อยกว่า 18 เดือน ตัวก้อน primary tumor ไม่ใหญ่ และไม่ข้าม midline ถึงแม้จะมี metastasis ไปที่ตับ ผิวหนังหรือไขกระดูก (มีเซลล์มะเร็งกระจายเข้าไขกระดูก น้อยกว่า 10% ของ

total nucleated cell) จะจัดเป็น stage IVs ซึ่งพยากรณ์โรคจะดีมาก มีโอกาสหายขาดมากกว่าร้อยละ 90⁴

2. Soft Tissue Sarcoma

เป็นกลุ่มมะเร็งของเนื้อเยื่อซึ่งพัฒนามาจาก mesenchymal tissue ได้แก่ กล้ามเนื้อ connective tissue และเส้นเลือด ที่พบบ่อยในเด็ก ประกอบด้วย rhabdomyosarcoma, Ewing's sarcoma และ primitive neuroectodermal tumor (PNET) พบได้ประมาณร้อยละ 3 ของมะเร็งในเด็กทั้งหมด¹ โดย rhabdomyosarcoma ซึ่งเป็นมะเร็งของกล้ามเนื้อลาย เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มของมะเร็งเนื้อเยื่อ (มากกว่าร้อยละ 50 ของมะเร็งกลุ่มนี้) โดยพบได้ทุกอายุ ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยเรื่องก้อนตามที่ต่างๆ ตำแหน่งที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ศีรษะ คอ แขน ขา และลำตัว ส่วนอื่น ๆ ที่พบได้ เช่น เนื้อเยื่อรอบอวัยวะและกระดูกปัสสาวะ ดังนั้นอาการร่วมอื่นๆ จะขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่เป็น

การวินิจฉัยอาศัยการทำภาพถ่ายรังสี CT scan หรือ MRI บริเวณที่เป็น และการตัดชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งมีความสำคัญมากในการวางแผนการรักษา นอกจากนี้การตรวจหาการแพร่กระจายของโรค ซึ่งมะเร็งชนิดนี้ ตำแหน่งที่แพร่กระจายบ่อยคือ ปอด กระดูก และไขกระดูก จึงจำเป็นต้องตรวจ CT scan ปอด การตรวจไขกระดูก และทำ bone scan ก็มีความสำคัญในการประเมินก่อนให้การรักษา⁵ การพยากรณ์โรค ขึ้นอยู่กับ ลักษณะทางพยาธิวิทยา ขนาดของก้อน ตำแหน่งของก้อน ก้อนมะเร็งสามารถผ่าตัดออกได้หรือไม่ และการกระจายโรคเมื่อแรกวินิจฉัย⁶⁻⁷

การรักษาหลัก คือ การผ่าตัดเอาก้อนออกถ้าทำได้ การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีรักษา ซึ่งยาเคมีบำบัดมีบทบาทสำคัญในแง่ของการป้องกันการแพร่กระจาย ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องพิจารณาตัดสินใจการรักษาโดยรอบคอบ และต้องอาศัยความร่วมมือกันของผู้เชี่ยวชาญทางพยาธิวิทยา, ศัลยศาสตร์, กุมารเวชศาสตร์ และ รังสีรักษา

3. Osteosarcoma

พบประมาณร้อยละ 3 ของมะเร็งในเด็ก เป็นมะเร็งกระดูกชนิดที่พบบ่อยที่สุด พบมากในวัยรุ่นอายุ 10 -25 ปี มักจะเป็นที่บริเวณ metaphyseal end ของ long bone พบบ่อยที่สุดบริเวณกระดูก femur ส่วนปลาย รองลงไปคือที่ proximal tibia และ humerus บางครั้งอาจพบที่กระดูกแบนได้ เช่น vertebra, pelvis ผู้ป่วยมักจะมาด้วยอาการปวดบวมที่กระดูก ก้อนบริเวณกระดูก และกระดูกหักบริเวณที่มีเนื้องอกอยู่ (pathological fracture)

การวินิจฉัย โดยการตรวจทางภาพถ่ายรังสี X-ray พบลักษณะเฉพาะที่เรียกว่า sun burst periosteal reaction การตรวจ MRI กระดูกที่เป็น เพื่อดูขอบเขตของก้อนได้ชัดเจนขึ้น เพื่อวางแผนการผ่าตัด มะเร็งชนิดนี้มักแพร่กระจายไปที่ กระดูกบริเวณอื่น และปอด จึงควรมีการตรวจ bone scan และ CT scan ปอด เพื่อช่วยหาการแพร่กระจายของโรค การวินิจฉัยที่แน่นอนต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา

การรักษาหลักประกอบด้วย การผ่าตัดในรายที่รอยโรคมีขนาดเล็กและไม่มีการลุกลามไปยังเส้นประสาทและหลอดเลือดข้างเคียง อาจพิจารณาทำการผ่าตัดแบบ limb salvage ได้ แต่ถ้าก้อนใหญ่มาก ไม่สามารถผ่าตัดได้เมื่อให้การวินิจฉัย การให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) เพื่อให้ขนาดก้อนลดลง และยังสามารถดูการตอบสนองของเซลล์มะเร็งต่อเคมีบำบัดได้ด้วยเมื่อผ่าตัดก้อนเนื้องอก

ออก เพื่อพิจารณายาเคมีบำบัดที่เหมาะสมหลังผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) ยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อยได้แก่ cisplatin, doxorubicin, ifosfamide, etoposide และ methotrexate ส่วนการฉายแสงรังสีรักษามีบทบาทน้อยในโรคนี้ เนื่องจาก osteosarcoma จะต่อต้านการฉายรังสี มีรายงานว่ายังพบ viable osteosarcoma cell ในก้อนมะเร็งหลังจากที่ได้รังสีรักษาถึง 8,000 cGy แล้วก็ตาม การพยากรณ์โรค ขึ้นอยู่กับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดของเซลล์มะเร็งต่อเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด พบว่า ถ้ามี tumor necrosis มากกว่าร้อยละ 90 หลังได้ยาเคมีบำบัดจะมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า ในรายที่มีการแพร่กระจายของโรคเมื่อวินิจฉัย มีรอยโรคหลาย ๆ ตำแหน่ง หรือมีระดับ alkaline phosphatase และ LDH สูงเมื่อวินิจฉัย จะมีพยากรณ์โรคไม่ดี⁵

4. Hepatoblastoma

เป็นมะเร็งที่ตับ พบได้ประมาณร้อยละ 3 ของมะเร็งในเด็ก¹ มักเป็นในเด็กเล็กได้ตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 5 ปี ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์เรื่องท้องโต คลำพบก้อนในท้องส่วนบน ปวดท้อง เบื่ออาหาร น้ำหนักลด อาเจียน อาจพบมีตัวเหลืองตาเหลืองร่วมด้วย

การวินิจฉัยอาศัยการตรวจเลือดดูระดับ alpha-fetoprotein (AFP) โดยจะมีระดับเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วย ร่วมกับการตรวจดูการทำงานของตับและ ภาพถ่ายรังสี ได้แก่ ultrasound, CT scan หรือ MRI เพื่อดูขนาดและขอบเขตของก้อน ส่วนการประมาณการแพร่กระจายของโรค การทำ CT scan ปอด เพราะมักมีการกระจายไปที่ปอด

การรักษาหลักคือการผ่าตัดเอาก้อนออกให้หมดจะมีโอกาสหายขาดได้ โดยจะให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ถ้าก้อนมีขนาดใหญ่มาก การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดจะช่วยให้ขนาดของก้อนเล็กลงทำให้โอกาสผ่าตัดก้อนออกหมดและมีเนื้อตับที่ดีเหลืออยู่มากขึ้น และเพิ่มโอกาสในการหายขาดเพิ่มขึ้น ยาเคมีบำบัดที่ใช้ได้แก่ cisplatin, adriamycin, vincristine, 5-FU⁸ การติดตามระดับ AFP ในเลือด สามารถใช้ในการติดตามการรักษาหลังผ่าตัด และ การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดได้ สถิติของโรงพยาบาลศิริราช อัตรารอดชีวิต 5 ปี เท่ากับร้อยละ 58 เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น advanced stage ปัจจุบันนี้การฉายรังสีรักษาไม่มีบทบาทในการรักษา hepatoblastoma

5. Malignant Germ cell tumor (GCT)

เป็นเนื้องอกที่เกิดจาก primordial germ cell ของตัวอ่อน ซึ่งปกติจะมี migration จาก fetal yolk sac และเจริญไปเป็นเซลล์สืบพันธุ์ในรังไข่หรืออัณฑะ พบได้ประมาณร้อยละ 6 ของมะเร็งในเด็กทั้งหมด¹ โดยพบได้ทุกอายุ แต่อายุที่มักจะพบ คือ ในเด็กแรกเกิดถึงอายุ 2 ปี และวัยรุ่น (10-14 ปี) ในแต่ละอายุจะพบ GCT ชนิดและตำแหน่งต่างกัน โรคนี้จึงเกิดขึ้นได้ตามตำแหน่งที่เป็นทาง migration ของเซลล์ เช่น ในรังไข่ อัณฑะ และที่อื่น ๆ extragonadal GCT เช่น mediastinal mass บริเวณก้นกบ sacrococcygeal retroperitoneum สมอ เป็นต้น โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ คือ germinoma (seminoma, dysgerminoma), teratoma (mature and immature teratoma) และ non-germinoma GCT (endodermal sinus tumor หรือ yolk sac tumor, choriocarcinoma และ embryonal carcinoma) อาการของผู้ป่วยมักมาด้วยเรื่องก้อนและมีอาการแตกต่างกันไป

ตามตำแหน่งที่เป็น เช่น ก้อนในท้องน้อย ปวดท้อง หรืออาการกดเบียดกระเพาะปัสสาวะหรือลำไส้ใหญ่ ส่วน extragonadal germ cell tumor เป็นได้ทุกอายุ

GCT ส่วนใหญ่จะมีหลังสารซึ่งเป็น tumor marker ซึ่งตรวจพบได้ในเลือด คือ alpha fetoprotein (AFP) ซึ่งพบใน endodermal sinus tumor หรือ yolk sac tumor และ beta subunit of human gonadotropin (β -HCG) พบใน choriocarcinoma การวินิจฉัยจึงทำได้โดยการตรวจหาระดับ tumor marker เหล่านี้ในเลือด รวมทั้งการทำ ภาพถ่ายรังสีตามอวัยวะที่เป็น เพื่อดูขนาด และตำแหน่งของก้อนและการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง การตรวจชิ้นเนื้อจากก้อนมะเร็งแล้วย้อมด้วย immunohistologic staining จะทำในกรณีที่พบก้อน แต่การตรวจ tumor marker ในเลือดไม่พบ ทำให้ไม่แน่ใจในการวินิจฉัย malignant GCT มักกระจายไปที่ ตับ ปอด และกระดูก เพราะฉะนั้น ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ CT scan ช่องท้อง และ ปอด รวมทั้ง bone scan ถ้าผู้ป่วยมีอาการทางสมอง ควรได้รับการตรวจ CT scan หรือ MRI สมองด้วย เพราะอาจพบ GCT ที่สมองร่วมด้วยได้ การแบ่งระยะความรุนแรงของโรครู้ขึ้นกับขนาดของก้อนซึ่งสามารถผ่าตัดออกได้หรือไม่ การกระจายของโรค และระดับของ tumor makers ระหว่างและหลังการรักษา

การรักษา GCT การผ่าตัดเอาก้อนออก ในกรณีที่ผ่าตัดได้ เช่น ก้อนที่อัณฑะ หรือ ก้อนที่รังไข่ เพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อมาตรวจเพื่อการวินิจฉัยที่แน่นอน รวมทั้งการตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงมาตรวจเพื่อดูระยะของโรค แล้วตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัด ทั้ง germinoma และ non-germinoma ตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัดดี ทำให้สามารถรักษาอวัยวะสำคัญไว้ได้ ในเด็กผู้หญิง ไม่จำเป็นต้องผ่าตัดเอามดลูกหรือรังไข่อีกข้างออก ปัจจุบันยาเคมีบำบัดมาตรฐานที่ใช้ในการรักษา GCT ประกอบด้วย cisplatin, etoposide และ bleomycin (PEB)⁹⁻¹⁰ สามารถทำให้ผลการรักษาดีขึ้นมากโดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เพิ่มขึ้นเป็น 75-90%⁹⁻¹¹ ส่วนในกลุ่ม mature และ immature teratoma หรือแม้แต่พบ malignant element ร่วมด้วย การรักษาโดยการผ่าตัดเอาก้อนออก ร่วมกับการติดตามอาการอย่างใกล้ชิด โดยไม่ต้องให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม เป็นการเพียงพอ¹²⁻¹³ ซึ่งการติดตามการรักษาประกอบด้วย การตรวจร่างกายเป็นระยะๆ การติดตามผลของ tumor marker และการตรวจทางภาพถ่ายรังสี เพื่อการเฝ้าระวัง tumor recurrent ซึ่งจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้มี event free survival ที่ 3 ปี เท่ากับ ร้อยละ 97.8 (รังไข่), 100 (อัณฑะ) และ 80 (extragonadal GCT) ซึ่งหลังติดตามการรักษาถ้าพบ tumor recurrent การใช้เคมีบำบัดเพื่อเป็น salvage therapy ก็ยังให้ผลการรักษาที่ดีมี long term survival¹¹ การฉายรังสีจะลดบทบาทลงมาก เนื่องจาก malignant non-germinoma GCT ไม่ตอบสนองต่อการฉายรังสี ส่วน GCT ที่ไวต่อรังสีรักษามักเป็นกลุ่ม germinoma ซึ่งมักใช้ในกรณีที่ ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดหรือมีการกลับเป็นโรคซ้ำหลังให้ยาเคมีบำบัดแล้ว การพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับลักษณะทางพยาธิวิทยา ระยะของโรคและตำแหน่งที่เป็นโรคโดย germinoma จะมีการพยากรณ์โรคดีที่สุด ส่วน mediastinal GCT มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี จากข้อมูลของศิริราช อัตราการรอดชีวิต 5 ปีของผู้ป่วย GCT เท่ากับร้อยละ 87

5. Wilms' tumor

ได้แก่ มะเร็งที่ไต พบประมาณร้อยละ 3 ของมะเร็งในเด็ก¹ โดยมีอายุเฉลี่ยที่พบอยู่ระหว่าง 1-5 ปี อาการที่มักนำมาพบแพทย์ คือ ก้อนในท้องที่บังเอิญคลำพบ โดยไม่ค่อยมีอาการอื่นๆ อาจตรวจพบมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะหรือความดันโลหิตสูงร่วมด้วยได้

การตรวจวินิจฉัยอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาและการทำภาพถ่ายรังสี เช่น ultrasoundography, CT scan, เพื่อดูตำแหน่งและลักษณะของก้อน การแบ่งระยะของโรคอาศัย surgical staging และการหาการแพร่กระจายของโรคซึ่งสำคัญมากในการวางแผนการรักษา คือ CT scan ปอด ,bone scan (ในกรณีที่พบผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น clear cell sarcoma หรือ rhabdoid sarcoma)

การรักษาประกอบด้วยการผ่าตัดเอาก้อน หรือไตข้างที่มีรอยโรคออก ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วย stage II unfavorable histology หรือ stage III ขึ้นไป จะใช้การฉายรังสีรักษาร่วมด้วย การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดทำให้ผลการรักษาดีมากและมีโอกาสหายขาดได้มากกว่า ร้อยละ 85 ยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาขึ้นกับระยะของโรคและผลทางพยาธิวิทยา ยาเคมีบำบัดที่ใช้ได้แก่ vincristine, actinomycin, adriamycin โดยทั่วไปผลการรักษาดีมากโดยเฉพาะในกลุ่มที่มี favorable histology และเป็น stage I, II มีโอกาสหายขาดมาก โดยรวมอัตราการรอดชีวิต 5 ปีของโรคนี้ประมาณร้อยละ 60-80¹⁴

6. Retinoblastoma

เป็นมะเร็งจอประสาทตา พบประมาณร้อยละ 3 ของมะเร็งเด็กทั้งหมด¹ โดยพบได้บ่อยในเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปี เป็นได้ทั้งข้างเดียวและ 2 ข้าง ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์เรื่องตาวาว (leukocoria) มีจุดสีขาวในตาดำ ตาเหล่ ตาเข ปวดตา มีปัญหาการมองเห็น ถ้าเป็น 2 ข้าง จะเดินชน หากทิ้งไว้ตาจะโปนออกมา ผู้ป่วยที่เป็นในตาข้างเดียวและมีเนื้องอกก้อนเดียว (unifocal) มักจะเป็น sporadic case และพบในช่วงอายุ 2-3 ปี ผู้ป่วยที่เป็นทั้งสองข้าง หรือเป็นข้างเดียวแต่มีเนื้องอกหลายก้อน (multifocal) มักเป็นแบบพันธุกรรมและพบในอายุช่วงขวบปีแรก

การวินิจฉัยและแบ่งระยะของโรคทำได้ด้วยการตรวจตาโดยจักษุแพทย์ โดยต้องขยายม่านตาก่อนเพื่อให้เห็นก้อนเนื้องอกได้ชัด และ การตรวจภาพถ่ายรังสี ได้แก่ การทำ CT scan หรือ MRI ของตาและสมอง bone scan เพื่อหาการแพร่กระจายของโรค การตรวจน้ำไขสันหลังและไขกระดูกร่วมด้วยถ้าผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการกระจายของโรคไปที่ระบบประสาทหรือมีผลการตรวจ complete blood count ผิดปกติ เนื่องจากโรคนี้อาจถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ จึงควรแนะนำให้พาพี่น้องของผู้ป่วยมาตรวจตาด้วยเสมอ

การรักษา retinoblastoma ปัจจุบันขึ้นอยู่กับขนาดและจำนวนของก้อนเนื้องอก รวมทั้งการมองเห็นของผู้ป่วย โดยปกติจะต้องทำการผ่าตัด enucleation เพื่อเอาตาข้างที่เป็นออก ถ้าตาข้างนั้นของผู้ป่วยมองไม่เห็นแล้ว แต่ถ้าตานี้ยังมองเห็นได้และก้อนมะเร็งมีขนาดเล็ก ปัจจุบันมีแนวโน้มจะพยายามเก็บรักษาตานี้ไว้ โดยการใช้ Laser surgery, cryotherapy หรือ photocoagulation ที่ก้อนมะเร็ง ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด¹⁵ การรักษานี้ทำได้เฉพาะเมื่อก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กมาก ดังนั้นการวินิจฉัยให้ได้โดยเร็วที่สุด จะทำให้ผลการรักษาดีมาก การฉายรังสีรักษามักทำในผู้ป่วย stage III ขึ้นไปและมีอายุมากกว่า 2 ปี หรือในกรณีที่ต้องการเก็บลูกตาข้างนั้นไว้โดยผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ local therapy ร่วมกับยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยที่เป็นก้อน

อยู่ในตาเท่านั้น และเป็นข้างเดียวอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ได้ร้อยละ 85-95 ถ้าเป็น 2 ข้างจะประมาณร้อยละ 70-80 แต่ในผู้ป่วยที่มีโรคแพร่กระจายออกมานอกตาแล้ว อัตราการรอดชีวิตจะต่ำมาก

ตารางที่ 1 ตัวอย่างกลุ่มอาการและโรคทางพันธุกรรมที่มีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ³

โรคทางพันธุกรรม/กลุ่มอาการ	เนื้องอก/มะเร็ง	การถ่ายทอดทางพันธุกรรม
Ataxia telangiectasia	Lymphoma / leukemia	Autosomal recessive
Beckwith-Wideman	Wilms tumor	Autosomal dominant
Denys-Drash	Wilms tumor	Autosomal dominant
Fanconi anemia	Leukemia, head/neck and oral cancers, liver, esophageal and gynaecologic tumors	Autosomal recessive (ส่วนใหญ่)
Klinefelter syndrome (XXY)	Germ cell tumor, breast cancer	X-linked
Li-Fraumeni	Sarcomas, brain tumors, breast cancer, adrenocortical carcinoma, leukemia, bronchoalveolar carcinoma, choroids plexus tumors, gastrointestinal tract tumors (stomach, pancreas, esophagus, colon), germ cell tumor	Autosomal dominant
Neurofibromatosis type I	Cutaneous neurofibromas, plexiform neurofibroma, malignant peripheral nerve sheath tumor, central nervous system gliomas, rhabdomyosarcoma, pheochromocytoma, acute myeloid leukemia	Autosomal dominant
Neurofibromatosis type II	Vestibular schwannomas, meningioma, ependymoma, astrocytoma	Autosomal dominant
Trisomy 21 (Down syndrome)	Acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia	Not known
Tuberous sclerosis	Renal cell carcinoma in childhood, cardiac rhabdomyosarcoma, giant cell astrocytoma	Autosomal dominant

บรรณานุกรม

1. Wiangnon S, Veerakul G, Nuchprayoon I, et al. Childhood cancer incidence and survival 2003-2005, Thailand: study from the Thai Pediatric Oncology Group. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(9):2215-20.
2. Hickey F1, Hickey E, Summar KL. Medical update for children with Down syndrome for the pediatrician and family practitioner. *Adv Pediatr*. 2012;59(1):137-57.
3. D'Orazio JA. Inherited cancer syndromes in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32(3):195-228.
4. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet* 2007; 369: 2106-2120.
5. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th ed. California: Academic Press; 2011.715-768.
6. Lawrence W, Gehan E, Hays D, et al. Prognostic significance of staging factors of UICC staging in childhood rhabdomyosarcoma: a report from intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). *J Clin Oncol* 1987;5:46-54.
7. Nathan PC, Tsokos M, Long L, et al. Adjuvant chemotherapy for the treatment of advanced pediatric rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma: the National Cancer Institute experience. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:449-454.
8. Ortega JA, Douglass E, Feusner J, et al. Randomized comparison of cisplatin/ vincristine/ fluorouracil and cisplatin/ continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18: 2665-2675.
9. Rogers PC, Osmon TA, Cullen JW, et al. Treatment of children and adolescents stage II testicular and stage I and II ovarian malignant germ cell tumors: Pediatric Intergroup Study-Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Oncology Group 8891. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3563-9.
10. Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: Pediatric Intergroup Study-Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Oncology Group 8892. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2691-700.
11. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with accept toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18(22):3809-18.
12. Marina NM, Cushing B, Gill R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/ Children's Oncology Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999;17(7):1237-43.
13. Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: report of the Pediatric Oncology Group and Children's Oncology Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2): 353-8
14. Kalapurakal JA, Doome JS, Perlman EJ, et al. Management of Wilms's tumour: current practice and future goals. *Lancet Oncol* 2004; 5:37-46.
15. Chan HSL, Gallie BL, Munier FL, Popvic MB. Chemotherapy for Retinoblastoma. *Ophthalmol Clin N Am* 2005; 18:55-63.

มะเร็งในเด็ก (Childhood Cancer)

8

สรุป เวียงนนท์

มะเร็งในเด็กพบได้น้อย แต่เป็นภาระทางสาธารณสุขและเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญขึ้นเรื่อยๆ ในประเทศไทยอัตราตายจากมะเร็งในเด็กอายุ 6-12 ปี และ 13-18 ปี เป็น 2.16 และ 2.13 ต่อประชากรเด็กหนึ่งแสนคน ตามลำดับ¹ จากข้อมูลของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติใน พ.ศ. 2553 มีผู้ป่วยมะเร็งเด็กมาได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก 127,597 ครั้ง และผู้ป่วยรับไว้ในโรงพยาบาล 19,159 ครั้ง โดยร้อยละ 86.1 ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย²

มะเร็งในเด็กมีพยากรณ์โรคดี สามารถรักษาให้หายขาดได้มากกว่าร้อยละ 70^{3,4} อันเป็นผลเนื่องมาจากความเข้าใจพยาธิสรีรวิทยาของโรคมะเร็งในเด็ก การพัฒนาประสิทธิภาพยาเคมีบำบัด ตลอดจนการรักษาประคับประคองที่ดีขึ้น

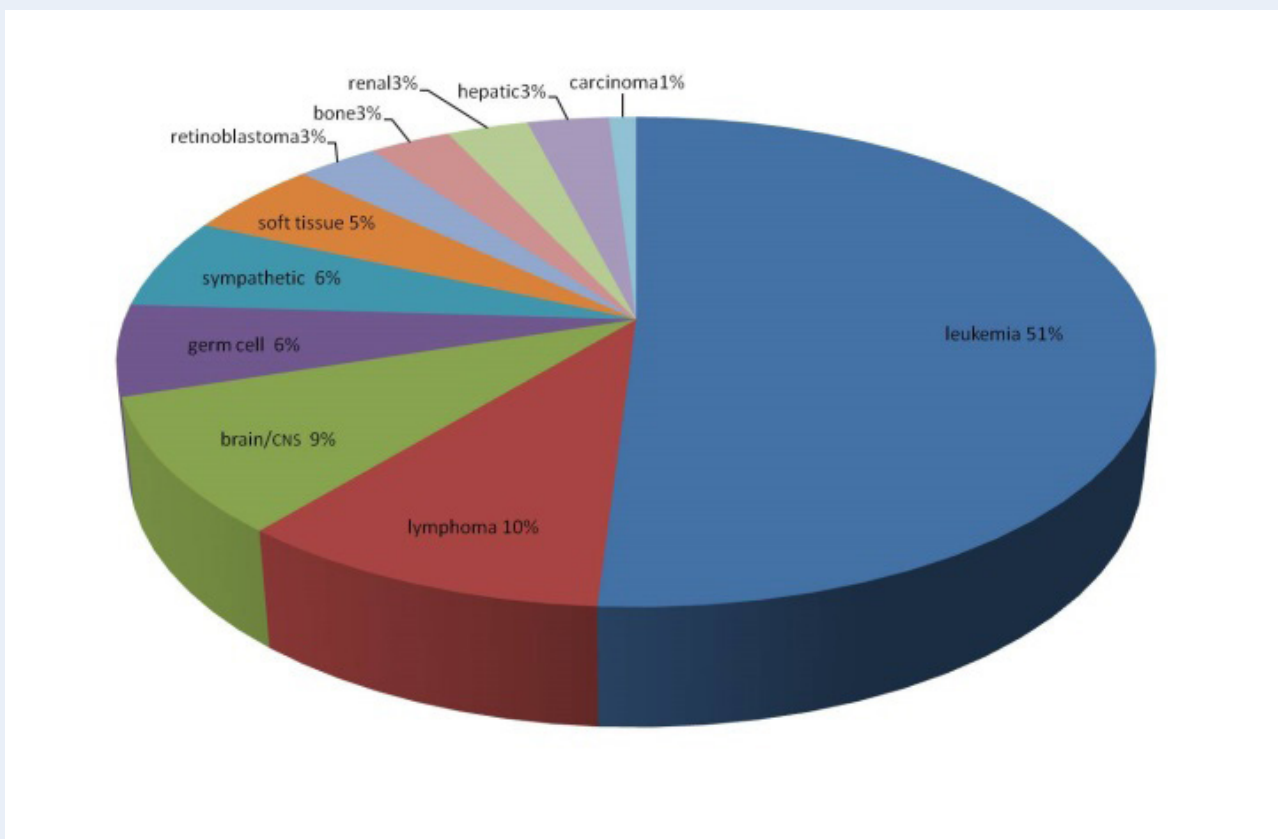
อุบัติการณ์

โดยทั่วไปอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในเด็กไม่เปลี่ยนแปลง ในปัจจุบันชมรมโรคมะเร็งในเด็กแห่งประเทศไทย (Thai Pediatric Oncology Group, ThaiPOG) ทำการรวบรวมอุบัติการณ์มะเร็งในเด็กทุกชนิดตั้งแต่ พ.ศ. 2557 เรื่อยมา โดยสมาชิกของชมรมฯทั่วประเทศลงทะเบียนกรณีผู้ป่วยมะเร็งในเด็กทุกชนิดผ่านทางระบบอินเทอร์เน็ต (web-based registration) ระหว่าง พ.ศ. 2546-2549 ชมรมโรคมะเร็งในเด็กแห่งประเทศไทยได้รวบรวมจำนวนผู้ป่วยจากสถาบันที่ทำการรักษาผู้ป่วยมะเร็งในเด็กทุกสถาบันทั่วประเทศครั้งแรก⁵ โดยได้สำรวจแล้วว่าผู้ป่วยมะเร็งเด็กทุกรายถูกส่งตัวเข้ารับรักษาในสถาบันเหล่านี้ทั้งหมด พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งเด็กรายใหม่ปีละประมาณ 1,000 คน โดยมีอุบัติการณ์ (age-standardized rate, ASR) โดยรวมเป็น 74.9 ต่อประชากรเด็กล้านคน (อายุน้อยกว่า 15 ปี) โดยพบในเด็กชายมากกว่าเด็กหญิง (ASR 83.1 vs. 66.1) ในอัตราส่วน 1.3:1 อายุเฉลี่ย 6.5 ปี มีระยะ 5 ปี ช่วงอายุที่พบบ่อยคือ 2-5 ปี อุตการณ์ของมะเร็งในเด็กโดยรวมในเด็กไทยน้อยกว่าอุบัติการณ์ในประเทศตะวันตก (สหรัฐอเมริกา ASR 130 ยุโรป ASR 140)^{3,4} อุตการณ์ของมะเร็งในเด็กในสหรัฐอเมริกามีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้น ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาแนวโน้มของ

อุบัติการณ์ในระดับประเทศ โดยทั่วไปอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในเด็กไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง แนวโน้มของอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นเป็นผลจากการวินิจฉัยที่ดีขึ้นมากกว่า⁶

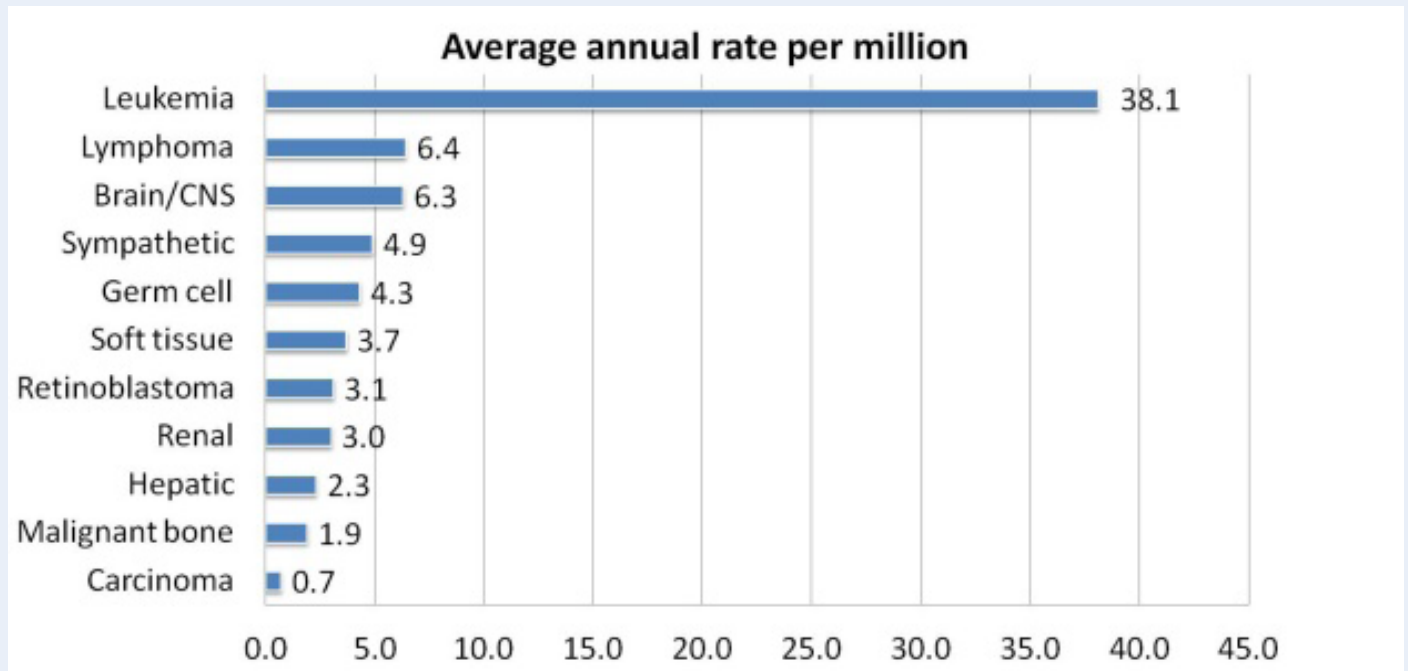
มะเร็งในเด็กจำแนกตาม International Childhood Cancer Classification (ICCC) เป็น 11 กลุ่ม⁷ จากการศึกษาของ ThaiPOG ในประเทศไทยพบมะเร็งเม็ดเลือดขาวบ่อยที่สุด ร้อยละ 51 มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ร้อยละ 10 มะเร็งระบบประสาทกลางร้อยละ 9 และพบมะเร็งชนิดอื่นๆน้อยลงตามลำดับคือ germ cell tumor (ร้อยละ 6) มะเร็งต่อมหมวกไต (neuroblastoma) (ร้อยละ 5) มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue sarcoma) (ร้อยละ 3) มะเร็งจอตา (retinoblastoma) (ร้อยละ 3) มะเร็งกระดูก (ร้อยละ 3) มะเร็งตับ (ร้อยละ 3) มะเร็งไต (ร้อยละ 3) ส่วน carcinoma พบน้อยมาก (รูปที่ 1)

รูปที่ 1 สัดส่วนของมะเร็งเด็กชนิดต่างๆในเด็กไทย จำแนกตาม International Childhood Cancer Classification⁵



มะเร็งที่พบบ่อยที่สุดคือมะเร็งเม็ดเลือดขาว (ASR 38.1) มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute lymphoblastic leukemia (ALL) พบได้บ่อยกว่า acute non-lymphoblastic leukemia (ANLL) (ASR 28 vs. 8.6) มะเร็งเม็ดเลือดขาวพบในเด็กชายมากกว่าเด็กหญิง (อัตราส่วน 1.3:1) และเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute lymphoblastic leukemia ร้อยละ 72 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งหมด ส่วนมะเร็งต่อมน้ำเหลืองพบเป็นชนิด non-Hodgkin (ASR 3.3) มากกว่าชนิด Hodgkin (ASR 1.6) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองพบในเด็กชายมากกว่าเด็กหญิงเช่นเดียวกัน (อัตราส่วน 2.4:1)

รูปที่ 2 อุบัติการณ์มะเร็งในเด็กชนิดต่าง ๆ ในเด็กไทยอายุน้อยกว่า 15 ปี
(ต่อประชากรเด็กล้านคน)⁵



ชนิดของมะเร็งระบบประสาทกลางพบบ่อยตามลำดับคือ medulloblastoma (ASR 2.2) glioma (ASR 1.6) astrocytoma (ASR 1.3) และ ependymoma (ASR 0.7) อุบัติการณ์ของมะเร็งระบบประสาทกลางต่ำกว่าอุบัติการณ์ในประเทศทางตะวันตกมาก^{3,4} อาจจะเนื่องจากการวินิจฉัยโรคได้น้อยกว่าความจริง เนื่องจากข้อจำกัดของเครื่องมือที่ซับซ้อนทางรังสีวินิจฉัย (imaging) (ตารางที่ 1)

มะเร็งต่อมหมวกไต (neuroblastoma) พบได้บ่อยในเด็กเล็กช่วงอายุ 0 - 4 ปี (ASR 10.5) พบได้เท่ากันทั้งในเด็กชายและเด็กหญิง ส่วนมะเร็งไตพบ Wilms' tumor มากกว่า renal cell carcinoma (ASR 2.2 vs. 0.1) มะเร็งตับพบเป็น hepatoblastoma ได้บ่อยกว่า hepatocellular carcinoma (ASR 1.9 vs. 0.3) ทั้ง Wilms' tumor และ hepatoblastoma พบบ่อยในเด็กเล็ก ในขณะที่ renal cell carcinoma และ hepatocellular carcinoma พบได้บ่อยในเด็กโตมากกว่าเด็กเล็ก มีการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในประเทศไทยลดลง ภายหลังการใช้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีให้แก่เด็กแรกเกิดทุกรายทั้งประเทศตั้งแต่ พ.ศ. 2535⁸

มะเร็งจอตาพบได้บ่อยในกลุ่มอายุน้อย (ASR 7.6) พบได้น้อยมากหลังอายุ 5 ปี ส่วนมะเร็งกระดูกพบ osteosarcoma มากกว่า Ewing sarcoma (ASR 1.6 vs. 0.3) ใน soft tissue sarcoma พบ rhabdomyosarcoma มากกว่า fibrosarcoma (ASR 2 vs. 0.3) germ cell tumor พบได้ทั้งในกะโหลกศีรษะและตำแหน่งอื่นๆ อุบัติการณ์โดยรวมเป็น 4.3 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์มะเร็งในเด็กชนิดต่าง ๆ ในเด็กไทย (ต่อประชากรเด็กล้านคน)⁵

ICCC Group	Number of cases					Rel. Freq.(%)			Rate per million						
	< 1	1-4	5-9	10-14	All	M/F	Overall	Group	0-4	5-9	10-14	Crude	ASR	Cum.	%MV
I. Leukemias	82	576	418	345	1421	1.3	50.9	100	55.5	30	24	35.4	38	547	100
Lymphoid	42	451	330	206	1029	1.4	36.9	72.4	41.6	24	14.3	25.6	28	397.5	100
Acute non-lymphocytic	35	109	73	111	328	0.9	11.7	23.1	12.1	5.2	7.7	8.2	8.6	125	100
Chronic myeloid	4	11	12	24	51	1.6	1.8	3.6	1.3	0.9	1.7	1.3	1.3	19.5	100
Other specified	1	5	3	4	13	0.9	0.5	0.9	0.5	0.2	0.3	0.3	0.3	5	100
II. Lymphomas	5	57	102	102	266	2.4	9.5	100	5.2	7.3	7.1	6.6	6.4	98	94.4
Hodgkin disease	1	10	32	24	67	3.2	2.4	25.2	0.9	2.3	1.7	1.7	1.6	24.5	97
Non-Hodgkin lymphomas	3	24	46	64	137	2.3	4.9	51.5	2.3	3.3	4.5	3.4	3.3	50.5	95.6
Burkitt's lymphoma	1	16	16	4	37	2.4	1.3	13.9	1.4	1.1	0.3	0.9	1	14	97.3
Miscellaneous lymphoreticular neoplasms	0	1	2	4	7	0.8	0.3	2.6	0.1	0.1	0.3	0.2	0.2	2.5	100
Unspecified	0	6	6	6	18	2.6	0.6	6.8	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	6.5	66.7
III. Brain and spinal neoplasms	14	73	102	57	246	1.3	8.8	100	7.3	7.3	4	6.1	6.3	93	71.1
Ependymoma	3	9	8	6	26	2.7	0.9	10.6	1	0.6	0.4	0.6	0.7	10	92.3
Astrocytoma	0	16	22	16	54	1.2	1.9	22	1.3	1.6	1.1	1.3	1.3	20	85.2
Primitive neuroectodermal tumors	5	25	37	17	84	1.1	3	34.1	2.5	2.6	1.2	2.1	2.2	31.5	94
Other gliomas	5	17	29	9	60	0.9	2.1	24.4	1.9	2.1	0.6	1.5	1.6	23	36.7
Unspecified	1	6	6	9	22	2.7	0.8	8.9	0.6	0.4	0.6	0.5	0.5	8	18.2
IV. Sympathetic nervous system tumors	32	92	30	9	163	1.2	5.8	100	10.5	2.1	0.6	4.1	4.9	66	92
Neuroblastoma	32	92	30	9	163	1.2	5.8	100	10.5	2.1	0.6	4.1	4.9	66	92
V. Retinoblastoma	19	71	7	0	97	1.3	3.5	100	7.6	0.5	0	2.4	3.1	40.5	86.6
	19	71	7	0	97	1.3	3.5	100	7.6	0.5	0	2.4	3.1	40.5	86.6
VI. Renal tumors	19	61	14	3	97	0.9	3.5	100	6.7	1	0.2	2.4	3	39.5	89.7
Wilms' tumor	16	58	11	2	87	1.1	3.1	89.7	6.2	0.8	0.1	2.2	2.7	35.5	89.7
Renal carcinoma	1	1	3	1	6	0.5	0.2	6.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	2.5	83.3
Other specified	2	2	0	0	4	-	0.1	4.1	0.3	0	0	0.1	0.1	1.5	100
VII. Hepatic tumors	26	30	8	13	77	1.9	2.8	100	4.7	0.6	0.9	1.9	2.3	31	61
Hepatoblastoma	25	28	4	4	61	1.5	2.2	79.2	4.5	0.3	0.3	1.5	1.9	25.5	57.4
Hepatic carcinoma	1	0	4	9	14	3.7	0.5	18.2	0.1	0.3	0.6	0.3	0.3	5	71.4
Other specified	0	1	0	0	1	-	0	1.3	0.1	0	0	0	0	0.5	100
Unspecified	0	1	0	0	1	-	0	1.3	0.1	0	0	0	0	0.5	100
VIII. Malignant bone tumors	0	6	25	57	88	1.4	3.2	100	0.5	1.8	4	2.2	1.9	31.5	100
Osteosarcoma	0	4	19	53	76	1.4	2.7	86.4	0.3	1.4	3.7	1.9	1.6	27	100
Ewing's sarcoma	0	2	6	4	12	1.4	0.4	13.6	0.2	0.4	0.3	0.3	0.3	4.5	100
IX. Soft tissue sarcomas	20	44	33	40	137	1.3	4.9	100	5.4	2.4	2.8	3.4	3.7	53	100
Rhabdomyosarcoma	9	29	16	18	72	1.9	2.6	52.6	3.2	1.1	1.3	1.8	2	28	100
Fibrosarcoma	2	3	4	5	14	0.8	0.5	10.2	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	5	100
Other specified	9	12	13	17	51	0.9	1.8	37.2	1.8	0.9	1.2	1.3	1.3	19.5	100
X. Germ cell and gonadal neoplasms	28	40	31	69	168	1.4	6	100	5.7	2.2	4.8	4.2	4.3	63.5	89.3
Intracranial and intraspinal germ cell	1	4	13	32	50	4.0	1.8	29.8	0.4	0.9	2.2	1.2	1.1	17.5	92
Other and unspecified non-gonadal germ cell	9	5	2	8	24	0.7	0.9	14.3	1.2	0.1	0.6	0.6	0.7	9.5	75
Gonadal germ cell	8	17	11	11	47	0.9	1.7	28	2.1	0.8	0.8	1.2	1.3	18.5	97.9
Gonadal carcinoma	10	14	4	17	45	1.4	1.6	26.8	2	0.3	1.2	1.1	1.2	17.5	84.4
Other and unspecified malignant gonadal tumor	0	0	1	1	2	-	0.1	1.2	0	0.1	0.1	0	0.1	1	100
XI. Carcinoma and epithelial neoplasms	2	4	10	16	32	1.3	1.1	100	0.5	0.7	1.1	0.8	0.7	11.5	100
Thyroid	0	0	4	7	11	0.2	0.4	34.4	0	0.3	0.5	0.3	0.2	4	100
Nasopharyngeal	0	0	2	7	9	8.0	0.3	28.1	0	0.1	0.5	0.2	0.2	3	100
Skin	1	0	2	0	3	2.0	0.1	9.4	0.1	0.1	0	0.1	0.1	1	100
Adrenocortical carcinoma	1	3	1	1	6	5.0	0.2	18.8	0.3	0.1	0.1	0.1	0.2	2.5	100
Other and unspecified	0	1	1	1	3	0.5	0.1	9.4	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1.5	100
TOTAL	247	1054	711	704	2792	1.3	100.0	100.0	109.7	55.9	49.5	71.7	74.9	1,075.5	98.4

Rel. Freq., relative frequency; Crude, crude rate; Cum., cumulative rate; MV, morphological verification

อัตราการรอดชีพ

มะเร็งในเด็กส่วนใหญ่มีพยากรณ์โรคดี สามารถรักษาให้หายขาดได้มากกว่าร้อยละ 70^{3,4,9,10} จากการศึกษาของชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทยพบว่าอัตราการรอดชีพที่ 5 ปีของมะเร็งเด็กในประเทศไทยโดยรวมเป็นร้อยละ 54.9 อัตราการรอดชีพที่ 5 ปีของ ALL และ ANLL เป็นร้อยละ 64.9 และ 35.5 ตามลำดับ⁵ ซึ่งอัตราการรอดชีพนี้เป็นผลจากการรักษาด้วยสูตรการรักษาที่แตกต่างกันแล้วแต่ละสถาบัน ก่อนที่จะมีการใช้สูตรการรักษาเดียวกันทั่วประเทศ (national protocol) ตามโครงการบริหารจัดการโรค (disease management) สำหรับมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ที่สนับสนุนโดยสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ซึ่งเริ่มตั้งแต่ พ.ศ. 2549

ในผู้ป่วย ALL ก่อนมีการใช้ national protocol อัตราการรอดชีพที่ 5 ปีเป็นร้อยละ 64.9 และภายหลังการใช้ national protocol อัตราการรอดชีพที่ 5 ปี เป็นร้อยละ 73 แต่ในผู้ป่วย ANLL อัตราการรอดชีพไม่ได้เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ¹¹ อัตราการรอดชีพสำหรับผู้ป่วย ANLL ในประเทศที่ไม่มีความจำกัดของทรัพยากรในการรักษา เช่น ใช้สูตรการรักษาตาม Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM) และ Children Oncology Group (COG) ได้อัตราการรอดชีพมากกว่าร้อยละ 60^{9,10} ส่วนอัตราการรอดชีพในประเทศไทยยังต่ำอยู่มาก (ร้อยละ 35.5)⁵ อาจจะเป็นผลจากข้อจำกัดในการรักษาผลข้างเคียงจากการใช้ยาเคมีบำบัดแบบเข้มข้น (intensive chemotherapy) ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งเสียชีวิตจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและติดเชื้อ และส่วนหนึ่งจากการกลับเป็นใหม่ของโรค

อัตราการรอดชีพสำหรับมะเร็งจอตา มะเร็งตับ และมะเร็งไต ในประเทศไทยไม่ได้แตกต่างกันต่างประเทศมากนัก (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อัตราการรอดชีพมะเร็งในเด็กในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2546-2548⁵

กลุ่มโรคมะเร็ง	จำนวนผู้ป่วย	อัตราการรอดชีพที่ 1 ปี (95%CI)	อัตราการรอดชีพที่ 3 ปี (95%CI)	อัตราการรอดชีพที่ 5 ปี (95%CI)
Leukemia	1,421	76.9 (74.6-79)	62 (59.4-64.5)	57.4 (54.6-60.1)
Lymphoma	266	74.1 (68.4-78.9)	63.9 (57.9-69.4)	59.5 (53-65.4)
CNS tumor	246	63.2 (56.8-69)	45.9 (39.5-52)	41.7 (35.2-48)
Sympathetic tumor	163	64.8 (56.8-71.7)	39.5 (31.9-47)	33.6 (26-41.2)
Retinoblastoma	97	84.5 (75.7-90.4)	73.1 (63-80.8)	73.1 (63-80.8)
Renal tumor	97	80 (70.5-86.7)	71.6 (61.4-79.5)	70.4 (60.1-78.5)
Hepatic tumor	77	63.2 (51.3-72.9)	45.9 (34.5-56.7)	44.5 (33.1-55.2)
Malignant bone	88	72.7 (62.1-80.8)	43.2 (32.7-53.2)	33.7 (23.3-44.3)
Soft tissue tumor	137	77.4 (69.4-83.5)	58.4 (49.7-66.1)	50.1 (40.4-59)
Germ cell	168	82.7 (76.1-87.7)	73.8 (66.5-79.8)	70.6 (62.9-77.1)
Carcinoma	32	81.3 (63-91.1)	68.8 (49.7-81.8)	60.8 (40.9-75.8)
Over all	2,792	75.1 (73.4-76.6)	59.8 (57.9-61.69)	54.9 (53.0-56.9)

สถานการณ์การรักษาโรคมะเร็งในเด็กในประเทศไทย

ตั้งแต่ พ.ศ. 2545 เป็นต้นมาสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้ดำเนินนโยบายสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาได้อย่างเท่าเทียมกัน จากข้อมูลการรักษา มะเร็งในเด็กในฐานข้อมูลของ สปสช. ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2553 มีผู้ป่วยมะเร็งเด็กเข้ารับการรักษแบบผู้ป่วยนอก 127,579 ครั้ง และได้รับผู้ป่วยเข้ารักษาในโรงพยาบาล 19,159 ครั้ง การรับผู้ป่วยเข้ารักษาในโรงพยาบาลเกือบทั้งหมดอยู่ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยและโรงพยาบาลศูนย์ (ร้อยละ 86.1) รับไว้รักษาในโรงพยาบาลเอกชนน้อยมาก (ร้อยละ 1.1) ระยะเวลานอนในโรงพยาบาลเฉลี่ย 8.2 วัน สิ้นค่ารักษาทั้งหมด 616,415,221 บาท เฉลี่ย 32,174 บาท/ครั้ง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองรวมกัน 9,167 ครั้ง ค่ารักษาพยาบาลเฉลี่ย 34,955 บาท/ครั้ง วันนอนเฉลี่ย 9.6 วัน โดยมีมะเร็งสมองมีค่ารักษาพยาบาลสูงที่สุด เฉลี่ย 47,195 บาท/ครั้ง²

การรักษาโรคมะเร็งในเด็กในประเทศไทย

ในประเทศไทยชมรมโรคมะเร็งในเด็กแห่งประเทศไทยได้พัฒนาการรักษาโรคมะเร็งในเด็กให้เป็นในแนวทางเดียวกัน โดยเริ่มจากพัฒนาสูตรการรักษาสำหรับมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองก่อน ตั้งแต่ พ.ศ. 2549 และใน พ.ศ. 2557 ได้ขยายสูตรการรักษาให้ครอบคลุมโรคมะเร็งในเด็กทุกชนิด รวมทั้งกำหนดแนวทางในการวินิจฉัย การตรวจสอบและกำหนดปัจจัยความเสี่ยงของโรค รวมทั้งแนวทางการรักษา สนับสนุนอย่างอื่นๆ (supportive care) ให้เป็นแบบเดียวกันทั้งประเทศ¹² ในปี พ.ศ. 2559 ชมรมโรคมะเร็งในเด็กแห่งประเทศไทยได้ปรับปรุงสูตรการรักษามะเร็งทุกชนิดให้ทันสมัยอีกครั้งหนึ่งและแก้ไขข้อบกพร่องภายหลังการใช้สูตรการรักษาที่ผ่านมา และได้เพิ่มสูตรการรักษาสำหรับกลุ่มโรค histiocytosis เข้าไปด้วย¹³ ทั้งนี้

การพัฒนาสูตรการรักษาต่างๆได้รับความสนับสนุนของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและได้รับการยอมรับ ให้ถือปฏิบัติในระดับชาติในการจัดระบบให้ผู้ป่วยมะเร็งเด็กได้เข้าถึงการรักษาอย่างทั่วถึง และการให้การรักษาแบบประคับประคอง (palliation care) ในผู้ป่วยที่รักษาไม่หายขาดด้วย โดยคำนึงถึงคุณภาพชีวิตเป็นหลัก

เอกสารอ้างอิง

1. สุมิตร สุตรา, บุญธรรมเจริญกนิษฐา, ปาณบดี เอกะจัมปะกะ, นิธิศ วัฒนมโน. วิเคราะห์สาเหตุการเสียชีวิตและการเจ็บป่วยตามอายุ. ใน: ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย, บรรณาธิการ. สุขภาวะของเด็กและวัยรุ่นไทย พ.ศ. 2552. กรุงเทพฯ: คณะทำงานฯ; 2552. หน้า 17–88.
2. Wiangnon S, Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Sutra S. Childhood neoplasms: analysis of Thai children 2010. J Med Assoc Thai 2012;95 Suppl 7:S123–33.
3. Ries LG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NIH. Pub. no. 99-4649: Bethesda; 1999.
4. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh J-W, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. Lancet 2004;364:2097–105.
5. Wiangnon S, Veerakul G, Nuchprayoon I, Seksarn P, Hongeng S, Krutvecho T, et al. Childhood cancer incidence and survival 2003–2005, Thailand: study from the Thai Pediatric Oncology Group. Asian Pac J Cancer Prev 2011;12:2215–20.
6. Linet MS, Ries LAG, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: Recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. J Natl Cancer Inst 1999;91:1051–8.
7. Kramárová E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. Int J Cancer 1996;68:759–65.
8. Wichajarn K, Kosalaraksa P, Wiangnon S. Incidence of hepatocellular carcinoma in children in Khon Kaen before and after national hepatitis B vaccine program. Asian Pac J Cancer Prev 2008;9:507–9.
9. Conter V, Arico M, Valsecchi MG, Basso G, Biondi A, Madon E, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) acute lymphoblastic leukemia studies, 1982-1995. Leukemia 2000;14:2196–204.
10. O'Leary M, Krailo M, Anderson JR, Reaman GH. Progress in childhood cancer: 50 years of research collaboration, a report from the Children's Oncology Group. Semin Oncol 2008;35:484–93.
11. Seksarn P. Outcome of childhood leukemia, ThaiPOG study: Hematological malignancies in children. St. Jude-Asia forum in pediatric oncology; 2011 March. Singapore
12. ชมรมโรคมะเร็งในเด็กแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเด็ก พ.ศ.2557. กรุงเทพฯ: เอ็ม พรินต์ คอร์ปอเรชั่น; 2557.
13. ชมรมโรคมะเร็งในเด็กแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเด็ก พ.ศ.2559. กรุงเทพฯ: เอ็ม พรินต์ คอร์ปอเรชั่น; 2559.

Lymphadenopathy

9

สนใจ กาญจนพงศ์กุล

นิยาม

ต่อมน้ำเหลืองโตเป็นปัญหาที่พบบ่อยในเด็กและทำให้ผู้ปกครองเกิดความวิตกกังวล ปัญหาต่อมน้ำเหลืองที่ผิดปกตินั้นดูจาก ขนาด จำนวน และ consistency ของต่อมน้ำเหลือง โดยทั่วไปถ้าขนาดของต่อมน้ำเหลืองโตเกิน 1 ซม.ให้ถือว่าเป็นโตผิดปกติ ยกเว้นต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณ epitrochlear และ inguinal ให้ถือขนาดที่ 0.5 และ 1.5 ซม. ตามลำดับ¹⁻³

ต่อมน้ำเหลืองที่โตจนคลำได้นั้นพบบ่อยแม้ในเด็กที่สุขภาพแข็งแรงดีโดยเฉพาะในเด็กเล็ก แต่ในทางตรงข้ามอาจเป็นอาการแสดงที่สัมพันธ์กับโรคที่ร้ายแรงเช่น มะเร็ง หรือโรคติดเชื้อเรื้อรังก็ได้ ดังนั้นกุมารแพทย์จึงควรทราบว่าจะแยกอย่างไรว่าเป็นพยาธิสภาพหรือไม่ และควรมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับกายวิภาคและเส้นทางของระบบทางเดินน้ำเหลืองดังแสดงในตารางที่ 1 เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค⁴⁻⁶

การวินิจฉัยแยกโรค⁷⁻¹⁰

ควรใช้ลักษณะทางคลินิกหลายองค์ประกอบมาร่วมพิจารณา เพราะสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะต่อมน้ำเหลืองโตพบได้ในหลายโรค ดังแสดงในตารางที่ 2

1. อายุผู้ป่วย เช่น ในช่วงวัยทารกแรกเกิดมักจะคลำต่อมน้ำเหลืองไม่ได้ แต่เมื่อเข้าสู่วัยเด็กเล็กจากการที่ร่างกาย expose กับ antigen ต่างๆ หรือภายหลังการติดเชื้อไวรัสอาจทำให้ต่อมน้ำเหลืองโตจนคลำพบได้ แต่มักจะเป็นลักษณะต่อมน้ำเหลืองที่โตเล็กน้อย นุ่มและกลิ้งไปมาเมื่อคลำ คล้ายตุ่มที่เกิดจากแมลงต่อยใต้ผิวหนัง จึงเรียกว่า shotty lymphadenopathy ซึ่งพบได้บ่อยในเด็กเล็กจัดเป็นภาวะที่ไม่ใช่โรครุนแรง แต่ถ้าเด็กโตหรือวัยรุ่นจะพบอุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบ่อยขึ้น

2. ขนาด โดยทั่วไปมักใช้หลัก rule of thumb คือ ขนาดไม่ควรเกิน 1 ซม.สำหรับต่อมน้ำเหลืองทั่วไป แต่ตำแหน่ง epitrochlear นั้นยอมรับได้ไม่เกิน 0.5 ซม. และ 1.5 ซม.สำหรับบริเวณ inguinal areaอย่างไรก็ตามโอกาสของมะเร็งเกิดขึ้นตามขนาดของต่อมน้ำเหลืองที่โตขึ้น ดังนั้นขนาดที่เกิน 2-2.5 ซม.ให้ถือว่าเป็น

จะเป็น pathologic condition ไว้ก่อน

3. ตำแหน่ง เช่น ถ้าเป็น cervical nodes มักสัมพันธ์กับภาวะ infections มากกว่า แต่ถ้าเป็น left supraclavicular node สัมพันธ์กับมะเร็งในช่องท้องที่แพร่กระจายมา หรือ right supraclavicular node บ่งชี้ว่าน่าจะมาจากพยาธิสภาพที่เกิดในช่องอก mediastinum หรือ ปอด นอกจากนี้ควรตรวจดูว่าต่อมน้ำเหลืองที่โตเป็นลักษณะ localized หรือ generalized lymphadenopathy ซึ่งแบบหลังมักสัมพันธ์กับโรคทาง systemic ได้บ่อยกว่า

4. ลักษณะของต่อมน้ำเหลือง เช่น อาการเจ็บเมื่อถูกสัมผัส รอยแดง บวม หรือเจ็บ นุ่มหรือแข็ง ยึดติดหรือเคลื่อนไปมาได้ ซึ่งในมะเร็งมักมีลักษณะแข็งกว่าและไม่ค่อยพบอาการปวด นอกจากจะโตอย่างรวดเร็วจนทำให้เกิดการตึงของ capsule ของต่อมน้ำเหลืองก็จะพบอาการปวดได้

5. ลักษณะการดำเนินโรค เช่น ถ้าโตมานานเป็นปีๆคิดถึงโรคมะเร็งน้อยลง ยกเว้น Hodgkin disease ที่การดำเนินโรคช้าๆและนานหลายเดือนจนเป็นปีได้ โดยทั่วไปอาจพิจารณาทำ lymph node biopsy ถ้าต่อมน้ำเหลืองนั้นไม่ยุบลงภายใน 4-6 สัปดาห์ มี supraclavicular adenopathy ไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมใน 2 สัปดาห์ หรือ มีอาการและอาการแสดงที่ต้องสงสัยว่าเป็นมะเร็ง

6. อาการร่วมอื่นๆ เช่น ไข้ ผื่น คัด ปวดข้อ ชีต ผอมลง น้ำหนักลด

แนวทางการวินิจฉัยโรค

ประวัติ เรื่องไข้ อาการเจ็บหรือปวดที่บริเวณต่างๆ น้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 10 ในช่วงเวลา 6 เดือน ระยะเวลาของการดำเนินโรคแบบเฉียบพลัน (ถ้าน้อยกว่า 2 สัปดาห์ มักบ่งชี้ถึงการอักเสบติดเชื้อ) หรือค่อยเป็นค่อยไป ประวัติการใช้ยาหรือสัมผัสโรคเรื้อรังต่างๆ การเดินทาง สัตว์เลี้ยง ยาและอาหารที่ปนเปื้อน รวมถึงประวัติทางด้านเพศสัมพันธ์

ตรวจร่างกาย ดูขนาด consistency ของต่อมน้ำเหลืองโตเฉพาะที่หรือโตทั่วไป อาการแสดงของภาวะอักเสบเฉียบพลัน เช่นปวด บวม แดง ร้อน อาการติดเชื้อที่บริเวณต่างๆ เช่น ที่ศีรษะ คออักเสบ ฟันผุ แผลหนองที่ผิวหนัง หรืออาการแสดงอื่นที่ช่วยบ่งชี้ว่าเป็น systemic disease เช่น ชีต จุดเลือดออก ตับและม้ามโต ผื่นผดผื่นตามผิวหนัง เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC with differential count, ESR หรือ C-reactive protein, gram stain หรือ culture ถ้ามีหนอง ส่วนการส่งตรวจอื่นๆเพิ่มเติมนั้นให้พิจารณาเป็นรายๆไปเมื่อประวัติและการตรวจร่างกายสงสัย systemic diseases เช่น LDH และ uric acid ในรายที่สงสัยมะเร็ง liver function test, specific serologic tests (เช่น VCA IgM ในกรณีสงสัยติดเชื้อ EBV, anti HIV) , tuberculin skin test, chest X ray หรือ imaging studies อื่นๆ เช่น ultrasound หรือ CT scan ถ้าสงสัยว่ามีก้อน, bone survey หรือ bone scan, MRI รวมถึงส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทางเพื่อทำ biopsy , bone marrow examination ตามข้อบ่งชี้

การรักษา

เมื่อซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียดแล้ว พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังไม่จำเป็นต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ซับซ้อนอย่างรีบด่วน ในกรณีที่พบเพียงต่อมน้ำเหลืองโตโดยไม่มีปัญหาอื่นร่วมด้วยนั้น ให้สังเกตอาการ แนะนำผู้ปกครอง และนัดติดตามอาการเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอจนกว่าอาการดีขึ้น มีผู้เชี่ยวชาญบางรายให้ความเห็นว่าอาจลองให้ยาปฏิชีวนะแบบ empirical therapy เป็นระยะเวลาประมาณ 2 สัปดาห์แล้วประเมินการตอบสนอง แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการเลวลงหรือมีอาการร่วมอื่น ๆ มากขึ้น เช่น ไข้ ชีต ตับหรือม้ามโต น้ำหนักลด ต่อมน้ำเหลืองโตมากขึ้นหรือโตแบบ generalized ควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวข้างต้นทันที หรือส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อหาสาเหตุต่อไป สำหรับรายที่สงสัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือมะเร็งอื่นที่แพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง (ยกเว้นมะเร็งเม็ดเลือดขาว การเจาะตรวจไขกระดูกจะทำได้ง่ายและมีประโยชน์ในการวินิจฉัยมากกว่า) ควรส่งปรึกษาทำ biopsy ซึ่งควรทำโดยศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์และเชี่ยวชาญ เพราะการเลือกตำแหน่งที่จะตัดชิ้นเนื้อมีความสำคัญยิ่งต่อผลชิ้นเนื้อ บ่อยครั้งที่ผลชิ้นเนื้อเป็น reactive hyperplasia แต่อาการผู้ป่วยเข้าได้กับมะเร็ง ทำให้ต้องขอทำการตัดชิ้นเนื้อซ้ำอีก ซึ่งเป็นการเสียเวลา สิ้นเปลือง และทำให้ผู้ป่วยต้องเจ็บตัวมากขึ้น ไม่แนะนำให้ทำ fine needle aspiration ในผู้ป่วยเด็ก เนื่องจากประโยชน์ในการดู histopathology มีข้อจำกัดและอาจดูไม่ได้เซลล์ผิดปกติ ทำให้ผลคลาดเคลื่อนได้ ควรทำเป็น excisional biopsy จะได้ประโยชน์มากกว่า

ข้อบ่งชี้ในการส่งต่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาตัดชิ้นเนื้อ¹⁰

- Unexplained generalized lymphadenopathy
- มี supraclavicular node โต
- cervical node ที่ขนาดใหญ่เกิน 2 ซม. หรือขนาดโตขึ้นในช่วง 2 สัปดาห์ หรือมีลักษณะที่สงสัยมะเร็ง ได้แก่ แข็ง กดไม่เจ็บ ยึดติด
- significant constitutional symptoms ได้แก่ พบตับหรือม้ามโต ชีต มีจุดเลือดออก น้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 10
- ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเบื้องต้นที่เหมาะสม
- ขนาดไม่ลดลงเมื่อสังเกตอาการในช่วงระยะเวลา 4-6 สัปดาห์

ข้อบ่งชี้ในการรับไว้รักษาในโรงพยาบาล

- มีอาการร่วมที่เป็นมาก เช่น ไข้สูงสงสัยการติดเชื้อที่ต้องการยาปฏิชีวนะชนิดฉีด
- การตัดชิ้นเนื้อ (excisional biopsy) ในตำแหน่งที่อยู่ลึกจำเป็นต้องรับไว้ในโรงพยาบาล เช่น ในช่องอกหรือช่องท้อง
- เมื่อผลชิ้นเนื้อบ่งชี้ว่าจำเป็นต้องมีการตรวจเพิ่มเติมหรือต้องให้การรักษาแบบผู้ป่วยใน

ตารางที่ 1 แสดงกลุ่มของต่อมน้ำเหลืองและบริเวณที่รับ drainage

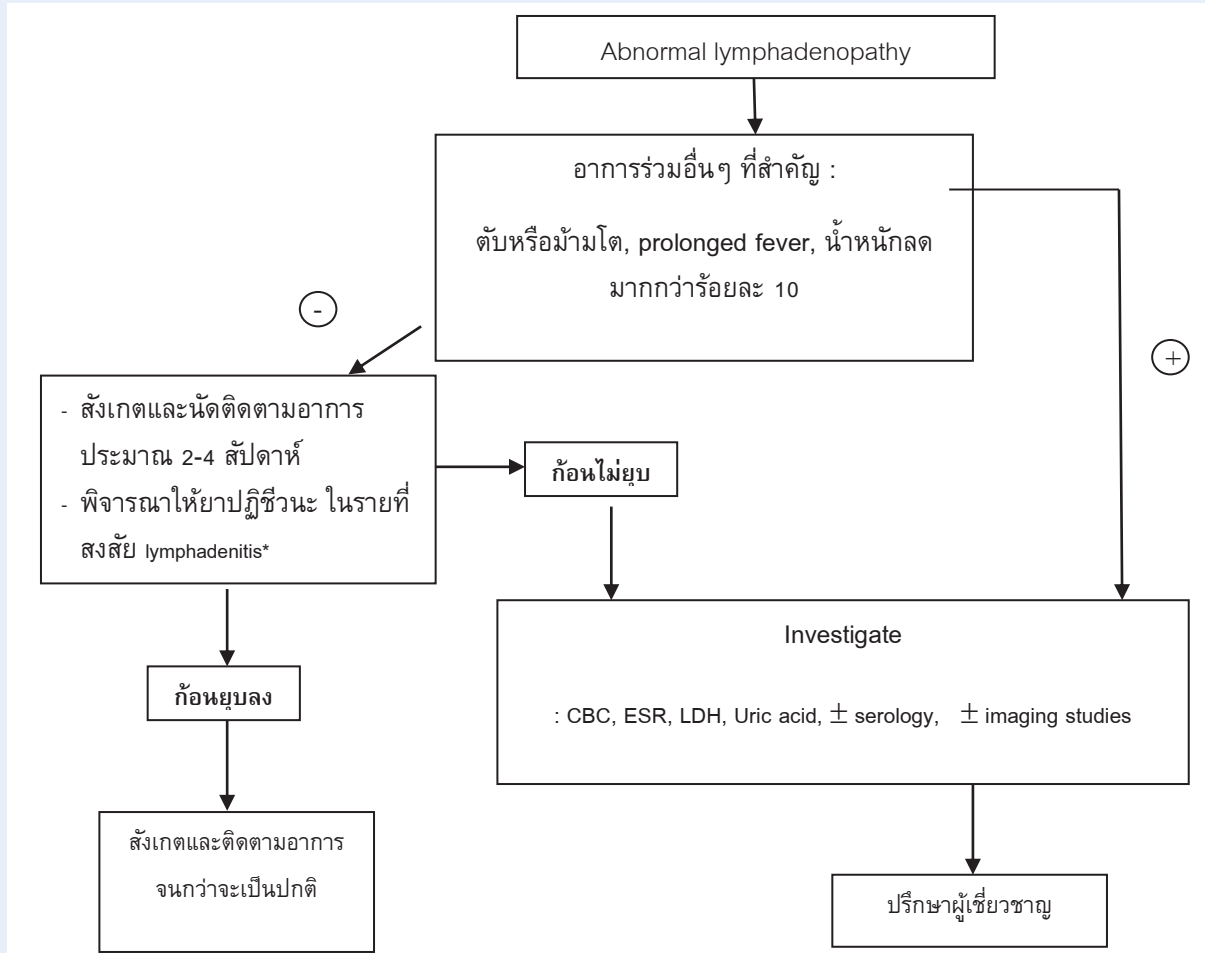
Lymph node group	Area of lymphatic drainage
บริเวณศีรษะและคอ	
occipital	Posterior scalp
preauricular	Frontotemporal scalp, anterior ear canal and pinna, eyelids and conjunctiva
postauricular	Mastoid, pinna, temporal and parietal scalp
parotid	Forehead, midface, external ear canal, gums, parotid gland
submaxillary	Tongue, buccal cavity, lips, cheek
submental	Lower lip, floor of mouth
submandibular	Cheek, nose, lips, tongue, submandibular gland, buccal mucosa
cervical : anterior	Posterior scalp and neck, tongue, pharynx, larynx
posterior	Posterior scalp and neck, pectorals, arm
Supraclavicular : right	Mediastinum, lungs
left	Abdomen
Mediastinal : anterior	Thymus, pericardium
posterior	Pericardium, esophagus, liver surface
hilar	Lungs
Axillary	Arm, breast, thorax, upper abdominal wall
Epitrochlear	Hand, forearm below elbow
Abdominal	Abdominal organs, mesenteric and retroperitoneal nodes
Inguinal	Leg, genitalia, buttock
Popliteal	Lower leg

ตารางที่ 2 แสดงการวินิจฉัยแยกโรคของต่อมน้ำเหลืองโต

Reactive hyperplasia

- I. Reactive hyperplasia
- II. Infection
 - bacteria : staphylococcus, streptococcus, Bartonella henselae (cat-scratch disease), mycobacteria (M.tuberculosis, atypical mycobacterium), Salmonella typhi, anaerobes
 - virus : HIV, EBV, CMV, HSV, HHV-6, HZV, rubella, rubeola, adenovirus, RSV, influenza, coxsackie virus
 - spirochete : syphilis, rickettsia typhi, leptospirosis
 - protozoa : toxoplasmosis, malaria, trypanosomiasis
 - fungus : histoplasmosis, cryptococcus, aspergillus, coccidiomycosis
- III. Immunization : BCG, live attenuated measles, typhoid, DPT
- IV. Immunologic diseases: serum sickness, Ommen's syndrome, juvenile rheumatoid arthritis, Castleman's disease, SLE
- V. Medications : phenytoin, isoniazid, pyrimethamine, antithyroid drugs
- VI. Malignancy : leukemia, lymphoma, metastatic solid tumors(neuroblastoma, Wilm tumor, rhabdomyosarcoma, germ cell tumors)
- VII. Histiocytic disorders: Langerhans cell histiocytosis, Sinus histiocytosis, reactive hemophagocytic syndromes, malignant histiocytosis
- VIII. Storage diseases : Gaucher disease, Niemann-Pick disease, Cystinosis
- IX. Immune deficiency syndromes : chronic granulomatous disease, leukocyte adhesion deficiency, Chediak-Higashi syndrome, primary dysgammaglobulinemia with lymphadenopathy
- X. Miscellaneous : Kawasaki disease, sarcoidosis, Kikuchi-Fujimoto disease, hyperthyroidism

แผนภูมิที่ 1 Approach to lymphadenopathy in children



* localized lymphadenopathy ที่มีอาการเจ็บ บวมแดง หรือพบการติดเชื้อที่บริเวณใกล้เคียง

Reference

1. Morland B. Lymphadenopathy. *Arch Dis Child* 1995; 73: 476-9
2. Grossman M, Shiramizu B. Evaluation of lymphadenopathy in children. *Current Opinion in Pediatrics* 1994; 6; 68-76
3. Nesbit ME. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 108-9
4. Friedmann, AM. Evaluation and Management of Lymphadenopathy in Children. *Pediatr Rev.* 2008; 29; 53-60
5. Segel GB, Hall CB. Lymphadenopathy. In: McInerny T, ed. *Text book of Pediatric Care*. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2009, 1639-46
6. Ferrer R. Lymphadenopathy: Differential Diagnosis and Evaluation. *Am Fam Physician.* 1998; 58; 1313-20
7. Soldes OS, Younger JG, Hirschl RB. Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy. *J Pediatr Surg.* 1999;34:1447-52
8. Lankowsky P. Lymphadenopathy and Splenomegaly. In: Lankowsky P, ed. *Manual of pediatric hematology and oncology*. San Diego: Elsevier Academic Press, 2011. 461-8
9. Ancliff P, Hann I. Lymphadenopathy. In: Sills RH, ed. *Practical Algorithms in Pediatric Hematology and Oncology*. Basel: Karger. 2003, 46-9
10. Sahai S. Lymphadenopathy. *Pediatr Rev.* 2013; 34: 216-26

ปัญญา เสกสรรค์

โรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในเด็กคือ Leukemia หรือหรือมะเร็งเม็ดเลือดขาว อุบัติการณ์ของโรคนี้ในเด็กไทยโดยการศึกษาของชมรมมะเร็งเด็กไทยพบว่ามีผู้ป่วยใหม่ประมาณ 500 ราย ต่อปี ชนิดของมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก คือ Acute lymphoblastic leukemia (ALL) พบร้อยละ 75 ของมะเร็งชนิดนี้ รองลงมาคือ Acute myeloid leukemia (AML) พบร้อยละ 22 ชนิดสุดท้ายที่พบคือ Chronic myeloid leukemia (CML) พบร้อยละ 3 เท่านั้น อุบัติการณ์นี้ในเด็กไทยไม่แตกต่างจากที่พบในต่างประเทศ บทความนี้จะเน้นกล่าวถึงเฉพาะ 2 ชนิดแรกที่พบบ่อยของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเท่านั้น

ระบาดวิทยาของโรค

อายุของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง ALL ที่พบบ่อย คือ ในอายุน้อยกว่า 5 ปี ขณะที่ในผู้ป่วยมะเร็ง AML พบบ่อยในเด็กอายุมากกว่า 10 ปี โดยอุบัติการณ์จะพบบ่อยกว่าในเด็กชายมากกว่าเด็กหญิงเล็กน้อย²

สาเหตุของมะเร็งเม็ดเลือดขาวส่วนใหญ่พบว่าไม่ทราบสาเหตุ แต่เชื่อกันว่าเป็นจากหลายปัจจัยร่วมกันทั้งพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม รวมทั้งการติดเชื้อ

ปัจจัยทางพันธุกรรมพบมีโรคนี้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทาง chromosome หลายชนิด การพบมีประวัติโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในครอบครัวผู้ป่วย และการพบมี chromosome ที่ผิดปกติในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเหล่านี้เป็นหลักฐานยืนยันว่าโรคนี้สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ ตารางที่ 1 แสดงให้เห็นถึงโรคที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบร่วมกับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว บางชนิดมีโอกาสเกิดทั้ง 2 โรค บางชนิดอาจเป็นเพียงชนิด ALL หรือ AML เท่านั้น ผู้ป่วย Down syndrome มีโอกาสเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้มากกว่าเด็กทั่วไปถึง 15 เท่า โดยในช่วงแรกคลอด จะมีภาวะ transient myeloproliferative disorders เกิดขึ้นได้ ซึ่งมีโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่แท้จริง แม้จะมีเม็ดเลือดขาวสูงได้เหมือนกัน แต่จะหายได้เองใน 2-3 เดือนเป็นส่วนใหญ่ ส่วนน้อยจะมีพัฒนาการไปเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวจริง³ ขณะเดียวกันจะพบว่ามะเร็งเม็ดเลือดขาวจะมีอุบัติการณ์สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มี chromosome เปราะบาง เช่น Bloom Syndrome, Ataxia telangiectasia

และ Fanconi anemia สำหรับฝาแฝดไข่ใบเดียวกันของเด็กที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเดียวกันได้สูงถึงร้อยละ 20 ในช่วงเด็กเล็ก โอกาสจะลดลงตามลำดับเมื่อโตขึ้น

ปัจจัยสิ่งแวดล้อมที่สำคัญคือ การสัมผัสกับสารรังสี (ionizing radiation) มีโอกาสเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงกว่าเด็กทั่วไปถึง 10 เท่า ไม่ว่าจะโดยการทำงานด้านรังสีหรือรอดจากระเบิดปรมาณู เช่นเดียวกับผู้ที่ได้รับ Alkylating agent และ Etoposide เพื่อรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ก็มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวในอนาคตสูงขึ้นเช่นกัน สารเคมีอื่นที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้แก่ น้ำมันปิโตรเลียม สารที่มี benzene เป็นส่วนประกอบ ยาฆ่าแมลงและวัชพืช เป็นต้น การติดเชื้อในมารดาขณะตั้งครรภ์เคยมีความเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กในครรภ์ แต่ปัจจุบันความเชื่อนี้ลดลง⁴

อาการและอาการแสดง

อาการของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเป็นผลจากการที่มีการเพิ่มและแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวในไขกระดูกอย่างมากโดยร่างกายควบคุมไม่ได้ ทำให้มีการยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดปกติ ทั้งเม็ดเลือดแดง เกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาว ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการซีด เลือดออกง่าย และมีไข้ ไข้อาจจะเป็นจากตัวโรคหรือเกิดจากการติดเชื้อก็ได้ โดยเม็ดเลือดขาวที่ผิดปกตินี้ จะมีการสะสมและลุกลามไปตามกระแสโลหิตสะสมอยู่ตามอวัยวะต่างๆในร่างกาย ทำให้อวัยวะดังกล่าวมีขนาดโตขึ้นหรือมีการทำงานที่ผิดปกติเกิดขึ้น ได้แก่ ต่อม น้ำเหลืองโต ตับม้ามโต ซึ่งมักพบในผู้ป่วย ALL บางรายอาจมีก้อนในช่องทรวงอกร่วมด้วยได้ โดยเฉพาะ ALL ชนิด T cell ขณะเดียวกันอาจมีเหงือกบวม (gum hypertrophy) ดังที่พบในผู้ป่วยมะเร็ง AML ชนิด M4, M5 นอกเหนือจากนั้นอาจจะมาด้วยปวดกระดูก อาการทางระบบประสาท เช่น มีความดันสมองเพิ่ม (ปวดหัว, อาเจียน, ชี้น) มีอาการของเส้นประสาทสมองไม่ทำงาน เป็นต้น มักพบใน ALL T cell และ AMoL ลูกอัณฑะโตพบได้บ้างในผู้ป่วย ALL Chloroma ป็นการสะสมของเซลล์มะเร็งในเนื้อเยื่อทำให้เป็นก้อนมีสีคล้ำ เช่น ที่ผิวหนัง, ในระบบประสาทหรือกระดูก โดยมากมักเป็น AML

การวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรค

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมาด้วยอาการไขกระดูกไม่ทำงาน เช่น ซีด เกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวผิดปกติ จะต้องแยกโรคจากโรคอื่นที่มีความผิดปกติของไขกระดูก เช่น โรคไขกระดูกฝ่อ โรคมะเร็งชนิดอื่นที่มีการลุกลามเข้าไขกระดูก เช่น Neuroblastoma Retinoblastoma การแยกโรคอื่นๆที่สำคัญคือในกลุ่มโรคติดเชื้อที่อาจมาด้วยไขหลายวันได้เช่นเดียวกับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว โรคติดเชื้อที่สำคัญได้แก่ การติดเชื้อไวรัส EBV (Infectious mononucleosis) ซึ่งอาจมาด้วยต่อมน้ำเหลืองและตับม้ามโตได้ รวมทั้งวัณโรคต้องคิดถึงเช่นกัน นอกเหนือจากนั้นโรคอีกกลุ่มที่ต้องแยกโรคออกให้ได้คือโรคในกลุ่ม collagen vascular disease เช่น SLE และ JRA โดยเฉพาะในรายที่มาด้วยอาการไขนานๆ และปวดกระดูก

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองควรแยกออกจากกัน เพราะมะเร็งทั้งสองมีต้นกำเนิดต่างกัน มะเร็งเม็ดเลือดขาวเริ่มจากไขกระดูก แต่มะเร็งต่อมน้ำเหลืองมักเริ่มจากต่อมน้ำเหลืองในร่างกายที่ใดก็ได้ อย่างไรก็ตามการรักษามะเร็งทั้งสองชนิดในบางกรณีจะมีการรักษาแบบเดียวกัน เช่น ALL ชนิด L3 กับ Burkitt's lymphoma และ T cell ALL กับ T cell lymphoma แต่พยากรณ์โรคจะแตกต่างกัน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการรักษาประคับประคอง

มักพบมีภาวะซีดและเกล็ดเลือดต่ำจาก CBC ซึ่งอาจจำเป็นต้องให้ packed red cells และ platelet concentrate ในรายที่มีอาการซีดมากและมีเลือดออก กรณีมีไข้ควรให้ antibiotic จนกว่าไขลงหรือพิสูจน์ได้ว่าไม่น่าจะเป็นจากการติดเชื้อ มักพบเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (blast) ในกระแสโลหิต การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญที่ช่วยวินิจฉัยโรคนี้คือ การตรวจไขกระดูก ถ้าพบเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวในไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 20-25 ถือว่าผู้ป่วยเป็น acute leukemia

การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นที่ควรทำในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้แก่ การประเมิน tumor burden และ cell turnover ของผู้ป่วยโดยมักพบมี โปตัสเซียมเพิ่ม ฟอสฟอรัสเพิ่ม uric acid เพิ่ม แคลเซียมลด และ LDH เพิ่ม สิ่งเหล่านี้เป็นตัวบ่งชี้ภาวะ Tumor lysis syndrome ซึ่งจะต้องป้องกันก่อนให้การรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี tumor burden สูงมาก เช่น มีเม็ดเลือดขาวสูงมาก มีตับม้ามโตมาก หรือเป็น Burkitt's leukemia ผู้ป่วยเหล่านี้ต้องมีการป้องกันการเกิด tumor lysis ที่ดีการให้น้ำและทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง ร่วมกับการให้ยา allopurinol ขณะที่ในผู้ป่วย AML ที่มีเม็ดเลือดขาวสูงมาก (โดยเฉพาะ $> 200,000/\text{mm}^3$) ควรต้องทำ leukapheresis หรือ exchange transfusion เพื่อป้องกัน hyperleukocytosis syndrome เช่นเดียวกับผู้ป่วย ALL ที่มีเม็ดเลือดขาวสูงเกิน $300,000/\text{mm}^3$ ควรทำเช่นกัน การตรวจทางรังสีของทรวงอกเป็นสิ่งสำคัญที่ควรทำ พบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งจะมี mediastinal mass โดยเฉพาะชนิด T cell ALL อาจมาด้วย superior venacaval syndrome ขณะเดียวกันเพื่อแน่ใจว่าไม่มีภาวะติดเชื้อซ่อนเร้นอยู่ในปอด เช่น วัณโรคปอด เช่นเดียวกับการตรวจ stool exam เพื่อแน่ใจว่าไม่มีพยาธิก่อนเริ่มการให้ยาเคมีบำบัด

การแบ่งชนิดของมะเร็งเม็ดเลือดขาว

เดิมการแยกชนิดของมะเร็งเม็ดเลือดขาวขึ้นกับการดู morphology จาก Wright stain ซึ่งเซลล์ lymphoblasts มักจะมีขนาดเล็กกว่า cytoplasm ตืดสีเข้ม มีปริมาณน้อยกว่า nucleolus อาจไม่เห็นหรือมีเพียงหนึ่ง nuclear chromatin จะเป็น clumps มากกว่า แต่ในกรณีที่ไม่ชัดเจนอาจใช้ cytochemical หรือ biochemical stains มาช่วยแยกแยะ โดย ALL จะให้ผลบวกกับ PAS และ TdT ขณะที่ AML มักให้ผลบวกกับ Peroxidase, Sudan black และ Esterase ตาม FAB classification สามารถแบ่ง ALL ได้เป็น 3 ชนิดคือ L1-L3 และ AML เป็น 8 ชนิดตาม morphology ของเซลล์ คือ M0-M7

ในปัจจุบันยังมีการใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมอีก เพื่อช่วยตรวจยืนยันและแยกชนิดย่อยให้ละเอียดขึ้น ได้แก่การตรวจ immunophenotype และการตรวจทาง cytogenetics ดังแสดงในตารางที่ 2, 3 และ 4 จะเห็นได้ว่าการใช้ immunophenotype ALL จะสามารถแยกย่อยเป็น early pre B, pre B, mature B cell และ T cell⁵ ขณะที่ AML สามารถแยกได้ myeloid, monocyte, erythroleukemia และ megakaryocytic leukemia⁶ ขณะเดียวกันการตรวจ cytogenetics จะสามารถแบ่งชนิดย่อยของ ALL และ AML ลงไปได้อีก และสามารถใช้ออกพยากรณ์โรคได้ดี และเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อประกอบการวางแผนรักษาผู้ป่วยในปัจจุบัน

การพยากรณ์โรคและการรักษา ALL

พยากรณ์โรคของ ALL ในอดีตจะพึ่งพาหลายปัจจัยแต่ในปัจจุบันปัจจัยที่มีน้ำหนักมากที่สุด ได้แก่ อายุผู้ป่วย และ จำนวนเม็ดเลือดขาวขณะวินิจฉัย นอกเหนือจากนั้นได้แก่ ชนิดของเซลล์ตาม immunophenotype และ cytogenetics อาการทางคลินิกได้แก่ความผิดปกติของระบบประสาทกลางจากการตรวจขณะเริ่มวินิจฉัย และผลของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดโดยการตรวจไขกระดูกเมื่อสิ้นสุดช่วง induction⁷ ดังตารางที่ 5 โดยสรุปคือ ถ้าหากอายุระหว่าง 1-9 ปี จำนวนเม็ดเลือดขาว < 50,000 /mm³ เป็น Pre B phenotype และ genetics เป็น hyperdiploidy, Trisomy 4,10,17 หรือมี t(12,21) หรือ TEL/AML₁ โดยไม่มีการลุกลามเข้าระบบประสาทกลางและไขกระดูกหลังสิ้นสุด induction นี้ minimal residual disease (MRD) < 0.01% น่าจะเป็นกลุ่มโรคที่มีพยากรณ์โรคดีที่สุดที่สุด MRD เป็นการตรวจประเมินไขกระดูกที่ละเอียดกว่า การดู cell count โดยใช้การตรวจทาง immunophenotype หรือ molecules ของเซลล์มะเร็ง

สำหรับการรักษา ALL นอกเหนือจากการรักษาประคับประคองตามอาการและการป้องกัน tumor lysis syndrome แล้ว การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยยังขึ้นกับความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อการกลับเป็นใหม่ของโรค ผู้ป่วยรายที่มีความเสี่ยงต่ำพยากรณ์โรคดีจะให้ยาเคมีบำบัดมาตรฐานซึ่งมีความรุนแรงน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงซึ่งจะได้ยาเคมีบำบัดที่มากขึ้น หากดูประวัติศาสตร์การรักษา ALL จากอดีตจนถึงปัจจุบันพบว่ามีการพัฒนาการขึ้นตามลำดับ⁸ ผู้ป่วย ALL ในต่างประเทศปัจจุบันมีโอกาสรอดชีวิตสูงถึงร้อยละ 80-90 สำหรับในประเทศไทยได้มีการศึกษาผลการใช้ national protocol สำหรับรักษาผู้ป่วย ALL ในเด็กพบว่ามีโอกาสรอดชีวิตได้ร้อยละ 72²

ขั้นตอนของการให้ยาเคมีบำบัดจะแบ่งเป็นระยะต่างๆ ได้แก่ remission induction, consolidation และ CNS prophylaxis, delayed intensification และ maintenance ชนิดและจำนวนของยาแตกต่างกันตาม protocol แต่หลักการคล้ายคลึงกัน induction of remission มีเป้าหมายเพื่อให้โรคสงบ (remission) คือไม่มีอาการของโรค เช่น ไข้ ปวดกระดูก ตับ ม้าม ต่อม้ำเหลืองโต ระบบประสาทกลางไม่มีเซลล์จากการตรวจไขสันหลัง ผลเลือดกลับมาดีขึ้นโดยไม่มีเซลล์มะเร็ง (blast) ใน peripheral blood มีเซลล์มะเร็งในไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 5 ยาที่ใช้ในช่วงนี้ส่วนใหญ่จะประกอบด้วย vincristine, prednisolone, L-asparaginase รวมทั้ง anthracycline

protocol ส่วนใหญ่หลังจบ induction of remission มักตามด้วยการให้ยา consolidation เพื่อทำให้ภาวะ remission ยืนยาวขึ้นได้ ยาที่นิยมใช้ ได้แก่ cytophosphamide, cytosine arabinoside และ 6MP

การรักษาระยะต่อไปหลังการทำให้ผู้ป่วยโรคสงบ คือ การป้องกันระบบประสาทกลาง (CNS prophylaxis) ซึ่งพบว่ามีผู้ป่วยจำนวนน้อย ต่ำกว่าร้อยละ 3 ที่มีความผิดปกติที่ระบบประสาทตั้งแต่ต้น โดยมากวินิจฉัยจากการตรวจเซลล์ในน้ำไขสันหลัง วิธีการป้องกันมิให้โรคลุกลามเข้าระบบประสาทกลางที่ใช้กันอยู่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน คือ การให้ยา methotrexate ฉีดเข้าไขสันหลัง (intrathecal therapy) ร่วมกับการให้ยาดังกล่าวทางหลอดเลือดในขนาดปานกลางถึงสูง โดยพยายามหลีกเลี่ยงการฉายรังสีที่สมอง สำหรับรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นใหม่ของโรคจะมีการฉายรังสีรักษาที่ระบบประสาทกลางร่วมกับการฉีดยาเข้าไขสันหลัง การให้ยาเพื่อป้องกันดังกล่าวนี้จะทำให้โอกาสกลับเป็นใหม่ของโรคที่ระบบประสาทลดลงมาก สำหรับผู้ป่วยรายที่พบมีหลักฐานว่ามีการลุกลามเข้าระบบประสาทกลางแล้ว นิยมฉายรังสีรักษาแบบ cranio-spinal radiation คือฉายทั้งสมองและไขสันหลัง

Delayed intensification เป็นช่วงการรักษาที่มักตามมาหลัง CNS prophylaxis มักมียาที่ใช้คล้ายกับ induction phase แต่น้อยกว่า การใช้ยาช่วงนี้พบว่ามีผลทำให้อัตรารอดชีพสูงขึ้นในผู้ป่วยเด็ก ALL ทั้งหมด สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นใหม่ของโรคมักจะมีการให้ second delayed intensification ร่วมด้วย⁹

การรักษา ALL ในเด็กที่แตกต่างกับการรักษามะเร็งอื่นๆ สิ่งหนึ่งคือมีการให้ยา maintenance ต่อเนื่อง โดยมากเป็นยารับประทาน 6MP และ methotrexate โดยมี pulse ทุกเดือนด้วยการฉีด vincristine และ prednisolone รับประทาน 5 วัน มีการให้ยา methotrexate เข้าไขสันหลังต่อเนื่องทุก 3 เดือน จนหยุดยา ระยะเวลาของการให้ยาในช่วงนี้ประมาณ 3 ปี ในเด็กชาย และ 2 ปีในเด็กหญิง หลังโรคสงบ เมื่อจบช่วงนี้ถ้าโรคสงบดีจะหยุดยา ใช้การติดตามดูแลต่อเนื่องเท่านั้น

การรักษาผู้ป่วย ALL บางกลุ่ม อาจต้องพิจารณาการรักษาเป็นกรณีพิเศษ เช่น ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี (infant ALL) โดยเฉพาะในกลุ่ม infant ที่ความเสี่ยงสูงมาก กล่าวคือ มีเม็ดเลือดขาวสูง $> 300,000/\text{mm}^3$ และอายุ < 6 เดือน¹⁰ และผู้ป่วยที่มี Philadelphia chromosome ร่วมด้วย¹¹ ผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นใหม่ จึงควรพิจารณารักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกตั้งแต่มี 1st remission ถ้าหาผู้บริจาคไขกระดูกที่เหมาะสมได้ สำหรับกลุ่มที่มี Philadelphia chromosome ปัจจุบันอาจใช้ยา targeted therapy ที่เรียกว่า tyrosine kinase inhibitor เช่น imatinib ร่วมด้วย ผลการรักษาดีมาก ความจำเป็นในการรักษาด้วยการปลูกถ่ายจะลดลง¹²

การกลับเป็นใหม่ของโรค ALL

ผู้ป่วยเด็ก ALL มีโอกาสกลับเป็นใหม่ของโรคได้ร้อยละ 20 ตำแหน่งที่มีการกลับเป็นใหม่ของโรคบ่อยที่สุดคือไขกระดูก รองลงมาคือระบบประสาทกลาง และอวัยวะในเด็กชาย ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นใหม่ของโรคมักจะสามารถทำให้โรคสงบ (remission) ได้ใหม่ ด้วยยาเคมีบำบัดร้อยละ 70-90 แต่ผลการรักษาระยะยาวจะดีเพียงใดมักจะขึ้นกับระยะเวลาที่มีการกลับเป็นใหม่ของโรคและชนิดของเซลล์ของ ALL¹³ ถ้าเป็นในช่วงกำลังรักษาหรือภายใน 6 เดือนหลังหยุดยา ถือเป็น early relapse พยากรณ์โรคจะไม่ดี ควรพิจารณารักษาด้วยปลูกถ่ายไขกระดูก แต่ถ้าเกิดหลังจากนั้นถือเป็น late relapse มีโอกาสรอดชีวิตได้ร้อยละ 40-50 โดยไม่ต้องปลูกถ่ายไขกระดูกเพราะการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก็ได้ผลไม่ต่างกัน ในรายที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัดที่ใช้อยู่ อาจต้องพิจารณาใช้ยาพิเศษมารักษาเช่น Clofarabine ผู้ป่วย T cell ALL ที่กลับเป็นใหม่มีผลการรักษาดีกว่า pre B cell ALL ที่กลับเป็นใหม่

สำหรับผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นใหม่ที่ระบบประสาทกลางและอวัยวะ มักจะต้องรักษาด้วยการฉายรังสีเฉพาะที่ตรงตำแหน่งดังกล่าว เช่น craniospinal radiation และ testicular radiation และตามด้วยการเริ่มให้ยาเคมีบำบัดใหม่ (reinduction) ร่วมด้วย การเกิดกลับเป็นใหม่ที่เป็นเฉพาะที่ 2 อวัยวะนี้ (isolated extramedullary relapse) โดยไม่มีการกลับเป็นใหม่ที่ไขกระดูกถือเป็นการกลับเป็นใหม่ที่ไม่รุนแรง ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็น late relapse¹⁴

การพยากรณ์โรคและการรักษา AML

แม้จะมีความพยายามที่จะปรับเปลี่ยนใช้ยาเคมีบำบัดเพิ่มขึ้น พบว่าผลการรักษา AML ด้วยยาเคมีบำบัดในปัจจุบันยังไม่ดีนัก event free survival rate อยู่ที่ระหว่างร้อยละ 40-60 แล้วแต่สถาบัน และ protocol ผู้ป่วยมักมีการกลับเป็นใหม่ของโรคร้อยละ 30-40¹⁵ สำหรับประเทศไทยการศึกษาโดยชมรมมะเร็งเด็กพบว่าผลการรักษาด้วย national protocol ได้อัตรารอดชีพประมาณร้อยละ 30² หลายสถาบันจึงมีแนวโน้มใช้การรักษาปลูกถ่ายไขกระดูกเพื่อรักษาผู้ป่วย AML ที่มีพยากรณ์โรคไม่ดีตั้งแต่ให้ยาจนโรคสงบครั้งแรก (1st remission) โดยไม่ต้องรอให้มีการกลับเป็นใหม่ของโรค สำหรับกลุ่มที่พยากรณ์โรคดียังคงใช้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นหลัก

พยากรณ์ของโรค AML ในปัจจุบัน ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง ดังแสดงในตารางที่ 6 จะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยที่มีอายุช่วงวัยรุ่นหรือน้ำหนักตัวน้อยหรือมากเกินไปมักจะมีพยากรณ์โรคไม่ดี ขณะเดียวกันผู้ป่วยที่เป็น Down syndrome จะมีแนวโน้มพยากรณ์โรคค่อนข้างดี ไม่ต้องรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่รุนแรงมาก แต่ถ้าเป็นโรค AML ที่พัฒนามาจากโรคพันธุกรรมอื่น เช่น Fanconi anemia มักจะไม่ดี จำนวนเม็ดเลือดขาวขณะทีวินิจฉัยและลักษณะ morphology ก็มีผลช่วยพยากรณ์โรคเช่นกัน เม็ดเลือดขาวที่สูงหรือต่ำเกินไปมักจะไม่ดี ขณะที่ cytogenetics และ molecular genetics ก็มีบทบาทในการพยากรณ์โรคมากขึ้น t(8, 21) inv (16) และ t(15,17) ที่มักพบใน APL เป็นตัวบ่งชี้ถึงพยากรณ์โรคที่ดี ขณะที่ผู้ป่วยที่มี chromosome ปกติ แต่มี molecular genetics แบบ FLT 3 ITD มักจะมีพยากรณ์ไม่ดี และผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน ถ้าได้ remission หลังยา 1 ชุดจะดีกว่าถ้าต้องใช้ยามากกว่า 1 ชุด จึงจะได้ remission หรือไม่สามารทำให้เกิด remission เลย

การรักษาผู้ป่วย AML ตามมาตรฐานจะต้องเริ่มด้วยการให้การรักษาประคับประคองที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย การให้ยาเคมีบำบัดจะขึ้นกับปัจจัยของผู้ป่วยแต่ละคน ผู้ป่วยที่เป็น Down syndrome หากมีใช้ transient myeloproliferative disease (TMD) ที่หายได้เองในเด็กแรกคลอด มักได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดต่ำกว่าปกติ และไม่ต้องรักษายาวนานก็มักมีโอกาหายขาดได้สูงกว่าร้อยละ 90 ขณะที่ acute promyelocytic leukemia, t(15, 17) ควรใช้ protocol ที่มี ATRA (all-transretinoic acid) ซึ่งเป็น targeted therapy รักษา เพราะจะได้ผลดีมากกรกว่าร้อยละ 80¹⁶ ผู้ป่วยนอกเหนือจากนี้จะต้องใช้ยาเคมีบำบัดรักษาล้ำๆกัน ยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นยา induction บ่อยที่สุดคือ cytosine arabinoside และ anthracycline โดยอาจร่วมกับยาอื่นได้ผล ทำให้โรคสงบได้ต่ำกว่าร้อยละ 90 หลังจาก remission แล้วผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับยาเคมีบำบัดแบบ intensive ต่อ ทุก 4-6 สัปดาห์ แตกต่างกันตามสถาบัน¹⁷ บางสถาบันอาจให้สั้นๆเพียง 4-6 ชุดก็หยุดยา แต่บางสถาบันอาจพยายามให้ยายาวนานกว่า มียา maintenance ร่วมด้วย¹⁸ แต่ก็ยังไม่พบความแตกต่างของผลการรักษา ไม่สามารทำให้เกิดการปลอดโรคในระยะยาวได้สูงขึ้นกว่าร้อยละ 40-60 ในผู้ป่วยที่สามารถหาผู้บริจาคไขกระดูกที่เหมาะสมได้ควรทำการปลูกถ่ายไขกระดูกเลย ยกเว้น t(8, 21), inv 16 ซึ่งไม่จำเป็นต้องทำเพราะพยากรณ์โรคดีจะทำเฉพาะในกรณีผู้ป่วยโรคกลับเป็นใหม่เท่านั้น

การกลับเป็นใหม่ของ AML

ในผู้ป่วยโรค AML ที่มีการกลับเป็นใหม่หลังให้ยาเคมีบำบัด มักจะต้องทดลองให้ยาเคมีบำบัดใหม่อีกครั้ง อาจมีการเปลี่ยนยาบางชนิด ซึ่งยังมีโอกาสที่ทำให้เกิดโรคสงบได้ถึงร้อยละ 60-70 แต่การรักษาที่เหมาะสมคือการปลูกถ่ายไขกระดูก หากไม่มี matched sibling ควรพิจารณาหา unrelated donor เพราะมักจะมีโอกาสกลับเป็นใหม่ในเวลาอันสั้นหากรักษาด้วยยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามโอกาสรอดชีวิตปลอดโรคยาวนานหลังปลูกถ่ายมีเพียงร้อยละ 30-50

ข้อบ่งชี้ในการส่งต่อผู้ป่วยมาให้ผู้เชี่ยวชาญ

เมื่อให้การวินิจฉัยหรือสงสัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว หลังจากให้การรักษาประคับ ประคอง ซึ่งได้แก่ การให้เลือดและยาปฏิชีวนะที่จำเป็นเรียบร้อยแล้ว ควรรีบส่งต่อมารับการรักษาในสถาบันที่มีผู้เชี่ยวชาญอยู่ เพื่อการรักษาที่จำเพาะและถูกต้องต่อไป ซึ่งปัจจุบันมีโรงพยาบาลที่สามารถให้การรักษาโรคนี้ได้ทั้งประเทศไทยกว่า 30 แห่ง

ตารางที่ 1 โรคทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก

ชนิดของมะเร็งเม็ดเลือดขาว	ภาวะทางพันธุกรรม
ALL	Klinefelter syndrome, Langerhans cell histiocytosis
AML	Familial monosomy 7, Kostmann granulocytopenia, Fanconi anemia
ALL and AML	Down syndrome, Neurofibromatosis, Schwachman syndrome, Bloom syndrome, Ataxia telangiectasia

ตารางที่ 2 การแบ่งชนิดย่อยของ Acute leukemia โดยอาศัย immunophenotype

Subtype	Antigenic expression
ALL Early pre B	CD10 ⁺ , CD19 ⁺ , CD22 ⁺
Pre-B	CD19 ⁺ , CD22 ⁺
Mature B cell	slg ⁺ (kappa), or slg ⁺ (lambda)
T cell	CD3 ⁺ , CD7, CD5 ⁺
AML Myeloid	CD13, CD33
Monocytic	CD14
Erythroleukemia	CD71
Megakaryocytic	CD41 or CD61

ตารางที่ 3 ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบบ่อยในเซลล์มะเร็งชนิด ALL

Gene ที่ผิดปกติ	พันธุกรรมที่เปลี่ยนแปลง	ความถี่ (%)	ชนิดของเซลล์
Hyperdiploidy (>50 chromosomes)	4, 6, 10, 14, 17, 18, 21	25	B-precursor
ETV6-RUNX1 (TEL/AML1)	t(12;21)(p13;q22)	22	B-precursor
MLL+ partners	t(11q23)	10	B- and T-precursor
BCR- ABL	t(9;22)(q34;q11.2)	3	B-precursor
MYC	t(8.;14), t(2;8), t(8;22)	2	B-precursor
E2A-PBX1	t(1;19)(q23;p13)	5	B-precursor
TAL1	t(1;14)(p32;q11) t(1;7)(p32;q34)	7	T-precursor
HOX11L2	t(5;14)(q35;q32) t(5;14)(q35;q11)	2.5	T-precursor

ตารางที่ 4 ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบบ่อยในเซลล์มะเร็งชนิด AML

Gene ที่ผิดปกติ	พันธุกรรมที่เปลี่ยนแปลง	ความถี่ (%)	ชนิดของ ANLL ตาม FAB
ETO, AML1	t(8;21)(q22;q22)	10-15	M2
PML, RARA	t(15;17)(q22;q21)	8-15	M3
MYH11, CBFB	inv(16)(p13q22) t(16;16)(p13;q22)	6-11	M4Eo
MLL+ partners (AF9 ENL, and AF6)	t(11q23)	13.1	M4/M5 , t-AML
	-7/7q-	5-7	AML,t-AML
	+8	5-9.5	AML
FLT3 - ITD NPM1 CEBPA	ปกติ	20	AML

ตารางที่ 5 ปัจจัยพยากรณ์โรคของมะเร็งเม็ดเลือดขาว ALL ในเด็ก

ปัจจัย	ดี	ปานกลาง	เลว
อายุ (ปี)	1-9	≥ 10	< 1 and MLL+
เม็ดเลือดขาว ($\times 10^9$ /ลิตร)	<50	≥ 50	
Immunophenotype	Precursor B cell	T cell	
พันธุกรรม	Hyperdiploidy > 50 chromosomes or DNA index > 1.16	Diploid t(1;19)/TCF3-PBX1	t(9;22)/BCR-ABL1 t(4;11)/ MLL-AF4 Hypodiploid < 44 chromosome
	Trisomies 4, 10 and 17 t(12;21)/ ETV6-CBFA2		
สภาวะทาง CNS	CNS1	CNS2 Traumatic spinal tap with blasts	CNS3
MRD (end of induction)	<0.01%	0.01% - 0.99%	$\geq 1\%$

N.B. CNS1 <5 WBCs/mm³, no blasts on cytocentrifuge slide

CNS2 <5 WBCs/mm³, blasts on cytocentrifuge slide

CNS3 >5 wBCs/mm³, blasts on cytocentrifuge slide

ตารางที่ 6 ปัจจัยพยากรณ์โรคของผู้ป่วยเด็ก AML

ปัจจัยของผู้ป่วย	พยากรณ์โรคดี	พยากรณ์โรคไม่ดี
อายุ		
Infant	**	
Child	**	
Adolescent		**
Body Mass Index		
Normal (10-95%)	**	
Underweight ($\leq 10\%$)		**
Obese ($\geq 95\%$)		**
พันธุกรรม		
Down syndrome	****	
Fanconi anemia		***
Shwachmann-diamond		***
Kostmann Syndrome		***
ปัจจัยโรค		
จำนวนเม็ดเลือดขาวขณะทีวินิจฉัย		
$< 20,000 \text{ mm}^3$		****
$> 200,000 \text{ mm}^3$		****
Morphology M7, M6/7		**
Cytogenetics		
Del(7), 7q		****
t(8;21)	***	
t(15;17)	****	
inv(16)	****	
Complex karyotype		****
Molecular genetics		
FLT3 ITD		****
NPM1	***	
CEBPA	***	
ปัจจัยการรักษา		
Early response	****	
Induction failure		****

บรรณานุกรม

1. Wiangnon S, Veerakul G, Nuchprayoon I, et al. Childhood cancer incidence and survival 2003-2005, Thailand: study from the Thai pediatric oncology Group. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12:2215-20.
2. Seksarn P, Wiangnon S, Veerakul G, et al. Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated Using the Thai National Protocols. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:4609-14.
3. Zipursky A, Poon A, Doyle A. Leukemia in Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*. 1992; 9:139-49.
4. McKinney PA, Juiszczak E, Findlay E, et.al. Pre- and perinatal risk factors for childhood leukemia and other malignancies: a Scottish case control study. *Br J Cancer*. 1990; 80: 1844-51.
5. Buckley Jd, Buckley CM, Ruccione K, et al. Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. Analysis by immunophenotype. The Children's Cancer Group. *Leukemia*. 1994; 8: 856-64.
6. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms. *Blood*. 2002:118-45.
7. Carroll WI, Bhojwani D, Min DJ, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2003; 1: 102-31.
8. Schrappe M. Evolution of BFM trials for childhood ALL. *Ann Hematol*. 2004; 83: S121-S1213.
9. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for childhood with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1663-71.
10. Reaman G, Sposto R, Sensel M, et al. Treatment outcome and prognosis factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 445-55.
11. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in Children with Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 342(14): 998-1006.
12. Kolb EA, Pan Q, Ladanyi M, et al. Imatinib mesylate in Philadelphia chromosome- positive leukemia of childhood. *Cancer*. 2003; 98: 2643-50.
13. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukemia and relapse. *Br J Haematol*. 2005; 131: 579-87.
14. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al. Children's Cancer Group trial in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1993-1995. *Leukemia*. 2000; 14: 2223-33.
15. Pui CH, Schrappe M, Riberio RC, et al. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology AM Soc Hematol Educ Program*. 2004;: 118-45.
16. de Botton S, Coiteux V, Chevreton S, et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004; 22(8): 1404-12.
17. O'Brien TA, Russell SJ, Vowels MR, et al. Results of consecutive trials for children newly diagnosed with acute myeloid leukemia from the Australian and New Zealand Children's Cancer Study Group. *Blood*. 2002; 100: 2708-16.
18. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, et al. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2774-82.

Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic Purpura in Children

ชาญชัย ไตรวราริ

ไทรโรจน์ ครุฑเวช

บทนำ

Immune thrombocytopenia (ITP) หรือที่รู้จักในชื่อ Idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune thrombocytopenic purpura หรือ immune thrombocytopenic purpura เป็นโรคเลือดออกง่ายจากเกล็ดเลือด มีจำนวนลดลงแต่เพียงอย่างเดียว (isolated thrombocytopenia) โดยมีปริมาณของเกล็ดเลือดในกระแสเลือดน้อยกว่า 100,000/ ลบ.มม. โดยแบ่งเป็นกลุ่มไม่ทราบสาเหตุ (Primary ITP) หรือพบร่วมกับกลุ่มโรคพื้นฐานโรคอื่นๆ (Secondary ITP) เช่น systemic lupus erythematosus (SLE), Antiphospholipid syndrome (APS) เป็นต้น อันเป็นผลมาจากการสร้างแอนติบอดีจับกับผนังเกล็ดเลือดของตนเอง ดังนั้นเกล็ดเลือดจึงถูกทำลายโดยกลไกทางอโตอิมมูน รวมถึงการยับยั้งการสร้างเกล็ดเลือดในไขกระดูกร่วมด้วย ทั้งนี้อาการทางคลินิกแบ่งได้เป็น ITP ชนิดเฉียบพลัน (acute) และ ชนิดเรื้อรัง (chronic) โดยดูจากลักษณะการเกิดและระยะเวลาที่โรคหายไป

สำหรับโรค ITP ในเด็ก ส่วนใหญ่เป็นชนิดเฉียบพลัน (ร้อยละ 80)(1) มักจะเกิดตามหลังโรคติดเชื้อ โดยเฉพาะการติดเชื้อไวรัส บางคนจึงเรียกภาวะนี้ว่า post infectious thrombocytopenia หรือตามหลังการได้รับวัคซีน (live attenuated vaccine) โดยภาวะเกล็ดเลือดต่ำมักจะเกิดขึ้นภายหลังการติดเชื้อประมาณ 1-3 สัปดาห์ หรือไม่พบสาเหตุหรือพยาธิสภาพอื่นใด เป็นตัวชี้ที่น่าก็ได้ โดยสามารถเกิดได้ในเด็กทุกช่วงอายุ แต่พบมากระหว่าง 3 ถึง 5 ปี อัตราการเกิด พบประมาณ 4.0 : 100,000 ของประชากรเด็กต่อปี หลักการสำคัญในการวินิจฉัยโรคนี้คือจะต้องแยกภาวะนี้จากภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดร่วมกับ โรคต่างๆ (secondary thrombocytopenia) โดยในบทความนี้จะขอลำถึง นิยาม, พยาธิกำเนิด, การวินิจฉัยโรค และการรักษาในปัจจุบัน

นิยาม

ในปี 2552 ได้มีการประชุม “Vicenza Consensus Conference” โดย The International Working Group (IWG)(2) ได้เปลี่ยนชื่อเต็มของโรค ITP จาก Idiopathic thrombocytopenic purpura เป็น Immune thrombocytopenia เพื่อให้เกิดความเข้าใจว่าสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการสร้างแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด (platelet auto-antibodies) นอกจากนั้น ได้ให้นิยามของโรคตามระยะเวลาของโรคและปรับระดับของเกล็ดเลือดที่ต่ำลงโดยลดลงจาก 150,000/ ลบ.มม. เป็น 100,000/ ลบ.มม. โดยแบ่งโรค Primary ITP เป็นระยะต่างๆ ดังนี้

- *Newly diagnosed ITP* หมายถึง โรค ITP ในช่วง 3 เดือนแรกหลังจากวินิจฉัย
- *Persistent ITP* หมายถึง ITP ในช่วง 3-12 เดือนหลังการวินิจฉัย
- *Chronic ITP* หมายถึงโรค ITP ที่เป็นมากกว่า 12 เดือน (จากเดิม 6 เดือน) และได้กำหนดระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกดังนี้
- ระดับ 1 มีเลือดออกเล็กน้อย มี petechiae น้อยกว่า 100 จุดหรือจ้ำเลือดขนาดเล็กกว่า 3 ซม. น้อยกว่า 5 ตำแหน่ง และไม่มีเลือดออกตามเยื่อต่างๆ
- ระดับ 2 มีเลือดออกเล็กน้อย มี petechiae มากกว่า 100 จุด และจ้ำเลือดขนาดใหญ่กว่า 3 ซม. มากกว่า 5 ตำแหน่ง แต่ไม่มีเลือดออกตามเยื่อต่างๆ
- ระดับ 3 มีเลือดออกปานกลาง โดยพบเลือดออกในเยื่อต่างๆ ชัดเจน หรือรบกวนการใช้ชีวิตประจำวัน

- ระดับ 4 มีเลือดออกเยื่อต่างๆ หรือสงสัยมีภาวะเลือดออกในอวัยวะภายใน

โดยสำหรับ Severe ITP(3) หมายถึง ผู้ป่วย ITP ที่มีอาการโรคเลือดออกรุนแรง ระดับ 3 ถึง 4 กล่าวคือ มีเลือดออกปานกลางในเยื่อต่างๆ ชัดเจน อาการเลือดออกนั้นรบกวนการใช้ชีวิตประจำวันหรืออาจมีเลือดออกใน อวัยวะภายใน ซึ่งต้องการการรักษาเพิ่มเติมด้วยยาหรือวิธีการอื่น หรือต้องการการเพิ่มขนาดยาสำหรับนิยามการตอบสนองต่อการรักษาประกอบด้วย

- *Complete response (CR)* หมายถึง จำนวนเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 100,000/ ลบ.มม. โดยวัด 2 ครั้งห่างกันมากกว่า 7 วันและไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ
- *Response (R)* หมายถึง จำนวนเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 30,000/ ลบ.มม. และมีจำนวนเกล็ดเลือด เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า โดยวัด 2 ครั้งห่างกันมากกว่า 7 วัน และไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ
- *No response (NR)* หมายถึง ผู้ป่วยที่เคยเข้าสู่ CR มาก่อน ต่อมาจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 30,000/ ลบ.มม. หรือเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 2 เท่า หรือมีอาการเลือดออกผิดปกติ จำนวนเกล็ดเลือดต้องวัด 2 ครั้งห่างกัน มากกว่า 1 วัน
- *Loss of complete response* หมายถึง จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000/ ลบ.มม. วัด 2 ครั้งห่างกัน มากกว่า 1 วัน และ/หรือมีอาการเลือดออกผิดปกติ
- *Loss of response* หมายถึง ผู้ป่วยที่เคยเข้าสู่ CR ต่อมาจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 30,000/ ลบ.มม. หรือเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 2 เท่า หรือมีอาการเลือดออกผิดปกติ โดยต้องวัดเกล็ดเลือด 2 ครั้งห่างกันมากกว่า 1 วัน
- *Refractory ITP* หมายถึง การพบภาวะ severe ITP ภายหลังจากการตัดม้ามเท่านั้น สำหรับผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการตัดม้ามไม่ควรใช้คำว่า Refractory ITP แต่แนะนำให้ใช้ว่าเป็นผู้ป่วยที่

ตอบสนอง (responder) หรือไม่ตอบสนอง (non-responder) ต่อการรักษาด้วยยาชนิดต่างๆ

พยาธิกำเนิด

กลไกที่ชักนำให้เกิดเลือดถูกทำลายในโรค ITP ในเด็กยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตาม ร้อยละ 50-60 พบว่าเกิดตามหลังโรคติดเชื้อโดยเฉพาะติดเชื้อไวรัส ประมาณ 1-4 สัปดาห์ โดยพบมี แอนติบอดีต่อผนังของเกล็ดเลือด ของตนเอง (autoantibody) จำเพาะต่อ GP IIb/IIIa และ GP Ib/IX ทำให้เกิดเลือดถูกทำลายโดยเซลล์ในระบบ reticuloendothelial ของร่างกาย เมื่อเกล็ดเลือดไหลผ่านหลอดเลือดในม้ามจะถูกตรวจพบ (recognized) และ ถูกจับโดย Fc receptor บน macrophage ของม้ามและถูกทำลายในเวลาต่อมา (phagocytosis/ complement activationตามรูปภาพที่ 1(4) รวมถึงพบว่า เกี่ยวข้องกับ T-cell-mediated cytotoxicity ในการทำลายของเกล็ดเลือดได้

นอกจากนี้ยังพบว่าการผลิตเกล็ดเลือดในไขกระดูกของผู้ป่วยมีความผิดปกติจากภาวะที่เรียกว่า ineffective thrombopoiesis อันเป็นผลมาจาก "ออโตแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด" จับกับแอนติเจนบน megakaryocyte ได้ โดยไปทำหน้าที่ยับยั้ง proplatelet formation ทำให้มีการสร้างเกล็ดเลือดลดลง นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำคล้าย ITP แต่เกิดร่วมหรือตามหลังโรคบางชนิดได้แก่ SLE, autoimmune lymphoproliferative disease (ALPS), hyperthyroidism, และโรคติดเชื้อ HIV เป็นต้น

แนวทางการวินิจฉัยโรค

การซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยที่สงสัยโรค ITP มีจุดมุ่งหมายเพื่อสืบหาปัจจัยอื่นที่อาจเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และเพื่อประเมินความรุนแรงของภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้น ประกอบด้วย

1. อาการทางคลินิก

โดยส่วนใหญ่ ผู้ป่วยมักจะมีอาการเลือดออกเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (acute onset) ได้แก่ จุดเลือดออก (petechiae) และจ้ำเลือด (purpura) นอกจากนี้จะพบเลือดออกในเยื่อต่างๆ เช่น เลือดกำเดาไหล, ปัสสาวะเป็นเลือด, เลือดออกจากทางเดินอาหาร, การมีประจำเดือนมากในเด็กโต (menorrhagia) และที่อันตรายที่สุดคือ เลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ซึ่งพบได้ไม่เกิน 1% ของผู้ป่วย ITP(5) ผู้ป่วยที่มีเลือดออกที่เยื่อและเลือดออกในสมองมักจะมีเกล็ดเลือดต่ำมาก (น้อยกว่า 10,000/ ลบ.มม.) ทั้งนี้โดยส่วนมากจะเป็นเด็กที่มีสุขภาพดีมาก่อน โดยพบในเพศชายและหญิงใกล้เคียงกัน ส่วนน้อยอาการจะ ค่อยเป็นค่อยไป (insidious onset) โดยเฉพาะในเด็กโตที่อายุมากกว่า 10 ปี มักจะมีแนวโน้มที่จะเป็น ITP เรื้อรัง หรือมักเกิดร่วมกับสาเหตุอื่น เช่น SLE (ซึ่งจะพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายประมาณ 3 เท่า)

นอกจากอาการและอาการแสดงจากเลือดออก (ถ้ามีต่อมน้ำเหลือง ตับ ม้ามโตมากผิดปกติควรนึกถึงโรคอื่น) ผู้ป่วย 80% จะหายได้เองภายใน 1 ปี โดยไม่สัมพันธ์กับการรักษา ผู้ป่วยที่เหลือ 20% จะกลายเป็น ITP ชนิดเรื้อรัง (chronic ITP)(6)

2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. Complete blood count

จะพบแต่เกล็ดเลือดต่ำเพียงอย่างเดียว (Isolated thrombocytopenia) โดยจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100,000/ ลบ.มม. โดยไม่พบความผิดปกติของเม็ดเลือดอื่น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาเลือดจาง ควรจะตรวจสอบดูว่าเลือดจางนั้นอธิบายได้ด้วยปัญหาเลือดออกที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยหรือไม่ ขนาดและลักษณะเกล็ดเลือดปกติ (อาจมีขนาดใหญ่ได้บ้างเล็กน้อย ซึ่งแสดงถึงการสร้างเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น)

2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อแยกสาเหตุอื่นของภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

การตรวจอื่นๆ ขึ้นกับประวัติและอาการของผู้ป่วย เช่นการตรวจหาโรคทางภูมิคุ้มกันผิดปกติ ที่สำคัญคือ SLE การตรวจเหล่านี้ได้แก่ การตรวจปัสสาวะ การตรวจทางserology ได้แก่ anti-nuclear antibodies, antiphospholipid antibodies เป็นต้น การตรวจ HIV antibody ในผู้ที่มีประวัติเสี่ยง และในผู้ป่วยที่อายุน้อยมากหรือวัยรุ่น สำหรับการตรวจ Coombs' test ถ้าผู้ป่วยมีอาการซีดร่วมด้วย อาจต้องคิดถึงโรค Evans syndrome (autoimmune hemolytic anemia ร่วมกับ thrombocytopenia)

3. การตรวจสารต้านเกล็ดเลือด (platelet antibodies)

เนื่องจากไม่มีความจำเพาะและความไวพอ จึงไม่แนะนำให้ส่งตรวจสำหรับโรค ITP

4. การเจาะตรวจไขกระดูก (bone marrow aspiration)

การตรวจไขกระดูกทั่วไปจะปกติ ทั้งนี้จำนวน Eosinophil อาจเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในบางราย Megakaryocyte จะมีจำนวนปกติหรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อยและพบลักษณะ young megakaryocyte เพิ่มขึ้นด้วย ปัจจุบันไม่แนะนำการตรวจไขกระดูกในผู้ป่วยที่สงสัย โรค ITP ที่มีประวัติ อาการและ การตรวจร่างกาย รวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกที่ไม่เข้ากับโรค ITP ทำให้มีข้อสงสัยได้ว่า เกล็ดเลือดต่ำอาจเกิดจากสาเหตุอื่นเช่นกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติไขเป็นๆหายๆ หรือมีอาการปวดข้อหรือกระดูกร่วมด้วย รวมถึงภาวะซีดที่ไม่สามารถอธิบายได้จากการเสียเลือด หรือมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ หรือในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาต่อยา ก่อนการตัดม้าม อาจพิจารณาตรวจไขกระดูกโดยพิจารณาเป็นรายๆไป

การรักษา

1. การรักษา ITP ชนิดเฉียบพลัน ในเด็ก

“Watch and wait” policy

การรักษา ITP ชนิดเฉียบพลันในเด็ก ได้เริ่มมีแนวทางการรักษามาตั้งแต่ในปีพ.ศ.2534 โดย American Society of Hematology (ASH)(7) โดยแนวทางนี้จะมุ่งเน้นไปที่ระดับของเกล็ดเลือดมากกว่าอาการทางคลินิกเป็นหลัก อย่างไรก็ตามหลังจากนั้นได้มีการศึกษาทั้งในประเทศอังกฤษและเยอรมัน(8) พบว่าระดับของ เกล็ดเลือดที่ต่ำอย่างเดียวไม่ได้เป็นตัวทำนายได้เลยว่าผู้ป่วยจะมีอาการเลือดออกง่ายที่มีอันตรายถึงแก่ชีวิตนอกเหนือจากการมีจ้ำเลือดตามตัวที่สามารถพบได้ ดังนั้นแนวทางการรักษา ITP ชนิดเฉียบพลัน ในเด็ก ที่จัดขึ้นมาใหม่โดย American Society of Hematology (ASH) ในปี พ.ศ. 2554(9) เสนอแนวทางการรักษา โดยมุ่งเน้นที่อาการทางคลินิกตามระดับความรุนแรงที่ได้กล่าวข้างต้นมากกว่าระดับของเกล็ดเลือดเป็นหลัก

โดยในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือด $>30,000$ / ลบ.มม. ถึงแม้จะพบมีจ้ำเลือดตามตัว (ระดับเลือดออก 1) ไม่มีความจำเป็นที่ต้องรักษาหรือสังเกตอาการในโรงพยาบาลแต่จะต้องมีการติดตาม ผลระดับของเกล็ดเลือดเป็นระยะๆ ภายใน 1-2 วัน จนกระทั่งเกล็ดเลือดกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือในกรณีที่ผู้ป่วย มีระดับของเกล็ดเลือด $< 30,000$ / ลบ.มม. ร่วมกับมีเลือดออกในเยื่อปม เช่น เลือดกำเดาไหล (ระดับเลือดออก 3) ร่วมด้วยอาจจะพิจารณาให้การรักษา ในทางตรงกันข้ามสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ ของเกล็ดเลือด $< 10,000$ / ลบ.มม. และมีระดับเลือดออก 1 กล่าวคือมีแค่จ้ำเลือดตามตัวเท่านั้น อาจสังเกตอาการและติดตามผลในระยะ เวลา 24-48 ชั่วโมง (ไดอะแกรมที่ 1)

สำหรับในประเทศไทยในหลายสถาบัน ยาที่แนะนำเป็นยาเริ่มแรกได้แก่ corticosteroids โดยจะใช้ IVIG ก็ต่อเมื่อมี life-threatening เนื่องจากปัญหาคือราคาที่สูงมาก ในขณะที่การศึกษาพบว่า อัตราการเพิ่มขึ้นของเกล็ดเลือดจาก IVIG ไม่ต่างจากการให้ corticosteroids อย่างชัดเจน(10) โดยยาที่ใช้ในการรักษา ITP ชนิดเฉียบพลัน ในเด็ก ประกอบด้วย

A) Corticosteroids กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้ ประกอบด้วย

- การลดการผลิตแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด
- การลดการทำลายของเกล็ดเลือดจากระบบ reticuloendothelial system
- การเพิ่มความแข็งแรงของหลอดเลือด

ทั้งนี้มีการใช้ในหลายรูปแบบ ดังนี้

1. Prednisolone ในขนาด 2 มก./กก./วัน หรือเทียบเท่า 60 มก./ตร.ม./วัน เป็นเวลา 3-4 สัปดาห์ พบว่ามีการตอบสนองมากกว่า 90% ในกลุ่มที่ได้ prednisolone เปรียบเทียบกับการได้ยาหลอก ที่ตอบสนอง 45% โดยดูจากระดับเกล็ดเลือดที่ระดับมากกว่า 30,000/ ลบ.มม.ภายใน 10 วัน(11)

2. Prednisolone ในขนาด 2 มก./กก./วัน หรือเทียบเท่า 60 มก./ตร.ม./วัน เป็นเวลา 2 อาทิตย์ จากนั้นจึงค่อยลดยาลงในเวลาประมาณ 21 วัน โดยรวมพบว่าได้ประสิทธิภาพเทียบเท่ากับแบบที่ 1(12)

3. Prednisolone ในขนาด 4 มก./กก./วัน เป็นเวลา 4 วัน จากการศึกษาในประเทศแคนาดาและ กลุ่มประเทศยุโรป(10, 13, 14) พบว่ามีการตอบสนองของเกล็ดเลือด $>20,000$ / ลบ.มม. ถึง 83% และ ระดับของเกล็ดเลือดสูงขึ้นมากกว่า 50,000 / ลบ.มม. ภายใน 72 ชั่วโมง เพื่อลดปัญหาผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นตามมาภายหลัง

4. High-dose methylprednisolone (30 มก./กก./วัน) เป็นเวลา 3 วัน โดยการให้ฉีดเข้าเส้นเลือด (intravenous) พบว่ามีการตอบสนองในวันที่ 3 ถึง 90% หรือ อาจให้รับประทานในขนาด 30 มก./กก./วัน เป็นเวลา 3 วันและต่อด้วย 20 มก./กก./วัน เป็นเวลา 4 วัน พบว่าได้ผลเช่นเดียวกัน

B) Intravenous immunoglobulin (IVIG)

โดยกลไกการออกฤทธิ์เชื่อว่าเกิดจากการที่ IgG จับกับ Fc receptor ของระบบ reticuloendothelium ทำให้ opsonized platelets มี survival เพิ่มขึ้น และเชื่อว่าอาจเกิดจาก anti-idiotypic antibodies ใน IVIG ไปจับกับ autoantibody ด้วย(15) ได้มีการศึกษา randomized clinical trials ในประเทศแคนาดา(10) โดย

เปรียบเทียบการใช้ IVIG ในขนาด 1 ก./กก. เป็นเวลา 2 วัน ในผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือด < 20,000/ลบ.มม. กับผู้ป่วยที่ได้ prednisolone 4 มก./กก./วัน พบว่า มีประสิทธิภาพที่เท่ากัน นอกจากนั้นได้มีการศึกษาโดยลดขนาดยาลง(14) เหลือ 0.8 ก./กก. เป็นเวลา 2 วัน หรือการใช้ IVIG ในขนาด 400 มก./กก./วัน เป็นเวลา 5 วัน(16) พบว่าได้ผลเช่นเดียวกัน นอกจากนี้อาจให้ยาในขนาด 0.8 หรือ 1 ก./กก. ในวันแรกก่อนและเจาะเลือดดูจำนวนเกล็ดเลือดในวันที่สองหลัง 24 ชั่วโมง ถ้าพบว่าจำนวนเกล็ดเลือดสูงขึ้นจนปลอดภัย อาจไม่จำเป็นต้องให้ยา dose ที่สองได้ ทั้งนี้อาการแทรกซ้อนของการให้ IVIG พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 15 ถึง 75 ที่พบบ่อยได้แก่ อาการคล้ายไข้หวัด(flu-like) ไข้ ปวดศีรษะ อาเจียน ประมาณร้อยละ10 ที่ใช้ยาในขนาด 2 กรัมต่อกก. จะพบการเกิด aseptic meningitis (ปวดหัวรุนแรง , photophobia) ตลอดจนการเกิด anaphylaxis ในผู้ป่วยที่มี IgA deficiency

อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก IVIG มีราคาที่สูงมาก และจากที่กล่าวมาข้างต้นว่า อัตราการเพิ่มขึ้นของเกล็ดเลือดจาก IVIG ไม่ต่างจาก prednisolone อย่างชัดเจน ดังนั้นสำหรับในประเทศไทย IVIG จึงควรพิจารณาใช้ ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากรุนแรงที่อาจเกิดอันตรายแก่ชีวิต หรือมีข้อบ่งชี้ที่เหมาะสมชัดเจน ทั้งนี้ผู้ป่วยหลังการตัดม้าม ไม่จัดอยู่ในเกณฑ์การอนุมัติการใช้ยา IVIG

โดยการอนุมัติการใช้ยา IVIG ในโรค ITP ชนิดรุนแรง มีเกณฑ์ดังนี้

1. ผู้ป่วยแต่ละรายอนุมัติให้ใช้ยา IVIG ได้ไม่เกิน 2 กรัม ต่อ กิโลกรัม ต่อการรับไว้ในโรงพยาบาล 1 ครั้ง และไม่ให้ยาซ้ำในการรักษาคราวเดียวกัน
2. เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค ITP ที่มีอาการรุนแรง โดยมีเกณฑ์ครบถ้วนทุกข้อดังนี้
 - 2.1 มีเลือดออกผิดปกติที่เกิดจากจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ
 - 2.2 มี isolated thrombocytopenia ร่วมกับมีจำนวน megakaryocyte ในไขกระดูกปกติ
 - 2.3 ไม่มีสาเหตุอื่นๆ ของจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ เช่น การติดเชื้อ เป็นต้น
3. กรณีมี absolute indication โดยผู้ป่วยโรค ITP มีอาการรุนแรง เป็นไปตามเกณฑ์ครบถ้วนทุกข้อดังนี้
 - 3.1 ไม่ใช่ IVIG เป็นยาขนานแรก และไม่ใช่ IVIG เป็นยาเดียวในการรักษา โดยให้ IVIG ร่วมกับเกล็ดเลือดและ corticosteroids
 - 3.2 มีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 20,000 / ลบ.มม.
 - 3.3 มีภาวะเลือดออกรุนแรงที่คุกคามต่อชีวิต ได้แก่ ภาวะเลือดออกในอวัยวะสำคัญ เช่น สมอง ปอด ช่องท้อง ช่องอก และทางเดินอาหาร
 - 3.4 ใช้ยา IVIG ภายหลังการให้การรักษามาตรฐานแล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษา เช่น การให้เกล็ดเลือดร่วมกับ corticosteroids นาน 3-7 วันยังคงมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำมากหรือมีจำนวนลดลง
4. กรณีมี relative indication โดยผู้ป่วยโรค ITP ที่จำเป็นต้องได้รับการตัดม้าม โดยมีเกณฑ์ครบถ้วนทุกข้อ ดังนี้
 - 4.1 มีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 / ลบ.มม. ก่อนการผ่าตัด
 - 4.2 ได้รับ corticosteroids และ anti-D แล้ว แต่ไม่สามารถเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือด ให้มากกว่า 50,000 / ลบ.มม. ได้
5. ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

C) Anti-D Immunoglobulin (anti-D) มีกลไก คือทำให้เกิดการสัดกัน Fc receptor ของ reticuloendothelial cells โดยได้มีการนำ anti-D มาใช้แทน IVIG เนื่องจากราคาถูกกว่า มีการศึกษาโดย Becker T, et al.(17) ในผู้ป่วยโรค ITP ในเด็ก โดยใช้ IV anti-D ในขนาด 25-55 มก./กก. พบว่าสามารถทำให้เกิดเกล็ดเลือดสูงขึ้น >20,000 / ลบ.มม. ภายใน 7 วัน หลังจากนั้นได้มีการศึกษาโดย Blanchette VS, et al.(14) เพื่อเปรียบเทียบการใช้ prednisolone ในขนาด 4 มก./กก./วัน เป็นเวลา 4 วัน, การใช้ IVIG 0.8-1 ก./กก./วัน เป็นเวลา 2 วัน และการใช้ IV anti-D ในขนาด 25-50 มก./กก. เป็นเวลา 2 วัน พบว่า ระดับของเกล็ดเลือดในผู้ป่วย IV anti-D ตอบสนองอย่างชัดเจน เปรียบเทียบกับยาอีก 2 ชนิด

อย่างไรก็ตามเมื่อปรับขนาดของ IV anti-D เป็น 75 มก./กก. พบว่ามีการตอบสนอง ได้ไม่แตกต่างกับยาอีก 2 ชนิด(18, 19) สำหรับผลข้างเคียงที่สำคัญของ anti-D คือ ทำให้เกิด ภาวะเม็ดเลือดแตก (hemolysis) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ anti-D ในผู้ป่วย ITP ที่มีปริมาณของ ฮีโมโกลบินต่ำกว่า 10 กรัม/ดล. ขนาดของยา, การตอบสนองของยา และระยะเวลาของการตอบสนอง ในยาแต่ละชนิดที่ได้กล่าวมาข้างต้น รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น ตามตารางที่ 1

การรักษาภาวะเลือดออกรุนแรง

ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงในโรค ITP เหล่านี้มักมีเกล็ดเลือดต่ำมากและมักจะตรวจพบ wet purpura ร่วมด้วย เมื่อเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง เช่น เลือดออกในสมอง มีความจำเป็นต้องทำการรักษาเพื่อให้ได้ ระดับ เกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิตโดยเฉพาะเลือดออกในสมอง ควรได้รับการทำ CT scan โดยรวดเร็ว ร่วมกับการรักษาหลายวิธีพร้อมกัน ได้แก่

1. การให้ corticosteroid ขนาดสูง ได้แก่ pulsed methylprednisolone ขนาด 30 มก./กก.(ขนาดสูงสุด 1 กรัม) ฉีดเข้าเส้นเลือดดำในเวลา 20-30 นาที
2. การให้ IVIG โดยให้ในขนาด 1 กรัม/กก. วันละครั้ง 2 วันติดต่อกัน จะทำให้ระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นจนถึงระดับที่ปลอดภัย และถือเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะฉุกเฉินจากเลือดออกรุนแรงใน ITP โดยเฉพาะเมื่อร่วมกับการให้ corticosteroid และเกล็ดเลือด
3. การให้เกล็ดเลือด (platelet transfusion) แม้ว่าโดยทั่วไปการให้เกล็ดเลือดจะไม่มีที่ใช้ในการรักษา ITP แต่ในกรณี มีปัญหาเลือดออกที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต แม้ว่าการให้เกล็ดเลือดจะมีผลทำให้ระดับ เกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นเพียงชั่วระยะเวลาที่สั้น แต่อาจจะช่วยลดอันตรายจากปัญหาเลือดออกก่อน ที่การรักษาอื่นจะได้ผลโดยควรให้เกล็ดเลือดในขนาดสูงกว่าปกติ 2-3 เท่า
4. การตัดม้าม (emergency splenectomy) จะช่วยให้ระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามมักจะนิยมทำหลังจากไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาดังกล่าวมาเบื้องต้น

การรักษา ITP ชนิดเรื้อรังในเด็ก

เด็กส่วนใหญ่ในกลุ่มนี้ แม้ว่าจะมีระดับของเกล็ดเลือดที่ต่ำลงแต่ยังคงไม่มีความจำเป็นที่จะต้องให้การรักษาแต่อย่างใดเนื่องจากจำนวนเกล็ดเลือดที่ต่ำมักไม่สัมพันธ์กับอาการทางคลินิก

ดังนั้นเป้าหมายในการรักษาผู้ป่วย ITP ชนิดเรื้อรัง คือการลดการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง หรือมีผลกระทบ ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นหลัก ซึ่งมุ่งเน้นที่อาการทางคลินิกโดยแนวทางการรักษา ITP ชนิดเรื้อรัง ประกอบด้วย

A) การรักษาด้วยยา

ยาที่ถูกนำมาใช้บ่อยๆ ในผู้ป่วย ITP ชนิดเรื้อรัง ที่มีเลือดออกที่มีความสำคัญทางคลินิก ประกอบด้วย

1. Corticosteroid โดยมีการนำ dexamethasone ในขนาด 28 มก./ตร.ม./วัน หรือ prednisolone 4 มก./กก./วัน เป็นเวลา 4 วัน ทุกๆ เดือน เป็นเวลา 6 เดือน พบว่าได้ผลดี(20)

2. IVIG ในขนาด 1 กรัม/กก./วัน แบ่งให้ 2 วัน โดยมีการให้ทุก 3-4 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีนี้มีค่าใช้จ่ายสูงมาก

3. Anti-D สามารถเริ่มใช้ได้ ใน 50 มก./กก. เป็นเวลา 2 วัน โดยให้ซ้ำทุก 3 สัปดาห์ สำหรับในกรณีที่ไม่ตอบสนองอาจจะพิจารณาปรับขนาดยาขึ้นเป็น 75 มก./กก. ได้

สำหรับยาลดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นที่นำมาใช้แต่ยังไม่มียารายงานที่ยืนยันประสิทธิภาพชัดเจนได้แก่

4. Azathioprine ขนาดรับประทาน 2-3 มก./กก./วัน โดยอาจใช้รวมกันกับ Prednisolone

5. Vincristine ในขนาด 0.02 มก./กก. โดยให้สัปดาห์ละครั้ง 4 สัปดาห์ติดต่อกัน ถ้าตอบสนองดี อาจให้ซ้ำห่างกัน 4 สัปดาห์เพื่อให้ระดับเกล็ดเลือดสูงขึ้น ซึ่งพบมีการตอบสนอง ประมาณ 46%(21)

6. Rituximab เป็น monoclonal antibody ที่สามารถจับกับ CD 20 ของเซลล์ของคนที่หวังว่าจะเป็น การลดการสร้าง antibody อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาแพง จึงมักมีข้อบ่งชี้เมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานเท่านั้น กล่าวคือไม่สามารถรักษาระดับ เกล็ดเลือดให้มากกว่าหรือเท่ากับ 30,000 / ลบ.มม ร่วมกับมีอาการเลือดออกผิดปกติโดยให้ยา rituximab 375 มก./ตร.ม./ ทุกสัปดาห์ติดต่อกันนาน 4 สัปดาห์(22) โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนมาก จะมีระดับเกล็ดเลือดสูงขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์หลังได้รับยา สำหรับข้อแทรกซ้อนที่พึงระวังได้แก่ ไข้ หนาวสั่น และความดันเลือดลดลงขณะที่ได้รับยา

7. Thrombopoietin-receptor agonists เนื่องจากในปัจจุบันพบว่าสาเหตุของการเกิดภาวะ ITP นอกเหนือจากการที่มีการทำลายเกล็ดเลือดโดยกลไกทางภูมิคุ้มกัน ยังเกิดจากการที่มีการลดลงของ การสร้างเกล็ดเลือดในไขกระดูก โดยยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่ใช้ได้ผลในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ที่เป็น ITP เรื้อรังที่กลับมาเป็นซ้ำ โดยมีการตอบสนองดี ร้อยละ 75 มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เป็น ITP 22 ราย ที่แสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่มนี้ได้ผลดีในเด็กเช่นเดียวกับในผู้ใหญ่(23) โดยการให้ยา romiplostim (thrombopoiesis-stimulating protein) ฉีดใต้ผิวหนังขนาด 1-10 ไมโครกรัม/กก.ทุกสัปดาห์ นอกจากนี้มียา Eltrombopag (TPO-receptor agonist) ชนิดรับประทานขนาด 25-75 มก. ต่อวัน ซึ่งใช้ได้ผลในคนไข้กลุ่มนี้เช่นกัน โดยสามารถทำให้เกล็ดเลือดสูงขึ้นได้ประมาณร้อยละ 60-80 โดยมีระยะเวลา การตอบสนองภายใน 1-2 สัปดาห์ และอยู่ได้นานประมาณ 7สัปดาห์(24) ผลข้างเคียงที่มีรายงานพบได้ คือ มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน, การเกิด reticulin fibrosis ในไขกระดูก นอกจากนี้มีรายงานความผิดปกติของการทำงานของตับ เกิดขึ้นชั่วคราวได้ สำหรับยา

ในกลุ่มนี้ควรสงวนใช้ในผู้ป่วยเด็ก ที่เป็น severe chronic ITP เท่านั้น หรือมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยควรพิจารณาเป็นรายๆ เท่านั้น

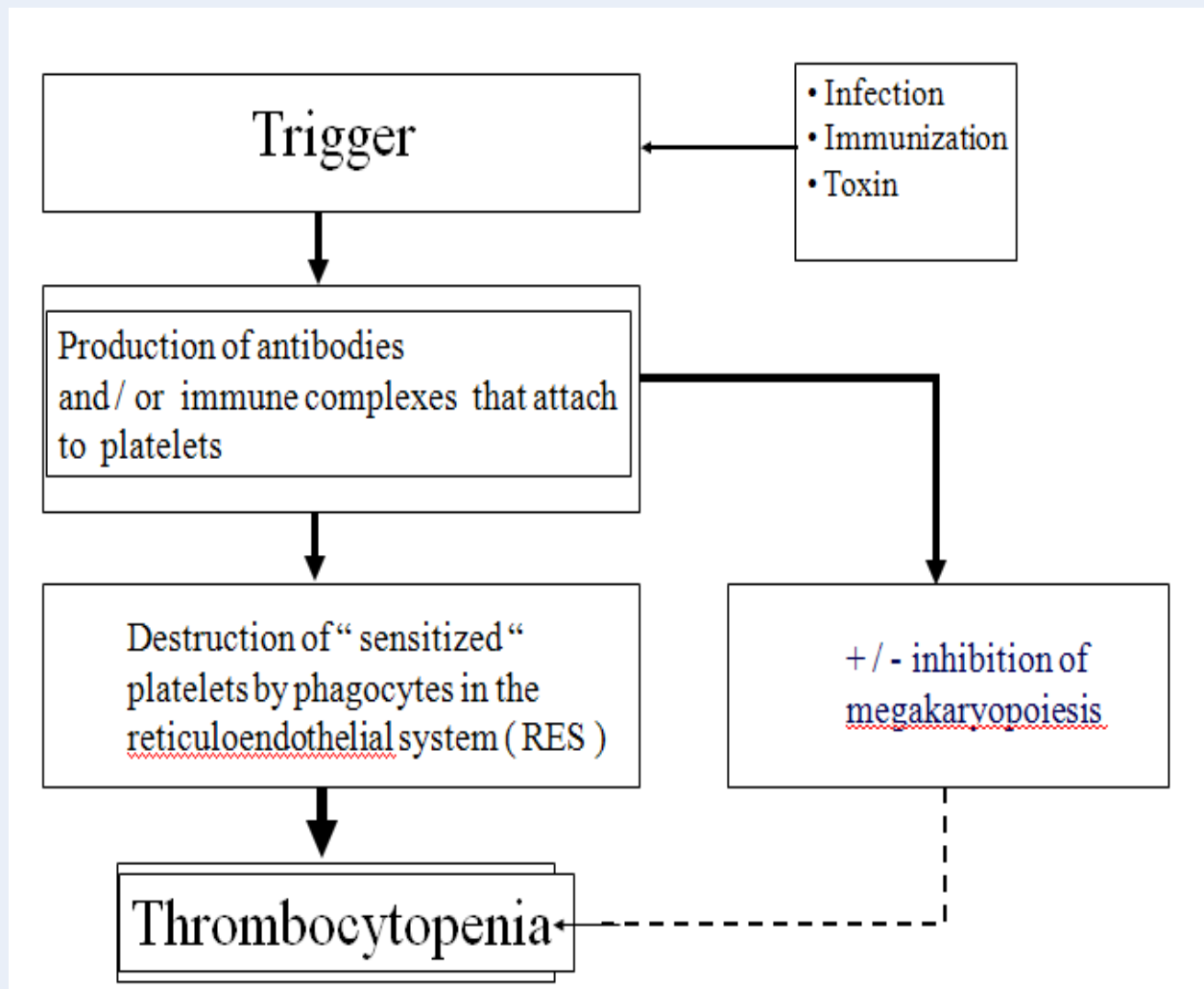
B) การตัดม้าม (Splenectomy)

สำหรับการตัดม้ามในเด็กพบว่าการตอบสนอง 70-80%(25) ทั้งนี้การตัดม้ามมักจะสงวน ที่จะทำในผู้ป่วยเด็กที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา corticosteroid, IVIG หรือ Anti-D และมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหรือในผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต และแนะนำให้ตัดภายหลังที่อาการไม่ตอบสนองต่อการรักษานานกว่า 1 ปี และ ควรตัดในเด็กที่อายุมากกว่า 5 ปีเพื่อให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันที่ดีแล้ว โดยทั่วไปการตัดม้ามในผู้ป่วย ITP มีอัตราตายน้อยกว่า 1% แต่อย่างไรก็ตามมีข้อควรระวังคือ ผู้ป่วยตัดม้ามมีโอกาสเกิดการติดเชื้อรุนแรง (post-splenectomy sepsis) จากเชื้อ encapsulated organisms เช่น Pneumococcus, H. influenza และ Meningococcus จึงควรป้องกันด้วยการฉีด polyvalent pneumococcal vaccine ก่อนตัดม้าม 2 สัปดาห์ ร่วมกับรับประทาน penicillin 125-250 มก. วันละ 2 ครั้ง และต้องให้ความรู้กับผู้ป่วยและผู้ปกครองให้รีบพบแพทย์โดยเร็ว ถ้ามีอาการไข้สูง

สรุป

โรค ITP ในเด็กเป็นโรคที่พบได้ค่อนข้างบ่อยและมีการพยากรณ์โรคดี การวินิจฉัยโรคสามารถประเมินได้จาก ประวัติและการตรวจร่างกาย ทั้งนี้การรักษาประกอบไปด้วยยาหลายชนิด ซึ่งมีประสิทธิภาพ ไม่แตกต่างกัน แต่มีราคาที่แตกต่างกันพอสมควร โดยการรักษาในปัจจุบันจะพิจารณาจากระดับความรุนแรงของอาการเลือดออกเป็นหลัก อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง ควรจะได้การรักษาที่เต็มที่ ทั้งนี้ การให้ความรู้ และคำแนะนำแก่ผู้ป่วยและผู้ปกครองนับเป็นสิ่งที่สำคัญอย่างมากเพื่อนำมาสู่คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วยเหล่านี้

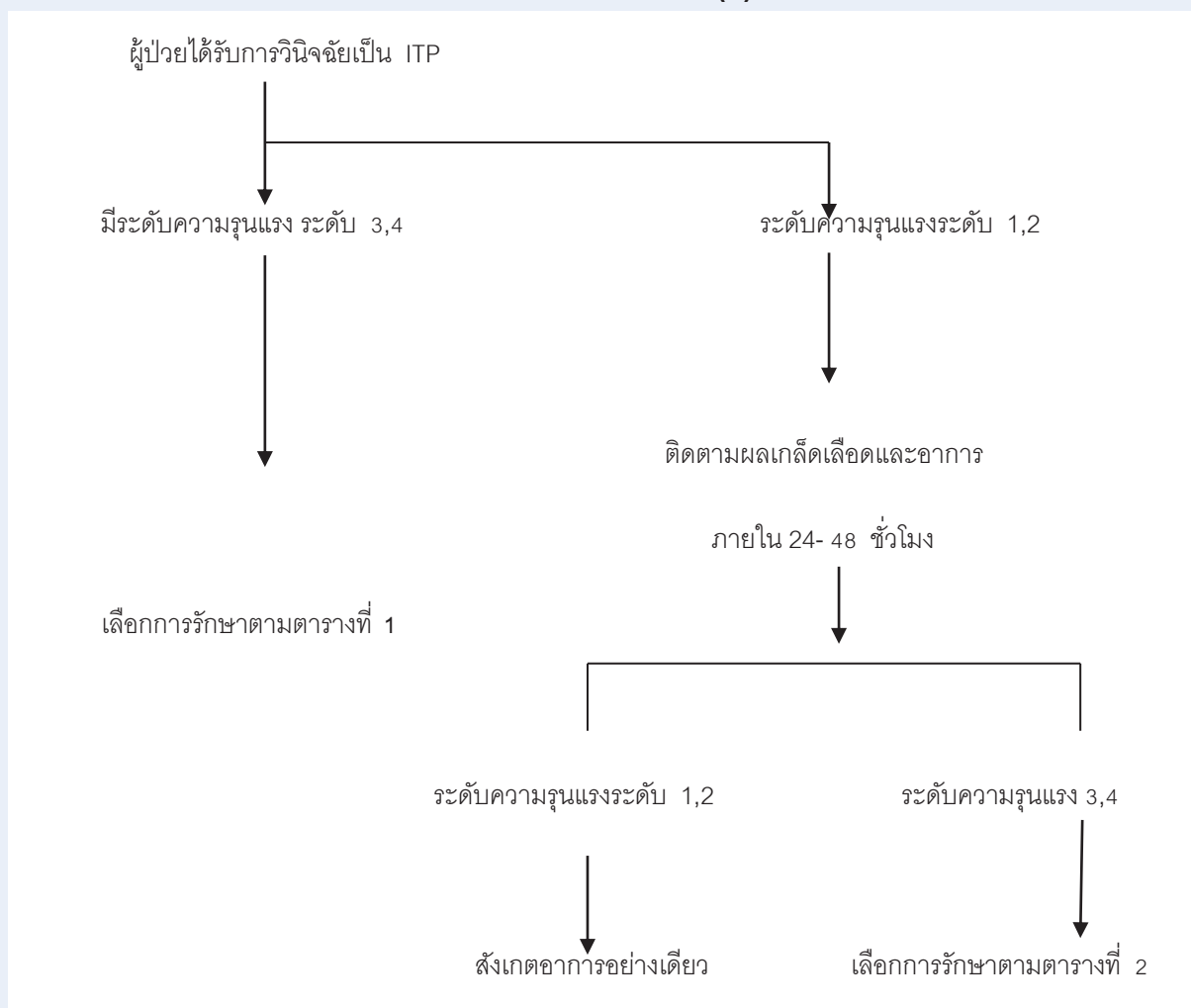
รูปภาพที่ 1 แสดงกลไกและพยาธิสภาพในโรค ITP(4)



ตารางที่ 1 แสดงขนาดและการตอบสนองของยาที่ใช้รักษา ITP ในเด็ก (14, 16)

	Prednisone (4 มก./กก./วัน)	IVIG (0.8-2 กรัม/กก.)	IV Anti-D	
			50 มก.กก./กก.	75 มก.กก./กก.
การตอบสนองภายใน (%) 24 ชั่วโมง	28	54	26	77
การตอบสนองภายใน (%) 48 ชั่วโมง	66-80	87	71	-
ผลข้างเคียงที่พบบ่อย	พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง, น้ำหนักเพิ่ม,ความดันโลหิตสูง	ไข้, คลื่นไส้,อาเจียน ปวดศีรษะ	ไข้, ปวดศีรษะ เม็ดเลือดแดงแตก ง่าย	

ไดอะแกรมที่ 1 แผนภาพแสดงแนวทางการรักษา ITP ในเด็กโดยใช้ระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออก(9)*



* ประเมินระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออก

เอกสารอ้างอิง

1. Medeiros D, Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura: beyond consensus. *Current opinion in pediatrics*. 2000;12(1):4-9.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93.
3. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-86.
4. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *The New England journal of medicine*. 2002;346(13):995-1008.
5. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld E, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*. 2013;121(22):4457-62.
6. Bromberg ME. Immune thrombocytopenic purpura--the changing therapeutic landscape. *The New England journal of medicine*. 2006;355(16):1643-5.
7. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88(1):3-40.
8. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2001;27(3):253-67.
9. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
10. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1994;344(8924):703-7.
11. Sartorius JA. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized co-operative study. *The American journal of pediatric hematology/oncology*. 1984;6(2):165-9.
12. Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. *The American journal of pediatric hematology/oncology*. 1984;6(4):355-61.
13. Blanchette VS, Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003;29(6):605-17.
14. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *The Journal of pediatrics*. 1993;123(6):989-95.
15. Imbach P, Jungi TW. Possible mechanisms of intravenous immunoglobulin treatment in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blut*. 1983;46(3):117-24.
16. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(4):521-7.
17. Becker T, Kuenzlen E, Salama A, Mertens R, Kiefel V, Weiss H, et al. Treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura with Rhesus antibodies (anti-D). *European journal of pediatrics*. 1986;145(3):166-9.
18. Di Paola JA, Buchanan GR. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatric clinics of North America*. 2002;49(5):911-28.
19. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BM, Bussel JB. A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology*. 2001;112(4):1076-8.
20. Wali YA, Al Lamki Z, Shah W, Zacharia M, Hassan A. Pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatric hematology and oncology*. 2002;19(5):329-35.
21. Hicsonmez G, Ozsoylu S. Vincristine for treatment of chronic thrombocytopenia in children. *The New England journal of medicine*. 1977;296(8):454-5.

22. Parodi E, Rivetti E, Amendola G, Bisogno G, Calabrese R, Farruggia P, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. *British journal of haematology*. 2009;144(4):552-8.
23. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England journal of medicine*. 2007;357(22):2237-47.
24. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarr DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;118(1):28-36.
25. Mantadakis E, Buchanan GR. Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2000;22(2):148-53.

Platelet Dysfunction

หงหนูช สิริชัยนันท์

บทนำ

เกล็ดเลือด เป็นเซลล์ที่ไม่มีนิวเคลียส มีขนาดประมาณ 2-3 ไมครอน สร้างจาก megakaryocyte ในไขกระดูก มีค่าครึ่งชีวิตราว 5-9 วัน ค่าปกติของเกล็ดเลือดประมาณ 150,000-450,000/ไมโครลิตร เกล็ดเลือดทำหน้าที่สำคัญในกระบวนการแข็งตัวของเลือดขั้นปฐมภูมิ (primary hemostasis) ผิวของเกล็ดเลือดยังมีส่วนสำคัญในกระบวนการแข็งตัวขั้นทุติยภูมิ (secondary hemostasis) ทำให้เกิด fibrin ประสานกันและรวมกลุ่มกันของเกล็ดเลือดบริเวณที่เกิดบาดแผล ความผิดปกติของเกล็ดเลือดที่ทำให้มีอาการเลือดออกง่ายขึ้น อาจเกิดขึ้นได้จากจำนวนเกล็ดเลือดที่ลดลง (thrombocytopenia) หรือ ทำงานผิดปกติ (dysfunction) ซึ่งมีทั้งโรคที่เป็นแต่กำเนิด (inherited cause) และเกิดขึ้นภายหลัง (acquired cause) ในบทนี้จะขอกล่าวเฉพาะ platelet dysfunction

แนวทางการวินิจฉัย

ประวัติ ลักษณะอาการเลือดออกเป็นแบบ primary hemostatic defect ได้แก่เลือดออกบริเวณ mucosa เช่น epistaxis, gum bleeding, gastrointestinal bleeding และ hematuria หรือเลือดออกที่ผิวหนังขนาดเล็ก เช่น petechiae หรือ ecchymosis¹ ควรซักประวัติ อายุที่เริ่มมีอาการและ ประวัติครอบครัวรวมถึงการแต่งงานในเครือญาติ เนื่องจากโรค inherited platelet dysfunction มักถ่ายทอดแบบ autosomal recessive (AR) ยกเว้น Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) ที่ถ่ายทอดแบบ X-linked recessive, ประวัติที่มีอาการตั้งแต่อายุน้อยทำให้คิดถึงความผิดปกติที่เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม มากกว่าโรคที่เกิดขึ้นภายหลัง ประวัติผื่นแพ้แบบ eczema และประวัติการติดเชื้อ ทำให้คิดถึงโรค WAS นอกจากนี้ควรซักประวัติการใช้ยาที่มีผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือด และโรคประจำตัวของผู้ป่วย

ตรวจร่างกาย พบลักษณะ petechial hemorrhage, small ecchymosis หรือมีเลือดออกตาม mucosa ในรายที่มีอาการเลือดออกเรื้อรังมักมีภาวะซีดจากการสูญเสียเลือดร่วมด้วย โรคเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติแต่

กำเนิด อาจพบร่วมกับโรคทางกายอื่นเช่นภาวะ partial albinism ใน Hermansky-Pudlak syndrome และ Chediak-Higashi syndrome (CHS) นอกจากนี้ควรตรวจร่างกายในทุกระบบเพื่อหาโรคทางกายอื่นที่สามารถอธิบายอาการเลือดออกในผู้ป่วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. Complete blood count และ peripheral smear

จำนวนเกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่เป็น platelet dysfunction มักอยู่ในเกณฑ์ปกติ เช่น โรค Glanzmann thrombasthenia (GT), platelet receptor defect และ acquired platelet dysfunction with eosinophilia (APDE) หรืออาจต่ำกว่าปกติได้ แต่โดยทั่วไปมักไม่ต่ำกว่า 20,000/ไมโครลิตร เช่น Bernard-Soulier syndrome (BSS) และ WAS การดูสเมียร์ของเกล็ดเลือดจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับจำนวน ขนาดของเกล็ดเลือดและการติดสีของเกล็ดเลือดดังนี้

1.1 ขนาดของเกล็ดเลือด ขนาดเกล็ดเลือดที่เล็กกว่าปกติ (<5 fL) จะพบได้ในโรค WAS โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมีเกล็ดเลือดต่ำร่วมด้วย เกล็ดเลือดขนาดใหญ่กว่าครึ่งหนึ่งของเม็ดเลือดแดงเรียกว่า "large platelet" ถ้าขนาดมากกว่าขนาดของเม็ดเลือดแดงเรียก "giant platelet" large platelet จะพบได้ในกรณีที่มีการสร้างเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว เช่น โรค APDE giant platelet จะพบได้ในโรคพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของการสร้างและการทำงานของเกล็ดเลือด เช่น BSS เป็นต้น

1.2 การติดสีของเกล็ดเลือด โดยปกติเกล็ดเลือดปกติจะติดสีม่วงและมี granules ปริมาณ granule ลดลงและติดสีจางพบในโรค APDE และเกล็ดเลือดติดสีเทาในโรค gray platelet syndrome

1.3 จำนวนของเกล็ดเลือด การประมาณจำนวนเกล็ดเลือดโดยนับจำนวนเกล็ดเลือดด้วยกล้องจุลทรรศน์ กำลังขยาย x 100 จำนวนเกล็ดเลือดที่นับได้คูณกับ 20,000 จะเป็นจำนวนเกล็ดเลือดโดยประมาณ ในผู้ป่วย platelet dysfunction แต่กำเนิด อาจพบว่ามีเกล็ดเลือดต่ำด้วย เช่น โรค BSS การดูปริมาณเกล็ดเลือดจากสเมียร์จะช่วยแยกภาวะ pseudothrombocytopenia จากเกล็ดเลือดเกาะกลุ่มกันได้

2. Bleeding time (BT)

เป็นการทดสอบที่ดูการทำงานของเกล็ดเลือด และหลอดเลือด การตรวจ BT ในปัจจุบันนิยมใช้วิธี modified Ivy method เพื่อให้บาดแผลเล็กลง เช่น ขนาดกว้าง 2-3 มม. ลึก 2-3 มม. โดยใช้ความดันรั่วที่ต้นแขน 40 mmHg ค่าปกติ 2-7 นาที การตรวจการทำงานของเกล็ดเลือดด้วยวิธี BT มีข้อควรระวังคือ มาตรฐานในการแปลผลทั้งนี้ การตรวจ BT ขึ้นกับความลึกของแผล ความดันที่ใช้ต้องคงที่ และความชำนาญของผู้ตรวจ ค่า BT จะยาวได้ในผู้ป่วยที่เป็น platelet dysfunction อย่างไรก็ดีอาจพบว่ามีค่าปกติได้ นอกจากนี้ หากผู้ป่วยมีความผิดปกติของการทำงานของเกล็ดเลือดเมื่อให้การรักษา แล้วติดตามผลการรักษา ควรตรวจ BT ถึง 30 นาที ถ้าหลังการรักษาลดลง ก็แสดงว่าได้ผลระดับหนึ่ง

หมายเหตุ ในทารก การทำ BT ใช้ความดัน 20 mmHg สำหรับน้ำหนัก <1,000 กรัม, 25 mmHg สำหรับ 1,000-2,000 กรัม, 30 mmHg สำหรับทารกหนัก >2,000 กรัม²

3. Platelet function analyzer (PFA-100)

เป็นเครื่องมือที่ตรวจการทำงานของเกล็ดเลือด จัดเป็น screening test แทนการตรวจด้วย BT และมีการใช้มากขึ้นในปัจจุบัน PFA-100 มี ค่า sensitivity และ specificity ที่สูงมากกว่าร้อยละ 90 ในการวินิจฉัย GT และ platelet dysfunction จาก aspirin PFA-100 มีข้อดีกว่า BT ในด้านการลดความผิดพลาดที่เกิดขึ้นจากขั้นตอนการตรวจ BT

4. Platelet aggregation test

เป็นการทดสอบการทำงานของเกล็ดเลือด สามารถวินิจฉัยโรคที่เกิดจากการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติได้ การทดสอบใช้ platelet rich plasma หรือ whole blood ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของเครื่องตรวจ ผู้ป่วยควรมีระดับเกล็ดเลือดเกิน 100,000/ไมโครลิตร ในการทดสอบโดยมีสารกระตุ้น (agonist) ดังนี้ adenosine diphosphate (ADP), epinephrine, thrombin, ristocetin, collagen และ arachidonic acid ลักษณะการตอบสนองสามารถวินิจฉัยโรคเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติได้ เช่น GT จะตอบสนองต่อสารกระตุ้นเฉพาะ ristocetin, BSS ตอบสนองต่อสารกระตุ้นทุกตัวยกเว้น ristocetin และ storage pool disorder จะพบมีแค่ first-wave aggregation เกิดขึ้นเมื่อเติม ADP และ epinephrine ส่วน collagen-induced aggregation จะลดลงอย่างมาก³

5. Platelet electron microscopy (EM)

สามารถดูโครงสร้างของเกล็ดเลือดได้ โดยทั่วไปโครงสร้างของเกล็ดเลือดได้แก่ **Peripheral zone** ประกอบด้วย open canalicular system, platelet receptors และ membrane phospholipids, **Sol-gel zone** ประกอบไปด้วย platelet cytoskeleton, **Organelle zone** ประกอบด้วย platelet granules ชนิด *Dense granules* ประกอบด้วย non-metabolic pool ของ ATP และ ADP, serotonin และ calcium พบประมาณ 3-8 granules/1 เซลล์ และ *alpha granules* องค์ประกอบใน alpha granule ส่วนใหญ่เป็นโปรตีน แบ่งเป็น *adhesive protein* ได้แก่ fibrinogen, fibronectin, von Willebrand factor (vWF), thrombospondin และ vitronectin; *growth-promoting factors* ได้แก่ platelet-derived growth factor (PDGF), platelet factor 4 และ transforming growth factor; *coagulation factors* ได้แก่ factor V, XI, XIII และ *antifibrinolytic factors* ได้แก่ plasminogen activator inhibitor-1 พบประมาณ 50 granules/1 เซลล์, **Membrane zone** ประกอบด้วย dense tubular system ทำหน้าที่เก็บ calcium ไว้และปลดปล่อย calcium ออกมาใน cytoplasm เมื่อเกล็ดเลือดถูกกระตุ้นและมีการสร้าง prostaglandin การตรวจด้วย EM ถ้าพบการขาดหายของ alpha granules จะพบในโรค Gray platelet syndrome การลดลงของ dense granules พบใน storage pool disease⁴

6. Other investigation

เช่นการตรวจ **clot retraction** เกิดจากการทำงานของเกล็ดเลือด และ fibrinogen พบว่า clot retraction ผิดปกติใน GT, **stool exam** ในโรค APDE อาจพบ parasite ได้ราว ร้อยละ 56, **Immunoglobulin level** พบว่า IgM ต่ำในโรค WAS, การตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม จะช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคเกล็ดเลือด ผิดปกติทางพันธุกรรมได้

สาเหตุ

เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติแต่กำเนิด (Inherited platelet dysfunction)³

โรคของเกล็ดเลือดที่ทำงานผิดปกติ แบ่งออกเป็นกลุ่มคือ

1. ความผิดปกติของ platelet receptor ได้แก่

1.1 Glanzmann thrombasthenia เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ platelet aggregation เนื่องจากการลดลง ขาดหายไป หรือการทำงานของ GP IIb/IIIa ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AR ดังนั้น อาจไม่มีประวัติเลือดออกผิดปกติในบิดามารดา จำนวนเกล็ดเลือด รูปร่างของเกล็ดเลือดและอายุขัยของเกล็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ การตรวจ BT จะยาว และพบความผิดปกติของ clot retraction เมื่อตรวจ platelet aggregation จะตอบสนองต่อ ristocetin เท่านั้น การตรวจยืนยันการวินิจฉัยโดยใช้ flow cytometry จะพบว่า specific antibody ต่อ GP IIIa (CD 61) หรือ GP IIb (CD 41) ลดลงหรือหายไป⁵ ผู้ป่วย GT มักแสดงอาการตั้งแต่วัย early childhood⁵ อาการและอาการแสดงรุนแรงมากน้อยแตกต่างกันไปตามระดับของ GP IIb/IIIa ที่เหลืออยู่ และในผู้ป่วยอายุในช่วง newborn และ เด็กเล็กมักมีอาการรุนแรงมากกว่าเด็กโต อาการและอาการแสดงที่พบบ่อยได้แก่ purpura, epistaxis, gingival hemorrhages และ menorrhagia ส่วน GI hemorrhage และ hematuria พบได้น้อย⁵ เลือดออกหลังอุบัติเหตุหรือการผ่าตัดอาจรุนแรงมากได้เช่นกัน^{6,7}

1.2 Bernard-Soulier syndrome ผู้ป่วยโรค BSS จะมีความผิดปกติของ platelet adhesion เนื่องจากการลดลง ขาดหายไป หรือการทำงานของ GP Ib/IX/V ซึ่งเป็น vWF receptor เกล็ดเลือดจะมีขนาดใหญ่ ค่า MPV จะสูงขึ้น อายุขัยของเกล็ดเลือดจะสั้นลง⁶ จำนวนเกล็ดเลือดอาจปกติ ลดลงเล็กน้อย⁶ หรืออาจลดลงได้ถึง 20,000/ไมโครลิตร⁶ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ BT จะยาวมาก ในขณะที่ platelet aggregation จะพบมีความผิดปกติต่อ ristocetin การตรวจยืนยันการวินิจฉัยโดยใช้ flow cytometry พบว่า specific antibody ต่อ GP Ib/IX/V complex (CD42_{a-d})⁶ ลดลง BSS เป็นโรคที่ต้องแยกจาก vWD ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของ vWF เอง โดย BSS ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AR ในขณะที่ vWD ส่วนใหญ่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant (AD) ความรุนแรงของอาการและอาการแสดงในผู้ป่วย BSS มีความหลากหลาย ผู้ป่วยมักแสดงอาการตั้งแต่วัยทารก⁶ อาการและอาการแสดงที่พบบ่อย ได้แก่ epistaxis, gingival bleeding, purpura, bruising และ menorrhagia แต่อาการเลือดออกในข้อ เลือดออกในสมองหรืออวัยวะภายในพบได้น้อย

1.3 Collagen receptor defects เกิดจากการลดลงหรือขาดหายไปของ GP VI หรือ GP Ia ซึ่งทำหน้าที่จับกับ collagen ทำให้เกิดความผิดปกติของ platelet adhesion ผู้ป่วยจะมีจำนวนเกล็ดเลือดและขนาดของเกล็ดเลือดปกติ ค่า BT จะยาวเพียงเล็กน้อย⁶ ตรวจ platelet aggregation พบความผิดปกติต่อ collagen

ผู้ป่วยจะมีอาการตั้งแต่อายุยังน้อย มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AR

1.4 *ADP receptor defects* เกิดจากการลดลงหรือขาดหายไปของ ADP receptor P2Y₁₂^{6,7} ผู้ป่วยจะมีจำนวนและขนาดเกล็ดเลือดปกติ ค่า BT ยาวกว่าปกติ platelet aggregation พบมีความผิดปกติต่อ ADP อาการเลือดออกมีตั้งแต่น้ำหนักน้อยถึงรุนแรงมาก ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AR

2. ความผิดปกติของ granule content หรือ storage pool deficiency^{4,6}

แบ่งออกเป็น

2.1 *Storage pool disorders* ที่ไม่เกี่ยวข้องกับ systemic disorders เช่น

- Gray platelet syndrome เกิดจากการขาดหายไปของโปรตีนใน alpha granules ทั้งในเกล็ดเลือดและ megakaryocytes เมื่อตรวจดูสเมียร์เลือด จะเห็นเกล็ดเลือดติดสีเทาและมีขนาดใหญ่ นอกจากนี้จะพบความผิดปกติของ platelet aggregation ต่อ thrombin

- Quebec platelet disorder เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AD เกิดจากความผิดปกติของ alpha granule proteolysis และการลดลงของ alpha granule multimerin ซึ่งเป็นโปรตีนที่จับกับ factor V ใน granule ทำให้ระดับของ platelet factor V และโปรตีนอื่นๆ อีกหลายชนิดลดลง ได้แก่ fibrinogen, vWF เมื่อตรวจ platelet aggregation จะพบความผิดปกติต่อ epinephrine

2.2 *Storage pool disorders* ที่เกี่ยวข้องกับ systemic disorder อื่น เช่น

- Hermansky-Pudlak syndrome เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AR ผู้ป่วยจะมีลักษณะ oculocutaneous albinism มี ceroid-like pigment อยู่ใน macrophages ของไขกระดูก อาการเลือดออกในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะรุนแรงไม่มาก แต่จะมี BT ยาว เกิดจากการขาดหายไปของ dense bodies เมื่อตรวจ platelet aggregation จะไม่พบ secondary wave ต่อ ADP, epinephrine, ristocetin และ collagen

- Chediak-Higashi syndrome เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ผู้ป่วยจะมี granule ขนาดใหญ่ผิดปกติอยู่ใน melanocytes, leukocytes และ fibroblasts แต่ไม่พบในเกล็ดเลือด ผู้ป่วยจะมีลักษณะ oculocutaneous albinism และมักมี recurrent pyogenic infections การตรวจทางห้องปฏิบัติการ จำนวนของเกล็ดเลือดปกติ BT ยาว มีการลดลงของ dense granules และมีความผิดปกติของ platelet aggregation

- Wiskott-Aldrich syndrome ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked recessive เกิดจากความผิดปกติของ WAS protein (WASp) ซึ่งอยู่บนโครโมโซม X ผู้ป่วยจะมีเกล็ดเลือดต่ำและขนาดเล็ก ตรวจพบความผิดปกติของ platelet aggregation แบบ storage pool deficiency ผู้ป่วยมีอาการของภูมิคุ้มกันบกพร่อง ได้แก่ การติดเชื้อซ้ำซาก และตรวจพบ eczema ตามผิวหนัง

3. ความผิดปกติของการปลดปล่อย content ใน granules

เป็นความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่ม platelet function disorders อาจเกิดจากความผิดปกติของ signal transduction จากผิวของเกล็ดเลือด ความผิดปกติของ internal metabolic pathway และความผิดปกติของการปลดปล่อย content ใน granules เมื่อเกล็ดเลือดถูกกระตุ้น โดยที่ปริมาณ content ใน granules ปกติ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี BT ยาว เมื่อตรวจ platelet aggregation จะไม่พบ secondary wave ต่อ ADP, epinephrine และ collagen ตัวอย่างของโรคในกลุ่มนี้ได้แก่ cyclooxygenase deficiency, thromboxane synthetase

deficiency และ defective G protein activation เป็นต้น

4. ความผิดปกติของ platelet interaction กับ plasma coagulation factors

ได้แก่โรค Scott syndrome เกิดจากความผิดปกติในการแสดงออกของ phosphatidylserine บนผิวของเกล็ดเลือด ทำให้เกล็ดเลือดไม่สามารถจับกับ factor Va-X และ factor VIIIa-IXa complexes ได้ เป็นผลให้เกิดความผิดปกติในการกระตุ้น factor X และ prothrombin ในการเกิด platelet-dependent fibrin formation

5. โรคเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติอื่นๆ

ยังสามารถพบโรคเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติอื่นๆ ร่วมกับ connective tissue disorders ต่างๆ เช่น Ehlers-Danlos syndrome, Marfan's syndrome, osteogenesis imperfecta และ fragile X syndrome นอกจากนี้ยังอาจพบร่วมกับ Down syndrome และ thrombocytopenia with absent radius (TAR syndrome)

เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติจากสาเหตุที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired platelet dysfunction)

โรคที่เกิดจากเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังมีหลายโรค¹⁰ ตัวอย่างของโรคที่มีการทำงานผิดปกติจากสาเหตุที่เกิดขึ้นภายหลังที่พบบ่อยมีดังนี้

1. Acquired platelet dysfunction with eosinophilia (APDE)

APDE เป็นโรคเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังที่พบได้บ่อย พบได้ตั้งแต่อายุ 2-10 ปี และพบมากในช่วง 3-7 ปี⁸ ชายและหญิงพบได้เท่าๆกัน และพบมากในช่วงเดือนมกราคม ถึง เมษายน APDE มีรายงานครั้งแรก ในปี พ.ศ. 2517 และพบโรคนี้มากในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ รวมทั้งประเทศไทย⁹ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักแข็งแรงดี ไม่มีไข้หรืออาการนำ ยกเว้นอาการเลือดออก อาการเลือดออกที่พบบ่อยคือ ecchymosis รองลงมาคือ epistaxis, gum และ oral bleeding, petechial hemorrhage, gastrointestinal bleeding และ hematuria ตามลำดับ อาการเลือดออกรุนแรง เช่นเลือดออกในสมองนั้นพบได้น้อย^{4,8,9}

สาเหตุของ APDE พบว่ายังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการพบพยาธิในทางเดินอาหาร ได้แก่ Hookworm, Trichuris, Ascaris, Enterobius และ Giardia lamblia โดยพบประมาณร้อยละ 56 สาเหตุอื่นอาจเกิดจากสิ่งกระตุ้นอื่นที่เป็นสารก่อภูมิแพ้ เนื่องจากพบหลักฐานของการเพิ่มขึ้นของ eosinophil และ IgE⁴

การวินิจฉัยอาศัยประวัติดังกล่าวข้างต้น ร่วมกับการตรวจ CBC อาจพบภาวะซีดจากการเสียเลือด ภาวะ leukocytosis พบได้ร้อยละ 80 เกือบทั้งหมดเกล็ดเลือดปกติ อาจพบเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100,000/ไมโครลิตรได้เล็กน้อย ตรวจสเมียร์เลือดพบเกล็ดเลือดมีขนาดใหญ่ ติดสีจาง และ granule น้อย พบได้ประมาณ ร้อยละ 84 และพบ eosinophil เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 80 ภาวะ eosinophil อาจอยู่นาน 2-3 สัปดาห์ ระดับ eosinophil สูงราวร้อยละ 4-43

โรคนี้ไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจง ดังนั้นการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและผู้ปกครองเป็นเรื่องที่สำคัญ⁸ อาจพิจารณาให้ยาถ่ายพยาธิ ควรเน้นการป้องกันอาการเลือดออก ถ้ามีปัญหาเลือดออกรุนแรงจำเป็นต้องให้เกล็ดเลือด โรคนี้มีพยากรณ์โรคดีหายขาดได้ในเวลาประมาณ 2-6 เดือน⁸

2. Drugs

ยาที่รบกวนการทำงานของเกล็ดเลือดที่พบบ่อยคือ Acetylsalicylic (aspirin) aspirin ทำให้เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ โดยยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase (COX-1) ทำให้มีการลดระดับของ thromboxane A2 aspirin ทำให้เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติตลอดอายุของเกล็ดเลือด ยากลุ่มอื่นที่ออกฤทธิ์คล้าย aspirin คือ ยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) โดยยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase เหมือนกันแต่มีผลต่อเกล็ดเลือดเท่ากับค่าครึ่งชีวิตของยาเท่านั้น นอกจากนี้ aspirin ยังผ่านรกทำให้เกิดเลือดออกผิดปกติในทารกแรกเกิดได้ด้วย⁹

3. Renal failure

การทำงานของเกล็ดเลือดที่ผิดปกติใน renal failure นั้นเกิดจากความผิดปกติของ platelet adhesion, platelet aggregation และมีการลดลงของ platelet factor 3 การตรวจ platelet aggregation test พบความผิดปกติต่อ agonist หลายชนิดเช่น ADP, epinephrine, thrombin และ collagen^{10,11} ในผู้ป่วยที่มีปัญหา renal failure นั้นพบว่าประมาณร้อยละ 25 มี mild thrombocytopenia ร่วมด้วย สาเหตุของ thrombocytopenia เกิดจาก impaired platelet production กลไกที่ทำให้เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติในผู้ป่วย renal failure คือการคั่งของสาร guanidinosuccinic acid และ phenolic acid ซึ่งจับกับเกล็ดเลือดและขัดขวางการทำงานของเกล็ดเลือด ในผู้ป่วยหลังทำ dialysis พบว่าการทำงานของเกล็ดเลือดดีขึ้น การรักษาอื่นที่มีรายงานว่าได้ผลคือการใช้ DDAVP, cryoprecipitate และ platelet concentrate transfusion ในกรณีที่ไม่สามารถควบคุมอาการเลือดออกได้¹¹

4. Liver disease

ผู้ป่วยที่มีปัญหา liver failure หรือ cirrhosis จะมีผลกระทบต่อการแข็งตัวของเลือดจากการที่มีการสร้าง coagulation factors ลดลง thrombocytopenia จาก portal hypertension, hypersplenism และ decrease thrombopoietin และนอกจากนี้ยังพบว่าเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติร่วมด้วยจากการที่มี platelet aggregation defect ต่อ ADP และ thrombin กลไกที่ทำให้เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ fibrin degradation product จากการเพิ่มขึ้นของระบบ fibrinolysis ทำให้รบกวนการทำงานของเกล็ดเลือด¹⁰

แนวทางการรักษา

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ ขึ้นกับการสืบค้นหาสาเหตุ หากเป็นโรคที่เกิดขึ้นภายหลังเนื่องจากสาเหตุโรคต่างๆ ต้องให้การรักษาโรคตั้งเดิม เช่น โรคตับ โรคไต รวมทั้งการหยุดยาต่างๆ ที่เป็นสาเหตุทำให้เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ ส่วนผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติแต่กำเนิด ไม่มีการรักษาจำเพาะ ยกเว้นการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเป็นการรักษาที่ทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคในผู้ป่วย WAS¹² และ CHS¹³ ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออก ให้การรักษาโดยการหยุดเลือดออกเฉพาะที่ รวมทั้งการรักษาต่างๆ ดังนี้

1. Antifibrinolytic agents ใช้ในกรณีเลือดออกใน mucosa เช่น epistaxis, gingival hemoarrhage หรือ menorrhagia ที่มีความรุนแรงไม่มาก หรือใช้ร่วมกับการรักษาอื่นในอาการเลือดออกที่มีความรุนแรงมากขึ้น ควรหลีกเลี่ยงการใช้ antifibrinolytic agents ในกรณี hematuria เนื่องจากอาจทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันใน

ทางเดินปัสสาวะ antifibrinolytic agents ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันได้แก่ Tranexamic acid ขนาดรับประทาน 15-25 มก./กก. แบ่งให้ทุก 6-8 ชั่วโมง หรือ 10 มก./กก. ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 6-8 ชั่วโมง ยาี้สามารถผสมเป็น น้ำยาบ้วนปากได้ ในกรณี local oral bleeding เช่น บริเวณที่ถอนฟัน โดยผสมน้ำให้เป็น 5% (Tranexamic acid ขนาด 250 มก ผสมในน้ำ 5 ซีซี)

2. Desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP) กลไกการออกฤทธิ์ของ DDAVP ในการรักษาเกล็ดเลือดทำงานผิดปกตินี้ยังไม่ค่อยชัดเจน แต่ DDAVP กระตุ้นให้เกิด endogenous release ของ factor VIII และ vWF ซึ่งอาจนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของ platelet adhesion^{14,15} มีรายงานว่า การใช้ DDAVP อาจให้ผลทำให้ BT สั้นลงในผู้ป่วย storage pool disorder บางราย^{16,17} และพบว่าผู้ป่วย BSS มี BT สั้นลงภายหลังได้ DDAVP เช่นกัน^{18,19} อย่างไรก็ตาม การตอบสนองต่อ DDAVP ในผู้ป่วยเหล่านี้ไม่แน่นอน ควรทดสอบการตอบสนองต่อ DDAVP ก่อนการผ่าตัดทุกครั้ง ส่วนผู้ป่วย GT นั้นจะไม่ตอบสนองต่อ DDAVP DDAVP ที่มีใช้ในประเทศไทย เป็นชนิดให้ทางหลอดเลือดดำ ขนาด 0.3 มก./กก. (ขนาดสูงสุด 28 มกส.) ผสม NSS จนได้ปริมาตร 30-50 มล.หยดทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที อาการข้างเคียงของ DDAVP ได้แก่ flushing, hypotension, water retention ซึ่งอาจทำให้เกิด hyponatremia ไม่ควรใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี การตอบสนองต่อ DDAVP จะลดลงเรื่อยๆ เมื่อให้ซ้ำ (tachyphylaxis) ควรให้ร่างกายพัก 24-48 ชั่วโมงก่อน นำ DDAVP มาใช้ใหม่ ดังนั้น จึงแนะนำให้ใช้ DDAVP หยดอาการเลือดออกที่ไม่รุนแรง และใช้เพื่อป้องกัน อาการเลือดออกจากการผ่าตัดที่เสี่ยงต่ออาการเลือดออกที่ไม่รุนแรง

3. Platelet concentrate transfusion ให้ในกรณีเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติที่มีอาการรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น อย่างไรก็ตาม การให้เกล็ดเลือดเข้มข้นอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อ transfusion-transmitted infection, allergic reaction และการเกิดการสร้างภูมิต้านทานต่อเกล็ดเลือด (platelet alloantibody) โดยภูมิต้านทานต่อเกล็ดเลือดนั้นอาจเป็นภูมิต้านทานต่อ HLA antigen หรือ glycoprotein ที่ขาดหายไป เช่น GP Ib/IX/V ใน BSS และ GP IIb/IIIa ใน GT สามารถลดการเกิดการสร้างภูมิต้านทานต่อเกล็ดเลือดได้ โดยให้เกล็ดเลือดเข้มข้นที่ผ่านการกรองเม็ดเลือดขาว หรือให้ HLA-matched platelet และการให้เกล็ดเลือดเข้มข้นจากวิธี plateletpheresis จะลดความเสี่ยงต่างๆ เปรียบเทียบกับการให้เกล็ดเลือดเข้มข้นจาก random donor

4. Recombinant factor VIIa ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดการสร้างภูมิต้านทานต่อเกล็ดเลือดและมีอาการเลือดออกรุนแรง²⁰ มีรายงานการใช้ rFVIIa ในขนาด 80-100 มก./กก. ในผู้ป่วย GT ที่มีอาการเลือดออกหลังทำ tonsillectomy พบว่าได้ผลดี²¹

การป้องกัน

ผู้ป่วยควรมีบัตรประจำตัว (identification card) ซึ่งบอกโรค แนวทางการดูแลรักษา และเบอร์โทรศัพท์ติดต่อกับโรงพยาบาลที่ให้การรักษาประจำ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม aspirin และ NSAIDs อื่นๆ⁵ ควรตรวจเช็คสุขภาพในช่องปากเป็นประจำ และรักษาความสะอาดของฟันสม่ำเสมอ ในผู้หญิงมีประจำเดือน อาจพิจารณาให้ hormone ในการควบคุมประจำเดือนให้มาสม่ำเสมอและไม่มากเกินไป อาการเลือดออก epistaxis ซึ่งมักจะสามารควบคุมได้ด้วยการทำ anterior nasal packing ด้วย gel foam เลือดออกเฉพาะที่ในการทำฟัน สามารถให้การหยุดเลือดได้ด้วย fibrin sealants ผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดทำงาน

ผิดปกติบางราย อาจเคยได้รับเกล็ดเลือดและส่วนประกอบของเลือดในการรักษา ดังนั้นจึงควรตรวจ anti-HIV, hepatitis B, C profile และ liver function อย่างน้อยปีละหนึ่งครั้ง และให้วัคซีน hepatitis A และ B กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ทุกราย⁵

ข้อบ่งชี้ในการส่งต่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

1. ผู้ป่วยที่สงสัย Inherited platelet dysfunction และต้องการหาสาเหตุจากการตรวจจำเพาะเพิ่มเติม เช่น การส่งตรวจ platelet aggregation, การตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย
2. ผู้ป่วย platelet dysfunction ที่ต้องการทดสอบการตอบสนองต่อยา DDAVP หรือที่ไม่ตอบสนองต่อการให้การรักษาเบื้องต้นด้วย DDAVP และ/หรือ เกล็ดเลือด
3. ผู้ป่วย WAS หรือ CHS ที่ต้องได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก

เอกสารอ้างอิง

1. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์. ภาวะเลือดออกจากการทำหน้าที่ผิดปกติของเกล็ดเลือดใน: พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์, อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา บรรณาธิการ. โลหิตวิทยาในเด็ก. กรุงเทพฯ: ชัยเจริญ, 2538:324-34.
2. Rennie JM, Gibson, Cooke RW. Micromethod for bleeding time in the newborn. Arch Dis Child 1985;60(1):51-3.
3. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์. แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคเลือดออกง่าย. ใน: อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ บรรณาธิการ. โรคเลือดออกง่ายและลิ่มเลือดอุดตัน แนวทางการวินิจฉัยและการรักษา. พิมพ์ครั้งที่ 1, กรุงเทพฯ: ชัยเจริญ, 2554:11-8.
4. เตือนธิดา ทรงเดช, นางนุช สิริชัยนันท์. Congenital platelet dysfunction. ใน: อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ บรรณาธิการ. โรคเลือดออกง่ายและลิ่มเลือดอุดตัน แนวทางการวินิจฉัยและการรักษา. พิมพ์ครั้งที่ 1, กรุงเทพฯ: ชัยเจริญ, 2554:87-94.
5. Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. Br J Haematol 2010;149(6):813-23.
6. Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. Thromb Haemost 2008;99(2):253-63.
7. George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. Blood 1990;75(7):1383-95.
8. Laosombat V, Wongchanchailert M, Sattayasevana B, Kietthubthew S, Wiriysateinkul A. Acquired platelet dysfunction with eosinophilia in children in the south of Thailand. Platelets 2001;12(1):5-14.
9. ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา. Acquired platelet dysfunction with eosiniphilia ใน: พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์, อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา บรรณาธิการ. โลหิตวิทยาในเด็ก. กรุงเทพฯ: ชัยเจริญ, 2538:335-9.
10. Lanzkowsky P. Disorder in platelet. In: Lanzkowsky P ed. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. San Diego, Elsevier 2011:368-71.
11. Ezekowitz RAB, Stockman JA III. Hematologic manifestations of systemic diseases. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: W.B.Saunders 2003:1759-809.
12. Pai SY, Notarangelo LD. Hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: advances in biology and future directions for treatment. Immunol Allergy Clin North Am 2010;30(2):179-94.
13. Introne WJ, Kayser MA, Gahl WA. Alkaptonuria. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
14. Lethagen S, Nilsson IM. DDAVP-induced enhancement of platelet retention: its dependence on platelet-von Willebrand factor and the platelet receptor GP IIb/IIIa. Eur J Haematol 1992;49(1):7-13.
15. Lozano M, Escolar G, Bellucci S, Monteagudo J, Pico M, Ordinas A, Caen JP. 1-Deamino (8-D-arginine) vasopressin infusion partially corrects platelet deposition on subendothelium in Bernard-Soulier syndrome: the role of factor VIII. Platelets 1999;10(2-3):141-5.
16. Wijermans PW, van Dorp DB. Hermansky-Pudlak syndrome: correction of bleeding time by 1-desamino-8D-arginine vasopressin. Am J Hematol 1989;30(3):154-7.
17. Rao AK, Ghosh S, Sun L, Yang X, Disa J, Pickens P, Polansky M. Mechanisms of platelet dysfunction and response to DDAVP in patients with congenital platelet function defects. A double-blind placebo-controlled trial. Thromb Haemost 1995;74(4):1071-8.
18. Cuthbert RJ, Watson HH, Handa SI, Abbott I, Ludlam CA. DDAVP shortens the bleeding time in Bernard-Soulier syndrome. Thromb Res 1988;49(6):649-50.
19. DiMichele DM, Hathaway WE. Use of DDAVP in inherited and acquired platelet dysfunction. Am J Hematol 1990;33(1):39-45.
20. Poon MC, Zotz R, Di Minno G, Abrams ZS, Knudsen JB, Laurian Y. Glanzmann's thrombasthenia treatment: a prospective observational registry on the use of recombinant human activated factor VII and other hemostatic agents. Semin Hematol 2006;43(1 Suppl 1):S33-6.
21. Erduran E, Aksoy A, Zaman D. The use of recombinant FVIIa in a patient with Glanzmann thrombasthenia with uncontrolled bleeding after tonsillectomy. Blood Coagul Fibrinolysis 2009;20(3):215-7.

G6PD Deficiency and Other Hereditary Hemolytic Anemia

พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ

บทนำ

ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกง่ายที่เป็นมาแต่กำเนิด (hereditary hemolytic anemia) สามารถแบ่งสาเหตุตามส่วนประกอบของเม็ดเลือดแดงได้เป็นสามกลุ่มใหญ่ คือ ความผิดปกติของฮีโมโกลบิน ได้แก่ โรคธาลัสซีเมีย (thalassemia) และฮีโมโกลบินผิดปกติ (hemoglobin variant) ความผิดปกติของเอนไซม์ ได้แก่ ภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดี (glucose-6-phosphate dehydrogenase; G6PD) ภาวะพร่องเอนไซม์ไพรูเวท ไคเนส (pyruvate kinase) และเอนไซม์อื่นๆ และความผิดปกติของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง (red cell membrane) เช่น hereditary spherocytosis และ hereditary elliptocytosis เป็นต้น กลุ่มโรคเหล่านี้สามารถทำให้เกิดอาการซีดทั้งแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง และมีลักษณะร่วมกันที่สำคัญคือ อาจตรวจพบอาการตัวเหลืองตาเหลืองแบบ indirect hyperbilirubinemia เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่าเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte) มีปริมาณเพิ่มขึ้น และพบว่าเม็ดเลือดแดงมีลักษณะผิดปกติตามแต่ละสาเหตุ

ในบทนี้จะกล่าวถึงภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดี

ภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดี (G6PD deficiency)

ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD เป็นสาเหตุของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกง่ายที่เกิดจากการขาดเอนไซม์ที่พบได้บ่อยที่สุด ภาวะนี้พบมากในภูมิภาคที่มีการระบาดของมาเลเรีย ได้แก่ แอฟริกา เอเชีย ตะวันออกกลาง และแถบทะเลเมดิเตอร์เรเนียน^(1, 2)

เอนไซม์ G6PD มีหน้าที่สำคัญใน Hexose monophosphate shunt หรืออีกชื่อหนึ่งคือ Pentose phosphate pathway (PPP) โดยเร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยน glucose-6-phosphate เป็น 6-phosphogluco-delta-lactone และเปลี่ยน NADP ให้เป็น NADPH ซึ่ง NADPH จะเปลี่ยน glutathione ให้เป็น reduced form ที่ทำหน้าที่ป้องกัน oxidant injury ให้กับทุกเซลล์ของร่างกาย เนื่องจากเม็ดเลือดแดงสร้าง NADPH ได้จาก PPP เพียงแหล่งเดียว ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD จึงมีผลต่อเม็ดเลือดแดงเด่นชัดกว่าเซลล์ในระบบอื่นๆ⁽³⁾

ในภาวะปกติ เอนไซม์ G6PD ในเม็ดเลือดแดงจะทำหน้าที่อยู่ในระดับต่ำกว่าที่สามารถทำได้จริง เมื่อมี oxidative stress เพิ่มขึ้น เอนไซม์ G6PD จะเพิ่มการทำงานขึ้น ดังนั้น ผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD แม้จะมีเอนไซม์อยู่ในระดับต่ำกว่าคนทั่วไป ในภาวะปกติจึงมักไม่แสดงอาการ และจะแสดงอาการซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกเมื่อมี oxidative stress มากกว่าปกติ⁽³⁾

ยีน G6PD (*G6PD*, *Gd*) อยู่บนแขนยาวของโครโมโซม X ตำแหน่ง Xq28⁽⁴⁾ ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked recessive ดังนั้น ผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (hemizygous male) ซึ่งมียีนชนิด *Gd*- บนโครโมโซม X และส่วนน้อยเป็นเพศหญิง (homozygous female, *Gd*-/*Gd*-) อย่างไรก็ตาม หญิงที่เป็นพาหะ (heterozygous female, *Gd*+/*Gd*-) อาจแสดงอาการของภาวะพร่องเอนไซม์ได้ซึ่งอธิบายจากกลไก X-chromosome inactivation ที่เสนอโดย Lyon ในปี ค.ศ. 1961⁽⁵⁾ โครโมโซม X ที่ทำงานในแต่ละเซลล์ของหญิงที่เป็นพาหะนั้นอาจจะเป็นโครโมโซมที่มียีน *Gd*+ หรือ *Gd*- ก็ได้ ซึ่งส่วนใหญ่สัดส่วนของ *Gd*+ และ *Gd*- จะใกล้เคียงอย่างละครึ่ง แต่ในพาหะบางรายมีสัดส่วนที่ค่อนข้างไปด้านใดด้านหนึ่ง (skewed X-inactivation)⁽⁶⁾ ทำให้มียีน *Gd*- มากกว่า จะมีระดับเอนไซม์ต่ำจนแสดงอาการของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ขึ้นได้

อาการทางคลินิกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD มีความสัมพันธ์กับระดับของเอนไซม์ในเลือด และชนิดของการเปลี่ยนแปลงในระดับยีน การแบ่งระดับตามความรุนแรงจัดตามปริมาณเอนไซม์และอาการทางคลินิกได้ 4 ระดับ คือ ระดับที่ 1 ปริมาณเอนไซม์น้อยกว่าร้อยละ 10 ของปกติและมีอาการซีดเรื้อรังจากเม็ดเลือดแดงแตก มีภาวะตัวเหลืองในช่วงทารกแรกเกิด (neonatal hyperbilirubinemia) ระดับที่ 2 และ 3 ปริมาณเอนไซม์น้อยกว่าร้อยละ 30 ในภาวะปกติจะไม่มีอาการซีด แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะซีดเฉียบพลันจากเม็ดเลือดแดงแตกอย่างเฉียบพลัน (acute hemolytic anemia) และภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด ส่วนระดับที่ 4 คือปริมาณเอนไซม์ปกติ แสดงการแบ่งระดับความรุนแรงดังในตารางที่ 1⁽⁴⁾

การวินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ทำโดยการวัดระดับเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง ส่วนในการตรวจคัดกรองในประชากรสามารถเลือกใช้ semi-quantitative test เช่น methemoglobin reduction test หรือ fluorescent spot test

มิวเตชัน (mutation) ที่ทำให้เกิด G6PD variant มีรายงานแล้วกว่า 100 ชนิด ซึ่งแต่ละชนิดมีความสัมพันธ์กับระดับของเอนไซม์และลักษณะอาการทางคลินิก ในประเทศไทย ความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ในเพศชายอยู่ที่ร้อยละ 11-15⁽⁷⁻⁹⁾ G6PD variant ที่พบบ่อยคือ G6PD Viangchan, G6PD Mahidol, G6PD Canton, G6PD Union และ G6PD Kaiping⁽⁸⁻¹⁰⁾

อาการของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD และการรักษา

ผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ส่วนใหญ่ไม่มีอาการตลอดชีวิต บางส่วนแสดงอาการเมื่อสัมผัสกับ oxidative stress ต่างๆ อาการทางคลินิกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD แบ่งออกได้เป็นสามแบบ คือ ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกแบบเฉียบพลัน ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด และภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกแบบเรื้อรัง (chronic non-spherocytic hemolytic anemia, CNSHA)

ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกแบบเฉียบพลัน

ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกแบบเฉียบพลัน มักเกิดตามหลังการติดเชื้อ หรือการได้รับยาบางชนิดหรือสารออกซิแดนซ์ เช่น divicine และ isouramil ในถั่วปากอ้า (Fava beans) หรือการสัมผัสลูกเหม็น⁽¹⁾ ตารางที่ 2 แสดงชนิดของยาที่อาจกระตุ้นให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตกและควรหลีกเลี่ยงในผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD⁽¹¹⁾

อาการของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกมักเกิดหลังได้สัมผัสปัจจัยกระตุ้นแล้ว 1-3 วัน ผู้ป่วยมักมีอาการอ่อนเพลียเป็นอาการนำก่อนที่จะมีปัสสาวะเป็นสีน้ำตาลหรือสีโค้ก ซึ่งเป็นสีของฮีโมโกลบินที่ได้จากเม็ดเลือดแดงที่แตกในหลอดเลือด (intravascular hemolysis) และถูกขับออกมาทางปัสสาวะ (hemoglobinuria) ร่วมกับอาการซีดลง ตัวเหลือง ตาเหลือง ในรายที่อาการรุนแรง ซีดมาก อาจมีภาวะหัวใจล้มเหลวตามมา

การตรวจเสมียร์เลือดจะพบเม็ดเลือดแดงที่มีลักษณะเป็น hemighost, bite cell, basket cell หรือ contracted cell และมีจำนวนเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเพิ่มขึ้น การย้อม Supravital stain อาจพบ Heinz bodies ซึ่งเป็น denatured hemoglobin ที่ตกตะกอนในเม็ดเลือดแดง อย่างไรก็ดี เนื่องจากเม็ดเลือดแดงที่มี Heinz bodies จะถูกทำลายไป จึงอาจตรวจไม่พบ การตรวจระดับเอนไซม์ G6PD ในช่วงที่มีเม็ดเลือดแดงแตกและเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนจำนวนเพิ่มขึ้นอาจพบภาวะระดับเป็นปกติเนื่องจากเม็ดเลือดแดงที่อายุมากและพร่องเอนไซม์ถูกทำลายไป มีการสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเพิ่มขึ้นซึ่งมีระดับเอนไซม์สูงกว่า ซึ่งการวินิจฉัยที่แน่นอนจำเป็นต้องตรวจวัดเอนไซม์ในช่วงปกติที่ไม่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นพบระดับ indirect bilirubin เพิ่มขึ้น haptoglobin ลดลงและพบ hemoglobinuria

ภาวะที่อาจทำให้เกิด hemoglobinuria และควรให้การวินิจฉัยแยกโรคที่สามารถทำให้เกิด intravascular hemolysis ได้แก่ การติดเชื้อมาเลเรีย เม็ดเลือดแดงแตกจากการให้เลือดผิดหมู่ (mismatched red cell transfusion) ภาวะ acute intravascular hemolysis ที่เกิดในโรคฮีโมโกลบิน เอช ภาวะ autoimmune hemolytic anemia เป็นต้น

ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกนี้มักหายได้เองหลังจากเอาปัจจัยกระตุ้นออกแล้ว การรักษาจะมุ่งเน้นที่การให้การประคับประคอง ให้สารน้ำให้เพียงพอ และดูแลปริมาณน้ำที่ให้และปริมาณปัสสาวะเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด acute tubular injury จากสารอื่นที่ผ่านไปที่ไต การให้เลือดนั้นพิจารณาจากอาการทางคลินิกของผู้ป่วยและระดับความซีด หลังจากที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกแบบเฉียบพลัน ควรให้โฟเลทเสริม 2-3 สัปดาห์

ผู้เชี่ยวชาญได้ให้แนวทางการพิจารณาให้เลือดแดงเข้มข้น ในกรณีดังนี้⁽⁴⁾

1. ผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 7 ก./ดล.

2. ผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบินอยู่ระหว่าง 7-9 ก./ดล. ร่วมกับการแตกของเม็ดเลือดแดงอย่างมาก ซึ่งบ่งชี้โดยการตรวจพบ hemoglobinuria

3. ผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบินสูงกว่า 9 ก./ดล. แต่มี hemoglobinuria และผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบินระหว่าง 7-9 ก./ดล. และไม่มี hemoglobinuria ให้สังเกตอาการในอีก 48 ชั่วโมง และพิจารณาให้เลือดถ้าอาการเลวลง

ควรให้คำแนะนำผู้ป่วยและครอบครัวถึงการวินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรม ยา อาหารและสารที่ควรหลีกเลี่ยง และการสังเกตอาการของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน

ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด

ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด⁽¹²⁾ กลไกที่ทำให้เกิดตัวเหลืองในทารกแรกเกิดที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD นั้น เกิดจากความบกพร่องของกระบวนการ bilirubin conjugation และส่วนหนึ่งเป็นจากการที่เม็ดเลือดแดงแตกเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ มีปัจจัยเสริมที่ทำให้เกิดตัวเหลืองมากขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ มิวเตชันของยีน uridine diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 ซึ่งสร้างเอนไซม์ UGT1A1 ที่ทำหน้าที่ bilirubin conjugation ชนิดของมิวเตชันที่มีรายงานได้แก่ TA insertion (homozygous (TA)₇/(TA)₇) ที่ promoter region ในชนผิวดำ และ missense mutation ในเนื้อเยื่อ ชนิด G71R ในชาวญี่ปุ่น⁽¹³⁾

การรักษาภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดทำได้โดยการส่องไฟ (phototherapy) หรือเปลี่ยนถ่ายเลือด (exchange transfusion) ตามข้อบ่งชี้ American Academy of Pediatrics (AAP) ถือว่าภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด และแนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยการส่องไฟหรือเปลี่ยนถ่ายเลือดที่ระดับบิลิรูบินต่ำกว่าในทารกที่ไม่มีภาวะพร่องเอนไซม์⁽¹⁴⁾

ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกแบบเรื้อรัง⁽¹⁵⁾

ภาวะซีดเรื้อรังจากการพร่องเอนไซม์ G6PD เป็นภาวะที่พบได้น้อย อาการซีดอาจเป็นได้ตั้งแต่รุนแรงน้อยจนถึงมากและต้องได้รับเลือดแดงอย่างสม่ำเสมอ มีอาการตัวเหลืองตาเหลือง ม้ามมีขนาดโตขึ้นปานกลางถึงมาก ในขณะที่ไม่มี oxidative stress การแตกของเม็ดเลือดแดงจะเป็นแบบนอกเส้นเลือด (extravascular hemolysis) ซึ่งจะไม่พบ hemoglobinuria ส่วนเมื่อมี oxidative stress จะทำให้เกิดการแตกของเม็ดเลือดในหลอดเลือด (intravascular hemolysis) และเกิดอาการซีดเฉียบพลัน มิวเตชันที่ทำให้เกิดภาวะซีดเรื้อรังส่วนใหญ่เป็นบริเวณ NADP-binding site หรือ glucose-6-phosphate binding site ของเอนไซม์

การวินิจฉัยภาวะนี้อาศัยอาการซีดเรื้อรังเป็นหลัก การรักษาเป็นการให้คำอธิบาย หลีกเลี่ยงยาและสารออกซิแดนซ์ ให้โฟเลตเสริม เผื่อระวังการมีน้ำในถุงน้ำดี และให้เลือดตามความจำเป็น

โรคของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง (Red cell membrane disorders)

เยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงมีหน้าที่ห่อหุ้มเม็ดเลือดแดงให้คงรูปและยืดหยุ่น สามารถอยู่ในระบบไหลเวียนเลือดได้ตลอดอายุขัยของเม็ดเลือดแดงนั้น และยังทำหน้าที่เป็นช่องทางผ่านของประจุต่างๆ (ion channel) และควบคุมปริมาตรของเซลล์ด้วย ความผิดปกติของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงทำให้เกิดโรคได้หลากหลาย ส่วนใหญ่ทำให้เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างผิดปกติและอาจเกิดภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกง่าย

เยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงมีส่วนประกอบหลักที่สำคัญ 3 ส่วน⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ ได้แก่ ไขมัน ซึ่งประกอบด้วยชั้นคู่ของฟอสโฟลิปิด (phospholipid bilayer) และ glycolipids, cholesterol กลุ่มโปรตีนโครงสร้าง (membrane skeleton) ที่ซ่อนอยู่ใต้ชั้นคู่ของฟอสโฟลิปิด ทำหน้าที่ให้ความแข็งแรงและความยืดหยุ่นแก่เม็ดเลือดแดง และกลุ่มโปรตีนที่แทรกอยู่ในชั้นฟอสโฟลิปิด (integral membrane protein) ทำหน้าที่ยึดโปรตีนโครงสร้างไว้กับชั้นของฟอสโฟลิปิด และบางชนิดทำหน้าที่เป็นทางผ่านของประจุ

กลุ่มโปรตีนโครงสร้างประกอบด้วยโปรตีนหลายชนิดที่เชื่อมต่อกันอยู่ ความผิดปกติของโปรตีน

หรือจุดเชื่อมต่อระหว่างโปรตีนชนิดต่างๆ ทำให้ความแข็งแรงของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงเสียไป การเชื่อมต่อที่สำคัญแบ่งได้เป็นสองส่วนคือ การเชื่อมต่อในแนวตั้ง (vertical interaction) ซึ่งเป็นการเชื่อมต่อระหว่างโปรตีนโครงสร้าง band 3, ankyrin, spectrin และ protein 4.2 กับชั้นฟอสโฟไลปิด และการเชื่อมต่อในแนวนอน (horizontal interaction) ระหว่าง alpha-spectrin และ beta-spectrin, ระหว่าง beta-spectrin และ protein 4.1R และระหว่าง protein 4.1R และ actin

โรคของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงเกิดจากความผิดปกติของโปรตีนโครงสร้างดังกล่าว โดย hereditary spherocytosis (HS) เกิดจากความผิดปกติของ spectrin หรือโปรตีนที่ทำหน้าที่ยึด spectrin เข้ากับชั้นฟอสโฟไลปิด ได้แก่ ankyrin, protein 4.2 หรือ band 3 ส่วน hereditary elliptocytosis เกิดจากความผิดปกติของการเชื่อมต่อในแนวนอน ได้แก่ ความผิดปกติของ spectrin self association หรือ protein 4.1R เป็นต้น^(19, 20)

Hereditary Spherocytosis (HS)⁽¹⁷⁻²²⁾

HS พบได้ในทุกกลุ่มประชากร พบบ่อยที่สุดในประชากรชาวยุโรป ส่วนในประชากรผิวดำและประชากรในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบได้น้อยกว่า ประมาณสามในสี่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant และที่เหลือเป็นแบบ autosomal recessive หรือ new mutation

ผู้ป่วยมีอาการซีดได้หลายระดับ ตั้งแต่ silent carrier state ซึ่งไม่มีอาการซีด ไม่พบ spherocyte ในสเมียร์เลือดและตรวจพบได้จากประวัติสมาชิกครอบครัวเป็นโรคและวินิจฉัยด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการ เช่น osmotic fragility test ไปจนถึง typical HS ซึ่งมีอาการซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก ตัวเหลืองตาเหลือง ม้ามโต มีนิ่วในถุงน้ำดี ตรวจพบ spherocyte ในสเมียร์เลือด และได้ผลเม็ดเลือดแดงแตกง่ายจากการตรวจ osmotic fragility test (OFT) หรือแบบที่ความรุนแรงมากที่สุดที่ทารกมีอาการซีดตั้งแต่อยู่ในครรภ์และเกิดภาวะ hydrops fetalis

การตรวจทางห้องปฏิบัติการของ HS เบื้องต้น พบ spherocyte ในสเมียร์เลือดร่วมกับลักษณะแบบ extravascular hemolysis ได้แก่ มีภาวะซีด reticulocytosis ค่า indirect bilirubin เพิ่มขึ้น ระดับฮีโมโกลบินในกลุ่ม typical HS มีค่าประมาณ 9-12 ก./ดล. ค่า MCHC เพิ่มขึ้นมากกว่า 36% ค่า RDW สูงขึ้น ส่วนค่า MCV จะปกติหรือต่ำใน typical HS หรือต่ำในกลุ่มที่มีอาการรุนแรง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัย HS ได้แก่ OFT, incubated OFT, acidified glycerol lysis test, การแยกโปรตีนด้วยวิธี electrophoresis การย้อมสี eosin-5'-maleimide และตรวจด้วย fluorescence flow cytometry (EMA binding test)⁽²²⁾ และการตรวจในระดับยีน

โรคหรือภาวะอื่นๆ ที่ตรวจพบ spherocyte ในสเมียร์เลือด ได้แก่ neonatal ABO isoimmune hemolytic anemia, warm-type AIHA, burns, hypophosphatemia, Clostridial sepsis, viper bites และ hypersplenism เป็นต้น

การรักษาภาวะ HS โดยทั่วไปเป็นการรักษาแบบประคับประคอง เฝ้าติดตามภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ให้โฟเลทเสริม และให้คำแนะนำทางพันธุกรรม ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ ได้แก่ นิ่วในถุงน้ำดี ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน (hemolytic crisis) ภาวะไม่สร้างเม็ดเลือดแดง (aplastic crisis) และอื่นๆ เช่น ธาตุเหล็กเกิน ม้ามโต hypersplenism เป็นต้น การตัดม้ามมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีอาการซีดรุนแรง จำเป็นต้องได้

รับเลือดสม่ำเสมอ หรือมีการเปลี่ยนแปลงของกระดูก การเติบโตช้า ก่อนตัดม้ามควรให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อ Pneumococcus และ Hemophilus influenza B และหลังตัดม้ามให้ยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อต่อ ฝ้าระวัง การติดเชื้อ และการเกิดลิ่มเลือดผิดปกติ

Hereditary Elliptocytosis (HE) และ Hereditary Pyropoikilocytosis (HPP)^(17-20, 23)

HE พบบ่อยในประเทศแถบที่มีการระบาดของมาเลเรียแถบแอฟริกา และเมดิเตอร์เรเนียน ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant มีความรุนแรงต่างกันได้มากตั้งแต่ไม่มีอาการไปจนถึงซีดมากเกิดภาวะทารกบวมน้ำตั่งแต่อยู่ในครรภ์ แบ่ง HE ตามความรุนแรงเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ common HE, spherocytic HE, homozygous common HE หรือ HPP และ Southeast Asian Ovalocytosis (SAO)

Common HE ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง ไม่มีม้ามโต ตรวจสเมียร์เลือดพบ elliptocyte มากกว่าร้อยละ 30 และไม่ค่อยพบเซลล์ที่มีรูปร่างผิดปกติอย่างอื่น ตรวจ OFT ให้ผลปกติ ภาวะนี้ พบ variants ชนิดที่มี chronic hemolysis หรือ sporadic hemolysis ร่วมด้วยได้ ซึ่งเป็นภาวะที่มีความรุนแรงขึ้น ตรวจสเมียร์เลือดนอกจากพบ elliptocyte แล้วจะพบเม็ดเลือดแดงที่มีรูปร่างผิดปกติชนิดอื่นๆ เช่น budding RBC หรือ fragmentation ได้ด้วย ภาวะ common HE variant อีกชนิดหนึ่งได้แก่ common HE with infantile poikilocytosis ผู้ป่วยมีอาการซีดปานกลางถึงรุนแรง ตัวเหลือง ตาเหลือง และพบเม็ดเลือดแดงผิดปกติมากในช่วงทารกซึ่งอาการจะดีขึ้นเองระหว่างอายุ 4 เดือนถึง 2 ปี

Spherocytic HE มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง พบทั้ง spherocyte และ elliptocyte ในสเมียร์เลือด และตรวจ OFT ให้ผลบวก ภาวะนี้พบน้อย มีรายงานที่เกิดจากความผิดปกติของ α -spectrin หรือ protein 4.2 HPP ทำให้เกิดภาวะซีดที่มีอาการรุนแรง เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิด HE บนทั้งสองอัลลีล (allele) ซึ่งอาจเป็น homozygous HE หรือ compound heterozygous HE หรือ HE บนอัลลีลหนึ่งร่วมกับอีกอัลลีลที่เป็น low-expression spectrin allele ซึ่งไม่ก่อให้เกิดอาการผิดปกติใน carrier แต่เมื่อรวมกับ HE แล้วทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกที่รุนแรงได้ ตรวจสเมียร์เลือดพบเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติมาก มี budding RBC, fragmented RBC, spherocyte และเม็ดเลือดแดงรูปร่างผิดปกติอื่นๆ อาจจะไม่พบ elliptocyte หรือพบในจำนวนน้อย

การวินิจฉัย HE และ HPP ทำได้โดยการตรวจสเมียร์เลือดจากผู้ป่วยและสมาชิกในครอบครัว การตรวจอื่นๆ ที่ช่วยยืนยันการวินิจฉัย ได้แก่ การตรวจ membrane protein electrophoresis และการตรวจในระดับยีน

การรักษาใน HE ใช้แนวทางเดียวกับ HS ได้แก่ การให้โฟเลทเสริม พิจารณาตัดม้ามเมื่อมีอาการซีดมากหรือม้ามโตมาก การเติบโตช้า และให้การรักษาระดับประคองอื่นๆ

Southeast-Asian Ovalocytosis (SAO)^(23,24)

SAO พบมากในพื้นที่ที่มีการระบาดของมาเลเรีย ได้แก่ แถบเมลาเนเชีย ประเทศมาเลเซีย อินโดนีเซีย ฟิลิปปินส์ และทางตอนใต้ของประเทศไทย เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด 27 base pair-deletion ของยีน anion exchanger 1 (AE1) ซึ่งทำหน้าที่สร้างโปรตีน band 3⁽²³⁾ เม็ดเลือดแดงใน SAO เป็น stomatocytic ovalocyte มีลักษณะเป็นเซลล์รูปไข่ และมีช่องแคบ (slit) อยู่ตรงกลางเซลล์แทนที่จะเป็น central

pallor ตามปกติ ลักษณะพิเศษของ SAO คือ บางเซลล์จะมีช่องแคบสองช่องคั่นด้วยขีดขวาง (transverse bar) ทำให้เซลล์มีรูปร่างเหมือนตัวอักษรกรีก theta (θ)

SAO ในผู้ใหญ่มักไม่มีอาการหรือมีเพียงซีดเล็กน้อย แต่ภาวะนี้สามารถทำให้เกิดภาวะซีดและตัวเหลืองในทารกแรกเกิด⁽²⁴⁾

Compound heterozygosity ของ SAO ร่วมกับมิวเตชันอื่นของยีน AE1 ทำให้เกิดภาวะ distal renal tubular acidosis (dRTA) ซึ่งเป็นผลจากการแลกเปลี่ยนไอคลอไรด์และไบคาร์บอเนต (chloride-bicarbonate exchange) ที่เซลล์บุท่อไตผ่านทาง protein band 3 บกพร่อง

การวินิจฉัยภาวะ SAO ทำได้โดยการตรวจสเมียร์เลือด ซึ่งจะพบเซลล์ stomatocyte, theta cell และ ovalocyte มากกว่าร้อยละ 25 ของเม็ดเลือดแดง การยืนยันการวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจในระดับยีนหาความผิดปกติชนิด 27 base pair-deletion ของยีน AE1

ความผิดปกติอื่น ๆ ของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง⁽¹⁷⁻²⁰⁾

โรคหรือความผิดปกติที่ไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ ได้แก่ hereditary stomatocytosis และ hereditary xerocytosis ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงในการควบคุมการเข้าออกของประจุและน้ำ ทำให้ปริมาตรของเม็ดเลือดแดงเปลี่ยนไป ภาวะพร่องเอนไซม์ Lecithin-Cholesterol Acyltransferase (LCAT) deficiency ทำให้เกิด target cells ภาวะ abetalipoproteinemia ทำให้เกิด acanthocytes เป็นต้น

ตารางที่ 1 การแบ่งความรุนแรงของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD

Class	Clinical manifestations	G6PD activity (% of normal)
IV	None	>85
II+III	Asymptomatic in the steady state, but risk for neonatal hyperbilirubinemia, acute hemolytic anemia, favism	<30
I	neonatal hyperbilirubinemia (severe), chronic non-spherocytic hemolytic anemia	<10 in most cases

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3

ตารางที่ 2 ยาที่สามารถกระตุ้นให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตกในภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD

กลุ่มของยา	ตัวอย่างยา
Antimalarials	Primaquine, Chloroquine
Sulfonamides and sulfones	Sulfanilamide, sulfacetamide, sulfapyridine, sulfamethoxazole, dapsone
Other antibacterial agents	Nitrofurantoin, nalidixic acid, chloramphenicol, ciprofloxacin
Analgesic/antipyretics	Acetanilid, acetylsalicylic acid (aspirin)
Miscellaneous	Probenecid Dimercaprol Vitamin K analogs Methylene blue Ascorbic acid

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10

เอกสารอ้างอิง

1. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994;84:3613-36.
2. Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, et al. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature* 1995; 376: 246-9.
3. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ* 1989;67:601-11.
4. Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsberg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, editors. *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015, p. 609-29.
5. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961;190:372-3.
6. Puck JM, Willard HF. X Inactivation in females with X-linked disease. *N Eng J Med* 1998;338:325-8.
7. Tanphaichitr VS, Pung-amritt P, Yodthong S, Soongswang J, Mahasandana C, Suvatte V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the newborn: its prevalence and relation to neonatal jaundice. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995;26 Suppl 1:137-41.
8. Nuchprayoon I, Sanpavat S, Nuchprayoon S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Thailand: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common deficiency variant in the Thai population. *Hum Mutat* 2002;19:185.
9. Charoenkwan P, Tantiprabha W, Sirichotiyakul S, Phusua A, Sanguansersri T. Prevalence and molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2014;45:187-93.
10. Laosombat V, Sattayasevana B, Janejindamai W, et al. Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in the south of Thailand and identification of a novel variant (G6PD Songklanagarind). *Blood Cells Mol Dis* 2005;34:191-6.
11. Wolfe L, Manley P. Disorders of erythrocyte metabolism including porphyria. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, editors. *Pediatric hematology*. 3rd ed. London: Blackwell Publishing 2006, p. 171-212.
12. Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Hoyer JD, Heller GZ, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia in African American males: the importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2006;149:83-8.
13. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatr* 1999;103:1224-7.
14. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatr* 2004;114:297-316.
15. Fiorelli G, Martinex di Montemuros F, Capellini MD. Chronic non-spherocytic haemolytic disorders. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:39-55.
16. Lux SE. Red cell membrane. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsberg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, editors. *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015, p. 455-514.
17. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *Br J Haematol* 2008;141:367-75.
18. Tse WT, Lux SE. Red blood cell membrane disorders. *Br J Haematol* 1999;104:2-13.
19. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol* 2017;39 Suppl 1:47-52.
20. Lux SE. Disorders of the red cell membrane. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsberg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, editors. *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015, p. 515-79.
21. Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004;126:455-74.
22. King MJ, Smythe JS, Mushens R. Eosin-5-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004;124:106-13.
23. Jarolim P, Palek J, Amato D, et al. Deletion in erythrocyte band 3 gene in malaria-resistant Southeast Asian ovalocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:11022-6.
24. Laosombat V, Viprakasit V, Dissaneevate S, et al. Natural history of Southeast Asian Ovalocytosis during the first 3 years of life. *Blood Cells Mol Dis* 2010;45:29-32.

โรคฮีโมฟีเลียและ โรควอนวิลลิแบรนด์

14

อัมไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์

โรคฮีโมฟีเลียและโรควอนวิลลิแบรนด์เป็นโรคเลือดออกง่ายหยุดยากที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม โรคฮีโมฟีเลียเป็นโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรมชนิดรุนแรงที่พบได้บ่อยที่สุด พบเฉพาะผู้ชาย มีอุบัติการณ์เท่ากับ 1:13,000 ถึง 1:20,000¹ ของประชากรไทย ใกล้เคียงกับประเทศทางตะวันตก ในขณะที่โรควอนวิลลิแบรนด์เป็นโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรมชนิดไม่รุนแรงที่พบได้บ่อยที่สุด พบทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย มีอุบัติการณ์ร้อยละ 0.1-1 ของประชากร

โรคฮีโมฟีเลีย

โรคฮีโมฟีเลีย เป็นโรคเลือดออกง่ายหยุดยาก มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked recessive พบในผู้ชาย ผู้หญิงเป็นผู้ที่มียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝง โรคฮีโมฟีเลียมี 2 ชนิด คือ โรคฮีโมฟีเลียเอ เกิดจากการขาด FVIII และโรคฮีโมฟีเลียบี เกิดจากการขาด FIX พบโรคฮีโมฟีเลียเอ บ่อยกว่าโรคฮีโมฟีเลียบี ถึง 5 เท่า

ความรุนแรงของโรคฮีโมฟีเลีย² ขึ้นกับระดับแฟคเตอร์ที่ผู้ป่วยมีอยู่ คนปกติมีระดับ FVIII clotting activity (FVIII:C) และ FIX clotting activity (FIX:C) 50-150% ในขณะที่ผู้ป่วยมีระดับแฟคเตอร์ต่ำคือ น้อยกว่า 1-40% แบ่งเป็น 3 ระดับ

1. **ชนิดรุนแรงมาก** มีระดับ FVIII:C หรือ FIX:C น้อยกว่า 1% ผู้ป่วยจะมีอาการเลือดออกในข้อหรือในกล้ามเนื้อ เกิดขึ้นได้เองโดยไม่ได้รับอุบัติเหตุ เช่น ผู้ป่วยบางรายตื่นขึ้นมาในตอนเช้าก็พบว่า มีข้อเข่าบวมและปวดมาก ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องจะมีข้อพิการ ทำให้ใช้แขนและมือได้ไม่ถนัด เดินเองไม่ได้

2. **ชนิดรุนแรงปานกลาง** มีระดับ FVIII:C หรือ FIX:C 1-5% ผู้ป่วยจะมีอาการเลือดออกในข้อหรือในกล้ามเนื้อ เมื่อได้รับอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อย หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมก็จะทำให้มีข้อพิการได้เช่นเดียวกับชนิดรุนแรงมาก

3. ชนิดรุนแรงน้อย มีระดับ FVIII:C หรือ FIX:C >5-40% ผู้ป่วยมักจะมีเลือดออกมากเมื่อได้รับ ภัยอันตรายที่รุนแรง หรือได้รับการผ่าตัดหรือถอนฟัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ค่อยมีอาการเลือดออกเองในข้อ หรือใน กล้ามเนื้อเช่นเดียวกับ 2 กลุ่มแรก ผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถใช้ชีวิตได้ใกล้เคียงกับคนปกติ

อาการแสดงทางคลินิก

ผู้ป่วยมักจะมีอาการเลือดออกง่าย ออกนาน หยุดยาก เป็นๆ หายๆ ตั้งแต่เด็ก เป็นตลอดชีวิต อาการ เลือดออกมากน้อยต่างกันตามความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละราย

ทารกที่เกิดโดยวิธีปกติ มักจะไม่มีอาการเลือดออกในวัยแรกเกิด แต่ถ้าเกิดโดยการผ่าตัดการ เช่น ใช้ เครื่องดูดหรือใช้เข็ม จะมีเลือดออกใต้ผิวหนังที่ศีรษะเรียกว่า cephalhematoma อาการเลือดออกนี้อาจรุนแรง มากจนขีดได้ สะดือหลุดจะเหมือนเด็กปกติ แต่หากขลิบหนังหุ้มปลายอวัยวะเพศจะมีเลือดออกมาก

ผู้ป่วยเด็กไทยโรคฮีโมฟีเลียเริ่มมีอาการเลือดออก³ เมื่ออายุต่ำกว่า 6 เดือน พบร้อยละ 48 เริ่มมีเลือด ออกเมื่ออายุ 6-12 เดือน พบร้อยละ 31 อาการเลือดออกครั้งแรกที่พบได้บ่อยคือ จำเขียวตามลำตัวหรือแขน ขาพบร้อยละ 56 รองลงมาคือ เลือดออกในกล้ามเนื้อพบร้อยละ 19 เมื่อเริ่มหัดคลาน ตั้งไข่ เดิน ก็จะมีจำเขียว ตามลำตัวและแขนขาได้บ่อยขึ้น เมื่อฟันหลุดจะมีเลือดออกมากกว่าเด็กปกติ ต่อมาจะมีอาการเลือดออกในข้อ ในกล้ามเนื้อ อาการเลือดออกอาจเกิดขึ้นเองหรือเกิดจากได้รับอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อย อาการเลือดออกในข้อ เป็นลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ข้อที่มีเลือดออกบ่อยที่สุดคือ ข้อเข่า รองลงมาคือ ข้อเท้า ข้อศอก ข้อนิ้วเท้า³

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. Venous clotting time ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมาก และชนิดรุนแรงปานกลางจะยาว กว่าปกติ (ค่าปกติ 5 -15 นาที)

2. Mixing venous clotting time⁴ เป็นวิธีการตรวจอย่างง่าย ๆ ว่าผู้ป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลียเอ หรือบี ชุดตรวจประกอบด้วยหลอดทดลอง 3 หลอด หลอดที่ 1 เป็นหลอดเปล่า หลอดที่ 2 ได้เติมแฟกเตอร์ VIII เข้ม ข้น 1.2 ยูนิต และหลอดที่ 3 ได้เติมแฟกเตอร์ IX เข้มข้น 1.2 ยูนิต ก่อนการตรวจให้เติมน้ำกลั่น 1 หยด หรือ 15 ไมโครลิตร ลงในหลอดที่ 2 และ 3 เขย่าให้แฟกเตอร์เข้มข้นที่กันหลอดละลายในน้ำกลั่น แล้วเจาะเลือดผู้ ป่วยด้วย two-syringe technique เติมเลือดผู้ป่วยในหลอดทดลองทั้ง 3 หลอด หลอดละ 2 มล. ใช้แผ่นพารา ฟิล์มปิดปากหลอดที่ 2 และ 3 เอียงหลอดทดลองขึ้นลง 5 ครั้ง เพื่อผสมเลือดผู้ป่วยให้เข้ากับแฟกเตอร์ เข้ม ข้นที่อยู่กันหลอด จับเวลาที่เลือดแข็งตัวในหลอดที่ 2 และ 3 เปรียบเทียบกับเลือดผู้ป่วยอย่างเดียวในหลอด ที่ 1 ก็สามารถให้การวินิจฉัยแยกโรคฮีโมฟีเลียเอ และบีได้อย่างถูกต้อง ดังแสดงในตารางที่ 1

3. Coagulogram มี activated partial thromboplastin time (APTT) ยาวกว่าปกติ แต่ prothrombin time (PT) และ thrombin time (TT) ปกติ

4. Factor assay วัดระดับ FVIII:C และ FIX:C ต่ำ <1-40%

5. DNA analysis⁵ เป็นการตรวจหาความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้างแฟกเตอร์ VIII หรือ IX จะช่วยบอกพยากรณ์ของโรคได้ เช่น large deletion, intron 22 inversion, nonsense mutation มีโอกาสที่

จะเกิดการสร้างสารต้านปัจจัยการแข็งตัว (inhibitor) ได้ง่ายและบ่อยกว่า⁶ ซึ่งการรักษาในผู้ป่วยที่มี inhibitor มีความยุ่งยากมาก ผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกมากจนเสียชีวิตได้สูง นอกจากนี้การเก็บ DNA ของผู้ป่วยไว้ มีความจำเป็นสำหรับการวินิจฉัยภาวะที่มียีนของโรคฮีโมฟีเลียแฝงในหญิงจากครอบครัวผู้ป่วย⁷ และการวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลียแก่ทารกในครรภ์ของหญิงที่เสี่ยงต่อการมีลูกป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมากและชนิดรุนแรงปานกลาง สามารถเก็บเลือดผู้ป่วยที่มี EDTA เป็นสารกันเลือดแข็ง ส่งทางไปรษณีย์ไปยังสถาบันที่สามารถให้บริการการตรวจ DNA ได้ โดยไม่ต้องแช่น้ำแข็ง⁸ DNA ในเม็ดเลือดขาวจะคงสภาพได้นาน 7-10 วัน⁹

การวินิจฉัย

1. ประวัติเลือดออกง่าย หยุดยาก เป็นๆ หายๆ ตั้งแต่เด็ก เมื่อได้รับอุบัติเหตุเลือดจะออกมาก ออกนานกว่าคนปกติ ลักษณะพิเศษเฉพาะโรคฮีโมฟีเลีย คือมีเลือดออกเองในข้อ ในกล้ามเนื้อ
2. ประวัติครอบครัว จะมีประวัติเลือดออกง่ายในญาติผู้ชายฝ่ายมารดา แต่อาจไม่ได้ประวัติ เนื่องจากมีการกลายพันธุ์ (mutation) ในผู้ป่วยและ/หรือมารดา

แนวทางการรักษา¹⁰

1. การดูแลอย่างองค์รวม ประกอบด้วย

1.1 มีเครื่องหมายประจำตัวแสดงโรคฮีโมฟีเลีย ผู้ป่วยทุกคนควรมีบัตรประจำตัวผู้ป่วย หรือจี้ห้อยคอที่มีชื่อผู้ป่วย ชื่อโรค

1.2 ในวัยทารกและเด็กเล็ก พ่อแม่ และญาติผู้ใหญ่มีส่วนสำคัญในการดูแลผู้ป่วย จัดสิ่งแวดล้อมในบ้านที่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย หาของเล่นที่เหมาะสม ของเล่นควรทำด้วยผ้า พลาสติกยาง ที่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ใช้ผ้าห่มหนาหรือฟองน้ำบุที่ทางเกงและเสื้อในตำแหน่งข้อเข่าและข้อศอก ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีเลือดออกได้ง่าย

1.3 การฉีดยาป้องกันโรค ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียสามารถรับวัคซีนป้องกันโรคต่างๆ เหมือนเด็กปกติ ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous)¹¹ แทนการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ใช้เข็มเล็กที่คมและกดบริเวณที่ฉีดให้นานประมาณ 10 นาที

1.4 การออกกำลังกาย ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียต้องออกกำลังกายทุกวัน กีฬาที่เหมาะสม คือ กีฬาที่ไม่มีการกระทบกระแทกรุนแรง เช่น วายน้ำ เดินเร็ว ปิงปอง เทนนิส ขี่จักรยาน 3 ล้อ หรือจักรยานอยู่กับที่

1.5 สุขภาพทั่วไป ไม่ให้ผู้ป่วยอ้วน เพราะน้ำหนักที่มากจะทำให้ข้อต่างๆ โดยเฉพาะข้อเข่า ข้อสะโพกหรือข้อเท้าต้องแบกรับน้ำหนักมาก ทำให้มีโอกาสเลือดออกในข้อดังกล่าวได้เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่มีสุขภาพแข็งแรงจะมีอาการเลือดออกน้อยกว่า และหากมีอาการเลือดออกก็หายเป็นปกติได้เร็วกว่า

1.6 การเลี้ยงดูโดยทั่วไป โดยธรรมชาติคนเรามีความสมดุลในตนเอง เมื่อมีปมด้อยในบางเรื่อง ธรรมชาติมักจะชดเชยให้มีปมเด่นในบางเรื่อง มองหาปมเด่นเหล่านั้นและช่วยเสริมแต่งในทางที่ถูกเพื่อให้ผู้ป่วยโตขึ้นมาอย่างมีสุขภาพจิตที่สมบูรณ์ เข้มแข็ง มองโลกในแง่ดี สามารถพึ่งตนเอง และรู้จักแก้ปัญหาได้เอง

1.7 การรักษาอย่างครบวงจรทั้งด้านการรักษา การป้องกัน และการแก้ไขข้อพิการให้ดีขึ้นตลอดจนการช่วยเหลือแนะนำด้านอื่นๆ โดยมีความมุ่งหมายที่จะแก้ปัญหาต่างๆ ที่ผู้ป่วยมีอยู่ ทั้งด้านร่างกาย จิตใจ และสังคม เช่น การเลือกเรียนวิชาชีพ เลือกอาชีพ

2. การรักษาเฉพาะที่

2.1 ถ้ามีแผลเลือดออก เช่น ถูกมีดบาด ให้รีบเช็ดล้างแผลให้สะอาด และกดบริเวณแผลด้วยผ้าแห้งสะอาด

2.2 ถ้าเป็นแผลใหญ่ ให้ส่วนประกอบของเลือดหรือแฟคเตอร์เข้มข้นก่อนเย็บแผล

2.3 ถ้ามีก้อนเลือดออกขนาดใหญ่ หรือเลือดออกในข้อ ให้ใช้ประคบด้วยน้ำแข็ง ครั้งละ 15-30 นาที ทุก 1-2 ชั่วโมง ใน 48 ชั่วโมงแรกเพื่อให้เลือดหยุด

2.4 ถ้าเลือดออกในข้อระยะแรก ใช้ผ้ายืดพิเศษ (elastic bandage) พันให้แน่น และอย่าลงน้ำหนักหรือใช้ข้อนั้น

3. การรักษาทดแทนด้วยแฟคเตอร์เข้มข้นหรือส่วนประกอบเลือด¹² แบ่งได้เป็น 3 ระดับ

3.1 ให้การรักษาทดแทนเมื่อมีอาการเลือดออก (treatment on demand) ผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกจะมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลเพื่อรับแฟคเตอร์เข้มข้นหรือส่วนประกอบของเลือด (ตารางที่ 2)

3.2 ให้การรักษาทดแทนเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออก ในรูปแบบของการรักษาที่บ้าน (home therapy)¹³ มีแฟคเตอร์เข้มข้นเก็บไว้ที่บ้าน เมื่อเริ่มมีอาการเลือดออก ผู้ป่วย บิดามารดา หรือบุคลากรการแพทย์ที่อยู่ใกล้บ้านจะให้แฟคเตอร์เข้มข้นแก่ผู้ป่วยในขนาด 10-20 ยูนิต/กก./ครั้ง ถ้ายังไม่ทุเลาเต็มที่ควรใช้ซ้ำอีก 1-2 ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ และทุก 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียบี

3.3 ให้การรักษาแบบป้องกัน คือ การให้แฟคเตอร์เข้มข้นสัปดาห์ละ 2 -3 ครั้ง เพื่อป้องกันไม่ให้อาการเลือดออก เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงแต่ราคาแพง

สำหรับประเทศไทย โดยทั่วไปจะให้การรักษาทดแทนเมื่อมีอาการเลือดออก รวมถึงได้รับการรักษาที่บ้าน ส่วนการป้องกันใช้ในผู้ป่วยบางรายที่มีเลือดออกซ้ำๆ ในข้อเดียวกันบ่อย หลังผ่าตัดแก้ไขภาวะข้อพิการหรือระยะหลังจากที่มีเลือดออกในสมองเป็นเวลา 3-6 เดือน เมื่อปี พ.ศ.2549 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้จัดสรรงบประมาณจำนวนหนึ่งให้ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่ได้ลงทะเบียนที่โรงพยาบาลที่เป็นหน่วยบริการเฉพาะโรคฮีโมฟีเลีย 49 แห่งทั่วประเทศ ได้รับแฟคเตอร์เข้มข้นเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออกที่บ้านหรือโรงพยาบาลใกล้บ้าน ผู้ป่วยและผู้ปกครองต้องให้ความร่วมมือในการดูแลผู้ป่วย ป้องกันอุบัติเหตุไม่ให้อาการเลือดออก โครงการนี้ได้รับการประเมินพบว่า เป็นโครงการที่มีประโยชน์ คำนึงค่าการลงทุน อาการเลือดออกที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยและครอบครัวมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ต่อมาในปี พ.ศ.2559 ได้เริ่มพัฒนาให้การรักษาแบบป้องกันในขนาดต่ำเรียกว่า low dose prophylaxis ขนาด 8-10 ยูนิต/กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง

4. การรักษาด้วย DDAVP

DDAVP (1-deamino 8D-arginine vasopressin) หรือ desmopressin ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกง่าย เช่น โรคฮีโมฟีเลียเอ ที่มีความรุนแรงน้อย (FVIII:C >5-40%) ตั้งแต่ปี พ.ศ.2520 สามารถเพิ่มระดับ FVIII:C และ vWF ได้ 2.5-6 เท่า เฉลี่ย 3 เท่า¹⁴ ชนิดของ DDAVP ที่ได้ผลดีคือ ชนิดฉีด

เข้าหลอดเลือดดำ (4 มก./มล.) ขนาด 0.3 มก./กก. (สูงสุด 28 มก.) ละลายในน้ำเกลือ 0.9% 15-20 มล. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ในเวลา 10-15 นาที จะได้ผลตอบสนองสูงสุด 30-60 นาที มีฤทธิ์นาน 8-12 ชั่วโมง ยา DDAVP มีข้อจำกัดบ้าง ใช้ได้เฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกไม่รุนแรง หรือต้องการทำหัตถการไม่มาก เช่น อุดฟัน ถอนฟัน มีรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยาหลายครั้ง การตอบสนองต่อยาในครั้งหลังจะได้ผลไม่ดีเท่าครั้งแรก ต้องหยุดใช้ยา 24-48 ชั่วโมง ก่อนจะเริ่มให้ยาต่อไปอีก นอกจากนี้ DDAVP ยังมีฤทธิ์เพิ่มการละลายลิ่มเลือด ควรให้ยา antifibrinolysis เช่น tranexamic acid ขนาด 20-25 มก./กก./ครั้ง กินวันละ 3-4 ครั้ง ร่วมด้วย

5. การดูแลสุขภาพฟัน

การดูแลสุขภาพอนามัยของฟัน ต้องแปรงฟันทำความสะอาดวันละ 2 ครั้ง พยายามงดของหวาน ทอฟฟี่ จะทำให้ฟันผุ และต้องได้รับการตรวจฟันจากทันตแพทย์ตั้งแต่อายุ 2 ปีครึ่ง แล้วติดตามตรวจซ้ำปีละ 2 ครั้ง ทันตแพทย์สามารถใช้กาวไฟบรินใส่ในช่องเหงือกที่ถอนฟันออกไป แล้วครอบเหงือกและฟันด้วยเปลือกห้ามเลือด (dental splint) ทำให้ไม่ต้องให้แฟคเตอร์เข้มข้นแก่ผู้ป่วย

การป้องกัน

1. การวินิจฉัยภาวะที่มีฮีโมฟีเลียแฝง

หญิงจากครอบครัวผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่จำเป็นต้องได้รับคำแนะนำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ ได้แก่ แม่ พี่สาว น้องสาว น้าและป้าของผู้ป่วยที่เป็นพี่น้องกับแม่ เพื่อวินิจฉัยภาวะที่มีฮีโมฟีเลียแฝง การวินิจฉัยภาวะที่มีฮีโมฟีเลียแฝงจากประวัติครอบครัว แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม

1.1 หญิงที่มีฮีโมฟีเลียแฝงอย่างแน่นอน (obligate carrier) โดยไม่ต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่

- ลูกสาวของผู้ป่วยชายโรคฮีโมฟีเลีย
- หญิงที่มีลูกชายเป็นโรคฮีโมฟีเลีย 2 คน หรือมากกว่า หรือหญิงที่มีลูกชายเป็นโรค ฮีโมฟีเลีย 1 คน และลูกสาวมีฮีโมฟีเลียแฝง 1 คน
- หญิงที่มีลูกชายเป็นโรคฮีโมฟีเลีย 1 คน และมีพี่ชายหรือน้องชายหรือญาติผู้ชายทางมารดาเป็นโรคฮีโมฟีเลีย 1 คนหรือมากกว่า

1.2 หญิงที่อาจมีฮีโมฟีเลียแฝง (possible carrier) ต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการว่ามีฮีโมฟีเลียแฝงหรือไม่ ได้แก่

- ลูกสาวของหญิงที่มีฮีโมฟีเลียแฝงอย่างแน่นอน
- หญิงที่มีลูกชายเป็นโรคฮีโมฟีเลีย 1 คน โดยไม่มีประวัติครอบครัว
- หญิงที่ยังไม่มีลูกชายเป็นโรคฮีโมฟีเลีย แต่มีประวัติผู้อื่นในครอบครัวเป็นโรคฮีโมฟีเลีย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยภาวะที่มีฮีโมฟีเลียแฝงประกอบด้วยการตรวจปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (phenotypic analysis) โดยการวัดระดับของ FVIII:C หรือ FIX:C ถ้าได้ระดับต่ำกว่า 50% บ่งบอกว่าหญิงคนนั้นเป็นผู้ที่มีฮีโมฟีเลียเอ หรือบีแฝงอย่างแน่นอน นอกจากนี้ อาจใช้ ratio ของ FVIII:C กับ von Willebrand factor (vWF) ต่ำกว่า 0.6 เป็นเกณฑ์ตัดสินภาวะที่มีฮีโมฟีเลียเอ แฝง

ส่วนการวิเคราะห์ DNA ใช้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ในครอบครัว (linkage analysis) จาก restriction fragment length polymorphisms (RFLPs) หรือ dinucleotide repeats ของยีนที่ควบคุมการสร้าง FVIII หรือ FIX^{7,15} สามารถใช้ informative marker นั้น สำหรับการวินิจฉัยภาวะที่มียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝง และการวินิจฉัยทารกในครรภ์ นอกจากนี้ในปัจจุบันสามารถตรวจความผิดปกติจำเพาะของยีนโรคฮีโมฟีเลีย เช่น intron 22 inversion ที่พบได้ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมาก จึงมีการตรวจความผิดปกติชนิด intron 22 inversion เป็นลำดับแรก หากได้ผลลบจึงตรวจวิเคราะห์หาความผิดปกติที่ตำแหน่งอื่น

หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผู้ที่ยีนโรคฮีโมฟีเลียแฝง มีโอกาสเสี่ยงต่อการมีลูกชายเป็นโรคฮีโมฟีเลียร้อยละ 50 ลูกชายปกติร้อยละ 50 ของลูกชายทั้งหมด และลูกสาวปกติร้อยละ 50 ลูกสาวมียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝงเหมือนแม่ร้อยละ 50 ของลูกสาวทั้งหมด จึงแนะนำให้หญิงที่มียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝงมีลูกสาว

ส่วนผู้ป่วยชายโรคฮีโมฟีเลียที่มีอาชีพที่สามารถเลี้ยงตนเองและครอบครัวได้ก็แต่งงานได้ หากได้ลูกชาย ลูกชายจะปกติไม่เป็นโรคฮีโมฟีเลีย หากได้ลูกสาว ลูกสาวจะเป็นผู้ที่ยีนโรคฮีโมฟีเลียแฝงแน่นอน ซึ่งจะถ่ายทอดโรคไปให้แก่ลูกหลานต่อไปได้ จึงแนะนำให้ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชายมีลูกชาย เพื่อให้ยีนโรคฮีโมฟีเลียหมดไปจากครอบครัว

2. การวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลียแก่ทารกในครรภ์

หลังจากได้ช่วยเลือกเพศบุตรก่อนปฏิสนธิด้วยวิธีการทางสุติศาสตร์ สุติแพทย์จะตรวจเพศบุตรในครรภ์ โดยการทำ chorionic villus sampling เมื่ออายุครรภ์ 11-14 สัปดาห์ หรือโดยการเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) เมื่ออายุครรภ์ 15-18 สัปดาห์ หรือเจาะ pure fetal blood เมื่ออายุครรภ์ 20-24 สัปดาห์ หากทารกเป็นเพศชายจะมีโอกาสเป็นโรคฮีโมฟีเลียร้อยละ 50 จึงต้องวิเคราะห์ DNA หรือการวัดระดับ factor VIII clotting activity (FVIII:C) หรือ factor IX clotting activity (IX:C) เพื่อการวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลียให้แก่ทารกในครรภ์

โรควอนวิลลิแบรนด์

โรควอนวิลลิแบรนด์ เป็นโรคเลือดออกผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งมีรายงานเป็นครั้งแรกโดย Erik von Willebrand¹⁶ ในปี พ.ศ.2469 แบ่งเป็น 3 ชนิด¹⁷ คือ

Type 1 เป็น quantitative defects มีระดับวอนวิลลิแบรนด์แฟกเตอร์ (von Willebrand factor, vWF) ลดลง มีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบ autosomal dominant โดยความผิดปกติของยีนที่พบเป็นสาเหตุ มักเป็นความผิดปกติในบริเวณ promoter region ส่วนมากเป็นการแห้วหายไปของยีนหรือ non-sense mutations และ frameshift mutations ทำให้การสร้าง vWF ลดลง แต่คุณภาพของ vWF ยังปกติ

Type 2 เป็น qualitative defects มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ vWF มีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเช่นเดียวกับ type 1 บางชนิดเป็นแบบ autosomal recessive แต่ลักษณะความผิดปกติของยีนมักเป็นการเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์ในบางตำแหน่ง (point mutations) ทำให้ร่างกายสร้าง vWF ที่มีคุณภาพผิดไปจากเดิม (mutant vWF) ซึ่งทำให้เกิดอาการทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการแตกต่างกันไป สามารถจัดกลุ่มได้เป็น 4 กลุ่มย่อย คือ type 2A, 2B, 2M และ 2N

Type 3 เป็น complete deficiency มีระดับ vWF ต่ำมาก ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีอาการเลือดออกผิดปกติ

รุนแรงคล้ายคลึงกับโรคฮีโมฟีเลียเอชชนิดรุนแรงมาก มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม autosomal recessive อาจจะเป็นความผิดปกติทางอณูพันธุศาสตร์ชนิดเดียวกัน (homozygous) หรือต่างกัน (compound heterozygous) โดยลักษณะความผิดปกติอาจจะเป็นการขาดหายไปของยีน หรือ nonsense mutations และ frameshift mutation ระดับ vWF รวมทั้ง multimer และ FVIII:C จะต่ำมาก

อาการแสดงทางคลินิก

ผู้ป่วยมักมีจ้ำเขียว เลือดกำเดา เลือดระดูมากกว่าปกติ รวมทั้งมีเลือดออกจากการผ่าตัด หัตถการทางทันตกรรม อาการเลือดออกในข้อ ในกล้ามเนื้อพบได้ไม่บ่อยยกเว้นผู้ป่วย type 3 เท่านั้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 3)

1. **Bleeding time** ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงน้อย อาจมี bleeding time ที่ปกติ ต้องมีการตรวจหลายครั้งในรายที่สงสัย สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมาก จะมีค่า bleeding time ยาวกว่าปกติมาก ในทางปฏิบัติในการติดตามผลการรักษาด้วยยาหรือส่วนประกอบของเลือดชนิดต่างๆ ควรตรวจ bleeding time ให้นานถึง 30 นาที เช่น bleeding time สั้นลงจากมากกว่า 30 นาที เหลือ 22 นาที แสดงว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาบ้าง

2. **Coagulogram** ผู้ป่วยที่มีระดับ FVIII:C ต่ำกว่า 30% จะมี activated partial thromboplastin (APTT) ที่ยาวกว่าปกติ

3. **Factor VIII clotting activity (FVIII:C)** ขึ้นกับชนิดของโรควอนวิลลิแบรนด์ กล่าวคือ type 1 มีระดับ FVIII:C ระหว่าง 20-50%, type 2 มีระดับ FVIII:C ระหว่าง 2-20% และ type 3 มีระดับ FVIII:C ต่ำมาก (<1%)

4. **Von Willebrand factor (vWF)** ขึ้นกับชนิดของโรควอนวิลลิแบรนด์และวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ วิธีจำเพาะต่อการวินิจฉัยโรควอนวิลลิแบรนด์คือ การตรวจ vWF activity เรียกว่า ristocetin cofactor activity (vWF:Rco) จะต่ำในผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์ (ค่าปกติ 50-150%)

5. **Ristocetin induced platelet agglutination (RIPA)** ใน platelet rich plasma ของผู้ป่วยจะลดลง แต่ platelet aggregation ต่อสารอื่นจะปกติ ยกเว้น type 2B มี hyperresponsive ส่วนผู้ป่วย type 1 และ type 2 บางรายอาจให้ผล RIPA ปกติ ถ้าระดับ vWF ในเกล็ดเลือดสูงกว่า 30%

6. **Multimer analysis** เป็นการตรวจโครงสร้างของ vWF ทำได้ในโรงพยาบาลบางแห่ง มีประโยชน์ในการแยกชนิดของโรควอนวิลลิแบรนด์อย่างชัดเจน

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรควอนวิลลิแบรนด์อาศัยประวัติเลือดออกง่ายหยุดยากในเยื่อต่างๆ เช่น เลือดกำเดา เลือดระดูมากผิดปกติที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยและครอบครัว รวมทั้งอาการเลือดออกมากผิดปกติหลังการผ่าตัดหรือหัตถการต่างๆ ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการควรตรวจอย่างน้อย 2 ครั้ง เนื่องจากภาวะเครียด inflammation การตั้งครรภ์ ได้รับยาคุมกำเนิด จะทำให้ vWF มีระดับเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ระดับของ vWF ยังขึ้นกับหมู่เลือด เลือดหมู่ O มีระดับค่าปกติของ vWF ต่ำกว่าเลือดหมู่อื่น (ค่าเฉลี่ยของคนปกติในเลือดหมู่ O 75%,

A 106%, B 117% และ AB 123%)

การรักษา

การรักษาขึ้นกับชนิดของโรควอนวิลลิแบรนด์และอาการเลือดออกผิดปกติเป็นหลัก ไม่มีความจำเป็นให้การรักษานกระทั่ง bleeding time เป็นปกติ ยกเว้นรายที่มีเลือดออกรุนแรงมาก เช่น เลือดออกในสมอง

1. การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ผู้ปกครอง และครอบครัว

การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ผู้ปกครอง และครอบครัวเป็นสิ่งสำคัญที่ช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาที่ถูกต้อง ป้องกันอุบัติเหตุ และป้องกันอาการเลือดออกมากจากการผ่าตัด หัตถการต่างๆ โดยไม่ได้เตรียมตัวล่วงหน้าก่อนการทำหัตถการดังกล่าว รวมทั้งการป้องกันไม่ให้ผู้ป่วย type 3 ที่มีอาการเลือดออกรุนแรงมารายใหม่เกิดขึ้นในครอบครัว

2. การเพิ่มวอนวิลลิแบรนด์แฟคเตอร์

2.1 Desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin หรือ DDAVP) DDAVP เป็นสารสังเคราะห์ที่เป็นอนุพันธ์ของ antidiuretic hormone เริ่มนำมาใช้ครั้งแรกในโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลลิแบรนด์ในปี พ.ศ.2520¹⁴ DDAVP จะไปกระตุ้นการหลั่ง FVIII:C และ vWF จากเซลล์เอ็นโดธีเลียม DDAVP ใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์ร้อยละ 80-90 ใน type 1 และ type 2A และ 2N บางราย ห้ามใช้โรค type 2B และ type 3 ขนาดที่ใช้คือ 0.3 มก./กก. (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 28 มก.) ละลายในน้ำเกลือ 0.9% ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ นาน 15-20 นาที จะทำให้ระดับ FVIII:C และ vWF สูงขึ้นกว่าระดับเดิม 3-5 เท่า ภายในเวลา 30 นาที และคงอยู่นาน 5-8 และ 8-10 ชม. สำหรับ FVIII:C และ vWF ตามลำดับ ส่วนรูปยาพ่นจมูก 150 มก./puff (การพ่น 1 ครั้ง) ให้ 150 มก. ในผู้ป่วยเด็ก และ 300 มก. ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ซึ่งเป็นขนาดสูงกว่าที่ใช้ในโรคเบาจืด เพิ่มระดับ FVIII:C และ vWF:Ag สูงขึ้น 2-3 เท่า ภายในเวลา 1 ชั่วโมง

2.2 การให้วอนวิลลิแบรนด์แฟคเตอร์ทดแทน

วอนวิลลิแบรนด์แฟคเตอร์มีใน cryoprecipitate นอกจากนี้มีในแฟคเตอร์ VIII เข้มข้นชนิด Humate P, Alphanate และ Immunate ใช้ในการห้ามเลือดในผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์ที่มีเลือดออก ดังแสดงในตารางที่ 4¹⁸ และการให้วอนวิลลิแบรนด์แฟคเตอร์ 1 ยูนิต/กก. เพิ่มระดับวอนวิลลิแบรนด์แฟคเตอร์ได้ 2% ซึ่ง half life เท่ากับ 6-7 ชั่วโมงเท่านั้น ในขณะที่ half life ของ FVIII:C เท่ากับ 24 ชั่วโมง ซึ่งยาวกว่าการให้แฟคเตอร์ VIII เข้มข้น ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ เนื่องจากวอนวิลลิแบรนด์แฟคเตอร์ที่ให้เข้าไปจะป้องกัน proteolysis ของ FVIII:C ทั้งที่สร้างจากผู้ป่วยเองและจากแฟคเตอร์ VIII เข้มข้นที่ให้เข้าไป มักติดตามตรวจระดับของ FVIII:C

3. การรักษาอื่น ๆ

การใช้ยาต้านการสลายลิ่มเลือด (antifibrinolytic agents) คือ tranexamic acid ซึ่งมีฤทธิ์ห้ามการสลายลิ่มเลือด เป็นยาที่เหมาะสมกับภาวะเลือดออกในอวัยวะที่มี fibrinolytic activity สูง เช่น ในช่องปาก โดยอาจจะใช้เป็นการรักษาเดี่ยว (ในรายที่เลือดออกไม่รุนแรง) หรือการรักษาพร้อมก็ได้ โดยให้ในขนาด 15-25 มก./กก./ครั้ง ให้ 2-4 ครั้งต่อวัน มีทั้งรูปแบบรับประทาน (เม็ดละ 250 มก.) และฉีด (250 มก.) 10 มก./กก./ครั้ง

Conjugated estrogen มีฤทธิ์ในการห้ามเลือดด้วยกลไกที่ไม่แน่ชัด มักต้องให้ในขนาดสูง และนิยมใช้ในรายที่มีระดูออกมากและนาน

สรุป

การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียและโรควอนวิลลิแบรนด์ให้ได้ผลดี ขึ้นกับการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง วางแผนการรักษาร่วมกันระหว่างบุคลากรทางการแพทย์กับผู้ป่วย ผู้ปกครอง และครอบครัว ในการป้องกันอาการเลือดออก และให้การรักษาอาการเลือดออกอย่างมีประสิทธิภาพ รวมทั้งการตรวจหาผู้ที่มียีนแฝง เพื่อป้องกันไม่ให้มีผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกชนิดรุนแรงมารายใหม่

ตารางที่ 1 การแปลผล Mixing venous clotting time

หลอดทดลอง	ส่วนผสม	เวลาที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือด	
		ผู้ป่วยรายที่ 1	ผู้ป่วยรายที่ 2
1	เลือดผู้ป่วย 2.0 มล.	ยาวกว่าหรือเท่ากับ 15 นาที	ยาวกว่าหรือเท่ากับ 15 นาที
2	เลือดผู้ป่วย 2.0 มล. ผสมกับแฟคเตอร์ VIII เข้มข้น	สั้นกว่า 15 นาที	ยาวกว่า 15 นาที
3	เลือดผู้ป่วย 2.0 มล. ผสมกับแฟคเตอร์ IX เข้มข้น	ยาวกว่า 15 นาที	สั้นกว่า 15 นาที
	การแปลผล	โรคฮีโมฟีเลีย เอ	โรคฮีโมฟีเลีย บี

ตารางที่ 2 หลักการเพิ่มระดับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดสำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย*

ชนิดของอาการเลือดออก	ระดับของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (%)	
	จุดเริ่มต้น	ระดับต่ำสุดที่ยอมรับได้
1. เลือดออกที่กล้ามเนื้อ การเย็บแผล หัตถการทางทันตกรรม**	20-30	-
2. เลือดออกในกล้ามเนื้อขนาดใหญ่ (ยกเว้น ileopsoas) เลือดออกในข้อ แผลฉีกลึก	40-60	20-30 (นาน 3-7 วัน)
3. ผ่าตัดขนาดเล็กถึงปานกลาง เช่น ผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบ, เลือดออกในสมอง, ทางเดินอาหาร, ลำคอ, อวัยวะสำคัญ และ ileopsoas	80-100	40-50 (นาน 1 สัปดาห์)
4. ผ่าตัดขนาดใหญ่ เช่น ผ่าตัดข้อ, หรือผ่าตัดสมอง	80-100	40-50 (นาน 1 สัปดาห์หรือจนแผลหาย)

* Factor VIII concentrate 1 ยูนิต/กก. เพิ่มระดับแฟคเตอร์ VIII ได้ 2%

Prothrombin complex concentrate หรือ factor IX concentrate 1 ยูนิต/กก. เพิ่มระดับแฟคเตอร์ IX ได้ 1%

FFP, FDP 10 มล./กก. เพิ่มระดับแฟคเตอร์ VIII ได้ 10-15%, แฟคเตอร์ IX ได้ 7-10%

Dry cryoremoved plasma 10 มล./กก. เพิ่มแฟคเตอร์ IX ได้ 7-10%

Cryoprecipitate 0.1 กก./กก. เพิ่มระดับแฟคเตอร์ VIII ได้ 10%

Heat-treated lyophilized cryoprecipitate (ขดละ 200 ยูนิต) 1 ยูนิต/กก. เพิ่มระดับแฟคเตอร์ VIII ได้ 2%

** การเย็บแผล ตัดไหม ถอนฟัน ให้แฟคเตอร์เข้มข้นหรือส่วนประกอบของเลือดเพียงครั้งเดียวในเช้าวันที่จะทำหัตถการ ยกเว้นทันตแพทย์ใช้ fibrin glue ร่วมกับ dental splint อาจไม่ต้องได้แฟคเตอร์เข้มข้นหรือส่วนประกอบของเลือด

ตารางที่ 3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการของโรควอนวิลลิแบรนด์ชนิดต่าง ๆ

Type	Bleeding time	FVIII:C	vWF:Ag	Ristocetin cofactor	RIPA in PRP	Plasma multimers	Platelet vWF
1	Normal or ↑	↓	↓	↓	Normal or ↓	Decreased	Normal or ↓
2	↑	Normal or ↓	Normal or ↓	↓	Normal or ↓*	Abnormal	Abnormal or ↓*
3	↑	↓↓	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent

* Except type 2B (increase sensitivity of ristocetin induced platelet agglutination and normal multimer in platelet)

RIPA = Ristocetin induced platelet agglutination

PRP = Platelet rich plasma

ตารางที่ 4 การรักษาผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์ที่มีอาการเลือดออก

ลักษณะทางคลินิก	ขนาด FVIII:C ที่ให้ (ยูนิต/กก.)	จำนวนครั้งที่ให้	เป้าหมาย
การผ่าตัดใหญ่	40-60	วันละครั้ง	รักษาระดับ FVIII:C มากกว่า 50% จนกว่าแผลหาย
การผ่าตัดเล็ก	30-50	วันละครั้ง หรือวันเว้นวัน	รักษาระดับ FVIII:C มากกว่า 30% จนกว่าแผลหาย
การถอนฟัน	20-30	1 ครั้ง	รักษาระดับ FVIII:C มากกว่า 30% นานอย่างน้อย 12 ชม.
เลือดออกเอง	20-30	1 ครั้ง	รักษาระดับ FVIII:C มากกว่า 30%

เอกสารอ้างอิง

5. ภักธรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา, ผกายมาศ ปิณฑะดิษ, พงษ์จันทร์ หัตถ์รัตน์ และคณะ. การศึกษาอุบัติการณ์ของโรคเลือดออกง่ายพันธุกรรมในประเทศไทย. วชิรเวชสาร. 2523:183-90.
6. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J; Factor VIII and Factor IX Subcommittee. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 2001;85:560.
7. Chuansumrit A, Isarangkura P, Hathirat P, Chiewsilp P, Kittikool J. Care of Thai hemophilia patients from 1969 to 1991. J Med Assoc Thai 1993;76(Suppl 2):90-102.
8. Chuansumrit A, Pongtanakul B, Kadegasem P, Sasanakul W, Chotsupakarn S, Kitpoka P, et al. Accurate bedside diagnosis kit for determining haemophilia A and B. Haemophilia 2009;15:361-4.
9. Goodeve AC. Laboratory methods for the genetic diagnosis of bleeding disorders. Clin Lab Haematol 1998;20:3-19.
10. Goodeve AC. The incidence of inhibitor development according to specific mutation and treatment. Blood Coagul Fibrinolysis 2003;14:17-21.
11. Goodeve AC, Chuansumrit A, Sasanakul W, Isarangkura P, Preston FE, Peake IR. A comparison of the allelic frequencies of ten DNA polymorphisms associated with factor VIII and factor IX genes in Thai and Western European populations. Blood Coagul Fibrinolysis 1994;5:29-35.
12. Sasanakul W, Chuansumrit A, Rurghum S, Udomsubpayakul U, Hathirat P. DNA extraction and amplification of 10-day, room-temperature blood samples. J Med Assoc Thai 1999; 82(Suppl 1):S186-9.
13. ประกายวรรณ เกษเกษม, ศรีณยา ฤกษ์ขำ, วีระศักดิ์ ศาสนกุล, อำเภอพรหม จวนสมุทร. การสกัดดีเอ็นเอจาก Buffy coat ที่ส่งทางไปรษณีย์โดยไม่แช่น้ำแข็ง. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2544;11:167-71.
14. อำเภอพรหม จวนสมุทร. โรคฮีโมฟีเลีย. ใน: อำเภอพรหม จวนสมุทร บรรณาธิการ. โรคเลือดออกง่ายและลิ่มเลือดอุดตัน: แนวทางการวินิจฉัยและการรักษา. กรุงเทพฯ: ชัยเจริญ. 2554:28-41.
15. Makris M, Conlon CP, Watson HG. Immunization of patients with bleeding disorders. Haemophilia 2003;9:541-6.
16. Chuansumrit A, Krasaesub S, Angchaisuksiri P, Hathirat P, Isarangkura P. Survival analysis of patients with haemophilia at the International Haemophilia Training Centre, Bangkok, Thailand. Haemophilia 2004;10:542-9.
17. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, Panthangkool W, Hathirat P. Home treatment for patients with congenital bleeding disorders in a developing country. J Med Assoc Thai 1999;82(Suppl 1):S57-62.
18. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrands' diseases. Lancet 1977;1(8017):869-72.
19. Sasanakul W, Chuansumrit A, Rurghum S, Hathirat P. Frequencies of five polymorphisms associated with the factor IX gene in the Thai population. Haemophilia 2000;6:715-6.
20. von Willebrand EA. Hereditary pseudohamofili. Fin Lakaresallsk Handl 1926;67:7-12.
21. Sadler JE, Matsushita T, Dong Z, Tuley EA, Westfield LA. Molecular mechanism and classification of von Willebrand disease. Thromb Haemost 1995;74:161-6.
22. Mannucci PM. How I treat patient with von Willebrand disease. Blood 2001;97:1915-9.