

โลหิตจางอะพลาสติก และดิสเฮโมพอยอัสในเด็ก โรงพยาบาลศรีนครินทร์

อรณิศา ไชกกิจญ์

อรุณี เจตศรีสุภาพ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Pediatric Acquired Aplastic Anemia and Dyshemopoiesis in Srinagarind Hospital

Arnkisa Chaikitpinyo, Arunee Jetsrisuparp

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

During July 1980 to July 1987, 38 patients with acquired aplastic anemia were treated at the Department of Pediatrics, Srinagarind Hospital. Their age ranged from 6 to 14 years and the male to female ratio was 1.92:1. The etiology was known in 4 cases (10.5%) from drugs and insecticides.

Most of the patients were treated with testosterone propionate and prednisolone. Seven cases were treated with methenolone and prednisolone. It revealed that complete remission, partial remission, no response, death and loss to follow up were 5.26, 13.16, 10.53, 23.68 and 47.34 per cent respectively. Because of death, doing well, minimal signs and symptoms of aplastic anemia, some of them were lost to follow up. Prognosis was poor in the patients who had infection associated with severe neutropenia. Gram negative septicemia and intracranial bleeding were the two most common causes of death. Cholestatic jaundice, diabetes mellitus, pulmonary strongyloidiasis were found during the treatment of aplastic anemia.

Four cases of dyshemopoiesis were detected during the same period and were discussed in detail.

ได้ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กโลหิตจางอะพลาสติกชนิดเป็นภายหลังที่เข้ารับการตรวจรักษาในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างเดือนกรกฎาคม 2528 ถึงกรกฎาคม 2530 จำนวน 38 ราย อายุตั้งแต่ 6 ปีถึง 14 ปี อัตราส่วนเพศชาย:หญิงเป็น 1.92:1

ทราบสาเหตุการเกิดโรค 4 ราย (ร้อยละ 10.5) เกิดจากยาและยาฆ่าแมลง

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วย testosterone propionate และ prednisolone 7 ราย ได้รับ methenolone และ prednisolone พบว่ามี complete remission, partial remission, no res-

ponse, ตายและขาดการติดต่อร้อยละ 5.26, 13.16, 10.53, 23.68 และ 47.37 ตามลำดับ สาเหตุที่ขาดการติดต่อเนื่องจากตาย, สบายดี, มีอาการน้อย ที่เหลือไม่ทราบสาเหตุ

สาเหตุการตายที่สำคัญคือ การติดเชื้อและภาวะเลือดออกในสมอง โดยเฉพาะในรายที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อชนิดกรับลบ ร่วมกับมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด polymorphonuclear ต่ำกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. ภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่พบระหว่างการรักษาคือ อาการเหลือง, เบาหวาน, pulmonary strongyloidiasis

ในช่วงระยะเวลาที่ทำการรักษา พบมีผู้ป่วยคิสเฮโมฟอยอสิส 4 ราย ได้อภิปรายในรายละเอียดของผู้ป่วยแต่ละราย

บทนำ

โลหิตจางอะพลาสติกพบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่⁽¹⁾ สาเหตุของโลหิตจางอะพลาสติกชนิดเป็นในภายหลัง ประมาณร้อยละ 50⁽²⁾ เกิดจากยาและสารเคมี เช่น กลอแรมเฟนิคอล เฟนิล-บิวตาโซน เบนซีน และชาฆ่าแมลง เกิดจากโรคติดเชื้อ⁽²⁾ เช่น ตับอักเสบบางจากเชื้อไวรัส (Hepatitis B virus) อีสุกอีใส ร้อยละ 50 ไม่ทราบสาเหตุ อุบัติการณ์ของโรคนี้ค่อนข้างสูงในประเทศไทย⁽³⁾ เนื่องจากการใช้ยาอย่างอิสระ การใช้สารเคมีในชีวิตประจำวันเพิ่มมากขึ้น การใช้ปุ๋ยและยาฆ่าแมลงในการเกษตรก็เพิ่มขึ้นด้วย โลหิตจางอะพลาสติกจึงเป็นปัญหาสำคัญที่ควรทราบ รายงานนี้เป็นการเสนอผู้ป่วยเด็กโลหิตจางอะพลาสติก 38 ราย และคิสเฮโมฟอยอสิส 4 ราย ของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ในช่วงระยะเวลา 7 ปี

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ได้ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กโลหิตจางอะพลาสติกชนิดเป็นในภายหลัง และคิส-

เฮโมฟอยอสิสที่ได้รับการตรวจรักษาที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในระยะเวลา 7 ปี ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2523 ถึง กรกฎาคม 2530 พบมีผู้ป่วย 38 รายและ 4 รายตามลำดับ โดยมีหลักเกณฑ์การวินิจฉัยโรคโลหิตจางอะพลาสติกดังนี้⁽²⁾

1. อาการ ผู้ป่วยอาจมาด้วยเรื่องซีด มีเลือดออก หรือมีไข้ หรือร่วมกัน
2. จำนวนเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดต่ำเป็นระยะเวลานาน ร่วมกับมีเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์สูงในเลือด
3. ลักษณะไขกระดูกเป็นฮัยโปเพลเซีย หรืออะเพลเซีย

หลักเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะคิสเฮโม-ฟอยอสิส⁽²⁾

1. อาการแสดงและผลการตรวจเลือดเหมือนกับโลหิตจางอะพลาสติก
2. ลักษณะไขกระดูกมีฮัยเปอร์เพลเซีย เซลล์ที่เพิ่มเป็นในสาย erythroid หรือ myeloid แต่ megakaryocyte น้อยลงหรือไม่มีเลย

ผู้ป่วยเกือบทุกรายได้รับการรักษาด้วย testosterone propionate ขนาด 1 - 1.5 มก./กก./วัน อนุมัติวันละครึ่ง หรือแบ่งให้ และ prednisolone ขนาด 1-2 มก./กก./วัน จะหยุด testosterone เมื่อเฮมาโตคริตขึ้นมากกว่า 33 vol% (ซึ่งเม็ดเลือดขาวมักจะมีจำนวนมากขึ้นด้วย) โดยค่อยๆ ลดขนาดลงแล้วหยุด จากนั้นให้ prednisolone อย่างเดียวจนไม่มีอาการเลือดออกและเกล็ดเลือดกลับสู่ปกติ หรือต่ำกว่าปกติเล็กน้อย ส่วนใหญ่เมื่อจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. จึงค่อยๆ ลดขนาดของ prednisolone ลงแล้วหยุด

ในรายที่เสียชีวิตพบว่าได้ testosterone ตลอด และ prednisolone จะลดขนาดลงเหลือ สามเท่าของขนาด physiologic (0.5 มก./กก./วัน) ในช่วงที่มีการติดเชื้อรุนแรง ทุกรายได้รับการตรวจภาพรังสีทรวงอก ทดสอบทูเบอร์คูลิน เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีวัณโรคปอดก่อนรับการรักษา ตรวจอุจจาระหาพยาธิ ซึ่งอาจกระจายไปในส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ ถ้าไม่ได้รับการรักษาให้หายก่อนได้รับ prednisolone

ผลการรักษาแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ตามอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. Complete remission หรือ Cure เมื่อผู้ป่วยกลับเป็นปกติ ไม่มีอาการซิด, เลือดออกหรือมีไข้ และผลการตรวจเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ฮีมาโตคริต > 33 vol%, เฮโมโกลบิน > 11 กรัม%, จำนวนเม็ดเลือดขาว > 5,000 เซลล์/ลบ.มม. จำนวนเกล็ดเลือด > 140,000 เซลล์/ลบ.มม.)

2. Partial remission เมื่อค่าเฮโมโกลบินและฮีมาโตคริตปกติ แต่จำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ

3. No response เมื่อค่าเฮโมโกลบิน, เฮมาโตคริต, จำนวนเม็ดเลือดขาวและจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติทั้งหมด

การรักษาประคับประคองด้วยการให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมเมื่อมีการติดเชื้อในเลือด ให้เลือดหรือเกล็ดเลือด ในรายที่ซิดมากและมีเลือดออกเนื่องจากเกล็ดเลือดต่ำ ให้เม็ดเลือดขาวในรายที่เม็ดเลือดขาวต่ำมากร่วมกับภาวะติดเชื้อรุนแรง

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโลหิตจางอะพลาสติก จำนวน 38 ราย เป็นชาย 25 ราย หญิง 13 ราย คิดเป็นอัตราส่วน ชาย : หญิง เท่ากับ 1.92 : 1 อายุที่

11.74 ปี มีผู้ป่วย 10 รายที่ได้รับการส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น ถิ่นที่อาศัยของผู้ป่วยอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือทั้งหมด (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงถิ่นที่อยู่ของผู้ป่วยเด็กโลหิตจางอะพลาสติก

จังหวัด	จำนวน	ร้อยละ
ขอนแก่น	13	34.21
กาฬสินธุ์	7	18.42
สกลนคร	4	10.52
ร้อยเอ็ด	3	7.90
มหาสารคาม	3	7.90
หนองคาย	3	7.90
ชัยภูมิ	2	5.26
เลย	1	2.63
ยโสธร	1	2.63
อุดรธานี	1	2.63
รวม	38	100.00

สาเหตุการเกิดโลหิตจางอะพลาสติกชนิดเป็นภายหลังในเด็ก ส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุ มี 4 ราย (ร้อยละ 10.53) ที่ทราบสาเหตุ 2 ราย เกิดจากการใช้ยาชุด อีก 2 รายเกิดจากการสัมผัสกับสารเคมีพอกจากน้ำแมลง

อาการและอาการแสดงที่สำคัญคือ ซิด เลือดออกง่าย และภาวะติดเชื้อ อาการของเลือดออกง่ายที่พบมี จุดเลือดออกหรือจ้ำเขียวตามตัว เลือดกำเดาไหล เลือดออกตามไรฟัน เลือดออกในเรตินา เลือดออกในตาขาว เลือดออกในสมอง เลือดออกในทางเดินอาหาร และปัสสาวะเป็นเลือด ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการตรวจเลือดเมื่อให้การวินิจฉัยครั้งแรกในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิต และยังมีชีวิตอยู่ไม่มีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 2 อวัยวะที่เลือดออกกระหว่างเป็นโรคโลหิตจางอะพลาสติกของผู้ป่วย 38 ราย

อวัยวะที่เลือดออก	จำนวน(ราย)	ร้อยละ
gum - bleeding per gum	25	65.79
skin - petechia, purpura ecchymosis	21	55.26
nose - epistaxis	10	26.31
retina - retinal hemorrhage	10	26.31
GI - GI bleeding	8	21.05
CNS - CNS bleeding	4	10.53
conjunctiva - subconjunctival hemorrhage	4	10.53
KUB - hematuria	3	7.89

ตารางที่ 3 ผลการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางอะพลาสติกของโรงพยาบาลศรีนครินทร์

ผลการรักษา	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
complete remission	2	5.26
partial remission	5	13.16
no response	4	10.53
death	9	23.68
loss to follow up	18	47.37
death	3	
well being	7	
mild symptoms	2	
unknown	6	
รวม	38	100.00

ผลการตรวจไขกระดูก มีฮัยโปเพลเซียของไขกระดูกทุกราย

ผลการรักษา (ตารางที่ 3) ร้อยละ 89.47 ได้รับการรักษาด้วย testosterone propionate ขนาด 1-1.5 มก./กก./วัน และ prednisolone

ขนาด 1-2 มก./กก./วัน พบมี complete remission 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.26 เป็นผู้ป่วยชายทั้งคู่ ได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุ 13 และ 14 ปี 1 ราย ได้ testosterone 10 เดือน ร่วมกับ prednisolone 2 ปี อีก 1 ราย ได้ testosterone 3 ปี 10 เดือน และ prednisolone 3 ปี 11 เดือน หลังหยุดยาได้ติดตามผู้ป่วยมาตลอดเป็นเวลา 1 ปี 2 เดือน และ 1 ปี 6 เดือน ตามลำดับ ยังไม่พบการกลับเป็นใหม่ของโรคโลหิตจางอะพลาสติก

partial remission พบ 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.16 เริ่มได้ผลต่อการรักษา โดยมีค่าเฮมาโตคริต มากกว่าหรือเท่ากับ 33 vol% ในระยะเวลาเฉลี่ย 10 เดือนที่เหลืออีก 4 รายได้ขามานาน 1-6 เดือน ยังไม่ได้ผลต่อการรักษา

ผู้ป่วย 9 รายที่เสียชีวิตอายุระหว่าง 6-13 ปี เฉลี่ย 11.11 ปี เป็นชาย:หญิง เท่ากับ 5:4 ไม่ทราบสาเหตุการเกิด 7 ราย อีก 2 ราย เกิดจากการใช้ยาชุด ระยะเวลาตั้งแต่ให้การวินิจฉัยจนถึงเสียชีวิตอยู่ระหว่าง 15 วัน ถึง 2 ปี สาเหตุการตายคือ (ตารางที่ 4) ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด 8 ราย (ร้อยละ 88.89) มี 3 รายที่พบว่ามีการเลือดออกในสมองร่วมกับภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ผู้ป่วย 1 รายเสียชีวิตเนื่องจากภาวะเลือดออกในสมอง โดยไม่มีการติดเชื้อร่วมด้วย

เชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญในการติดเชื้อในกระแสเลือดที่ทำให้เสียชีวิตอยู่ในกลุ่มกรมลบ ได้แก่ *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Acinetobacter*, *Aeromonas hydrophila* บางรายมีการติดเชื้อในกระแสเลือดที่ผลเพาะเชื้อขึ้นมากกว่า 1 ชนิด ร้อยละ 50 ของผู้ป่วย เพาะเชื้อในกระแสเลือดไม่ขึ้น

ตารางที่ 4 สาเหตุการตายของผู้ป่วยเด็กโลหิตจางอะพลาสติก

สาเหตุการตาย	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
1. infection	8	88.89
septicemia	5	55.56
septicemia + intracranial bleeding	3	33.33
เชื้อที่เป็นสาเหตุ		
Pseudomonas aeruginosa	1	
Pseudomonas aeruginosa + Non hemolytic strept	1	
Aeromonas hydrophila + E. coli	1	
Pseudomonas aeruginosa + Enterob type +	1	
Non hemolytic strept gr. D + Acenitobactor var Anitartus		
no growth	4	
2. intracranial hemorrhage	1	11.11
รวม	9	100.00

เป็นที่น่าสังเกตว่า ผู้ป่วยทั้ง 9 รายที่เสียชีวิตจะมี total polymorphonuclear cell เมื่อแรกให้การวินิจฉัยต่ำกว่า 2,500 เซลล์/ลบ.มม. โดย 7 ราย total polymorphonuclear cell ต่ำกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม. และ 5 ราย total polymorphonuclear cell ต่ำกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. นับเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่ช่วยส่งเสริมให้ผู้ป่วยโลหิตจางอะพลาสติกเสียชีวิตจากการติดเชื้อในกระแสเลือด พบผู้ป่วย 1 รายที่ก่อนเสียชีวิต ผู้ป่วยมี partial remission หลังให้ testosterone และ prednisolone นาน 20 เดือน

ผู้ป่วยโลหิตจางอะพลาสติก 34 รายที่ได้ testosterone และ prednisolone พบมี partial

remission 11 ราย ในระยะเวลาเฉลี่ย 12.27 เดือนซึ่งนานกว่ารายงานอื่น⁽³⁾

ผลแทรกซ้อนที่สำคัญระหว่างการรักษา (ตารางที่ 5) ได้แก่ ภาวะติดเชื้อ พบมีภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต 11 ราย 8 รายเสียชีวิต ร้อยละ 50 เกิดจากเชื้อกรัมลบ (*Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Acenitobactor*, *Aeromonas hydrophila*) ที่เหลือเพาะเชื้อในกระแสเลือดไม่ขึ้น 3 ราย ที่รอดชีวิต 2 รายเกิดจาก staphylococcal septicemia อีก 1 รายเกิดจาก streptococci septicemia

ภาวะเลือดออกในสมองพบ 5 ราย ยังมีชีวิตอยู่ 1 ราย เนื่องจากเลือดออกในสมอง

ตารางที่ 5 ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญระหว่างการ
รักษาโรคโลหิตจางอะพลาสติก *

ภาวะแทรกซ้อน	จำนวนผู้ป่วย (ราย)
infection - septicemia	11
bleeding - intracranial hemorrhage	5
retinal hemorrhage	10
hematuria	3
jaundice	8
HBsAg positive	3
diabetes mellitus	2
pulmonary strongyloidiasis	1

จำนวนไม่มาก 4 ราย เสียชีวิตโดย 3 ใน 4 ราย พบมีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยก่อนเสียชีวิต เลือดออกในเรตินา พบ 10 ราย เสียชีวิต 1 ราย ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมด้วย

ภาวะเหลืองพบ 8 ราย การทดสอบการทำงานของตับเข้าได้กับ cholestatic jaundice ระดับเอนไซม์ทรานซอะมีเนส สูงไม่มาก (100-400 IU) มี 1 รายที่ระดับเอนไซม์สูงมากกว่า 1,000 IU 3 ราย พบมี HB_s A_g positive ทั้ง 8 ราย เมื่อหยุดหรือลดขนาดของ testosterone ลง ภาวะเหลืองดีขึ้น ผลการทดสอบการทำงานของตับกลับสู่เกณฑ์ปกติ

เบาหวานอันเป็นผลจากการให้ยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ พบ 2 ราย 1 ราย เริ่มมีอาการของ hyperglycemia (fasting blood sugar 329 มก.%) และ glucosuria หลังได้ prednisolone 2 สัปดาห์ ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน และลดขนาด prednisolone ระดับน้ำตาลในกระแสเลือดกลับเป็นปกติภายใน 1 เดือน อีก 1 ราย พบมีระดับน้ำตาลในกระแสเลือด สูง 873 มก.% ปัสสาวะ

บ่อย น้ำหนักลด กินจุหลังเริ่มให้การรักษาโลหิตจางอะพลาสติกด้วย testosterone และ prednisolone แล้ว 7 เดือน หลังลดขนาด prednisolone และให้อินซูลิน อาการดีขึ้นแต่ระดับน้ำตาลยังสูงกว่าค่าปกติ ต้องฉีด NPH อยู่ 8 เดือน แล้วขาดการติดต่อไป ก่อนขาดการติดต่ออาการของโรคอะพลาสติกดีขึ้น และกำลังลดขนาดของ NPH

Pulmonary strongyloidiasis พบ 1 ราย ผู้ป่วยมาด้วยอาการปอดบวมร่วมกับ hemoptysis เมื่อนำ sputum มาตรวจพบ strongyloid larvae ตรวจอุจจาระพบ strongyloid larvae เช่นกัน ได้ให้การรักษาด้วย thiabendazole, cloxacillin, gentamicin จนอาการกลับเป็นปกติ

มีผู้ป่วย 7 รายได้รับการรักษาด้วย methenolone (primobolan) ร่วมกับ prednisolone โดย 3 รายได้ testosterone มาก่อน แล้วไม่ได้ผล จึงเปลี่ยนมาเป็น primobolan 1 ราย มี complete remission หลังได้ primobolan 1 ปี 3 เดือน 1 ราย หลังรักษา 1 ปี เริ่มมี partial response 1 รายได้ยาเพียง 3 เดือน ยังไม่ได้ผลต่อการรักษาเนื่องจากผู้ป่วยมีฐานะยากจนจึงเปลี่ยนกลับมาใช้ testosterone ใหม่อีกครั้ง ผู้ป่วยสามารถมี partial response ได้ ที่เหลือ 4 ราย เริ่มต้นให้การรักษาด้วย primobolan และ prednisolone 3 ราย ได้ยานาน 2, 3, 3 เดือนตามลำดับ ยังไม่ได้ผลต่อการรักษา 1 รายได้ยา 3 วัน ผู้ป่วยก็เสียชีวิต

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ขาดการติดต่อ 18 ราย พบมี partial remission 5 ราย ก่อนที่จะขาดการติดต่อ จากการติดต่อผู้ป่วยทางจดหมายพบว่า

3 ราย ถึงแก่กรรม

7 ราย สบายดีในจำนวนนี้ 1 ราย ผลตรวจเลือดกลับมามีอยู่ในเกณฑ์ปกติ

2 ราย ยังมีอาการของเลือดออกง่าย

6 ราย ไม่ได้รับการติดต่อกลับมา

ภาวะดิสเฮโมพอยอซิส พบ 4 ราย ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ อาการทางคลินิก และการตรวจเลือด จะเหมือนกับโลหิตจางอะพลาสติกทุกอย่าง ยกเว้นเมื่อตรวจไขกระดูกจะพบว่ามีฮัยเปอร์เพลเซียมีเซลล์ในสาย erythroid และ myeloid เพิ่มขึ้น แต่ megakaryocyte ลดลงหรือไม่พบเลย อายุที่พบตั้งแต่ 9 ปี ถึง 13 ปี ชาย : หญิง เท่ากับ 2 : 2 สาเหตุการเกิดไม่ทราบ การรักษา เช่นเดียวกับโลหิตจางอะพลาสติก รายละเอียดของผู้ป่วยแต่ละรายมีดังนี้

รายแรก เป็นผู้ป่วยเด็กชายอายุ 13 ปี ได้รับการส่งต่อมารักษา จากโรงพยาบาลจังหวัดหนึ่ง โดยผู้ป่วยมีอาการซีด และจุดเลือดออกประมาณ 1 เดือนก่อน แพทย์ได้ให้การรักษาด้วย testosterone propionate และ prednisolone โดยไม่ได้ทำการเจาะไขกระดูกตรวจ แรกแรกที่โรงพยาบาลศรินครินทร์ พบว่าผู้ป่วยมีซีด เลือดออกตามไรฟัน ตรวจเลือดพบว่าค่า เฮมาโตคริต, จำนวนเม็ดเลือดขาว, จำนวนเกล็ดเลือดต่ำ, ตรวจไขกระดูกพบว่า มีเซลล์มากขึ้นเล็กน้อย แต่เซลล์สาย megakaryocyte น้อยมาก เซลล์ที่มากขึ้นเป็นสาย erythroid และมีลักษณะที่ผิดปกติคือ erythroid ตัวอ่อนมีจำนวนมากผิดปกติ มีบางส่วนมีการแบ่งตัวและมี vacuolization คล้ายกับในพวกที่ได้รับยา chloramphenicol⁽⁴⁻⁵⁾ ได้ชักประวัติเรื่องยา หรือสารเคมีที่เด็กได้รับ เคยได้ยาไพรานา 1 เม็ด รับประทานก่อนมีอาการ นอกจากนั้นไม่ได้รับสารอะไร ระยะที่อยู่ในโรงพยาบาล ผู้ป่วยสบายคืออยู่ 5 วัน จึงเกิดอาการเลือดออกในสมองอย่างเฉียบพลัน ทั้งที่ได้ prednisolone และ testosterone อยู่ ผู้ป่วยมี

อาการซึมลง ไม่รู้สึกตัว และถึงแก่กรรมในเวลาต่อมา

รายที่สอง ผู้ป่วยเด็กชายอายุ 12 ปี มาด้วยซีด มีจุดเลือดออกตามตัว ผลตรวจเลือดพบค่า เฮมาโตคริต, จำนวนเม็ดเลือดขาว, จำนวนเกล็ดเลือดต่ำ ตรวจไขกระดูก เข้าได้กับดิสเฮโมพอยอซิส ให้การรักษาด้วย testosterone และ prednisolone 2 เดือน ผู้ป่วยเกิดอาการเหลือง จึงหยุดยา testosterone ตรวจดูการทำงานของตับพบเป็นแบบ hepatocellular damage การตรวจเกี่ยวกับโรค connective tissue ให้ผลลบ Ham Test และ urine hemosiderin ให้ผลลบ จึงได้เริ่มยา primobolan และ prednisolone ต่อ ให้การรักษามา 8 เดือน ยังไม่ได้ผลต่อการรักษา

รายที่สาม ผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 9 ปี มาด้วยมีจ้ำเขียวตามตัว ผลตรวจเลือดและไขกระดูกเข้าได้กับดิสเฮโมพอยอซิส รักษาด้วย testosterone และ prednisolone 5 เดือน เริ่มได้ผลต่อการรักษา สามารถหยุด testosterone ได้ใน 9 เดือน และหยุด prednisolone ใน 2 ปี 2 เดือน ขณะนี้ยังปกติดี

รายที่สี่ ผู้ป่วยเด็กหญิง อายุ 13 ปี มาด้วยเรื่องซีด ตรวจเลือดพบว่า เฮมาโตคริต, จำนวนเม็ดเลือดขาว, จำนวนเกล็ดเลือดต่ำ reticulocyte เพิ่มขึ้น การตรวจไขกระดูกครั้งแรก พบอยู่ในเกณฑ์ปกติ การตรวจครั้งที่สอง เริ่มมีเซลล์ในสาย erythroid เพิ่มขึ้น การตรวจครั้งที่สาม ไขกระดูกเข้าได้กับดิสเฮโมพอยอซิส รายนี้ให้การรักษาแบบประคับประคอง เช่น ซีดมากก็ให้เลือด ให้วิตามินบำรุง ผลเลือดกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ ภายใน 7 เดือน

มีผู้ป่วยเด็กชายอีก 1 ราย อายุ 7 ปี มาด้วยเรื่องซีด, มีไข้ และเลือดออกง่าย ตรวจ

ร่างกายไม่พบว่ามีตับม้ามโต หรือต่อมน้ำเหลืองโต ผลตรวจเลือด มีค่าเฮมาโตคริต จำนวนเม็ดเลือดขาว และจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ พบจำนวนลิมโฟไซต์ สูงขึ้นในเลือด ได้เจาะตัดไขกระดูก ทำ touch preparation และดูไขกระดูกมาสเมียร์ตรวจ พบลักษณะไขกระดูกเข้าได้กับ คิสเฮโม-พอยอัสโตสไม่พบ lymphoblast พบแต่ lymphocyte ตัวแก่ จึงให้การรักษารูปแบบโลहितางอะ-พลาสติก ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาดีมาก ภายใน 1 เดือน ซึ่งเป็นการตอบสนองที่เร็วมากผิดปกติ จึงได้ตรวจไขกระดูกอีกครั้ง พบลักษณะของ acute lymphoblastic leukemia จึงเปลี่ยนให้การรักษารูปแบบ acute lymphoblastic leukemia

วิจารณ์

โลहितางอะพลาสติก พบได้ในเด็กโตบ่อยกว่าเด็กเล็ก^(1,3,6) อายุต่ำสุดในการศึกษานี้คือ 6 ปี คล้ายคลึงกับของ Desposito⁽⁶⁾ อัตราส่วนระหว่าง ชาย:หญิง แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา⁽⁶⁻⁹⁾ การศึกษานี้พบ ชาย:หญิง เท่ากับ 1.92:1 สาเหตุของการเกิดโลहितางอะพลาสติกชนิดเป็นภายหลังส่วนใหญ่ไม่ทราบ มีเพียงร้อยละ 10.5 ที่ทราบสาเหตุว่าเกิดจากการใช้ยาชุดและยาฆ่าแมลง (ตารางที่ 6) การรักษาเฉพาะโดยการให้ยา ในผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้ testosterone propionate อนุมัติวันละครั้ง หรือแบ่งให้ร่วมกับ prednisolone จากที่เคยมีรายงานว่า

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบอุบัติการณ์และสาเหตุของโลहितางอะพลาสติกของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ กับโรงพยาบาลในส่วนกลาง

	ศิริราช, จุฬาลงกรณ์, รามธิบดี (158 ราย)	รามธิบดี (74 ราย)	ศรีนครินทร์ (38 ราย)
1. อายุ			
ต่ำกว่า 6 ปี	14%	0	0
6-9 ปี		23%	10.53%
10-12 ปี	86%	48%	47.37%
13-14 ปี		29%	42.10%
2. เพศ ชาย : หญิง	2.02 : 1	2.7 : 1	1.92 : 1
3. จำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาล			
1-9 ครั้ง		70 ราย	38 ราย
0 ครั้ง		4 ราย	0
4. สาเหตุ			
ทราบสาเหตุ	30%	22%	10.5%
ยาต่าง ๆ (ลดไข้, แก้ปวด)			
ยาปฏิชีวนะ, ยาชุด)	19%		5.25%
ยาฆ่าแมลง			5.25%

methenolone (primobolan) ได้ผลดีในผู้ป่วย โลหิตจางอะพลาสติก⁽¹⁾ ประมาณร้อยละ 40-50 จึงได้เริ่มมีการใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก โลหิตจาง-อะพลาสติกของโรงพยาบาลศรินกรินทร์ จำนวน 7 ราย พบ complete remission 1 ราย ในเวลา 1 ปี 3 เดือน 1 รายให้การรักษา 1 ปี เริ่มมี partial response ที่เหลือ 5 ราย ระยะเวลาที่ให้ยา 2-3 เดือน (ยกเว้น 1 ราย ที่ได้ยาเพียง 3 วัน ผู้ป่วยก็เสียชีวิต) ยังไม่ได้ผลต่อการรักษา ซึ่งคงนำมาแปลผลยังไม่ได้ เนื่องจาก methenolone เป็นยาที่ราคาแพง แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีฐานะยากจน ทำให้มีปัญหาในการใช้ยา เมื่อเทียบกับ testosterone propionate ซึ่งราคาถูกกว่ามาก และยังได้ผลดีพอสมควร นอกจากการรักษาเฉพาะแล้ว การรักษาแบบประคับประคองก็มีความสำคัญควบคู่กันไป พวกที่มีปัญหาชัดเจน, เลือดออกง่าย, ติดเชือรุนแรง จะได้รับเลือด, แกล็ดเลือด, เม็ดเลือดขาว, แล้วยาแต่สาเหตุ ในรายที่อาการหนักมาก glucocorticoid จะใช้ในรูปแบบของ dexamethasone หรือ hydrocortisone ฉีดเข้าเส้นเลือดแทนการรับประทานทางปาก เพื่อหวังผลในแง่เพิ่ม capillary resistance

ภาวะติดเชื้อเป็นปัญหาสำคัญที่พบบ่อย และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโลหิตจางอะพลาสติก ถึงร้อยละ 88.89 เนื่องจากผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานาน ร่วมกับการมีเม็ดเลือดขาวชนิด polymorphonuclear ต่ำ โดยเฉพาะรายที่ต่ำกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด โดยเฉพาะจากเชื้อแบคทีเรียกรรมลบมักเสียชีวิต

อาการเหลืองในระหว่างการรักษา อาจเกิดจาก testosterone เอง ทำให้มี cholestatic jaundice หรือจาก transfusion hepatitis ซึ่งรายงาน

นี้พบ HBs Ag positive 3 ใน 8 ราย เมื่อลดหรือหยุดยา testosterone อาการเหลืองดีขึ้น การทำงานของตับกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ สามารถให้ยาต่อได้

ผลจากการใช้ยาที่สำคัญอีกอย่างคือ เบาหวานจากการได้ prednisolone โดยทั่วไปอัตราการเกิด พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 1.1-50 ในเด็ก มีผู้รายงานไว้น้อย⁽¹⁰⁻¹⁵⁾ กลไกที่ glucocorticoid ทำให้เกิดระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ จากการทำให้กลูโคสเข้าเซลล์ลดลงโดยตรง⁽¹⁶⁾, การรวมตัวของอินซูลินกับ receptor ลดลง ทำให้ peripheral tissue เอากลูโคสไปใช้ไม่ได้, มีการกระตุ้นการสร้างกลูโคสจากตับเพิ่มขึ้น⁽¹⁷⁾ ระยะเวลาจากเริ่มให้ยาลงถึงมีอาการเบาหวาน ตั้งแต่ 2 วันถึง 3 เดือน⁽¹⁰⁻¹⁵⁾ ขนาดเฉลี่ยของ prednisolone ที่ได้รับ เท่ากับ 1.4 มก./กก./วัน (0.4-2 มก./กก./วัน) อาการดีขึ้นเมื่อลดหรือหยุด prednisolone รายที่ระดับน้ำตาลในกระแสเลือดสูงมาก จำเป็นต้องให้อินซูลินในการรักษา ไม่สามารถทำนายว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้อินซูลินนานแค่ไหนในแต่ละราย มีน้อยรายมากที่จะเป็นเบาหวานแบบถาวร

ผลการรักษาพบ complete remission ร้อยละ 5.26 ซึ่งน้อยมาก เมื่อเทียบกับรายงานอื่น⁽⁸⁾ อาจเนื่องจากมีผู้ป่วยขาดการติดต่อไปจำนวนมากกว่าคือร้อยละ 47.37 ส่วนหนึ่งเป็นจากผู้ป่วยเสียชีวิตไปแล้ว บางส่วนผู้ป่วยสบายดีไม่มีอาการหรือมีอาการไม่มาก จึงไม่มารับการตรวจรักษา ผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งขาดการติดต่อไปโดยไม่ทราบสาเหตุ

ผู้ป่วยกลุ่มดิสเฮโมพอยอติส มีอาการทางคลินิกคล้ายโลหิตจางอะพลาสติกทุกอย่าง ยกเว้นไขกระดูกจะให้ลักษณะเฉพาะดังกล่าวข้างต้น แต่

มีข้อที่น่าสนใจ คือ หนึ่งรายไขกระดูกให้ลักษณะคล้ายกับพวกที่ได้ยา chloramphenicol โดยการมี vacuolization จำนวนมากในเซลล์สาย erythroid ร่วมกับมีความผิดปกติในการแบ่งตัวของเซลล์สาย erythroid หนึ่งรายสามารถเกิดอาการเลือดออกในสมองอย่างเฉียบพลัน เป็นสาเหตุทำให้เสียชีวิตได้ ผู้ป่วยอีก 1 รายแม้ไม่ได้รับการรักษาด้วย testosterone และ prednisolone ก็สามารถหายเองได้

เอกสารอ้างอิง

1. ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา Aplastic anemia และ Hypoplastic anemia. ใน : ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา, พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์ และพิมพ์ เชี่ยวศิลป์, บก.โลหิตวิทยาในเด็ก. กรุงเทพฯ : อมรินทร์การพิมพ์, 2521 : 64-70.
2. สุรพล อิศราไกรศีล. เลือดจางอะพลาสติก - การประชุม. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์พิมพ์เนต, 2526.
3. Isarangkura P, Hathirat P, Ratanabanangkoon K, et al. The prognostic of acquired aplastic anemia in Thai children. J Med Assoc Thai, 1976; 59: 459-88.
4. Allan J.E. Aplastic anemia. In: William J.W., Ernest B, Allan J.E., ed. Hematology. New York: Mc Graw-Hill book company, 1983: 151-70.
5. Wintrobe MM. Pancytopenia, aplastic anemia, and pure red cell aplasia. In: Wintrobe MM, Lee G.R., Boggs DR, et al. ed Clinical hematology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1981: 698-733.
6. Desposito F, Akatsuka J, Thatcher LG, et al. Bone marrow failure in pediatric patients. Cortisone and testosterone treatment. J Pediatr, 1964; 64: 683-5.
7. Li FP, Alter BP, and Nathan DG. The mortality of acquired aplastic anemia in children. Blood, 1972; 40: 153-5.
8. Heyn RM, Ertel IJ, and Tubergen DG. Course of acquired aplastic anemia in children treated with supportive care JAMA, 1969; 208: 1372-4.
9. Shahidi NT, and Diamond LK. Testosterone induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. N Engl J Med, 1961; 264: 953-5.
10. Miller SEP, Neilsen JM. Clinical feature of the diabetic syndrome appearing after steroid therapy. Postgrad Med J, 1964; 40: 660-9.
11. David SS, Cheigh JS, Braun DW, et al. HLA A28 and steroid - induced diabetes in renal transplant patients. JAMA, 1980; 243: 532-3.
12. Ruiz JO, Simmons RL, Callender CO, et al. Steroid diabetes in renal transplant recipients: Pathogenetic factors and prognosis. Surgery, 1973; 73: 759-65.
13. Amer P, Gunnarsson R, Blomdahl S, et al. Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal transplant recipients receiving high dose corticosteroid therapy. Diabetes Care, 1983; 6: 23-5.
14. Sprague RG, Hayles AB, Power MH, et al. Steroid diabetes and alkalosis associated with Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol, 1950; 10: 289-91.
15. Perlman X, Ehrlich RM. Steroid diabetes in childhood. Am J Dis child, 1982; 136: 64-8.
16. Munck A. Glucocorticoid inhibition of glucose uptake by peripheral tissues: old and new evidence, molecular mechanisms, and physiological significance. Perspect Biol Med, 1971; 14: 265-89.
17. Wise JK, Hendler R, Felig P. Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. J Clin Invest, 1973; 52: 2774-82.