

Case discussion

ผศ.นพ.พีระพล วอง

ประวัติ

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 38 ปี อาชีพทำธุรกิจซื้อขายรถยนต์

อาการสำคัญ เหนื่อยเวลาออกกำลังกายมา 4 เดือน

ประวัติปัจจุบัน 4 เดือน เริ่มมีอาการเหนื่อยง่ายขณะออกกำลังกาย อาการเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ

1 สัปดาห์ อาการเหนื่อยเป็นมากขึ้น เหนื่อยขณะทำกิจวัตรประจำวัน จึงไปนอนรักษาที่โรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่ง แพทย์ให้การวินิจฉัย autoimmune hemolytic anemia มีผลการตรวจดังนี้

CBC: Hb 5.0 g/dl, Hct 17.2%, MCV 75 fl, MCH 23 pg, wbc 24,800 /mm³, N 12%, L 82%, plt 167,000 /mm³

Coombs'test – positive

แพทย์ให้การรักษาด้วย IV Dexamethasone 1 สัปดาห์ แล้วจึงส่งตัวมารักษาต่อ

ประวัติที่เกี่ยวข้อง 5 ปีที่ผ่านมา มีอาการนิ้วมือ นิ้วเท้า ปลายงอ และหู มีสีม่วงคล้ำ ปวด เวลาถูกอากาศเย็น อาการจะหายไปทันทีเมื่อแช่มือ หรือเท้าในน้ำอุ่น ได้ติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง มีผลการตรวจเมื่อ 4 ปีก่อนดังนี้

CBC: Hct 37%, wbc 9,900 /mm³, N 40%, L 49%, plt 266,000 /mm³

ประวัติส่วนตัว หูดสูบบุหรี่มา 10 ปี ดื่มสุราเป็นครั้งคราว

ตรวจร่างกาย

General appearance: looked fatigue, acrocyanosis of finger tips and toes when exposed to cold environment

BT 36.9⁰C, BP 130/70 mmHg, PR 85 /min, RR 16 /min

moderately pale, not icteric

heart: normal S1 S2, no murmur

lung: no adventitious sound

hepatomegaly – 2 cm below right costal margin, no splenomegaly

no lymphadenopathy

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 8.0 g/dl, Hct 24%, MCV 109 fl, MCH 57 pg, MCHC 52 pg/dl, RDW 47%, wbc 71,790 /mm³, N 12%, L 81%, plt 198,000 /mm³

Blood smear: autoagglutination, mature lymphocyte 90%, plt – adequate (รูปที่ 1)

BUN: 25.6 mg/dl, Cr: 1.0 mg/dl

LFT: albumin 4.3 g/dl, globulin 3.8 g/dl, TB 0.88 mg/dl, DB 0.36 mg/dl, AST 25 U/L (normal 0-37 U/L), ALT 32 U/L (normal 0-41 U/L), alkaline phosphatase 92 U/L (normal 35-110 U/L)

LDH: 287 U/L (normal 210-425 U/L)

Direct Coombs'test: 4+

Indirect Coombs'test: 4+

Chest film: WNL

อภิปรายผู้ป่วย (I)

ผู้ป่วยรายนี้มาพบแพทย์ด้วยเรื่อง progressive dyspnea จาก anemia ซึ่งจากผลการตรวจ Coombs' test แสดงให้เห็นว่ามี autoimmune hemolysis อย่างไรก็ตามสาเหตุหลักของ anemia อาจมาจาก production failure จากภาวะ myelophthisis เนื่องจาก leukocytosis ที่พบนั้น ใน peripheral blood เต็มไปด้วย lymphocyte (รูปที่ 2)

จากประวัติเดิมผู้ป่วยมีอาการ acrocyanosis เวลาถูกอากาศเย็นมานานแล้ว ลักษณะไม่เหมือน Raynaud phenomenon เนื่องจากไม่มีลักษณะเฉพาะของ thermoregulatory disorder ของ blood vessel ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงเป็น 3 ขั้นตอน (pallor / cyanotic และ hyperemic phase) อาการของ acrocyanosis กลับคืนเป็นปกติได้โดยทันทีหลังแช่มือใน น้ำอุ่น ต่างกับ Raynaud phenomenon ที่ ischemic phase ต้องใช้เวลา 15-20 นาที หลังทำให้อบอุ่น! เมื่อนำปัญหา acrocyanosis มารวมกับ autoimmune hemolytic anemia ทำให้ต้องสงสัย cold agglutinin disease

เมื่อ 4 ปี ก่อน ตรวจพบว่ามี lymphocyte predominate โดยจำนวนของเม็ดเลือดขาวยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ปัจจุบันมี leukocytosis ซึ่งจากลักษณะของเม็ดเลือดขาวในสไลด์เลือดเกือบทั้งหมดเป็น mature lymphocyte เมื่อนำมา ผวนกับ cold agglutinin disease ที่มีมาพร้อมกัน จึงนึกถึง secondary cold agglutinin disease ที่มาจาก chronic lymphocytic leukemia (CLL) โดยผู้ป่วยน่าจะมีปัญหา acrocyanosis และ chronic hemolytic anemia มานานแล้ว แต่ ความรุนแรงของ anemia ไม่มากนัก จึงไม่มีอาการ ต่อมาระยะของโรค CLL ที่เป็นอยู่เพิ่มมากขึ้น เห็นได้จาก lymphocytosis ที่เพิ่มจำนวนขึ้นเทียบกับผลเลือดในอดีต ทำให้เกิด anemia จากภาวะ myelophthisis และนำผู้ป่วยมา พบแพทย์

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

Cold agglutinin: positive (1:512)

Serum protein electrophoresis: no M spikes

Serum immunoelectrophoresis: IgM Lambda

Bone marrow aspiration: hypercellularity, lymphocyte 80%

Bone marrow biopsy: 90% cellularity, infiltrated with small lymphoid cells

Bone marrow cytogenetic: 46XY

Flowcytometry CD19+, CD20+, CD5+, CD23+, Lambda restriction

อภิปรายผู้ป่วย (II)

จาก autoagglutination ของเม็ดเลือดแดง ทำให้ red cell index จาก CBC ไม่สามารถแปลผลได้ โดยเฉพาะค่า MCV ผล cold agglutinin เป็นบวกที่ titer 1: 512 ซึ่งโดยปกติ clinical hemolysis มักเกิดที่ titer มากกว่า 1: 1,000² ดังนั้น symptomatic anemia ที่เกิดขึ้นจึงควรมีสาเหตุจากภาวะ myelophthisis เป็นหลัก ผลการตรวจ cold agglutinin ช่วย ยืนยันว่า autoimmune reaction เกิดขึ้นที่อุณหภูมิต่ำ หรืออุณหภูมิห้อง จาก autoantibody ที่มีต่อ red cell antigen สอดคล้องกับอาการทางคลินิกซึ่งมี acrocyanosis เวลาถูกอากาศเย็น อธิบายจาก autoantibody ทำปฏิกิริยาในบริเวณ ส่วนปลายนิ้ว จมูก และใบหู ซึ่งมีอุณหภูมิต่ำกว่าส่วนอื่น ทำให้มี red cell agglutination อุดเส้นเลือดเล็ก ๆ เกิด ischemic pain และ cyanosis เมื่อทำให้อุณหภูมิในบริเวณเหล่านี้สูงขึ้นจากการแช่ในน้ำอุ่น autoagglutination ของเม็ด เลือดแดงก็จะหายไปทันที เปิดทางให้เลือดไปเลี้ยงบริเวณดังกล่าวได้ นอกจากนี้ serum immunoelectrophoresis บ่งชี้

ว่า autoantibody ที่เกิดขึ้นเป็น IgM และมีลักษณะเป็น clonal disease เนื่องจากมี light chain restriction ร่วมด้วย แสดงว่า IgM ดังกล่าวเป็นผลผลิตของเซลล์ชนิดเดียวกันทั้งหมด นั่นคือเซลล์มะเร็ง

จาก blood smear พบ lymphocytosis ซึ่งรูปร่างของเซลล์ไม่ใช่ lymphoblast โดยพบเซลล์ดังกล่าวเป็นองค์ประกอบหลักของทั้งในเลือดและไขกระดูก เมื่อตรวจดู immunophenotype ของ lymphocyte ดังกล่าวด้วย flowcytometry พบว่าเป็น B cell ที่มี coexpression ของ T cell antigen (CD5+) และมี light chain restriction เข้าได้กับ CLL

จากผลการตรวจเพิ่มเติมดังกล่าวจึงสามารถให้การวินิจฉัย CLL ร่วมกับ cold agglutinin disease ซึ่งปัจจุบันผู้ป่วยมีปัญหา myelophthitic anemia ร่วมกับ hemolysis และเนื่องจากเป็น secondary cold agglutinin disease จึงไม่ได้ประโยชน์จากการใช้ steroid² หรือ immunosuppressive agent การรักษาต้องมุ่งเน้นที่ CLL เป็นหลัก โดย CLL ที่พบในผู้ป่วยรายนี้ปัจจุบันอยู่ในระยะที่ III ตาม RAI classification เนื่องจากมี anemia จาก myelophthitis แล้ว แต่ยังไม่มีความผิดปกติของ thrombocytopenia อาการที่เป็นอยู่รุนแรงขึ้นเรื่อยๆ ในช่วงก่อนมาโรงพยาบาล จำนวนของ lymphocyte ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว จึงควรเลือกใช้เคมีบำบัดที่มี cytoreductive effect ที่ได้ผลเร็ว และให้ progression free survival ที่ดีกว่า chlorambucil ซึ่งเป็นเคมีบำบัดมาตรฐานที่ใช้กันมานานแล้วในการรักษา CLL ในผู้ป่วยรายนี้จึงควรเลือกใช้ fludarabine ร่วมกับ cyclophosphamide^{3,4} การเพิ่ม rituximab เข้าไว้ในสูตรยาสามารถทำให้ overall survival เพิ่มขึ้นอย่างไรก็ดีเนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายจึงไม่สามารถใช้ rituximab ร่วมด้วย นอกจากนี้แพทย์ยังได้หยุดการให้ steroid ที่ได้รับจากโรงพยาบาลเอกชนก่อนหน้านี้

1 สัปดาห์ หลังเริ่ม induction therapy ด้วย fludarabine และ cyclophosphamide จำนวน lymphocyte ลดลงอย่างรวดเร็ว อาการของผู้ป่วยดีขึ้นตามลำดับ แพทย์ให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดดังกล่าวทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 8 ครั้ง ผลเลือดดีขึ้นตามเวลาดังนี้

CBC: Hb 9.3 g/dl, Hct 28%, WBC 4,600 /mm³, Plt 198,000 /mm³ (1 สัปดาห์ หลังเริ่มการรักษา)

CBC: Hb 10.1 g/dl, Hct 31%, WBC 4,160 /mm³, N 54%, L 25%, Plt 228,000 /mm³ (1 เดือน หลังเริ่มการรักษา)

CBC: Hb 11.9 g/dl, Hct 35%, WBC 2,900 /mm³, N 56%, L 20%, Plt 369,000 /mm³ (3 เดือน หลังเริ่มการรักษา)

CBC: Hb 12.3 g/dl, Hct 38%, WBC 4,880 /mm³, N 51%, L 34%, Plt 311,000 /mm³ (สิ้นสุดการรักษา)

ผล bone marrow study หลังสิ้นสุดการรักษา มี residual lymphocyte < 30% อาการของผู้ป่วยกลับเป็นปกติ ยกเว้นยังมีอาการของ acrocyanosis เมื่อถูกอากาศเย็น และยังมีผล Coombs'test เป็นบวกโดยตลอด จึงประเมินผลการรักษาในผู้ป่วยรายนี้เป็น partial remission เนื่องจากปัจจุบันเชื่อว่า CLL ยังไม่มีการรักษาให้หายขาดได้ ดังนั้นหลังการใช้ first line chemotherapy แล้ว จึงเฝ้าติดตามอาการต่อไป โดยหวังว่าผู้ป่วยจะได้ progression free survival ที่นานที่สุด และจะให้ second line chemotherapy เมื่อมี progression โดยการรักษาด้วย allogeneic stem cell transplant (SCT) จะมีประโยชน์ในกรณีที่ progression เกิดขึ้นเร็ว⁶ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ส่งตรวจ FISH ตั้งแต่แรกเพื่อหา del(17p) และ del(11q) ซึ่งบ่งบอกการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี แม้ว่าผล bone marrow cytogenetic จะเป็นปกติก็ยังมี chromosomal abnormality ดังกล่าวได้ หากผู้ป่วยมี del(17p) หรือ del(11q) จริง หลังจากได้ partial remission ในปัจจุบันแล้ว ควรพิจารณาการรักษาด้วย allogeneic SCT ต่อไป⁶

เอกสารอ้างอิง

1. Clinical manifestations and diagnosis of the Raynaud phenomenon. Uptodate online, 2012. (Accessed April 10, 2012, at http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-raynaud-phenomenon?source=search_result&search=raynaud&selectedTitle=1%7E150)
2. Clinical features and treatment of autoimmune hemolytic anemia: Cold agglutinins. Uptodate online, 2012. (Accessed April 20, 2012, at http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-treatment-of-autoimmune-hemolytic-anemia-cold-agglutinins?source=search_result&search=cold+agglutinin+hemolytic+anemia&selectedTitle=1%7E41)
3. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9583): 230-9.
4. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 793-8.
5. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1164-74.
6. Non-Hodgkin's Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2012. (Accessed April 20, 2012, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf)