

## Red Flags in Childhood Anemia

### สุกานัน เลหาสุโยธิน

ภาวะโลหิตจางเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในทุกช่วงอายุ โดยเฉพาะในเด็ก<sup>1</sup> และเป็นปัญหาที่มีความสำคัญทางสาธารณสุขไทย ภาวะโลหิตจางเกิดได้จากหลายสาเหตุ ซึ่งเราจะต้องทำการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด รวมถึงการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค และให้การรักษาที่เหมาะสมตามสาเหตุต่าง ๆ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนและลดความรุนแรงที่เกิดจากภาวะโลหิตจาง

ภาวะโลหิตจางในเด็ก (childhood anemia) คือ ภาวะที่ร่างกายมีปริมาณเม็ดเลือดแดง (red cell mass) ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) หรือความเข้มข้นของเลือด (hematocrit) ลดลง และน้อยกว่า 2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ( $-2$  standard deviation, SD) เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยปกติของประเทศและช่วงอายุนั้น  $\text{g}^2$  ดังตารางที่ 1<sup>2,3</sup>

เม็ดเลือดแดงมีส่วนประกอบสำคัญ คือ ฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีสายโกลบิน (globin chain) และธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ<sup>4</sup> โดยมีหน้าที่ในการขนส่งออกซิเจนไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย และขนก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์จากเนื้อเยื่อกลับมาฟอกที่ปอด สำหรับทารกในครรภ์จะสร้างเม็ดเลือดแดงจากไข่แดง (yolk sac) และตับ (liver) จากนั้นในช่วงหลังคลอด เม็ดเลือดแดงถูกสร้างมาจากไขกระดูก (bone marrow) เป็นหลัก<sup>5</sup> และอาศัยสาร erythropoietin จากไต ในการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง และใช้เวลาประมาณ 7 วัน ในการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก และถูกส่งออกมาในกระแสเลือด ในคนปกติเม็ดเลือดแดงในกระแสเลือดมีอายุขัย ประมาณ 120 วัน หากเม็ดเลือดแดงมีปริมาณลดลง ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย เวียนศีรษะ ในบางรายอาจมีอาการรุนแรงไปจนถึงมีภาวะหัวใจล้มเหลว สำหรับการที่ผู้ป่วยมีอาการของภาวะโลหิตจางมากหรือน้อย ขึ้นกับภาวะชดเชยที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (acute onset) หรือค่อย ๆ เป็นค่อย ๆ ไป (gradual onset)

ตารางที่ 1 แสดงค่าเฉลี่ย (mean) และค่าต่ำสุด -2SD ของ hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct) และ MCV ในแต่ละช่วงอายุและเพศ

อายุ	RBC count (/mm <sup>3</sup> ) Mean (-2SD)	Hb (g/dL) Mean (-2SD)	Hct (%) Mean (-2SD)	MCV (fL) Mean (-2SD)
1 วัน	5.8 (4.1)	18.4 (14.5)	58 (45)	108 (95)
7 วัน	5.2 (3.9)	17 (13.2)	54 (42)	98 (88)
14 วัน	5.1 (3.6)	16.8 (12.4)	52 (39)	96 (86)
1 เดือน	4.3 (3.3)	13.9 (10.7)	44 (33)	101 (91)
2 เดือน	3.7 (3.1)	11.2 (9.4)	35 (28)	95 (84)
4 เดือน	4.3 (3.5)	12.2 (10.3)	38 (32)	86 (76)
6 เดือน	4.7 (3.9)	12.6 (11.1)	36 (31)	76 (68)
9 เดือน	4.7 (4.0)	12.7 (11.4)	36 (32)	77 (70)
12 เดือน	4.7 (4.1)	12.7 (11.3)	37 (33)	77.7 (71)
1-2 ปี	4.5 (3.7)	12 (10.5)	36 (33)	78 (70)
2-6 ปี	4.6 (3.9)	12.5 (11.5)	37 (34)	81 (75)
6-12 ปี	4.6 (4.0)	13.0 (11.7)	39.5 (35)	84 (77)
12-18 ปี				
เพศหญิง	4.6 (4.1)	14.0 (12.0)	41 (36)	90 (78)
เพศชาย	4.9 (4.5)	14.5 (13.0)	43 (37)	88 (77)

เรียบเรียงโดย พญ.สุภานัน เลหาสุริโยธิน รวบรวมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่ 2, 3

ส่วนมากภาวะโลหิตจางที่พบในเด็กมักเกิดจากภาวะขาดธาตุเหล็ก แต่หากพบสัญญาณเตือน (red flags) ดังกล่าวเหล่านี้ อาจบ่งบอกว่าผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจางที่รุนแรงและจำเป็นต้องหาสาเหตุ เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมได้แก่

1. ภาวะโลหิตจางรุนแรงโดยที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 7 กรัม/ดล.
2. มีอาการของภาวะโลหิตจาง เช่น อัตราการเต้นของชีพจรเพิ่มขึ้น (tachycardia) ความดันเลือดต่ำลง

- (low blood pressure) หน้ามืดเป็นลม (syncope) ฟังเสียงหัวใจพบความผิดปกติ (heart murmurs) และมีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) เช่น เหนื่อยหอบ ขาบวม ตับโต
3. มีลักษณะที่บ่งบอกว่าการแตกของเม็ดเลือดแดง เช่น ตัวเหลืองตาเหลือง (jaundice) ปัสสาวะสีโค้ก (dark urine)
  4. ภาวะซีดที่มีการสร้างของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนลดลง (anemia with reticulocytopenia)
  5. ภาวะซีด ร่วมกับ เม็ดเลือดขาว หรือเกล็ดเลือดต่ำ ซึ่งบ่งบอกว่าการสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูกลดลง (aplastic anemia) หรืออาจมีเซลล์ผิดปกติเข้าไปแทรกในไขกระดูก (infiltrative disease)
  6. ภาวะซีด ที่มีรูปร่างของเม็ดเลือดแดงผิดปกติไปจากเสมีียร์เลือด เช่น tear drop, target cell, spherocyte, autoagglutination, schistocyte เป็นต้น

## สาเหตุของภาวะโลหิตจาง

สามารถแยกได้ตามกลไกการเกิด (etiology) ดังนี้<sup>6</sup>

### 1. การสร้างเม็ดเลือดแดงน้อย (impaired red cell production) ได้แก่

- a. การขาดสารอาหารหรือแร่ธาตุที่สำคัญในการสร้างเม็ดเลือดแดง (nutrition deficiency) เช่น การขาดธาตุเหล็ก, การขาดวิตามินบี 12 และการขาดโฟเลท
- b. การกดการสร้างของไขกระดูก (suppression/inhibition of bone marrow) เช่น การติดเชื้อบางชนิด, ยาบางชนิด, aplastic anemia
- c. การมีเซลล์ผิดปกติกระจายหรือแทรกในไขกระดูก (bone marrow infiltrations) เช่น acute leukemia, neuroblastoma, osteopetrosis
- d. สารที่ช่วยในการสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง (relative bone marrow suppression) เช่น anemia of kidney disease หรืออาจเกิดจากไม่สามารถเอาธาตุเหล็กไปใช้สร้างเม็ดเลือดแดงได้ เช่น anemia of inflammation

### 2. การเสียเลือดจากร่างกาย (blood loss) ได้แก่

- a. การเสียเลือดเฉียบพลัน (acute blood loss) เช่น ภาวะฉุฉุนทางศัลยกรรม (surgical condition), การประสบอุบัติเหตุ (trauma), splenic rupture
- b. การเสียเลือดเรื้อรัง (chronic blood loss) ได้แก่ การติดเชื้อพยาธิปากขอ, ภาวะเลือดออกจากแผลในกระเพาะอาหาร

### 3. การทำลายของเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น (increased destruction) ได้แก่

- a. จากความผิดปกติภายในเม็ดเลือด (corpuscular)
  - i. ความผิดปกติของผนังเม็ดเลือดแดง (red cell membrane disorder) เช่น hereditary spherocytosis, hereditary elliptocytosis, hereditary pyropoikilocytosis
  - ii. ความผิดปกติของเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง (red cell enzyme deficiency) เช่น G6PD deficiency, pyruvate kinase deficiency
  - iii. ความผิดปกติของฮีโมโกลบิน เช่น โรคธาลัสซีเมีย (thalassemia)
- b. จากความผิดปกติภายนอกเม็ดเลือด (extracorporeal)
  - i. ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immune disorder) เช่น isoimmune hemolytic anemia (minor blood group incompatibility) และ autoimmune hemolytic anemia (AIHA) ซึ่งโรคพวกนี้จะมี direct antiglobulin test เป็นบวก
  - ii. ความผิดปกติที่ไม่ใช่จากระบบภูมิคุ้มกัน (non-immune disorder) เช่น ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (disseminated intravascular coagulation, DIC), ภาวะ thermal burn, mechanical heart valve, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria เป็นต้น

นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งสาเหตุของภาวะโลหิตจางตามขนาดของเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular volume, MCV) และมีแนวทางการวินิจฉัยดังแผนภูมิที่ 1

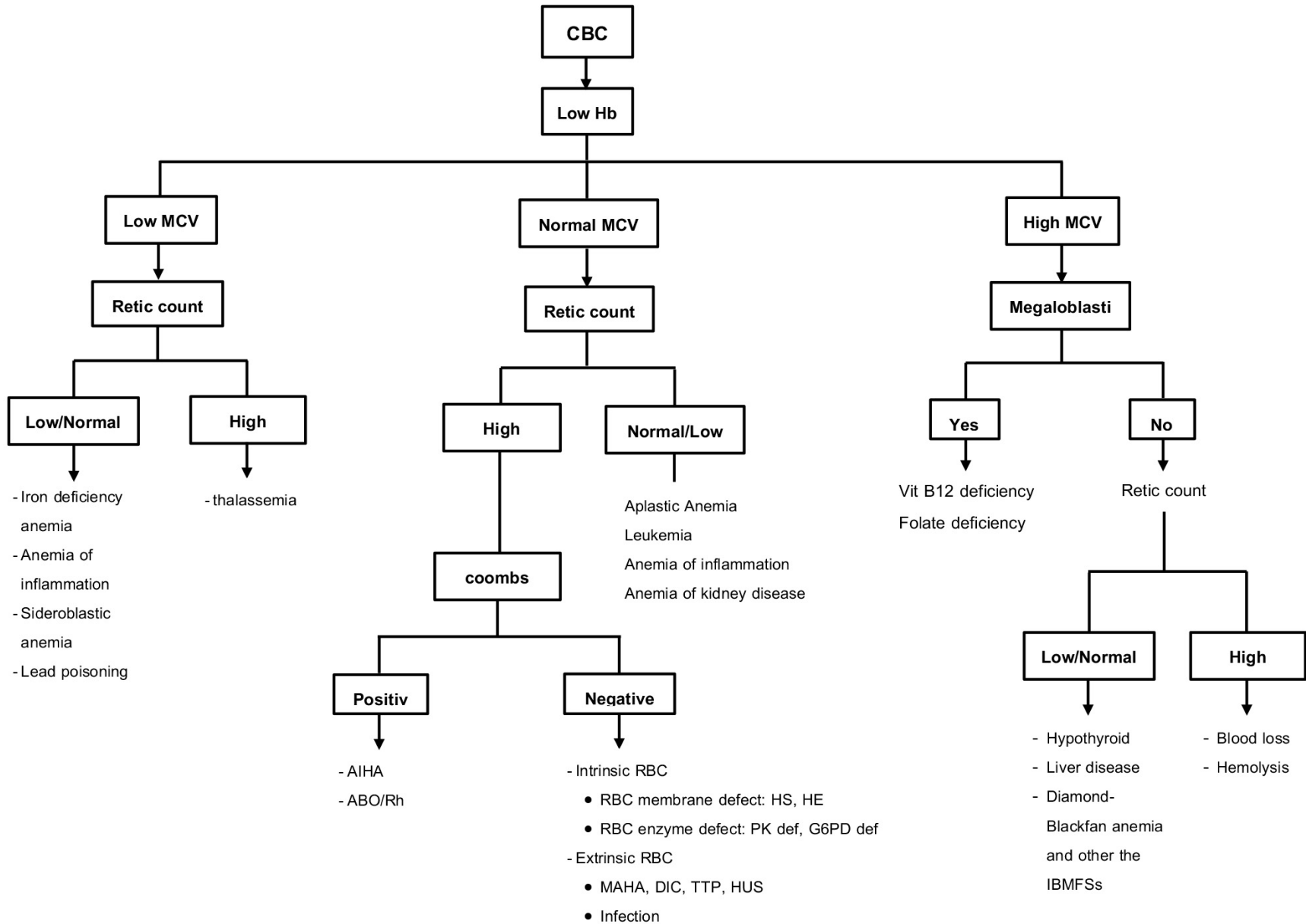
## แนวทางประเมินและแนวทางการวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง

การซักประวัติ และตรวจร่างกายอย่างละเอียด รวมถึงการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นจะช่วยให้สามารถให้การวินิจฉัยสาเหตุของภาวะโลหิตจาง และให้การรักษาอย่างรวดเร็วและเหมาะสม

การซักประวัติ ควรซักข้อมูลให้ครอบคลุม ตั้งแต่ประวัติการตั้งครรภ์และการคลอด ความผิดปกติของทารกเมื่อแรกคลอดหรือภาวะแทรกซ้อนหลังคลอด อายุที่เริ่มมีภาวะซีด การเสียเลือด ภาวะตัวเหลืองตาเหลือง ปัสสาวะสีเข้ม อาหารที่รับประทาน การติดเชื้อ การเจ็บป่วยในอดีตและการรักษา การได้รับเลือด การเข้ายาหรือสมุนไพร และการได้รับสารเคมีต่าง ๆ รวมถึงประวัติโรคเลือดหรือโลหิตจางในครอบครัว นิวในญาติ การตัดม้าม การแต่งงานในเครือญาติ

การตรวจร่างกาย สามารถบอทั้งความรุนแรงและบอกสาเหตุของภาวะโลหิตจาง โดยทำการตรวจเริ่มตั้งแต่ สัญญาณชีพ หากมีชีพจรเต้นเร็ว ความดันเลือดต่ำ อาจบ่งบอกว่ามีภาวะซีดรุนแรง ตรวจระบบผิวหนังหรือ

แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง ตามขนาดของเม็ดเลือดแดง  
 เรียบเรียงโดย พญ.สุภาณัน เลหาสุรโยธิน รวบรวมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่ 6, 7)



เยื่อบุตาว่ามีภาวะซีด การตรวจหาความผิดปกติอื่นที่พบร่วมด้วย เช่น ตรวจพบภาวะตัวเหลืองตาเหลือง ม้ามและหรือตับโต อาจบ่งบอกถึงภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) นอกจากนี้ยังต้องมองหาความผิดปกติที่อาจบ่งบอกถึงการมีการลดลงของเม็ดเลือดชนิดอื่น ๆ เช่น จุดเลือดออกหรือจ้ำเลือด ก็อาจบ่งบอกว่ามีเกล็ดเลือดต่ำ การติดเชื้อในร่างกาย ก็อาจบ่งบอกถึงภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ อีกทั้งยังต้องมองหาความผิดปกติแต่กำเนิดต่าง ๆ (dysmorphic features) ที่อาจทำให้คิดถึงโรคในกลุ่มไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรม (inherited bone marrow failure syndrome)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น เช่น การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) รวมทั้งดัชนีเม็ดเลือดแดง (red cell indices), การดูเสมียร์เลือด (blood smear) โดยลักษณะของเม็ดเลือดแดงที่มีความผิดปกติแบบลักษณะเฉพาะบางอย่างสามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคได้, การตรวจนับเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte count) จะช่วยบ่งบอกว่าไขกระดูกยังสามารถทำงานได้เป็นปกติหรือไม่ หรือมีการตอบสนองต่อภาวะซีด ซึ่งจากข้อมูลที่ต่าง ๆ ได้จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นจะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้ตามแผนภูมิที่ 1 และควรจะต้องทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค และยืนยันการวินิจฉัยต่อไป ซึ่งการจะส่งตรวจวิธีใดเพิ่มเติมขึ้นอยู่กับโรคที่สงสัย

## บทความนี้จะขอกล่าวถึงโรคหรือภาวะโลหิตจางที่พบบ่อย ดังนี้

### 1. ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia)

เป็นภาวะโลหิตจางที่พบบ่อยที่สุดในทุกช่วงอายุ โดยในเด็กพบมากใน 2 ช่วงอายุ คือ วัยก่อนอนุบาล (preschool age) และผู้หญิงวัยรุ่น (female adolescent) ในประเทศกำลังพัฒนาพบว่าการเกิดภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็กพบได้บ่อย ถึงร้อยละ 39 ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี และร้อยละ 48 ในเด็กอายุ 5-14 ปี แต่สำหรับประเทศที่พัฒนาแล้วพบการเกิดภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็กได้น้อยกว่าคือ ร้อยละ 20 ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี และร้อยละ 5.9 ในเด็กอายุ 5-14 ปี<sup>8</sup>

สาเหตุของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก<sup>9</sup> เกิดจากการกินอาหารที่มีธาตุเหล็กไม่เพียงพอ การดูดซึมธาตุเหล็กในทางเดินอาหารได้ไม่ดี การมีความต้องการใช้ธาตุเหล็กเพิ่มขึ้น และการเสียเลือดเรื้อรัง โดยจะพบว่าสาเหตุที่พบบ่อยในเด็กก่อนวัยเรียน เกิดจากการกินอาหารที่มีธาตุเหล็กไม่เพียงพอ เด็กเล็กมักจะเลือกกิน กินนมเยาะ และสาเหตุที่พบบ่อยในเด็กผู้หญิงวัยรุ่น มักเกิดในช่วงที่มีประจำเดือนปีแรก ๆ ในบางรายอาจมีประจำเดือนมามาก และกินอาหารที่มีธาตุเหล็กไม่เพียงพอ

อาการและอาการแสดงของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กนั้น จะขึ้นกับความรุนแรงและความเรื้อรังของภาวะโลหิตจางนั้น<sup>10</sup> เช่น ซีด อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ใจสั่น เหนื่อยง่ายเมื่อทำกิจกรรม (dyspnea on

exertion) ถ้ามีภาวะโลหิตจางเป็นเรื้อรัง จะพบ อาการเล็บเป็นรูปช้อน (koilonychia) ปากนกกระจอก (angular stomatosis) ลิ้นลิ้น (glossitis) การรับรสผิดไป การชอบรับประทานของแปลก ๆ (pica) เช่น ดิน หิน ดินสอพอง เป็นต้น ในรายที่มีภาวะซีดรุนแรงและเรื้อรัง จะพบหัวใจเต้นเร็ว หัวใจโต มีเสียงหัวใจผิดปกติ (hemic murmur) ความดันโลหิตต่ำ พบ pulse pressure กว้าง และอาจเกิดภาวะหัวใจวายได้ (congestive heart failure) นอกจากนี้ธาตุเหล็กยังเป็นส่วนประกอบของเอนไซม์หลายชนิดในร่างกาย การขาดธาตุเหล็กเรื้อรังในเด็กจึงส่งผลต่อการเจริญเติบโต การพัฒนาการระดับสติปัญญาและความสามารถในการเรียนรู้และพฤติกรรม ซึ่งความผิดปกติของพัฒนาการบางส่วน อาจไม่สามารถกลับคืนมาเป็นปกติได้ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการป้องกัน เพื่อไม่ให้เด็กขาดธาตุเหล็ก<sup>11</sup>

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่สามารถช่วยในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็กมีดังนี้<sup>12</sup>

- **การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count, CBC)** พบภาวะซีด ขนาดเม็ดเลือดแดงเล็ก (MCV) ต่ำ, RDW กว้าง เม็ดเลือดขาวปริมาณปกติ อาจพบเกล็ดเลือดสูงได้ และการตรวจเสมียร์เลือดพบ เม็ดเลือดแดงตัวเล็ก (microcytic) และการติดสีจาง (hypochromic) จะพบขนาดเม็ดเลือดแดงแตกต่างกัน (anisocytosis) มาก และรูปร่างของเม็ดเลือดแดงแตกต่างกัน (poikilocytosis) ไม่มาก อาจพบเม็ดเลือดแดงลักษณะเฉพาะแบบรูปรียาว คล้าย pencil-shaped ได้

- **การตรวจปริมาณเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte count)** จะพบว่าต่ำ

- **การตรวจธาตุเหล็กสะสม (iron study)** ซึ่งประกอบด้วย ระดับเฟอร์ริติน (serum ferritin) จะต่ำ โดยจะมีค่าความถูกต้องและความไวสูงเมื่อใช้ระดับเฟอร์ริติน น้อยกว่า 10 นาโนกรัม/มล., ระดับ serum iron ต่ำ, total iron binding capacity (TIBC) สูง เมื่อคำนวณค่า transferrin saturation (ได้จาก serum ironหารด้วย TIBC แล้วคูณด้วย 100) จะพบว่าค่าน้อยกว่าร้อยละ 16

- **นอกจากนั้น อาจใช้การวินิจฉัยโดยการใช้ therapeutic trial** ให้ผู้ป่วยรับประทาน ยาธาตุเหล็ก ขนาด 4-6 มก./กก./วัน แล้วติดตามดูการตอบสนองต่อการรักษาใน 1 เดือน โดยถ้าฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมากกว่า 1-2 กรัม/ดล จะให้การวินิจฉัยว่ามีภาวะขาดธาตุเหล็ก

การรักษาภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก จะพิจารณาการให้เลือดในกรณีที่มีอาการของภาวะซีดรุนแรง มากจนมีภาวะหัวใจวายเท่านั้น โดยปกติจะเลือกให้ยาธาตุเหล็กชนิดกิน ferrous sulfate (FeSO<sub>4</sub>) หรือ ferrous gluconate ขนาด 4-6 มก./กก./วัน<sup>13,14</sup> หรืออาจให้เป็น iron hydroxide polymaltose complex ซึ่งเป็นสารประกอบเชิงซ้อน โดยให้ยาธาตุเหล็กรับประทานไปจนกว่าระดับฮีโมโกลบินจะขึ้นเป็นปกติแล้วให้ต่อไปอีก 8 สัปดาห์ เพื่อให้ธาตุเหล็กได้ไปสะสมในส่วนต่าง ๆ ที่ขาดของร่างกาย นอกจากนั้นยังต้องแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทาน อาหารที่มีธาตุเหล็กสูง ได้แก่ เนื้อสัตว์โดยเฉพาะสัตว์เนื้อแดง เครื่องในสัตว์ หอยต่างๆ ผักใบเขียว ถั่วต่าง ๆ ไข่แดง

## 2. ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกง่าย (hemolytic anemia)

เป็นภาวะที่เม็ดเลือดแดงถูกทำลายเพิ่มขึ้น โดยอาจจะเป็นจากปัจจัยภายในเม็ดเลือดแดง หรือปัจจัยภายนอกเม็ดเลือดแดง ส่งผลให้อายุของเม็ดเลือดแดงสั้นลง โดยปกติเมื่อมีการทำลายของเม็ดเลือดแดง จะมีสารฮีโม (heme) ออกมาจากเม็ดเลือดแดง ซึ่งจะถูกลำเลียงโดยแมคโครฟาจ (macrophage) ใน reticuloendothelial system จับทำลายเกิดเป็นสารบิลิรูบิน (bilirubin) และถูกกระบวนการ conjugate ในตับ และขับออกมาเป็นสารยูโรบิลิโนเจน (urobilinogen) ในปัสสาวะและอุจจาระ นอกจากนี้ยังมีการตอบสนองของไขกระดูกต่อการถูกทำลายของเม็ดเลือดแดง โดยจะพบว่าเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte) เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด และหากมีการแตกของเม็ดเลือดแดงในกระแสเลือดด้วย จะพบว่าฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ออกมาจากเม็ดเลือดแดง จึงเกิด hemoglobinemia และขับออกทางไตเป็น hemoglobinuria ทำให้พบว่ามีสีเข้มเหมือนสีโค้กหรือน้ำล้างเนื้อ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของ intravascular hemolysis<sup>15</sup>

สาเหตุของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกง่าย (hemolytic anemia)<sup>16</sup> แบ่งออกได้เป็น

### 1. สาเหตุจากความผิดปกติภายในเม็ดเลือดแดง (intracorpuseular RBC cause)

- a. ความผิดปกติของผนังเม็ดเลือดแดง (red cell membrane defect) เช่น hereditary spherocytosis, hereditary elliptocytosis, hereditary pyropoikilocytosis, southeast asian ovalocytosis
- b. ความผิดปกติของเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง (red cell enzyme defect) เช่น pyruvate kinase deficiencies, G-6-PD deficiency
- c. ความผิดปกติของฮีโมโกลบิน (hemoglobinopathies) เช่น โรคธาลัสซีเมีย (thalassemia), sickle cell anemia, unstable hemoglobin

### 2. สาเหตุจากความผิดปกติภายนอกเม็ดเลือดแดง (extracorpuseular RBC cause)

- a. ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immune) เช่น autoimmune hemolytic anemia (AIHA), blood group incompatibility
- b. ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (non-immune) เช่น disseminated intravascular coagulation (DIC), hemolytic-uremic syndrome (HUS), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), mechanical heart valves, Kasabach-Merritt syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

## อาการและอาการแสดงของภาวะ hemolytic anemia

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการและอาการแสดงของภาวะซีด ได้แก่ อ่อนเพลีย หน้ามืด ใจสั่น เวียนศีรษะ



และจะมีอาการแสดงของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกแตกง่าย ทำให้มีสารบิลิรูบินในร่างกายเพิ่มขึ้น ทำให้พบว่า ผู้ป่วยมีอาการตัวเหลืองตาเหลือง ในบางรายอาจมีปัสสาวะสีเข้มขึ้นเหมือนสีโค้กหากเป็น intravascular hemolysis นอกจากนี้ ในรายที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกแตกง่ายแบบเรื้อรัง (chronic hemolytic anemia) ตรวจร่างกายจะพบตับม้ามโตได้ และอาจมีใบหน้าเปลี่ยนรูปไปได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค<sup>16,17</sup>

**1. การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count, CBC)** พบมีภาวะซีด อาจพบ mean corpuscular volume (MCV) สูงขึ้น เนื่องจากมีเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนออกมาเพิ่มขึ้น และพบว่ามี RDW กว้างได้

**2. การตรวจเสมียร์เลือด (peripheral blood smear, PBS)** มีความสำคัญมาก จะสามารถช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้ โดยลักษณะรูปร่างของเม็ดเลือดแดงจะมีลักษณะเฉพาะที่แตกต่างกันไปในแต่ละโรค ได้แก่

- ในรายที่เป็น hereditary spherocytosis และ hereditary elliptocytosis จะพบ spherocytes และ elliptocytes ตามลำดับ
- ในรายที่เป็น โรคธาลัสซีเมีย อาจพบ hypochromic microcytic RBC, anisopoikilocytosis, target cells, tear drop cells
- ในรายที่เป็น glucose-6-phosphate deficiency (G6PD) with acute hemolysis จะพบ hemoglobin leakage cells, hemoglobin contracted cell, bite cell, basket cell, ghost cell
- ในผู้ป่วยที่มีภาวะ AIHA จะพบ micro-spherocytes ปริมาณมากขึ้นใน AIHA ชนิด warm type และอาจพบเม็ดเลือดแดงมาเกาะกลุ่มกัน (agglutinated red cells) ได้ใน AIHA ชนิด cold type
- ในรายที่สงสัยภาวะ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) จะพบ schistocyte และ thrombocytopenia

**3. การตรวจปริมาณเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte count)** จะเพิ่มสูงขึ้น

**4. การตรวจพบสารบิลิรูบิน (bilirubin) เพิ่มสูงขึ้นในเลือด** โดยจะเป็น indirect hyperbilirubinemia ที่เพิ่มสูงขึ้น, พบ urobilinogen ในปัสสาวะ, ตรวจเลือดพบ lactate dehydrogenase (LDH) เพิ่มสูงขึ้น และ haptoglobin มีค่าต่ำลง

**5. การตรวจ direct และ indirect antiglobulin test (Coombs' test)** จะให้ผลบวกในผู้ป่วยที่เป็น AIHA ซึ่งจะต้องส่งตรวจเพิ่มเติม เพื่อดูว่าผลบวกต่อ IgG หรือ C3d ซึ่งจะช่วยในการแยกชนิดของ AIHA ว่าเป็น AIHA warm type และ cold type ตามลำดับ

**6. การตรวจปัสสาวะ** จะพบมี hemoglobinuria ในรายที่มีเม็ดเลือดแดงแตกในหลอดเลือด (intra-vascular hemolysis) ทำให้มีฮีโมโกลบินหลังมาในพลาสมา และขับออกไตผ่านทางปัสสาวะ

**7. การส่งตรวจเฉพาะเพื่อช่วยในการตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรค** เช่น

- การตรวจ incubated osmotic fragility (OF) test และ flow cytometry for eosin-5-maleimide (EMA) สำหรับการตรวจวินิจฉัย hereditary spherocytosis (HS), hereditary pyropoikilocytosis และ southeast asian ovalocytosis
- การตรวจระดับเอนไซม์ของเม็ดเลือดแดงในโรคพร่องเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) ในรายที่สงสัยโรค G-6-PD deficiency
- การตรวจระดับเอนไซม์ของเม็ดเลือดแดงในโรคพร่องเอนไซม์ pyruvate kinase (PK) deficiency ในรายที่สงสัยโรค PK deficiency
- การตรวจ hemoglobin electrophoresis และ/หรือ DNA for alpha or beta thalassemia ในรายที่สงสัยโรคธาลัสซีเมีย
- การตรวจ coagulogram, fibrinogen และ D-dimer ในรายที่สงสัยภาวะ disseminated intra-vascular coagulation (DIC)

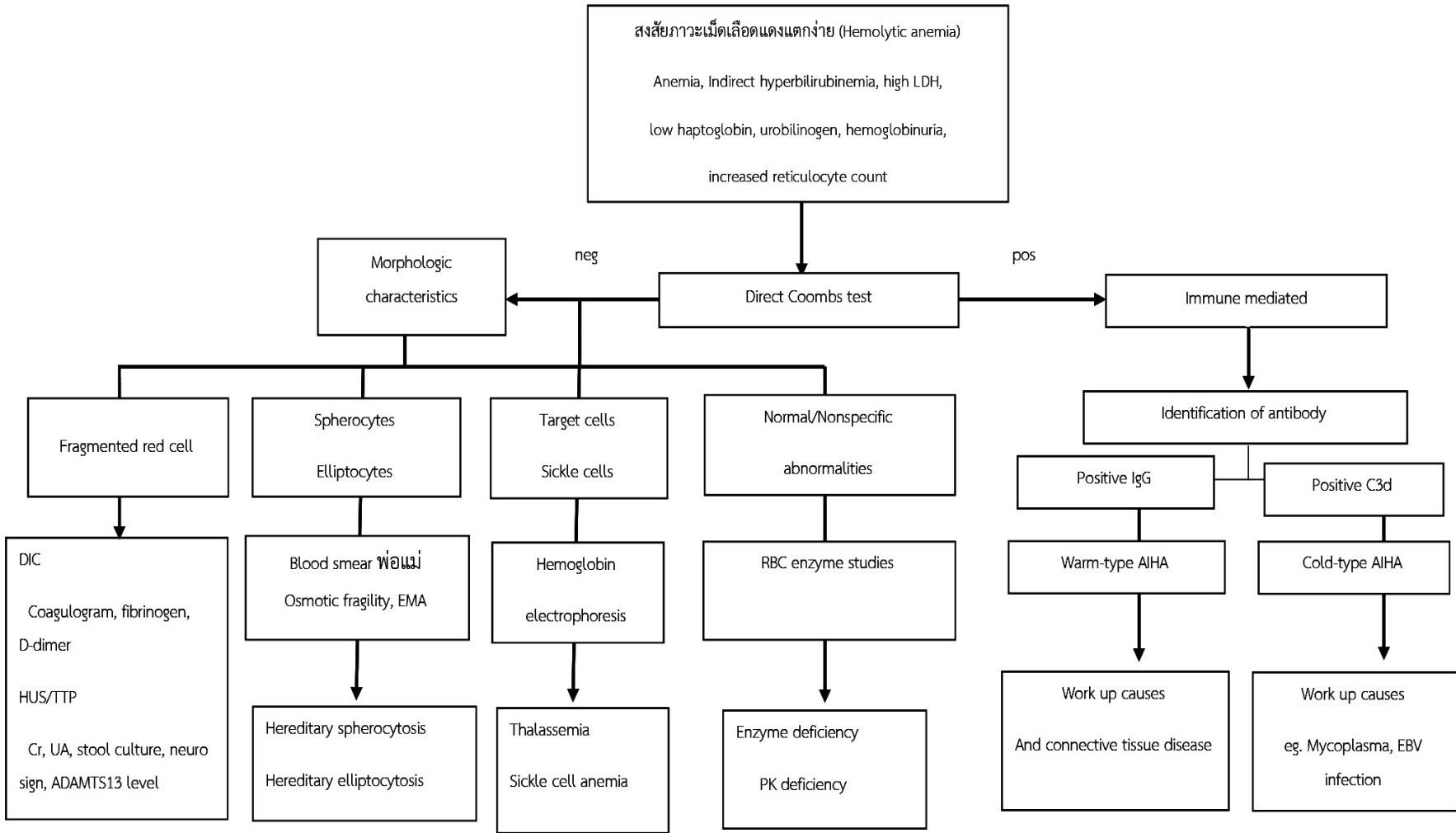
สำหรับแนวทางในการวินิจฉัยภาวะเม็ดเลือดแดงแตกง่าย (hemolytic anemia) แสดงดังแผนภูมิที่ 2

ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงโรคต่าง ๆ ที่เกิดจากเม็ดเลือดแดงแตกง่ายบางชนิดที่พบได้บ่อย เช่น โรคที่มีความผิดปกติของผนังเม็ดเลือดแดง, โรคที่มีความผิดปกติของเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง เช่น PK deficiency และ G-6-PD deficiency และ autoimmune hemolytic anemia สำหรับโรคธาลัสซีเมียจะไม่ได้กล่าวถึงในบทความนี้ ซึ่งสามารถอ่านได้จากบทความงานประชุม CUPA ปี 2023

## โรคที่มีความผิดปกติของผนังเม็ดเลือดแดง (red cell membrane defect)

กลุ่มโรค hereditary red cell membrane disorders เป็นโรคที่มีความผิดปกติของโครงสร้างผนังเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ทำให้เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างและองค์ประกอบของผนังเซลล์ที่มีความผิดปกติ เม็ดเลือดแดงจึงแตกได้ง่ายกว่าปกติ กลุ่มโรคนี้ประกอบด้วย hereditary spherocytosis (HS), hereditary elliptocytosis (HE), hereditary pyropoikilocytosis (HPP), southeast asian ovalocytosis (SAO), hereditary stomatocytosis (OHS), familial pseudohyperkalemia (FP) และ cryohydrocytosis (CHC) แต่ที่พบส่วนใหญ่จะมีเพียง 4 ชนิดแรก จึงจะขอกล่าวถึงแค่ 4 ชนิดแรกเท่านั้น

แผนภูมิที่ 2 แสดงแนวทางในการวินิจฉัยภาวะเม็ดเลือดแดงแตกง่าย (hemolytic anemia)  
 เรียบเรียงโดย พญ.สุภานัน เลหาสุรโยธิน รวบรวมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่ 17, 18)



โดยปกติเม็ดเลือดแดงจะมีลักษณะรูปร่างเป็น biconcave มีความยืดหยุ่นและสามารถปรับรูปร่างเพื่อให้ไหลเวียนในกระแสเลือดได้ทั่วร่างกาย ผนังเม็ดเลือดแดงประกอบด้วยโปรตีนหลายชนิด ซึ่งช่วยให้เม็ดเลือดแดงคงรูปร่างและมีความยืดหยุ่น คือ 1. กลุ่ม vertical cytoskeletal protein ได้แก่ ankyrin, protein 4.2 และ band 3 โดยโปรตีนเหล่านี้จะยึดประสานกันระหว่างชั้น lipid bilayer ของเม็ดเลือดแดง และ 2. กลุ่ม horizontal cytoskeletal protein ได้แก่  $\beta$ -spectrin,  $\alpha$ -spectrin และ protein 4.1 จะยึดประสานกันใต้ชั้น lipid bilayer<sup>19,20</sup>

**Hereditary spherocytosis (HS)** พบมากในแถบทวีปยุโรป ในประเทศไทยยังพบน้อย ที่พบส่วนใหญ่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant (AD) ถึงร้อยละ 75 ส่วนใหญ่จะมีความผิดปกติของโปรตีน ankyrin หรือ  $\beta$ -spectrin ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 25 จะถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive (AR) มักจะมีความผิดปกติของโปรตีน  $\alpha$ -spectrin ซึ่งไม่ว่าจะถ่ายทอดแบบใด ความผิดปกติที่เกิดขึ้นล้วนทำให้เม็ดเลือดแดงไม่คงรูป รูปร่างกลมป่อง หดตัวมีขนาดเล็ก (spherocyte) มีความเปราะแตกง่ายกว่าเม็ดเลือดแดงปกติ ทำให้เมื่อไหลเวียนในร่างกาย จึงไม่สามารถทนต่อสภาพแวดล้อมในหลอดเลือดและถูกจับทำลายโดยม้ามหรือ reticuloendothelial cell ได้ (extravascular hemolysis)<sup>21-22</sup> อาการของผู้ป่วยมีได้หลากหลาย ตั้งแต่ ไม่มีอาการ เม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน (acute intermittent hemolysis) ตัวเหลืองตาเหลือง นิวในถุงน้ำดี ไปจนถึงภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง (chronic hemolytic anemia) ในทารกอาจพบภาวะซีด (neonatal anemia) และภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด (neonatal jaundice) ความรุนแรงของโรคขึ้นกับระดับความซีดและปริมาณ spherocyte ที่พบในเสมียร์เลือด เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>23</sup> จะพบว่าระดับฮีโมโกลบินต่ำลง mean corpuscular volume (MCHC) มักมีค่าสูงมากกว่า 35 กรัม/ดล. และค่า reticulocyte count สูง หากทำการตรวจ direct antiglobulin test จะให้ผลลบ ซึ่งใช้วินิจฉัยแยกโรคจากภาวะ AIHA การตรวจยืนยันการวินิจฉัยทำได้โดยการทำ osmotic fragility test (OF test) จะพบว่าเม็ดเลือดแดงที่เป็น spherocyte จะแตกง่ายกว่าเม็ดเลือดแดงปกติเมื่อลดความเข้มข้นของน้ำเกลือ และยังสามารถตรวจ flow cytometry for Eosin-5-maleimide (EMA) binding assay ซึ่งเป็นการตรวจความผิดปกติของ band 3 และ band 3 complex ซึ่งจะพบว่าการติดสีของ EMA ลดลงเมื่อเทียบกับคนปกติ นอกจากนี้ในปัจจุบันยังมีการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน (mutation analysis) เพื่อช่วยในการวินิจฉัย การรักษาโดยการให้เลือดในกรณีผู้ป่วยมีภาวะซีดรุนแรง และจะพิจารณาตัดม้ามเมื่อผู้ป่วยอายุมากกว่า 5 ปี และมีภาวะซีดรุนแรงซึ่งต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอ อีกทั้งยังต้องให้ folic acid เพื่อเป็นสารในการสร้างเม็ดเลือด ควรพิจารณาฉีดวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อ encapsulated bacteria และไวรัสไข้หวัดใหญ่ เนื่องจากม้ามในผู้ป่วยที่มี chronic hemolytic anemia ทุกอายุ อาจจะมีการทำงานที่ลดลง นอกจากนี้ควรจะต้องทำอัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบน (ultrasound upper abdomen) เพื่อตรวจหานิวในถุงน้ำดี<sup>23</sup>

**Hereditary elliptocytosis (HE)**<sup>24</sup> มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AD ส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง มักมีภาวะซีดและ/หรือตัวเหลืองตอนแรกเกิด เมื่อตรวจเสมียร์เลือดจะพบ elliptocyte ได้บ่อยและอาจพบ

spherocyte ได้ และมักจะไม่มีพบเซลล์ที่มีรูปร่างผิดปกติอย่างอื่น ผลการตรวจ osmotic fragility test (OF) ปกติ หรืออาจให้ผลบวก

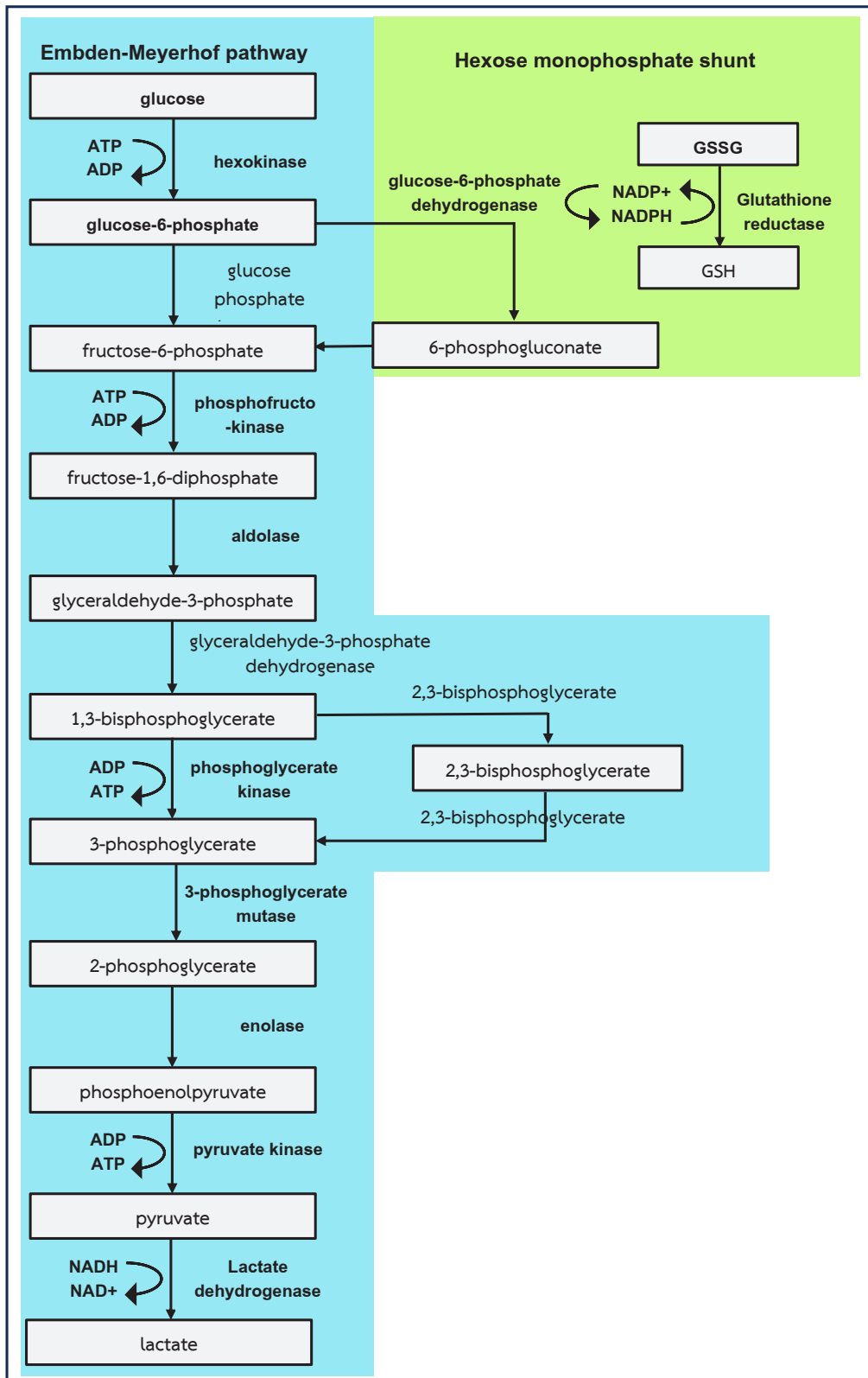
**Hereditary pyropoikilocytosis (HPP)**<sup>25,26</sup> ทำให้เกิดภาวะซีดที่มีอาการซีดและ/หรือตัวเหลืองรุนแรงตั้งแต่แรกเกิด หรือตั้งแต่ในครรภ์ บางรายอาจมีภาวะ hydrops fetalis เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนที่ทำให้เกิด HE ทั้งสองอัลลีล (allele) ซึ่งอาจเป็น homozygous HE หรือ compound heterozygous HE เมื่อตรวจสเมียร์เลือดจะพบ budding RBC, fragmented RBC, spherocyte และเม็ดเลือดแดงรูปร่างผิดปกติอื่น ๆ สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่ช่วยยืนยันการวินิจฉัย ได้แก่ การตรวจ flow cytometry for Eosin-5-maleimide (EMA) binding assay, การตรวจการขาดหายไปของ membrane protein ด้วยวิธี electrophoresis และการตรวจหาความผิดปกติในระดับยีน ผู้ป่วยที่เป็น HPP มักต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอตั้งแต่วัยหลังคลอด ส่วนใหญ่จะสามารถหยุดการให้เลือดหรือรับเลือดน้อยลงหลังตัดม้าม สำหรับตำแหน่งความผิดปกติของสารพันธุกรรมที่ทำให้เกิด HE และ HPP ที่พบบ่อยในประเทศไทย คือ SPTB Providence (c.6055C>T), SPTB Buffalo (c.6074T>G) และ SPTB Chiangmai (c.6224A>G)<sup>27</sup>

**Southeast asian ovalocytosis (SAO)** พบมากในแถบประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ได้แก่ ประเทศมาเลเซีย อินโดนีเซีย ฟิลิปปินส์ และทางตอนใต้ของประเทศไทย ลักษณะเฉพาะของเม็ดเลือดแดงจะพบ stomatocytic ovalocyte หรือ theta cell ในผู้ใหญ่มักไม่มีอาการ แต่ทารกแรกเกิดอาจทำให้เกิดภาวะซีดและตัวเหลืองและจะดีขึ้นภายในอายุ 1-2 ปี และสำหรับในรายที่มี homozygous SAO อาจมีภาวะ distal renal tubular acidosis (distal RTA) ได้<sup>28</sup>

## โรคที่มีความผิดปกติของเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง (Red cell enzymatic defect)

โดยปกติเม็ดเลือดแดงจะมีกระบวนการเมตาบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคสในเม็ดเลือดแดง อยู่ 2 กระบวนการหลัก<sup>29,30</sup> คือ

**1. Glycolytic pathway** หรือที่เรียกว่า Embden-Meyerhof pathway (EM pathway) เป็นกระบวนการหลักในการสร้างพลังงานของเซลล์ โดยการเผาผลาญน้ำตาลกลูโคส (glucose) ด้วยกระบวนการ anaerobic glycolysis ให้เป็น pyruvate และจะเกิด adenosine triphosphate (ATP) ซึ่งเป็นแหล่งพลังงานเพื่อใช้ในการทำงานของเม็ดเลือดแดง และ ยังมีการเกิด 2,3-bisphosphoglyceric acid (BPG) ซึ่งเป็นสารที่จับออกซิเจนกับเม็ดเลือดแดงและการปล่อยออกซิเจนในเนื้อเยื่อของร่างกาย



แผนภูมิที่ 3 แสดงกระบวนการเมตาบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคสในเม็ดเลือดแดง (เรียบเรียงโดย พญ.สุภานัน เลหาสุรโยธิน รวบรวมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่ 29, 30)

**2. Hexose monophosphate shunt (HMP shunt)** เป็นกระบวนการที่มีหน้าที่กำจัด oxidative stress ในเซลล์ โดยผ่านทางกลูตาไธโอน (glutathione) เพื่อสร้าง nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen (NADPH) กระบวนการนี้จะถูกกระตุ้นเมื่อเม็ดเลือดแดงได้รับสารอนุมูลอิสระ (oxidant) เม็ดเลือดแดงจะสามารถปรับให้การเผาผลาญน้ำตาลกลูโคส ผ่าน HMP shunt

หากเกิดความผิดปกติของเอนไซม์ที่อยู่ในกระบวนการใดกระบวนการหนึ่ง ก็สามารถก่อให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกง่ายตามมาได้ ซึ่งในบพนี้จะกล่าวถึงโรคพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี (G-6-PD deficiency) และโรคพร่องเอนไซม์ pyruvate kinase

## โรคพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี (G-6-PD deficiency)<sup>31,32</sup>

เป็นโรคพร่องเอนไซม์ที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มความผิดปกติของเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง โดยเฉพาะในประเทศกลุ่มแอฟริกัน-อเมริกัน เอเชีย และเมดิเตอร์เรเนียน มีลักษณะการถ่ายทอดผ่านทางโครโมโซมเอ็กซ์แบบยีนด้อย (X-linked recessive) จึงพบในผู้ชายเป็นส่วนใหญ่ แต่ก็สามารถเกิดโรคนี้ได้ในผู้หญิงด้วย สำหรับในประเทศไทยการกลายพันธุ์ที่พบบ่อย ได้แก่ ชนิด G6PD Viangchan (871G>A), G6PD Canton (1376G>T) และ G6PD Mahidol (487G>A) โดยชนิดการกลายพันธุ์ส่วนมากที่พบในประเทศไทยมักจะเป็นแบบ acute intermittent hemolysis<sup>33,34</sup>

สำหรับเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) เป็นเอนไซม์ตัวแรกใน hexose monophosphate shunt เมื่อเกิดภาวะพร่องเอนไซม์นี้ จะทำให้การสร้าง nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) ลดลง และทำให้ glutathione (GSH) ลดลง ทำให้ฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดงมีความไวต่อ oxidative agents มากขึ้น เกิดการ denature ของฮีโมโกลบิน และจับกลุ่มกันในเซลล์ เกิดเป็น inclusion bodies ในเม็ดเลือดแดง ที่เรียกว่า Heinz bodies ซึ่ง Heinz bodies บนผิวเม็ดเลือดแดงนี้จะถูกจับกินโดยม้าม ทำให้ผนังเซลล์ของเม็ดเลือดแดงแห้วไปบางส่วนและมีการรั่วของฮีโมโกลบินออกมาจากเม็ดเลือดแดง ผู้ป่วยจะมีอาการซีดลง ตัวเหลืองตาเหลือง และปัสสาวะสีเข้มหรือสีโค้ก ซึ่งอาการของเม็ดเลือดแดงแตกนั้น จะเกิดขึ้นเมื่อร่างกายได้รับ oxidative agents เช่น ถั่วปากอ้า (fava bean) ลูกเหม็น ไข้สูง การติดเชื้อ และยาบางชนิด ส่วนทารกแรกเกิดที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดีจะมีอาการตัวเหลือง ซึ่งเกิดจากการที่เอนไซม์จีซิกพีดีในตับลดลง ทำให้การ glucuronidation ของ bilirubin ในตับลดลง จึงทำให้ทารกตัวเหลืองขึ้น

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการ** เมื่อเกิดภาวะ acute hemolysis จะพบว่าระดับฮีโมโกลบิน (Hb) ต่ำลง และ reticulocyte count สูงขึ้น เมื่อดูเสมียร์เลือดจะพบเม็ดเลือดแดงลักษณะเฉพาะ เช่น hemoglobin leak cell, hemoglobin contracted cell, bite cells, basket cell เป็นต้น และพบเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน

(polychromasia) เพิ่มขึ้น หากทำการย้อมเสมียร์เลือดด้วยสี supravital stain จะพบ Heinz bodies และเมื่อเจาะเลือดจะพบ indirect hyperbilirubinemia, haptoglobin ต่ำลง, LDH สูงขึ้น ในปัสสาวะจะพบ hemoglobinuria และ urobilinogen การตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจหาระดับ G-6-PD activity ซึ่งเป็นการดูระดับเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง โดยการตรวจวัดระดับ NADPH ที่ถูกสร้างขึ้นโดยใช้ spectrophotometry หลังจากการใส่ hemolysate ของผู้ป่วยลงในสารที่มีส่วนผสมของ glucose-6-phosphate และ NADP ซึ่งทำตามวิธีมาตรฐานของ WHO หรือวิธีอื่น ๆ ที่ใช้หลักการเดียวกัน ค่าที่วัดออกมาจะรายงานผลเป็น G6PD IU/RBCs หรือ G6PD IU/g Hb ratios และเม็ดเลือดแดงปกติจะมีค่า G6PD activity ประมาณ 7-10 IU/g Hb

**การรักษา** เมื่อเกิดภาวะ acute intravascular hemolysis มีหลักดังนี้<sup>35</sup> คือ การให้สารน้ำกับผู้ป่วยให้เพียงพอเพื่อป้องกันภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน และการให้เลือดในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของภาวะซีด เช่น เหนื่อยเพลีย ซีพจรเร็ว เวียนศีรษะ หน้ามืด พิจารณาให้ folic acid เพื่อเป็นสารตั้งต้นในการสร้างเม็ดเลือดแดงหลังจากภาวะเม็ดเลือดแดงแตก นอกจากนี้สิ่งที่สำคัญที่สุด คือ พยายามหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นที่จะทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน และให้บุตรประจำตัวผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี รวมถึงคำแนะนำแก่ผู้ป่วยและผู้ปกครองเมื่อมีอาการของภาวะเม็ดเลือดแดงเฉียบพลันให้รีบมารพ.ทันที

## โรคพร่องเอนไซม์ไพรูเวท (pyruvate kinase deficiency, PK deficiency)

โรคพร่องเอนไซม์ pyruvate kinase เป็นภาวะพร่องเอนไซม์ที่พบบ่อยสุดใน Embden-Meyerhof pathway เมื่อมีการพร่องเอนไซม์นี้จะทำให้ glycolysis ผิดปกติ มีการสร้าง ATP ลดลง ทำให้เม็ดเลือดแดงขาดความสามารถในการคงตัวของเยื่อหุ้มเซลล์ เม็ดเลือดแดงจึงแตกง่ายขึ้น และเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติก็ถูกม้ามทำลายเกิดเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง (chronic hemolytic anemia) ซึ่งจัดเป็นโรคในกลุ่ม chronic non-spherocytic hemolytic anemia เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *PKLR* มีลักษณะการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ผู้ป่วยโรคนี้มีอาการได้หลากหลายตั้งแต่ มีภาวะซีดเล็กน้อย จนถึงภาวะซีดรุนแรงจนต้องได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ มักจะมีม้ามโต อาจมีตัวเหลืองตาเหลือง และเกิดนิ่วในถุงน้ำดี<sup>36</sup>

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการ** เพื่อช่วยในการวินิจฉัย จะสงสัย PK deficiency เมื่อมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง และไม่พบสาเหตุอื่นจากทั้งโรคธาลัสซีเมียและโรคที่มีความผิดปกติของผนังเม็ดเลือดแดง การตรวจเสมียร์เลือด จะพบ anisopoikilocytosis อาจพบ echinocyte หรือ pyknocyte

**การตรวจยืนยันคือ** การวัดระดับ erythrocyte PK activity จะพบว่าลดลงร้อยละ 5-20 ของค่าปกติ และควรเจาะตรวจหาการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีน *PKLR* ร่วมด้วย เพื่อช่วยในการวินิจฉัย



**การรักษา**<sup>37</sup> ในรายที่มีภาวะซีดรุนแรง จำเป็นต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอ และในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพิจารณาตัดม้ามเมื่อต้องได้รับเลือดบ่อย และม้ามโตมาก หรืออาจพิจารณาปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเมื่อมีผู้บริจาคที่มีเนื้อเยื่อ human leukocyte antigen (HLA) ตรงกัน สำหรับการรักษาอื่น เช่น gene therapy และการใช้ยา pyruvate kinase activator ยังอยู่ในขั้นการศึกษา

## Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA)

โรคนี้นับได้น้อย อุบัติการณ์ประมาณ 1-3 ต่อประชากรแสนคน<sup>38</sup> สามารถพบได้ทุกช่วงอายุ ในผู้ป่วยเด็กมักจะมีสัมพันธ์กับการติดเชื้อ แต่จะมีอุบัติการณ์สูงขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น<sup>38</sup> โดยในผู้ใหญ่อาจเกิดจากการติดเชื้อบางชนิด มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง โรคที่มีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกัน (autoimmune diseases) และ connective tissue disease

โรคนี้นับเป็นโรคที่มีการแตกของเม็ดเลือดแดง (hemolytic anemia) ชนิดหนึ่งที่เกิดจากการที่ร่างกายสร้างแอนติบอดี (antibody, Ab) ต่อแอนติเจน (antigen, Ag) บนผิวเม็ดเลือดแดงของตัวเอง ก่อให้เกิดการทำลายของเม็ดเลือดแดงโดยมีแมคโครฟาจ (macrophage) และเซลล์ในระบบ reticuloendothelial system (RE system) มาทำลาย หรือเกิดกระตุ้นผ่าน complement pathway ทำให้เม็ดเลือดแดงโดนทำลาย เม็ดเลือดแดงจึงแตกและมีอายุที่สั้นลง เมื่อทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่า direct antiglobulin test (DAT) ให้ผลบวก โดยพบเป็นอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin, Ig) ชนิด IgG หรือ IgM และ/หรือกระตุ้นคอมพลีเมนต์ (complement) ชนิด C3b บนผิวของเม็ดเลือดแดง<sup>39,40</sup>

การแบ่งชนิดของ AIHA สามารถแบ่งได้หลายแบบ ตามดังนี้

1. แบ่งตามสาเหตุของการเกิด AIHA โดยแบ่งออกเป็น
  - a. Primary หรือ idiopathic AIHA คือ AIHA ที่ไม่ทราบสาเหตุ
  - b. Secondary AIHA คือ AIHA ที่เกิดร่วม หรือเกิดจากกลุ่มโรคอื่น ๆ เช่น autoimmune disease, lymphoproliferative disorder, โรคติดเชื้อ, มะเร็ง และยาบางชนิด
2. แบ่งตามคุณสมบัติของ autoantibody คือ แบ่งตามอุณหภูมิที่แอนติบอดีจับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงได้ดี โดยแบ่งออกเป็น<sup>41</sup>
  - a. Warm-reactive hemolytic anemia เป็น AIHA ชนิดที่มี autoantibodies จับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงได้ดีที่อุณหภูมิ 37 °C โดยแอนติบอดีส่วนใหญ่จะเป็น immunoglobulin ชนิด IgG ซึ่งเมื่อเกิด antigen-antibody complex บนผิวเม็ดเลือดแดง ก็จะถูกกำจัดโดย macrophage ใน RE system โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ม้าม เกิด phagocytosis ทำให้เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างเป็น

spherocyte ซึ่งกลไกนี้จัดเป็นกระบวนการ extravascular hemolysis ในผู้ป่วยเด็กพบได้ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยเด็ก<sup>42</sup> และ ผู้ใหญ่พบได้ประมาณร้อยละ 70-80 ในผู้ใหญ่มักเป็น secondary AIHA โดยมักสัมพันธ์กับ lymphoproliferative disorders, chronic lymphoblastic leukemia (CLL) และ lymphoma<sup>43</sup>

- b. Cold-reactive hemolytic anemia<sup>39,40</sup> เป็น AIHA ชนิดที่ autoantibody จับกับ antigen บนผิวเม็ดเลือดแดงได้ดีที่อุณหภูมิ 4 °C AIHA ชนิดนี้พบได้บ่อยในผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก และส่วนใหญ่เป็น secondary AIHA ซึ่งในผู้ป่วยเด็กมักสัมพันธ์กับการติดเชื้อ Mycoplasma และไวรัสบางชนิด เช่น CMV, EBV สำหรับแอนติบอดีชนิดนี้เป็น immunoglobulin ชนิด IgM ซึ่งพบอยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงและอยู่ใน serum มีคุณสมบัติทำให้เม็ดเลือดแดงจับเป็นกลุ่ม (agglutinate) ที่อุณหภูมิต่ำ เรียกว่า cold agglutinin นอกจากนี้ ยังเป็น IgM ที่มีความจำเพาะต่อ I/i antigen บนผิวเม็ดเลือดแดงซึ่งจะไปกระตุ้น complement system ทำให้เม็ดเลือดแดงแตก (intravascular hemolysis)
- c. Paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH) หรือ Donath-Landsteiner hemolytic anemia<sup>39,40</sup> พบได้น้อยมาก เป็น AIHA ที่มี autoantibody ชื่อ Donath-Landsteiner antibody เป็น IgG ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนของหมู่เลือด P บนผิวเม็ดเลือดแดง โดยจะจับกับ antigen ที่อุณหภูมิต่ำ antibody ดังกล่าวมีคุณสมบัติในการกระตุ้น complement ได้ดีและสมบูรณ์เมื่อเม็ดเลือดแดงไหลในร่างกายส่วนปลาย ซึ่งเป็นบริเวณที่มีอุณหภูมิสูงกว่า จึงทำให้เม็ดเลือดแดงแตกในกระแสเลือด AIHA ชนิดนี้อาจจะเกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุหรือเกิดตามหลังโรคซิฟิลิส

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยนั้น ผู้ป่วยจะมีอาการของภาวะโลหิตจางอย่างรวดเร็วใน 1-2 สัปดาห์ เช่น ซีดลง อ่อนเพลีย เวียนหัว เหนื่อยง่าย ใจสั่น ในรายที่ซีดรุนแรงอาจมีอาการหัวใจวายได้ สำหรับในรายที่เป็น cold type AIHA หรือ warm type ที่มี IgM ร่วมด้วย จะมีเม็ดเลือดแดงมาเกาะกลุ่มกัน (autoagglutination) จะมี intravascular hemolysis และมีปัสสาวะสีโค้กได้ เมื่อทำการตรวจร่างกายจะพบภาวะซีด ตัวเหลืองตาเหลือง ม้ามโต ผู้ป่วยที่ซีดมากอาจมีอาการของ congestive heart failure ร่วมด้วย นอกจากนี้ในรายที่เป็น secondary AIHA จะตรวจพบลักษณะที่บ่งบอกโรคที่เป็นสาเหตุด้วย

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>41</sup>

1. การตรวจนับเม็ดเลือด (CBC) พบว่า ระดับ Hb จะต่ำลง และระดับ reticulocyte จะเพิ่มขึ้น
2. การตรวจเสมียร์เลือด (peripheral blood smear) พบว่า ในรายที่เป็น warm type AIHA จะมี spherocytes เพิ่มขึ้น ส่วนในรายที่เป็น cold type AIHA หรือ warm type ที่มี IgM ร่วมด้วย จะมีเม็ดเลือดแดงมาเกาะกลุ่มกัน (autoagglutination)

3. Direct antiglobulin test หรือ Direct Coombs' test เป็นการตรวจสอบหาแอนติบอดีที่มีต่อแอนติเจนที่อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงจะให้ผลบวก นอกจากนั้นยังควรตรวจแยกกว่าแอนติบอดีที่มีนั้น เป็น IgG, IgM หรือ C3d ซึ่งจะช่วยในการแยกชนิดของ AIHA
4. พบหลักฐานว่ามีการทำลายของเม็ดเลือดแดง คือ มี indirect hyperbilirubinemia, LDH เพิ่มขึ้น, haptoglobin ต่ำ, ตรวจปัสสาวะพบ urine urobilinogen และมี hemoglobinuria
5. ควรสืบหาโรคหรือภาวะที่ทำให้เกิด secondary AIHA เช่น การติดเชื้อ หรือโรค connective tissue disease

**การรักษา** ประกอบด้วย การรักษาแบบประคับประคอง และการรักษาเฉพาะเจาะจง ดังนี้

**1. การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment)<sup>44</sup>** ได้แก่ การให้ผู้ป่วยพักผ่อนและให้ลดกิจกรรมต่าง ๆ การให้สารน้ำทางเส้นเลือดในรายที่มี hemoglobinuria ในกรณีที่ซีดมากอาจพิจารณาให้ออกซิเจน ควรประเมิน I/O, vital sign และ cardiac status

การให้ folic acid เป็นสารตั้งต้นในการสร้างเม็ดเลือดแดง เพื่อป้องกันภาวะขาด folic acid สำหรับในรายที่มีภาวะซีดรุนแรง หรือมีภาวะ cardiovascular compromised จะพิจารณาให้เลือด โดยต้องเป็นเลือดที่เป็น most compatibility โดยในกรณีที่ซีดมาก จะพิจารณาให้เลือดครั้งละประมาณ 5 มล./กก. และ rate ไม่เกิน 2 มล./กก./ชม. และต้องสังเกตอาการที่เกิดจากปฏิกิริยา hemolytic transfusion นอกจากนั้นในรายที่เป็น cold type AIHA จะต้องอุ่นเลือดก่อนที่จะให้ผู้ป่วย และให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงอากาศเย็น ร่วมกับรักษาสาเหตุของ secondary AIHA ด้วย

**2. การรักษาเฉพาะเจาะจง (specific treatment)<sup>42-44</sup>**

### 2.1 Warm type AIHA

- Corticosteroid ถือเป็นการรักษาหลักที่ใช้ในผู้ป่วย warm type AIHA เพื่อช่วยในการลด phagocytosis ของ RE system โดยให้เป็น prednisolone 2-6 มก./กก./วัน หรือ methylprednisolone 2-4 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3 วันหรือจนกว่าระดับฮีโมโกลบินเริ่มคงที่ แล้วค่อยเปลี่ยนเป็น prednisolone รับประทานต่อ ระดับ Hb จะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 1-2 และ จะพิจารณาลดยาช้า ๆ เมื่อระดับ Hb กลับมาเป็นปกติ และไม่มี reticulocytosis ใช้เวลาลดยาจนหมดประมาณ 3-6 เดือน

- ยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ (other immunosuppressive) ช่วยลดการสร้าง immunoglobulin และลดการแสดง Fc receptor ทำให้ phagocytosis ลดลง ซึ่งส่วนใหญ่จะใช้ในรายที่เป็น refractory หรือ relapse AIHA เช่น cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporin, mycophenolate mofetil

- ในรายที่มีภาวะซีดรุนแรง หรือในรายที่ไม่ตอบสนองต่อ steroid อาจพิจารณาให้ IVIG ขนาด 1-5 กรัม/กก. IV หรือ rituximab (monoclonal antibody against CD20) ขนาด 375 มก./ตร.ม/ครั้ง ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์
- Splenectomy ใช้ในรายที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดีต่อ steroid และเห็นผลใน warm type AIHA

## 2.2 Cold type AIHA

- การรักษาสาเหตุที่ทำให้เกิด cold type AIHA เช่น การรักษาการติดเชื้อ
- Plasmapheresis ช่วยในการกำจัด IgM ออกจากกระแสเลือด ซึ่งจะเห็นผลดีใน cold type AIHA

## เอกสารอ้างอิง

1. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1450: 15-31.
2. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Lux SE, Nathan DG, editors. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, 8th ed, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2015. p.293-307.
3. Gallagher PG. The Neonatal Erythrocyte and Its Disorders. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Lux SE, Nathan DG, editors. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, 8th ed, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2015. p.52-74.
4. Bain BJ. Structure and function of red and white blood cells and platelets. *Medicine* 2021; 49(4): 183-88.
5. Fernandez KS, de Alarcon PA. Development of hematopoietic system disorders of hematopoiesis that present during infancy and early childhood. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 1273-89.
6. Gallagher PG. Anemia in pediatric patient. *Blood* 2022; 140: 571-93.
7. Lanzkowsky P. Classification and diagnosis of anemia in children. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. London: Academic Press; 2016. p. 32-41.
8. Nutritional Anaemias: Tools for Effective Prevention and Control. WHO; Geneva, Switzerland: 2017. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513067>
9. Moscheo C, Licciardello M, Samperi P, et al. New Insights into Iron Deficiency Anemia in Children: A Practical Review. *Metabolites* 2022; 12: 289.
10. Hempel EV, Bollard ER. The Evidence-Based Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am* 2016; 100: 1065-75.

11. Iron Deficiency in Infancy and Neurocognitive and Educational Outcomes in Young Adulthood. East P, Doom JR, Blanco E, et al. *Dev Psychol* 2021; 57: 962-75.
12. 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.
13. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 1832-43.
14. Glader B. 447 Iron-deficiency anemia. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW St. III, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2011, p.1614-6.
15. Quinn CT. Intrinsic Hemolytic Anemias: pathophysiology, Diagnosis, and Management. In Abutalib S.A. et al. editors. *Nonmalignant Hematology*. Switzerland, Springer International Publishing, 2016, p.153-167.
16. Noronha SA. Acquired and Congenital Hemolytic Anemia. *Pediatr Rev* 2016; 37: 235-46.
17. Palmer D, Seviar D. How to approach haemolysis: Haemolytic anaemia for the general physician. *Clin Med (Lond)* 2022; 22: 210-3.
18. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician* 2018; 98: 354-61.
19. Mohandas N, Evans E. Mechanical properties of the red cell membrane in relation to molecular structure and genetic defects. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1994; 23: 787-818.
20. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *Br J Haematol* 2008;141: 367-75.
21. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood reviews* 2013; 27: 167-78.
22. He BJ, Liao L, Deng ZF, Tao YF, Xu YC, Lin FQ. Molecular Genetic Mechanisms of Hereditary Spherocytosis: Current Perspectives. *Acta Haematologica* 2018; 139: 60-6.
23. Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004; 126: 455-74.
24. Warang P, Kedat P. Hereditary Elliptocytosis: A Rare Red Cell Membrane Disorder. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018; 34: 754-5.
25. Prchal JT, Castleberry RP, Parmley RT, et al. Hereditary Pyropoikilocytosis and Elliptocytosis: Clinical, Laboratory, and Ultrastructural Features in Infants and Children. *Pediatr Res* 1982; 16: 484-9.
26. Albagshi MH. Hereditary pyropoikilocytosis. *J Applied Hematol* 2015; 6: 39.
27. Songdej D, Surapolchai P, Komwilaisak P, et al. Molecular characteristics of hereditary red cell membrane disorders in Thailand: a multi-center registry. *Ann Hematol* 2024; 103: 385-93.
28. Yamsri S, Kawon W, Duereh A, Fucharoen G, Fucharoen S. Southeast Asian Ovalocytosis and Hemoglobinopathies in Newborns: Prevalence, Molecular, and Hematologic Analyses. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021; 43: e341-5.

29. van Wilik R, van Solinge WW. The energy-less red blood cell is lost: erythrocyte enzyme abnormalities of glycolysis. *Blood* 2015; 106: 4034-42.
30. Chatzinikolaou PN, Margaritelis NV, Paschalis V, et al. Erythrocyte metabolism. *Acta Physiol (Oxf)* 2024; 240: e14081.
31. Farhud DD, Yazdanpanah L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. *Iranian J Publ Health* 2008; 37: 1-18.
32. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 371: 64-74.
33. Banyatsupasin W, Jindadamrongwech S, Limrungsikul A, Butthep P. Prevalence of thalassemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in newborns and adults at the Ramathibodi Hospital, Bangkok, Thailand. *Hemoglobin* 2017; 41: 260-6.
34. Charoenkwan P, Tantiprabha W, Sirichotiyakul S, Phusua A, Sanguansermsri 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.
35. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood* 2020; 136: 1225-40.
36. Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ, Eber SW, Glader B, Yaish HM, et al. Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Blood* 2018; 131: 2183-92.
37. Grace RF, Mark Layton D, Barcellini W. How we manage patients with pyruvate kinase deficiency. *Br J Haematol* 2019; 184: 721-34.
38. Maquet J, Lafaurie M, Walter O, et al. Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: A nationwide population-based study in France. *Am J Hematol*. 2021; 96: E291-3.
39. Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018:382-9.
40. Scheckel CJ, Go RS. Autoimmune Hemolytic Anemia: Diagnosis and Differential diagnosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2022; 36: 315-24.
41. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014; 99: 1547-54.
42. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica* 2011; 96: 655-63.
43. Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, Godeau B, Rochant H. Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases. *Rev Med Interne* 2002; 23: 901-9.
44. Blackall D, Dolatshahi L. Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: Laboratory Investigation, Disease Associations, and Treatment Strategies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2022; 44: 71-8.

