

เอกสารคำสอน นพท./นศพ. ชั้นปีที่ 4

วิชาสุขภาพและโรคของทารกแรกเกิดถึงวัยรุ่น วพม.กม.๕๐๑

Thrombocytopenia in Children

ชาญชัย ไตรวาริ

บทนำ (Background)

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำเป็นโรคเลือดออกง่ายจากเกล็ดเลือดที่มีจำนวนลดลงแต่เพียงอย่างเดียว (isolated thrombocytopenia) หรือพบร่วมกับภาวะซีดและมีเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมด้วย (pancytopenia) โดยในบทนี้จะขอกล่าวถึง ความผิดปกติของเกล็ดเลือดในแง่ของปริมาณ (thrombocytopenia) ในเด็ก รวมถึงอาการทางคลินิก ตลอดจนแนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มนี้และการรักษาที่เหมาะสมเพื่อป้องกันปัญหาเรื่องเลือดออกง่ายจากเกล็ดเลือด ตามลำดับ

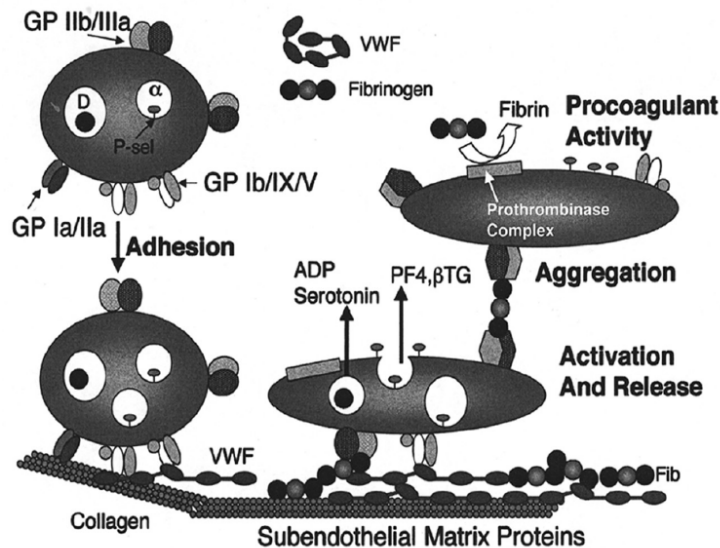
พยาธิสรีรวิทยาของเกล็ดเลือด(platelet pathophysiology)

โดยปกติ megakaryocyte แต่ละตัวสามารถสร้างเกล็ดเลือดได้ 1,000-5,000 ตัว¹ และมีอายุ 10 วัน โดยเฉลี่ยจึงถูกจำกัดโดยม้ามต่อไป โดยโครงสร้างของเกล็ดเลือดเมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนสามารถแบ่งเกล็ดเลือดออกเป็น 4 ส่วนประกอบ² กล่าวคือ

1. **Peripheral zone** ซึ่งจะทำหน้าที่เป็น receptor สำหรับรับสิ่งที่มากระตุ้นเกล็ดเลือดและยังมีส่วนเกี่ยวข้องในการยึดเกาะของเกล็ดเลือด (adhesion)
2. **Sol-gel zone** เป็นส่วนเนื้อ (matrix) ของ cytoplasm ของเกล็ดเลือดประกอบด้วยmicrofilamentซึ่ง เป็นส่วนประกอบของ contractile เพื่อช่วยรักษารูปร่าง
3. **Organelle zone** ประกอบด้วย platelet granule ซึ่งมี 4 ชนิดคือ alpha-granule, dense -granule, lysosome และ microperoxisome โดย alpha-granule และ dense granule จะเห็นเป็นเม็ดเมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ ส่วน lysosome และ microperoxisome นั้นต้องอาศัยการย้อมพิเศษทาง cytochemistry
4. **Membrane system** ประกอบด้วย dense tubular system (DTS) ซึ่งทำหน้าที่กักเก็บแคลเซียมและปล่อยออกมาใน cytoplasm และ surface-connected canalicular system (OCS) ซึ่งมีบทบาททำให้เกล็ดเลือดเปลี่ยนรูปโดยการยื่น pseudopod

ทั้งนี้หน้าที่หลักของเกล็ดเลือดเมื่อมีการฉีกขาดขึ้นในหลอดเลือดจะมีการเกาะติดของเกล็ดเลือดกับหลอดเลือดเรียกว่า platelet adhesion ภายหลังจากที่เกล็ดเลือดยึดเกาะกับหลอดเลือดแล้ว จะมีการจับตัวกันของเกล็ดเลือดโดย platelet aggregation ซึ่งจะมีการแผ่ตัวออก (spreading) โดยขบวนการที่อาศัย GP IIb/IIIa ทั้งนี้การจับตัวกันของเกล็ดเลือดมี 2 แบบ คือ primary และ secondary โดยที่ primary เป็นกระบวนการที่ reversible ซึ่งเป็นผลโดยตรงของการกระตุ้นด้วย agonist และยังไม่มีการปล่อยสารเคมีในเกล็ดเลือดออกมา

ส่วน secondary เป็นผลจาก irreversible aggregation เกิดหลังจากที่มีการปล่อยสารเคมีซึ่งอยู่ใน storage organelle ในเกล็ดเลือดออกมา ออกสู่ภายนอกโดยภายหลังจากการกระตุ้นของเกล็ดเลือดแล้ว เรียกว่า platelet secretion กระบวนการนี้ใช้เวลาประมาณ 10-20 วินาที นอกจากนั้น เกล็ดเลือดยังทำหน้าที่เร่ง coagulation reaction โดย plasma membrane ของเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นจะทำหน้าที่ให้ “xase” complex (FIXa, VIIIa และ X) และ “prothrombinase” complex (FXa, Va และ prothrombin) มายึดเกาะรวมกัน ตามรูปที่ 1



รูปที่ 1 :แสดงการทำงานของเกล็ดเลือดตั้งแต่ adhesion จนถึง procoagulant activity

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)

โดยส่วนใหญ่ ผู้ป่วยมักจะมีอาการผิดปกติเกิดขึ้นนั้นคือมีเลือดออกเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (acute onset) ได้แก่ จุดเลือดออก (petechiae) และจ้ำเลือด (purpura) นอกจากนี้จะพบเลือดออกในเยื่อต่างๆ เช่น เลือดกำเดาไหล ปัสสาวะเป็นเลือด เลือดออกจากทางเดินอาหาร การมีประจำเดือนมากในวัยรุ่น (menorrhagia) และที่อันตรายที่สุดคือ เลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ซึ่งพบได้ไม่บ่อย ผู้ป่วยมักไม่มีเลือดออกในข้อหรือในกล้ามเนื้อชั้นลึก หากมีอาการดังกล่าวต้องหาสาเหตุของเลือดออกจากปัจจัย การแข็งตัวของเลือดผิดปกติด้วย โดยทั้งนี้ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจะวินิจฉัยเมื่อเกล็ดเลือดมีจำนวนน้อยกว่า 150,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

สาเหตุของการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ประกอบด้วย

ก. ภาวะเกล็ดเลือดต่ำแต่กำเนิด (inherited thrombocytopenia)

1. MYH-9 related syndrome

เป็นกลุ่มของโรคที่ประกอบไปด้วย May – Hegglin anomaly (MHA), Sebastian syndrome, Epstein syndrome และ Fechtner syndrome ซึ่งพบว่ากลุ่มโรคเหล่านี้มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำและเกล็ดเลือด

ขนาดใหญ่ (macrothrombocytopenia) โดยอาการเลือดออกจะไม่รุนแรง โดยอาจพบมีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant สำหรับอาการทางคลินิกนอกเหนือจากอาการเลือดออกและเกล็ดเลือดต่ำอาจจะตรวจพบ sensorineural hearing loss, nephritis และ cataract ได้

ปัจจุบันพบว่า MYH-9 related syndrome เป็นกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของ ยีน MYH-9 ซึ่งสร้าง nonmuscle myosin heavy-chain IIA (NMMHCA)³ ซึ่งเป็นส่วนของ cytoskeleton ของเกล็ดเลือด และ megakaryocyte ทำให้มีการสร้าง proplatelet ที่ผิดปกติจาก megakaryocyte นอกจากนี้ NMMHCA ที่ผิดปกติเหล่านี้จะตกตะกอนใน Neutrophil ที่เรียกว่า Dohle-like bodies ซึ่งสามารถช่วยวินิจฉัยกลุ่มของโรคนี้ได้ ประมาณ 90% อย่างไรก็ตามในกลุ่ม Epstein syndrome อาจจะไม่พบ Dohle-like bodies ในสเมียร์เลือด

2. Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)

เป็นโรคเลือดออกง่ายที่มีลักษณะคือ เลือดออกง่ายจากทั้งเกล็ดเลือดต่ำ(thrombocytopenia) และเกล็ดเลือดทำหน้าที่ไม่ได้เหมือนปกติ (platelet dysfunction) เนื่องจากไม่มี dense-granule ทำให้มีปัญหาเรื่อง secretion defect คล้ายกับ storage pool deficiency โดยยีน WAS อยู่บน proximal short arm ของ X-chromosome ตำแหน่งที่ Xp11.22 โดยโรคนี้ มีการถ่ายทอดแบบ X-linked recessive ผู้ป่วยเริ่มมีอาการเลือดออกง่ายผิดปกติ เช่น มีจุดเลือดออกตามผิวหนังโดยจะมีอาการเห็นได้ชัดเจนตั้งแต่อายุ 3-4 เดือน หลังจากนั้นจะเริ่มมีปัญหาของภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immune deficiency) โดยพบว่ามี การลดลงของ lymphocyte (lymphopenia) และมีการลดลง chemotactic responsiveness ของ mononuclear cell การลดลงของ IgM เนื่องจาก B lymphocyte ทำหน้าที่ผิดปกติ ทำให้ผู้ป่วยมักมีอาการของการติดเชื้อบ่อย และ ผื่นแบบ eczema การตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับโรคเลือดออกง่ายจะพบลักษณะเฉพาะกล่าวคือเกล็ดเลือดในสเมียร์เลือดพบว่ามีเกล็ดเลือดขนาดเล็ก (small platelet) ร่วมกับมีเกล็ดเลือดต่ำเนื่องจาก ineffective thrombopoiesis ในไขกระดูก นอกจากนี้เมื่อทดสอบหน้าที่ของเกล็ดเลือดจะพบความผิดปกติของ platelet aggregation เมื่อกระตุ้นด้วย ADP, epinephrine, collagen การรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นการรักษาจำเพาะในผู้ป่วยกลุ่มนี้

3. Bernard-Soulier Syndrome (BSS)⁴

เป็นโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรมชนิดหนึ่งที่มีสาเหตุจากการหายไปของ glycoprotein Ib, IX, V (GP Ib/IX/V) ที่ผิวของเกล็ดเลือด ซึ่ง glycoprotein เหล่านี้เป็น major receptor ของ von Willebrand factor (vWF) ซึ่งช่วยเกี่ยวกับ adhesive function กับ endothelial cell ทั้งนี้ในคนที่ เป็นพาหะของโรคจะมีระดับ glycoproteins เหล่านี้ประมาณครึ่งหนึ่งของคนปกติ โดยโรคนี้ มีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีไข้เฉื่อยเกิดขึ้นง่ายตามร่างกาย มีเลือดออกมากเมื่อได้รับบาดเจ็บหรือได้รับการผ่าตัด แต่ไม่รุนแรงมาก

โดยมีลักษณะเฉพาะคือ มีเกล็ดเลือดขนาดใหญ่ (giant platelet) เนื่องจากมีความผิดปกติของ membrane ร่วมด้วย โดยมีขนาดประมาณเท่ากับขนาดของเม็ดเลือดแดง หรือเท่ากับ nucleus ของ small lymphocyte (เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 5-6 ไมครอน) และจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ (mild thrombocytopenia) ทำให้ผู้ป่วยอาจมีอาการคล้ายเป็นโรคเกล็ดเลือดต่ำเรื้อรัง (chronic ITP) ได้ การตรวจ

ทางห้องปฏิบัติการโดย การตรวจ platelet aggregation⁵ เกล็ดเลือดจะจับกลุ่มกันตามปกติ แต่จะพบว่ามีความผิดปกติต่อ ristocetin เนื่องจาก adhesive defect

4. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT)⁶

เป็นโรคที่พบได้ค่อนข้างน้อยมากโดยมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมทั้งแบบ autosomal recessive และถ่ายทอดแบบ x-linked recessive โดยเฉพาะ x-linked recessive อาการอาจจะไม่รุนแรงมากซึ่งจะแยกได้ยากกับ Wiskott – Aldrich syndrome ทั้งนี้ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมาด้วยภาวะเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียวโดยพบในระยะแรกคลอด และจะกลายเป็นโรคไขกระดูกฝ่อภายในระยะเวลา 3-5 ปี โดยกลไกการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำจาก *c-mpl* gene mutation โดยที่ mutation ของ *c-mpl* ทำให้เกิดการยับยั้งของ TPO receptor ซึ่งส่งผลทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับ TPO โดยที่การเพิ่มขึ้นของระดับ TPO นี้ไม่ได้มีผลที่จะกระตุ้น TPO receptor โดยความผิดปกติของ receptor ดังกล่าวจึงทำให้เกิดภาวะ เกล็ดเลือดต่ำ เนื่องจาก TPO มีความสำคัญต่อการเพิ่มจำนวนของ megakaryocyte ในไขกระดูก โดยการตรวจทางไขกระดูกจะพบ megakaryocyte ลดลงอย่างเดียวโดยเซลล์ชนิดอื่นในเกณฑ์ปกติ การปลูกถ่ายไขกระดูกยังคงเป็นวิธีการรักษาชนิดเดียวที่ทำให้หายขาด

5. Thrombocytopenia and absent radii

เป็นโรคที่มีลักษณะของโรคประกอบไปด้วยภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และพบมี bilateral radial aplasia มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ทั้งนี้ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงยีนที่มีความสัมพันธ์กับ TAR โดยภาวะเกล็ดเลือดต่ำ จะถูกพบได้ในระยะแรกคลอด และระดับ TPO ที่สูงขึ้นในกระแสเลือดร่วมกับมีการลดจำนวนลงของ megakaryocyte ในไขกระดูก ในผู้ป่วย TAR ส่วนใหญ่จะพบว่าระดับของเกล็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นในช่วงหลังขวบปีแรก และมีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในอนาคต

ข.ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired thrombocytopenia)

1. เกล็ดเลือดที่มีการสร้างน้อย

เนื่องจาก megakaryocyte ถูกเบียดบังจากการที่ไขกระดูกฝ่อไป หรือมีเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเข้ามาแทนที่ ทำให้สร้างเกล็ดเลือดได้น้อย รวมถึงผู้ป่วยบางรายทานยากันชักบางชนิดซึ่งไปกดไขกระดูกและทำให้มีการสร้างเกล็ดเลือดได้น้อย ได้แก่

1. โรคไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) ซึ่งนอกจากจะมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำทำให้มีเลือดออกตามผิวหนัง และเยื่อบุแล้ว ยังมีจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) และมีซีดร่วมด้วย (pancytopenia) โดยตรวจไม่พบ ตับโต ม้ามโต และมีลักษณะที่สำคัญคือเม็ดเลือดแดงตัวใหญ่ (MCV สูง) การทำ CBC และการเจาะตรวจไขกระดูกจะช่วยในการวินิจฉัยโรคนี้ออกไปได้
2. โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (acute leukemia) อาจจะมาด้วยเลือดออกตามผิวหนัง เยื่อบุ เนื่องจากมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักจะมีอาการซีด ตับโต ม้ามโต หรือมีต่อม

น้ำเหลืองโตร่วมด้วย การตรวจดูเสมียร์เลือดมักจะพบเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (lymphoblast หรือ myeloblast) การตรวจไขกระดูกจะช่วยวินิจฉัยแยกโรคนี้ไปได้ โดยในไขกระดูกมักจะมีจำนวน blast หรือ เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดร้อยละ 30-100

3. Drug induced thrombocytopenia เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยแต่ต้องนึกถึง ได้แก่ กลุ่มยากันชัก เช่น valproic acid หรือยาปฏิชีวนะ เช่น vancomycin เป็นต้น

2. เกล็ดเลือดมีการสร้างปกติแต่ถูกทำลายเพิ่มขึ้น เมื่อเกล็ดเลือดไปอยู่ในกระแสเลือด ได้ถูกทำลายจากสารต้านเกล็ดเลือด ซึ่งส่วนใหญ่จะพบในโรค ITP, TTP, DIC เป็นต้น

โดยในบทความนี้จะกล่าวถึง ITP (Immune thrombocytopenia) ซึ่งเป็นโรคที่กุมารแพทย์และแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปต้องสามารถวินิจฉัยและรักษาเบื้องต้นได้ ITP เป็นโรคเลือดออกง่ายจากเกล็ดเลือดมีจำนวนลดลงเพียงอย่างเดียว (isolated thrombocytopenia) อันเป็นผลมาจาก มีการสร้างแอนติบอดีจับกับผนังเกล็ดเลือดของตนเอง โดยในเด็กมักจะเกิดตามหลังโรคติดเชื้อโดยเฉพาะติดเชื้อไวรัส โดยพบว่าภาวะเกล็ดเลือดต่ำมักจะเกิดขึ้นภายหลังโรคติดเชื้อประมาณ 1-3 สัปดาห์โดยส่วนใหญ่ ผู้ป่วยบางรายอาจมีประวัติเพิ่งไปรับการฉีดวัคซีน ส่วนมากจะเป็นเด็กที่มีสุขภาพดีมาก่อน มีอาการเฉียบพลัน โดยพบในเพศชายและหญิงใกล้เคียงกัน ส่วนน้อยอาการจะค่อยเป็นค่อยไป (insidious onset) โดยเฉพาะในเด็กโตที่อายุมากกว่า 10 ปี มักจะมีแนวโน้มที่จะเป็น ITP เรื้อรัง⁷ ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยปัญหาเลือดออกเพียงอย่างเดียว อาการเลือดออกเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (acute onset) ได้แก่ อาการเกิดจ้ำจอยหรือจุดเลือดออกทางผิวหนังและเยื่อต่างๆ พบได้เกือบร้อยละ 100 เลือดกำเดาออกพบประมาณร้อยละ 25 เลือดออกในระบบทางเดินอาหารและปัสสาวะเป็นเลือดพบได้น้อยกว่าร้อยละ 10 ผู้ป่วยบางรายที่มีอาการรุนแรงมากอาจมีเลือดออกในสมองซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เสียชีวิตได้นั้นพบประมาณไม่ถึงร้อยละ 1 โดยขณะที่มาพบแพทย์มักไม่มีอาการร่วมอื่นๆ เช่น ไข้ ปวดข้อ เบื่ออาหาร หรือน้ำหนักลด โดย International Working Group⁸ ได้ให้นิยามของโรค ITP ว่าเป็นโรคมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า $100 \times 10^9/L$ โดยที่ไม่ทราบสาเหตุ ในปัจจุบันเราแบ่งโรค ITP เป็นระยะต่างๆ ดังนี้

- **Newly diagnosed ITP** หมายถึงโรค ITP ในช่วงภายใน 3 เดือนแรกหลังการวินิจฉัย
- **Persistent ITP** หมายถึงโรค ITP ในช่วง 3-12 เดือนหลังการวินิจฉัย
- **Chronic ITP** หมายถึงโรค ITP ที่เป็นมากกว่า 12 เดือน
- **Severe ITP** หมายถึงผู้ป่วย ITP ที่มีภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางคลินิกซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษา หรือมีอาการเลือดออกใหม่ซึ่งต้องการการรักษาเพิ่มเติมด้วยยาหรือวิธีอื่นหรือต้องการการเพิ่มขนาดยา
- **Refractory ITP** หมายถึงการที่ยังมี severe ITP ภายหลังจากตัดม้าม ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการตัดม้ามยังไม่ควรใช้คำว่า refractory ITP แต่แนะนำให้ใช้ว่าเป็นผู้ป่วยที่ตอบสนอง (responder) หรือไม่ตอบสนอง (non-responder) ต่อการรักษาด้วยยาชนิดต่างๆ

การรักษา Newly diagnosed ITP

เป้าหมายหลักของการรักษาโรค ITP คือ การป้องกันภาวะเลือดออกในอวัยวะสำคัญมากกว่าการพยายามทำให้ระดับของเกล็ดเลือดกลับมาสู่ภาวะปกติ ดังนั้น ในผู้ป่วยบางรายอาจไม่จำเป็นต้องให้การรักษา ทั้งนี้ International Working Group ได้กำหนดแนวทางในการรักษาผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออก⁸ ดังนี้

ระดับ 1 มีเลือดออกเล็กน้อย มี petechiae น้อยกว่า 100 จุดหรือจ้ำเลือดขนาดเล็กกว่า 3 ซม. น้อยกว่า 5 ตำแหน่ง และไม่มีเลือดออกตามเยื่อต่างๆ แนะนำให้สังเกตอาการไปก่อน

ระดับ 2 มีเลือดออกเล็กน้อย มี petechiae มากกว่า 100 จุดและจ้ำเลือดขนาดใหญ่กว่า 3 ซม. มากกว่า 5 ตำแหน่ง แต่ไม่มีเลือดออกตามเยื่อต่างๆ แนะนำให้สังเกตอาการไปก่อนหรือพิจารณาให้การรักษาในผู้ป่วยบางราย

ระดับ 3 มีเลือดออกปานกลาง โดยพบเลือดออกในเยื่อต่างๆ ชัดเจน หรือเลือดออกนั้นรบกวนการใช้ชีวิตประจำวัน แนะนำให้เริ่มการรักษาได้เลยเพื่อลดระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออก

ระดับ 4 มีเลือดออกเยื่อต่างๆ หรือสงสัยมีภาวะเลือดออกในอวัยวะภายใน สามารถเริ่มการรักษาได้ทันที

ยาที่เลือกใช้เป็นลำดับแรก (first line therapy) ในการรักษาโรค ITP ในผู้ป่วยเด็กมี 3 ชนิด⁹ ได้แก่

- Corticosteroid** กลไกการออกฤทธิ์ของ corticosteroid ในการรักษาโรค ITP พบว่า มีการออกฤทธิ์ยับยั้ง phagocytosis และลดการสร้างภูมิต้านทาน กระตุ้นให้มีการสร้างเกล็ดเลือดมากขึ้น และยังเพิ่มความแข็งแรงของเซลล์หลอดเลือดอีกด้วย ขนาดของ prednisolone ที่ใช้ ได้แก่ 1-2 มก./กก./วัน นาน 21 วัน หรือให้ prednisolone ขนาด 4 มก./กก.วัน เป็นเวลา 3-4 วัน พบว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษา โดยจะใช้เวลา 3-7 วัน ในการที่เกล็ดเลือดจะกลับมาสูงกว่า 20,000/มคล. โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ prednisolone ขนาดสูง พบว่า เกล็ดเลือดจะกลับมาสูงกว่า 50,000/มคล. ภายในเวลา 72 ชั่วโมงหลังเริ่มให้การรักษา ตามที่ได้เขียนสรุปไว้ใน ตารางที่ 1
- Intravenous immunoglobulin (IVIG)** กลไกการออกฤทธิ์ของ IVIG คือ การลดการทำลายของเกล็ดเลือดที่ถูกจับด้วย antibody ในกระแสเลือด โดย IVIG จะจับที่ Fc receptor ของ macrophage ที่อยู่ใน reticuloendothelial system ทำให้ทำลายเกล็ดเลือดลดลง โดยขนาดของ IVIG จากการศึกษาของ Imbach และคณะ¹⁰ พบว่า การให้ IVIG ขนาด เพียง 0.8 กรัม/กก. เพียงครั้งเดียวก็ให้ผลไม่แตกต่างจากการให้ IVIG ขนาด 1 กรัม/กก./วัน เป็นเวลา 2 วัน ในปัจจุบัน จึงแนะนำให้ใช้ IVIG ขนาด 0.8-1 กรัม/กก. ในวันแรกแล้วติดตามดูระดับเกล็ดเลือด โดยผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาใน 1-2 วัน โดยผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 80 จะตอบสนองต่อการรักษาและมักไม่มีความจำเป็นที่จะต้องให้ IVIG ครั้งที่ 2 อีก อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยถึง 1 ใน 3 จะมีเกล็ดเลือดลดลงใน 2-6 สัปดาห์หลังเริ่มให้การรักษา ส่วนผลข้างเคียงที่สำคัญของ IVIG ได้แก่ การแพ้แบบ anaphylaxis อาการปวดศีรษะและมีไข้ซึ่งจะพบได้บ่อยขึ้นในกรณีที่ให้ยาในขนาดสูง

3. **Anti-D immunoglobulin** กลไกการออกฤทธิ์ของ anti-D คือ anti-D จะเข้าไปจับกับ Rh (D) group บนผิวเม็ดเลือดแดง ทำให้เม็ดเลือดแดงถูกจับที่ Fc receptor ของ macrophage ทำให้โอกาสที่เกล็ดเลือดจะถูก phagocytosis ลดลง แต่ผู้ป่วยก็จะมีอาการซีดลงได้บ้างหลังให้การรักษาดังวิธีนี้ โดยขนาดที่ใช้คือ 50-75 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ โดยผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 50-77 และมากกว่าร้อยละ 50 จะตอบสนองภายใน 24 ชั่วโมงแรก อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่จะใช้ anti-D ในการรักษา ITP ได้ต้องเป็นผู้ป่วยที่มีหมู่เลือด Rh positive เท่านั้น ทั้งนี้ anti-D ที่ใช้เป็นชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำซึ่งยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยในปัจจุบัน

ตารางที่ 1 ขนาดและการตอบสนองของยาที่ใช้รักษา ITP ในเด็ก

การรักษา	ขนาดยา	การตอบสนอง	ระยะเวลาที่ตอบสนอง	ผลข้างเคียง
IVIg	0.8-1 กรัม/กก. 1 วัน	>80%	1-2 วัน	ปวดศีรษะ, ไข้
Prednisolone	1-2 มก./กก./วัน นาน 21 วัน	<75%	3-7 วัน	อารมณ์เปลี่ยนแปลง, ปวดท้อง, น้ำตาลในเลือดสูง,
	4 มก./กก./วัน นาน 3-4 วัน	66-80%	3 วัน	น้ำหนักเพิ่ม, ความดันโลหิตสูง

การรักษาภาวะเลือดออกรุนแรงที่คุกคามต่อชีวิต (life-threatening in ITP)

ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงในโรค ITP เหล่านี้มักมีเกล็ดเลือดต่ำมากและมักจะตรวจพบ wet purpura ร่วมด้วย เมื่อเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงเช่น เลือดออกในสมอง มีความจำเป็นต้องทำการรักษาเพื่อให้ได้ระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิตโดยเฉพาะเลือดออกในสมอง ควรได้รับการทำ CT scan โดยรวดเร็วจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพื่อเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดอย่างเร่งด่วนเพื่อหยุดเลือดที่ออก ร่วมกับการรักษาหลายวิธีพร้อมกัน ได้แก่

1. การให้ corticosteroid ขนาดสูง ได้แก่ pulsed methylprednisolone ขนาด 30 มก./กก.(ขนาดสูงสุด 1 กรัม) ทางหลอดเลือดดำ รวม 1-3 วัน ฉีดเข้าเส้นเลือด
2. การให้ IVIG โดยให้ในขนาด 1 กรัม/กก. วันละครั้ง 2 วันติดต่อกัน จะทำให้ระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นจนถึงระดับที่ปลอดภัย และถือเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะฉุกเฉินจากเลือดออกรุนแรงใน ITP โดยเฉพาะเมื่อร่วมกับการให้ corticosteroid และ เกล็ดเลือด

3. การให้เกล็ดเลือด (platelet transfusion) แม้ว่าโดยทั่วไปการให้เกล็ดเลือดจะไม่มีที่ใช้ในการรักษา ITP แต่ในกรณี มีปัญหาเลือดออกที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต แม้ว่าการให้เกล็ดเลือดจะมีผลทำให้ระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นเพียงช่วยระยะเวลาที่สั้น แต่อาจจะช่วยลดอันตรายจากปัญหาเลือดออกก่อนที่การรักษาอื่นจะได้ผลโดยพิจารณาให้เกล็ดเลือดเข้มข้นในขนาดสูงกว่าขนาดปกติ โดยอาจจะให้แบบ intermittent transfusion 0.2- 0.4 ยูนิต/ กก. ทุก 6-8 ชั่วโมง หรือ continuous infusion 0.5-1 ยูนิต/ กก. /ชม. เพื่อให้ระดับเกล็ดเลือดสูงนานพอที่จะทำให้เลือดออกหยุดได้
4. การตัดม้าม (splenectomy) การตัดม้ามจะพิจารณาในผู้ป่วยที่เลือดออกรุนแรงและให้ยาดังกล่าวแล้วไม่สามารถเพิ่มระดับเกล็ดเลือดเพื่อทำให้เลือดหยุดได้ในผู้ป่วย ITP ในเด็กจะพิจารณาตัดม้ามในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 5 ปี ร่วมกับได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น chronic ITP มากกว่า 1 ปี และมีเลือดออกรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อยาดังกล่าวหรือกระทบต่อคุณภาพชีวิต (ปัจจุบันไม่เป็นที่นิยมทำ)

เอกสารอ้างอิง

1. Kuter DJ. Milestones in understanding platelet production: a historical overview. British journal of haematology. 2014;165(2):248-58.
2. Machlus KR, Thon JN, Italiano JE, Jr. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation. British journal of haematology. 2014;165(2):227-36.
3. Balduini CL, Pecci A, Savoia A. Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias.Br J Haematol. 2011;154(2):161-74.
4. Savoia A, Kunishima S, De Rocco D, Zieger B, Rand ML, Pujol-Moix N, et al. Spectrum of the mutations in Bernard-Soulier syndrome. Hum Mutat. 2014;35(9):1033-45.
5. Acharya SS. and Sarangi SN. Disorders of Coagulation. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Sixth edition ed. Sandiego, CA: Elsevier's Science&Technology; 2016. p. 279-333.
6. Hirata S, Takayama N, Jono-Ohnishi R, Endo H, Nakamura S, Dohda T, et al. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia iPS cells exhibit defective MPL-mediated signaling. The Journal of clinical investigation. 2013;123(9):3802-14.
7. Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? British journal of haematology. 2014;165(6):756-67.

8. 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.
9. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld EJ, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112(10):4003-8.
10. Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, Gaedicke G, Hirt A, Joller P, et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1985;2(8453):464-8.