

กลุ่มอาการฮีโมฟาโกไซติก ลิมโฟฮิสติโอไซโตซิส

พชรพรรณ สุรพลชัย

บทคัดย่อ

กลุ่มอาการฮีโมฟาโกไซติก ลิมโฟฮิสติโอไซโตซิส (Hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากความบกพร่องในการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีหน้าที่กำจัดเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอม ได้แก่ cytotoxic T-lymphocyte และ natural killer ทำให้เกิดการกระตุ้นการหลั่งสาร cytokine หลายชนิด ซึ่งมีผลทำให้เซลล์ในกลุ่มฮิสติโอไซต์ (histiocyte และ macrophage) เพิ่มจำนวนและแพร่กระจายอย่างรุนแรง ส่งผลให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อและอวัยวะสำคัญทั่วร่างกาย มักตรวจพบสิ่งกระตุ้นให้เกิดกลุ่มอาการนี้ ได้แก่ การติดเชื้อ, โรคมะเร็ง, โรค autoimmune, ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ลักษณะอาการทางคลินิกที่สำคัญ คือ มีไข้ ตับม้ามโต มี cytopenia อย่างน้อยๆ 2 ระบบขึ้นไป ร่วมกับการตรวจพบ hemophagocytosis ในระยะที่โรคลุกลามจะมีการทำงานของอวัยวะสำคัญล้มเหลวและผู้ป่วยอาจมีอันตรายถึงชีวิตถ้าไม่ได้รับการรักษาที่แม่นยำและรวดเร็ว แนวทางการรักษาประกอบด้วยการวินิจฉัยอย่างถูกต้อง ให้การรักษาโรคโดยอ้างอิงตามสูตรการรักษาจำเพาะ (HLH-2004) และกำจัดปัจจัยกระตุ้นให้เกิดโรคควบคู่กันไป รวมทั้งรักษาแบบประคับประคอง และเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนต่างๆ การเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกอาจจำเป็นในรายที่มีอาการรุนแรง มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมหรือตรวจพบยีนที่ผิดปกติ

คำสำคัญ: ฮีโมฟาโกไซติก ลิมโฟฮิสติโอไซโตซิส, เซลล์ฮิสติโอไซต์, HLH-2004

กลุ่มอาการฮีโมฟาโกไซติก ลิมโฟฮิสติโอไซโตซิส หรือ Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH; D76.1) ในอดีตเคยเรียกว่า กลุ่มอาการฮีโมฟาโกไซติก (Hemophagocytic syndrome) เป็นกลุ่มอาการทางคลินิกที่ประกอบด้วยไข้, ตับม้ามโต, pancytopenia, และตรวจทางพยาธิวิทยาพบลักษณะที่เรียกว่า hemophagocytosis (เซลล์ในกลุ่ม macrophage จับกินเซลล์เม็ดเลือดขาว, เม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือดของตัวเอง) โดยมีพยาธิสภาพเกิดขึ้นได้ทั้งในไขกระดูก, ตับ, ม้าม, ต่อม้ำเหลือง และระบบประสาท เกิดจากความผิดปกติของกลไกการทำงานในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย พบได้น้อยในเด็ก แต่ได้รับความสนใจในการศึกษาค้นคว้าเพิ่มมากขึ้นในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา

กลุ่มอาการนี้มีผู้รายงานไว้ครั้งแรกในปี พ.ศ. ๒๔๘๒ โดย Scott และ Robb-Smith^๑ ซึ่งรายงานภาวะที่มีการเจริญของเซลล์ฮิสติโอไซต์ (histiocyte) ผิดปกติและตรวจพบ hemophagocytosis เรียกว่า “Histiocytic medullary reticulosis” ในปี พ.ศ. ๒๔๙๕ โดย Farquhar และ Claireaux^๒ ได้รายงานผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดกลุ่มอาการนี้ในครอบครัวเดียวกัน เรียกว่า “Familial haemophagocytic reticulosis” ในปี พ.ศ. ๒๕๑๘ โดย Chandra และคณะ^๓ ได้รายงาน ผู้ป่วย ๒ รายที่ตรวจพบความผิดปกติของเซลล์ในระบบเรติคูโลฮิสติโอไซติกของไขกระดูกที่มีการจับกินเม็ดเลือดของตัวเอง ทำให้เกิดกลุ่มอาการไข้ ชีด และตับม้ามโต แต่เกิดขึ้นชั่วคราวร่วมกับการติดเชื้อบางชนิด ซึ่งเรียกว่า “Transient histiocytosis” หลังจากนั้นก็มีกรายงานจากหลายประเทศเกี่ยวกับภาวะ hemophagocytosis ที่เกิดร่วมกับความผิดปกติของร่างกายที่หลากหลาย ได้แก่ การติดเชื้อไวรัส, แบคทีเรีย, เชื้อราและปรสิต รวมทั้งโรค autoimmune^{๔-๖} และโรคมะเร็งโดยเฉพาะ T-cell lymphoma^{๗-๑๐} เป็นต้น

การเรียกชื่อโรคและการแบ่งกลุ่มโรค

ในปี พ.ศ. ๒๕๒๘ ได้มีการก่อตั้งสมาคมฮิสติโอไซต์ (The Histiocyte Society) ขึ้น ส่งผลให้แพทย์จำนวนมากจากทั่วโลกมีความสนใจในการศึกษาเกี่ยวกับเซลล์ฮิสติโอไซต์ และโรคที่มีความผิดปกติเกี่ยวข้องกับเซลล์นี้มากขึ้น และในปี พ.ศ. ๒๕๓๐ ได้มีการประชุมเพื่อแบ่งกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติเกี่ยวข้องกับเซลล์ฮิสติโอไซต์เป็น ๓ กลุ่ม (classes)^{๑๑,๑๒} ได้แก่

- ๑) Langerhans cell histiocytosis (LCH) (class I)
- ๒) Non-Langerhans cell histiocytosis (class II)
- ๓) Malignant histiocytic disorders (class III)

ต่อมาได้มีการเปลี่ยนชื่อเรียกเพื่อให้สัมพันธ์กับกลไกการเกิดโรคมมากขึ้น ได้แก่

- ๑) Dendritic cell-related disorders
- ๒) Macrophage-related disorders
- ๓) Malignant disorders

โดย HLH จัดอยู่ในกลุ่มที่ ๒ (macrophage-related disorders) และเป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มนี้ หลังจากนั้นได้มีความพยายามในระดับนานาชาติในการจัดการประชุมเพื่อรวบรวมหลักฐานการศึกษาและกำหนดแนวทางการรักษาโรคที่มีความผิดปกติเกี่ยวข้องกับเซลล์ฮิสติโอไซต์นี้อย่างเหมาะสม ในปี พ.ศ. ๒๕๓๗ ได้มีการประกาศใช้ LCH-I และ HLH-94^{๑๓} ต่อมาได้มีการปรับปรุงแก้ไขอย่างต่อเนื่อง จนมีที่ใช้แพร่หลายในปัจจุบัน ได้แก่ LCH-III และ HLH-2004^{๑๔}

วิทยาการระบาด

เกิดขึ้นในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ ถ้าเป็น Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) มักแสดงอาการตั้งแต่วัยทารก แต่บางรายอาจวินิจฉัยได้เร็วตั้งแต่วัยในครรภ์มารดา หรือเริ่มมีอาการซ้ำในเด็กโต ในอดีตมีรายงานอุบัติการณ์ในเด็กประมาณ ๑.๒ ต่อ ๑,๐๐๐,๐๐๐^{๑๕} แต่มีการคาดการณ์ว่าน่าจะมีจำนวนผู้ป่วยสูงถึง ๑ รายต่อเด็กเกิดมีชีวิต ๕๐,๐๐๐ ราย^{๑๖} โดยไม่พบความแตกต่างกันของการเกิดโรคในแต่ละเพศ และเชื้อชาติ

รายงานผู้ป่วยจากประเทศไทยมีอยู่ประปราย อีกทั้งยังมีจำนวนผู้ป่วยอีกมากที่ยังไม่ได้รับการรายงาน กวีวัฒน์ วิรุฒและคณะ^{๑๗} ได้รายงานผู้ป่วยเด็กจำนวน ๕๒ ราย (พ.ศ. ๒๕๓๑-๒๕๔๐) ที่เป็นโรค HLH โดยส่วนใหญ่กว่าร้อยละ ๔๐ เกิดร่วมกับ non-Hodgkin lymphoma รองลงมา คือ โรคติดเชื้อ และไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด วันดี นิงสานนท์^{๑๘} รายงานผู้ป่วยเด็กจำนวน ๕๐ ราย (พ.ศ. ๒๕๓๒-๒๕๔๑) ที่เป็นโรค HLH ซึ่งเกิดร่วมกับโรคติดเชื้อ พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ ๗๐ โดยมีสาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อแทรกซ้อน และอวัยวะภายในล้มเหลว แต่รายงานในผู้ใหญ่เกือบทั้งหมดเกิดร่วมกับโรคมะเร็ง โดยเฉพาะ T-cell lymphoma^{๑๕-๒๒}

พยาธิสรีรวิทยา

เซลล์ฮิสติโอไซต์ จัดเป็นเซลล์เม็ดเลือดชนิดหนึ่งเกิดจากเซลล์ตัวอ่อนในไขกระดูกชนิด myelomonocytic stem cell ที่เป็นต้นกำเนิดของสาย monohistiocytic และ

myelocytic ซึ่งผลิต monocyte/ macrophage และ granulocyte ตามลำดับ เซลล์นี้ถูกสร้างในไขกระดูกก่อนจะปล่อยออกมาสู่กระแสโลหิตและกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ โดยแบ่งชนิดตามหน้าที่ได้เป็น ๒ กลุ่ม ได้แก่

๑. Ordinary histiocyte หรือ antigen processing cell ทำหน้าที่ทำลายสิ่งแปลกปลอม

๒. Dendritic cell หรือ antigen presenting cell ทำหน้าที่ต่อสู้กับเชื้อโรค โดยทำงานร่วมกับ B และ T-lymphocytes (หรือเป็น immunoregulatory effector cells)

เมื่อมีเชื้อโรคเข้าสู่ร่างกายมนุษย์ จะมีเซลล์จำนวนมากในระบบภูมิคุ้มกันรวมทั้งเซลล์ลิมโฟไซต์ และ ฮิสติโอไซต์ ที่ถูกกระตุ้นเพื่อต่อสู้กับเชื้อโรค โดยปกติเมื่อเชื้อโรคถูกกำจัดไปแล้วจะมีกลไกย้อนกลับมายับยั้งการทำงานของเซลล์เหล่านี้ และทำให้ระบบภูมิคุ้มกันกลับสู่สภาวะปกติ^{๒๓-๒๕} ความผิดปกติในผู้ป่วย HLH เกิดเนื่องจากมีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันที่ทำให้อยู่ในสภาวะถูกกระตุ้นอยู่ตลอดเวลา (immune dysregulation) ทำให้เกิดกลุ่มอาการ HLH ในที่สุด

ทฤษฎีที่ยอมรับในปัจจุบันของ HLH เกี่ยวข้องกับความบกพร่องในการทำงานของเซลล์ cytotoxic T-lymphocyte (CTL) และ natural killer (NK) ในการกำจัดเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอมทำให้เกิดการกระตุ้นการหลั่งสาร cytokine หลายชนิดออกมามากผิดปกติ ได้แก่ interferon-gamma (IFN- γ), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) และ granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ซึ่งมีผลยับยั้งการเกิด apoptosis ของ macrophage ทำให้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์นี้ และแพร่กระจายอย่างรุนแรง รวม

ทั้งมีการผลิต interleukin-1 (IL-1) และ interleukin-6 (IL-6) ส่งผลให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อและอวัยวะสำคัญของร่างกาย^{๒๖,๒๗}

การแบ่งชนิดตามสาเหตุ

๑) Primary หรือ Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL หรือ FHLH) เป็นถ่ายทอดทางพันธุกรรมโดยยีนด้อย แบ่งเป็น ๕ ชนิดย่อยตามชนิดของยีนที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

FHL1 - ไม่ทราบชนิด

FHL2 - *PRF1*

FHL3 - *UNC13D* (ชื่อเดิม คือ *MUNC13-4*)

FHL4 - *STX11*

FHL5 - *STXBP2*

ความผิดปกติทางยีนดังกล่าวนี้^{๒๘-๓๕} สามารถอธิบายการเกิดโรคในครอบครัวผู้ป่วยโรค FHL ได้ประมาณร้อยละ ๕๐-๘๐ ขึ้นอยู่กับลักษณะประชากรที่พบ ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยอีกจำนวนมากที่รอการตรวจพบยีนที่เกี่ยวข้องที่ยังไม่เป็นที่รู้จัก ยีนที่ตรวจพบบ่อยที่สุด คือ *PRF1* และ *UNC13D* ซึ่งควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนชื่อ perforin และ Munc13-4 ตามลำดับ ซึ่งโปรตีนทั้งสองนี้มีส่วนร่วมในการกำจัดเชื้อโรคโดยเซลล์ CTL และ NK และเชื่อว่ามีหน้าที่ในการยับยั้งไม่ให้ระบบภูมิคุ้มกันทำงานมากเกินไป ชนิด FHL5 เพิ่งมีรายงานการตรวจพบล่าสุดในชนชาติแถบตะวันออกกลางและยุโรปตอนกลาง เกิดจากการขาดโปรตีน Munc18-2 ที่ควบคุมการสร้างโดยยีน *STXBP2* มีผลทำให้เกิดความบกพร่องในการปล่อย cytotoxic granules (degranulation) ของเซลล์ NK

ตารางที่ ๑ แสดงชื่อและตำแหน่งของยีนที่สัมพันธ์กับชนิดของโรค FHL

ชนิด	ยีน	ตำแหน่งบนโครโมโซม	ผู้ป่วยโรค HLH ที่ตรวจพบยีน
FHL1	NA	9q21.3-22	มีรายงานเฉพาะชาวปากีสถาน ๔ ครอบครัว
FHL2	<i>PRF1</i>	10q21-22	โดยเฉลี่ยร้อยละ ๒๐-๓๐ จากทั่วโลก >ร้อยละ ๕๐ ของครอบครัวชาวแอฟริกัน-อเมริกัน
FHL3	<i>UNC13D</i> (<i>MUNC13-4</i>)	17q25.1	โดยเฉลี่ยร้อยละ ๒๐-๓๐ จากทั่วโลก
FHL4	<i>STX11</i>	6q24	ร้อยละ ๒๐ ของครอบครัวชาวตุรกี พบน้อยมากในชนชาติอื่น
FHL5	<i>STXBP2</i>	19p13.2-13.3	เพิ่งมีรายงานเฉพาะบางชนชาติ (ชาวซาอุดีอาระเบีย, ตุรกี, ปากีสถาน, ยุโรป)

คัดแปลงจาก: Cetica V, 2010^{๓๕} และ Zhang K, 2006^{๓๔}

NA=No data available

(ตารางที่ ๑) ตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ สามารถให้การวินิจฉัย FHL เมื่อตรวจพบยีนที่สัมพันธ์กับการเกิด FHL โดยไม่จำเป็นต้องมีลักษณะทางคลินิกครบตามเกณฑ์ แต่ควรสงสัยโรคนี้ ถ้ามีเด็กเป็นโรคนี้มากกว่าหนึ่งคนในครอบครัว และในกรณีที่รักษาแล้วไม่ดีขึ้น หรือหยุดการรักษาแล้วโรคกลับเป็นซ้ำ การเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก เป็นวิธีเดียวที่ทำให้หายขาดจากโรคได้

๒) Secondary หรือ Acquired หรือ Reactive HLH เกิดร่วมกับความผิดปกติที่เกิดขึ้นในร่างกาย ได้แก่

- โรคติดเชื้อ (Infection-associated hemophagocytic syndrome; IAHS)^{๔,๕} ได้แก่ การติดเชื้อไวรัส, แบคทีเรีย, เชื้อราและปรสิต

- โรคทาง autoimmune^{๖,๗} ได้แก่ Rheumatoid arthritis, Macrophage activation syndrome (MAS) ที่พบในผู้ป่วยโรค Juvenile idiopathic arthritis

- โรคมะเร็ง (Malignancy-associated hemophagocytic syndrome; MAHS) โดยเฉพาะ T - cell lymphoma^{๘,๙,๑๐}

๓) Inherited immune disorder^{๑๑} เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ที่มีความบกพร่องในการทำงานของเซลล์ที่มีหน้าที่ในการกำจัดเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอม และมีความเสี่ยงต่อการเกิด hemophagocytosis ที่รุนแรงร่วมด้วย ได้แก่

- X-linked lymphoproliferative disease (XLP) เกิดจากการขาดโปรตีน SAP และ XIAP ที่ควบคุมการสร้างโดยยีน *SH2D1A* และ *BIRC4* ตามลำดับ มักแสดงอาการตามหลังการติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) ที่รุนแรง บางรายอาจพบร่วมกับ hypogammaglobulinemia

- Chediak-Higashi syndrome เกิดจากการขาดโปรตีน *CHS1* ที่ควบคุมการสร้างโดยยีน *LYST* มักจะตรวจพบ albinism, เกล็ดเลือดทำงานบกพร่อง และมี granules ขนาดใหญ่ (secretory lysosomes) ในเซลล์นิวโทรฟิลล์/ ลิมโฟไซต์

- Griscelli syndrome type 2 (GS2) เกิดจากการขาดโปรตีน Rab27a ที่ควบคุมการสร้างโดยยีน *RAB27A* มีความผิดปกติของระบบประสาทร่วมกับสีผิว/ สีผมผิดปกติ (partial albinism with silvery-grey hair)

การวินิจฉัย

อ้างอิงตามเกณฑ์การวินิจฉัยโดย Histiocyte Society^{๑๔} ซึ่งอาศัยอาการทางคลินิกร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเฉพาะโรค โดยพบข้อใดข้อหนึ่งก็สามารถให้การวินิจฉัยได้

๑) ตรวจพบยีนที่สัมพันธ์กับการเกิด FHL (disease-causing mutation) ได้แก่ PRF1, *UNC13D* (ชื่อเดิม คือ *MUNC13-4*), *STX11* หรือ

๒) มีลักษณะทางคลินิกที่พบอย่างน้อย ๕ ข้อจากทั้งหมด ๘ ข้อ ดังนี้

- Prolonged fever: ไข้มากกว่า ๗ วัน

- Splenomegaly

- Cytopenia: อย่างน้อย ๒ lineages ต่อไปนี้

Absolute neutrophils น้อยกว่า ๑,๐๐๐/ μ L

เกล็ดเลือดน้อยกว่า ๑๐๐,๐๐๐/ μ L

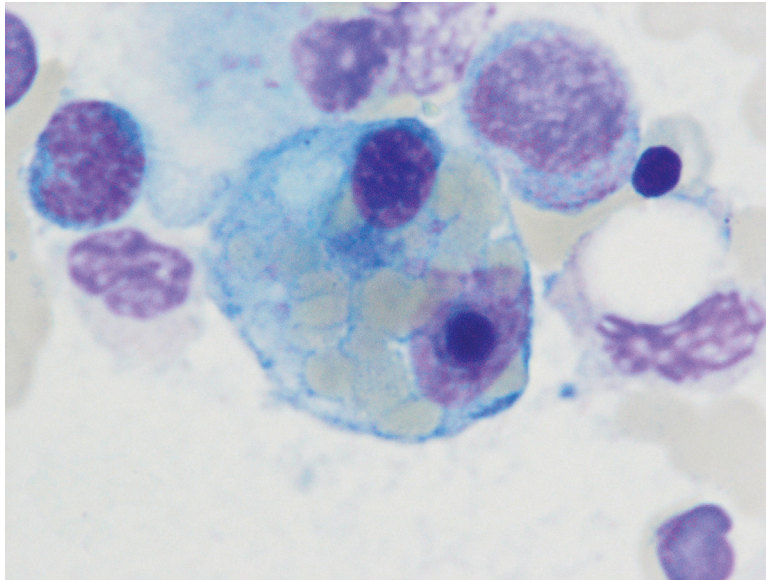
ฮีโมโกลบินน้อยกว่า ๕.๐ g/dL (น้อยกว่า

๑๐.๐ g/dL สำหรับทารก <๔ สัปดาห์)

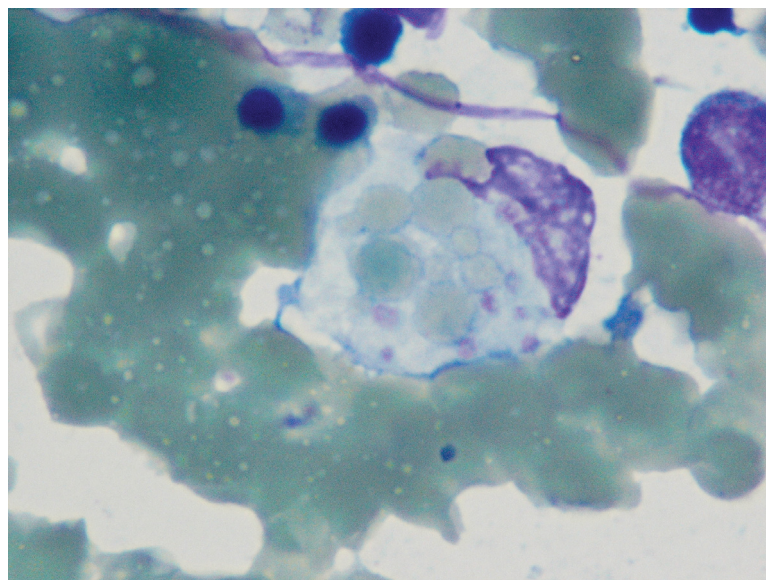
- Hypofibrinogenemia: ระดับ Fibrinogen น้อยกว่า ๑.๕ g/L หรือ Hypertriglyceridemia: ระดับ triglyceride หลังอดอาหารมากกว่า ๒.๐ mmol/L (๒๖๕ mg/dL) หรือสูงกว่า ๓ เท่าของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าอ้างอิงแต่ละอายุ

- Hemophagocytosis: ตรวจพบในต่อน้ำเหลือง, ม้าม, น้ำไขสันหลัง หรือไขกระดูก โดยไม่มีหลักฐานของโรคมะเร็ง (รูปภาพที่ ๑)

รูปภาพที่ ๑ แสดงตัวอย่างภาพไขกระดูกผู้ป่วยโรค HLH ที่มีเซลล์ ฮิสติโอไซต์ จับกินเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด (ภาพ ก. และ ข.)



ก.



ข.

- Low or absent natural killer (NK) cell activity: การทำงานของเซลล์ NK ที่มีประสิทธิภาพ ลดลงสัมพันธ์กับระยะของโรคที่มีอาการลุกลาม
- Hyperferritinemia: ระดับ Ferritin $\geq 500 \mu\text{g/L}$
- High plasma concentrations of soluble CD25: ระดับ soluble IL2R $\geq 2,400 \text{ U/mL}$

ตารางที่ ๒ แสดงอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรค HLH

ลักษณะ	ร้อยละ
อาการทางคลินิก	
ไข้	๖๐-๑๐๐
ม้ามโต	๓๕-๑๐๐
ตับโต	๓๕-๕๓
ต่อมน้ำเหลืองโต	๑๓-๕๒
ผื่น	๓-๖๕
อาการทางระบบประสาท	๓-๔๓
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	
Anemia*	๘๕-๑๐๐
Thrombocytopenia*	๘๒-๑๐๐
Neutropenia*	๕๘-๘๓
Hypertriglyceridemia*	๕๕-๑๐๐
Hypofibrinogenemia*	๑๕-๘๕
Hyperbilirubinemia	๓๔

ดัดแปลงจาก: Fisman DN, 2000^{๒๖}

*ตามเกณฑ์การวินิจฉัย HLH

ดังแสดงในตารางที่ ๒ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มอาการ HLH มักจะมาด้วยไข้เป็นอาการหลัก ร่วมกับการและอาการแสดงอื่น ๆ เช่น ตับ ม้าม และต่อมน้ำเหลืองโต, ซีด, เลือดออกผิดปกติ, ผื่น (erythroderma, macules, purpuric spots, papules, morbilliform eruptions), อาการทางระบบประสาท (ชัก, ataxia, อัมพาตครึ่งซีก, เปลี่ยนแปลงสถานะทางจิต) การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ นอกเหนือจากเกณฑ์การวินิจฉัยดังกล่าว ที่มีประโยชน์ในการสนับสนุนการวินิจฉัย ได้แก่

- การตรวจน้ำไขสันหลังพบ pleocytosis, ระดับโปรตีนสูง
- การตรวจชิ้นเนื้อตับพบลักษณะของ chronic persistent hepatitis

การดูแลรักษา

มีจุดมุ่งหมายเพื่อ

- รักษาโรคที่เป็นสาเหตุหรือโรคที่เกิดร่วม ซึ่งต้องค้นหาและให้การรักษาลำพัง

๒. ควบคุมเซลล์ที่ทำงานผิดปกติ และลดระดับ inflammatory cytokines ที่มีการหลั่งออกมาผิดปกติ การรักษาตามแนวทางของ Histiocyte Society ที่ปรับปรุงล่าสุด คือ HLH-2004^{๔๔} ขึ้นกับสาเหตุและความรุนแรงของโรค ได้แก่

- ๑) ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติโรค HLH ในครอบครัว และตรวจไม่พบยีนที่เกี่ยวข้อง ร่วมกับมีอาการไม่รุนแรง สามารถชักนำให้โรคสงบได้

ให้การรักษาเฉพาะในระยะเบื้องต้น (Initial therapy) ๘ สัปดาห์ โดยติดตามการดำเนินโรคหลังหยุดการรักษา ถ้าโรคกลับเป็นซ้ำก็ให้เริ่มการรักษาใหม่และเปลี่ยนแผนการรักษาเป็นแบบที่ ๒

- ๒) ผู้ป่วยที่สงสัยเป็น FHL (ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวหรือตรวจพบยีนที่เกี่ยวข้อง) หรืออาการรุนแรง ไม่สามารถชักนำให้โรคสงบได้/มีการกลับเป็นซ้ำ

ให้การรักษาในระยะเบื้องต้น (Initial therapy) ๘ สัปดาห์ แล้วให้ต่อในระยะต่อเนื่อง (Continuation therapy) เพื่อรอการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกเมื่อพร้อม

ตารางที่ ๓ แนวทางการรักษาโรค HLH ตามแนวทางของ Histiocyte Society

ระยะของการรักษา	แนวทางการดูแลรักษา
ระยะเบื้องต้น (Initial therapy) สัปดาห์ที่ ๑-๘	- Dexamethasone (ให้ต่อเนื่อง เริ่มจากขนาดยาสูง และปรับลดลง) 10 mg/m² ให้ทุกวัน (สัปดาห์ที่ ๑-๒) 5 mg/m² ให้ทุกวัน (สัปดาห์ที่ ๓-๔) 2.5 mg/m² ให้ทุกวัน (สัปดาห์ที่ ๕-๖) 1.25 mg/m² ให้ทุกวัน (สัปดาห์ที่ ๗-๘) และลดขนาดยาจนหยุดยา - VP-16 (ให้ต่อเนื่อง ๑-๒ ครั้งต่อสัปดาห์) 150 mg/m² iv ให้ ๒ ครั้งต่อสัปดาห์ (สัปดาห์ที่ ๑-๒) 150 mg/m² iv ให้ ๑ ครั้งต่อสัปดาห์ (สัปดาห์ที่ ๓-๘) - Cyclosporine A (ให้ต่อเนื่อง และปรับขนาดตามระดับยาในเลือด) 6 mg/kg ให้ทุกวัน (แบ่งให้ ๒ ครั้งต่อวัน) รักษาระดับยาในเลือดประมาณ 200 microgram/L โดยติดตามผลข้างเคียงต่อการทำงานของไตและตับ
ระยะต่อเนื่อง (Continuation therapy) สัปดาห์ที่ ๙-๔๐	- Dexamethasone (ทุก ๒ สัปดาห์) 10 mg/m² ให้ต่อเนื่อง ๓ วันต่อรอบ <u>สลับกับ</u> - VP-16 (ทุก ๒ สัปดาห์) 150 mg/m² iv ๑ ครั้งต่อรอบ
ระยะคุกคาม/ เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ (Reactivation therapy)	เริ่มให้การรักษาระยะเบื้องต้นใหม่ (Intensification of initial therapy)
การรักษาเมื่อมีอาการทางระบบประสาท (CNS reactivation)	ให้ยา methotrexate ฉีดเข้าทางไขสันหลัง (Intrathecal methotrexate therapy) - Methotrexate: <๑ ปี-6 mg, ๑-๒ ปี-8 mg, ๒-๓ ปี-10 mg, >๓ ปี-12 mg
ข้อบ่งชี้ในการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก	๑) โรค FHL ๒) เมื่อไม่สามารถชักนำให้โรคสงบได้/ เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ และหาผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดได้ ซึ่งอาจเป็น matched donor, mis-matched donor, family haploidentical donor, cord blood
หยุดการรักษา	เมื่ออาการปรกติ/ โรคสงบ (Complete resolution of the disease)

ดัดแปลงจาก: Henter JJ, 2007^๔

ตามแนวทางการรักษาของ HLH-2004 (ตารางที่ ๓) การรักษาเบื้องต้น (Initial therapy) ในผู้ป่วย HLH ประกอบด้วย การให้ยา etoposide, dexamethasone และ cyclosporine นาน ๘ สัปดาห์ Intrathecal methotrexate จะใช้เฉพาะรายตรวจพบความผิดปกติของน้ำไขสันหลัง หรือมีอาการทางระบบประสาท การรักษาต่อเนื่อง (Continuation therapy) ในสัปดาห์ที่ ๙ เป็นต้นไป ประกอบด้วย การให้ยา etoposide

สลับกับ dexamethasone เป็นระยะ ซึ่งจะให้เฉพาะผู้ป่วย FHL หรือ รายที่อาการรุนแรง/ มีการกลับเป็นซ้ำ เพื่อรอการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก การให้ immunoglobulin อาจมีประโยชน์ในการควบคุมการหลั่ง proinflammatory cytokines และยับยั้งเซลล์ macrophage, T และ B-lymphocyte ที่ถูกกระตุ้น

การติดตามอาการหลังให้การรักษา

อาการทางคลินิกที่บ่งชี้การตอบสนองต่อการรักษา

(Clinical response)

- ไม่มีไข้
- ขนาดม้ามคลำได้เล็กลง
- เกล็ดเลือด $\geq 100,000 /\mu\text{L}$
- ระดับ fibrinogen ปกติ
- ระดับ ferritin ลดลง (อย่างน้อยร้อยละ ๒๕)

โรคสงบ (Non-active disease; resolution)

- ไม่มีไข้
- ไม่มีม้ามโต
- ไม่มี cytopenia
- ไม่มี hypertriglyceridemia
- ไม่มี hyperferritinemia
- การตรวจน้ำไขสันหลังปกติ

โรคกลับเป็นซ้ำ (Reactivation of disease)

- เกล็ดเลือด $< 100,000 /\mu\text{L}$
- ระดับ fibrinogen $\leq 150 \text{ mg/dL}$
- ระดับ triglyceride $\geq 265 \text{ mg/dL}$
- ตรวจพบ hemophagocytosis
- ระดับ ferritin เพิ่มขึ้น
- ระดับ Soluble CD25 (soluble IL-2 receptor) $> 2,400 \text{ U/mL}$

การพยากรณ์โรค

แม้ว่าการพยากรณ์โรคจะแตกต่างกันขึ้นกับการศึกษาและแนวทางการรักษาโรค แต่พบว่าผู้ป่วยจะเป็นอันตรายถึงชีวิต ถ้าไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างถูกต้องในเวลาอันรวดเร็ว มีอัตราการรอดชีวิตมัธยฐานประมาณ ๒-๖ เดือน อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรค HLH มีอัตราการรอดชีวิตดีขึ้นอย่างมากนับตั้งแต่มีการประกาศใช้ HLH-94 เป็นต้นมาจนถึง HLH-2004 ที่ใช้ในปัจจุบัน ในอดีตจากรายงานการศึกษาผู้ป่วยจำนวน ๑๒๒ คนจากหลากหลายชนชาติ^{๓๖} พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ ๕ ปี เท่ากับร้อยละ ๒๑-๖๖ ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ ๑๐.๑ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว แต่จากการศึกษาล่าสุดแสดงให้เห็นว่า HLH-2004 ทำให้อัตราการรอดชีวิตโดยรวมเกินครึ่ง ดังนั้นจะเห็นได้ว่าปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคในระยะยาวไม่ได้ขึ้นกับการได้รับการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกหรือไม่เป็นสำคัญ แต่มีอีกหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องโดยเฉพาะชนิดของ HLH

(primary หรือ secondary HLH) และการวินิจฉัยโรคร่วมกับการให้การรักษาอย่างถูกต้อง ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาคือต้องตระหนักถึงโรคที่มีอันตรายสูงและคุกคามชีวิตดังเช่นโรค HLH ในการให้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้ตามเกณฑ์การวินิจฉัย โดยต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นออกไปก่อนและให้การรักษาอย่างเต็มที่ตั้งแต่ต้นก่อนจะมีการทำงานของอวัยวะภายในล้มเหลว ซึ่งจะช่วยให้โอกาสรอดชีวิตและการหายขาดจากโรคได้

เอกสารอ้างอิง

๑. Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. Lancet 1939;2:194-8.
๒. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. Arch Dis Child 1952;27:519-25.
๓. Chandra P, Chaudhery SA, Rosner F, Kagen M. Transient histiocytosis with striking phagocytosis of platelets, leukocytes, and erythrocytes. Arch Intern Med 1975;135:989-91.
๔. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH, Jr., Simmons RL, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer 1979;44:993-1002.
๕. Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1988;67:369-88.
๖. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. J Pediatr 1985;106:561-6.
๗. Stephan JL, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer JM, Prieur AM. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. Clin Exp Rheumatol 1993;11:451-6.
๘. Chang CS, Wang CH, Su IJ, Chen YC, Shen MC. Hematophagic histiocytosis: a clinicopathologic analysis of 23 cases with special reference to the association with peripheral T-cell lymphoma. J Formos Med Assoc 1994;93:421-8.
๙. Kadin ME, Kamoun M, Lamberg J. Erythrophagocytic T gamma lymphoma: a clinicopathologic entity

- resembling malignant histiocytosis. *N Engl J Med* 1981;304:648-53.
๑๐. Yao M, Cheng A, Su I. Clinicopathological spectrum of haemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 1994;87:535-43.
 ๑๑. Chu T, D'Angio GJ, Favara BE. The Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1:208-9.
 ๑๒. Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:157-74.
 ๑๓. Henter JI, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:342-7.
 ๑๔. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;8: 124-31.
 ๑๕. Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:428-35.
 ๑๖. Sung L, King SM, Carcao M, Trebo M, Weitzman SS. Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:550-4.
 ๑๗. Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr V, Mahasandona C, Jiraratanasopa N. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: an analysis of etiology and outcome. *J Med Assoc Thai* 2002;85: S531-40.
 ๑๘. Ningsanond V. Infection associated hemophagocytic syndrome: a report of 50 children. *J Med Assoc Thai* 2000;83:1141-9.
 ๑๙. Mitarnun W, Kietthubthaw S, Suwiwat S. Hepatic peripheral T-cell lymphoma: a spectrum of liver pathology and clinical correlation. *J Med Assoc Thai* 1997;80:219-32.
 ๒๐. Srichaikul T, Sonakul D, Meekungwal P, Prayoonwiwat W, Leelasiri A, Pornvicha P, et al. Pleomorphic large cell hemato-lymphoma (The so-called "malignant histiocytosis"): clinicopathological and immunophenotypic studies in 35 cases. *J Med Assoc Thai* 1994;77:588-98.
 ๒๑. Intragumtomchai T, Sucharitchan P, Swasdikul D, Mahasantana S, Watananukul P. Malignant histiocytosis: a report of 67 cases. *Chula Med J* 1992;36:681-91.
 ๒๒. Mitarnun W, Suwiwat S, Pradutkanchana J, Saechan V, Ishida T, Takao S, et al. Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell and NK-cell proliferative disease/lymphoma: clinicopathologic, serologic and molecular analysis. *Am J Hematol* 2002;70:31-8.
 ๒๓. Cline MJ. Histiocytes and histiocytosis. *Blood* 1994;84:2840-53.
 ๒๔. Favara BE. Langerhans' cell histiocytosis pathobiology and pathogenesis. *Semin Oncol* 1991;18:3-7.
 ๒๕. Foucar K, Foucar E. The mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector (M-PIRE) system: Evolving concepts. *Semin Diagn Pathol* 1990;7:4-18.
 ๒๖. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601-8.
 ๒๗. Marcenaro S, Gallo F, Martini S, Santoro A, Griffiths GM, Arico M, et al. Analysis of natural killer-cell function in familial hemophagocytosis (FHL): defective CD107a surface expression heralds Munc 13-4 defect and discriminates between genetic subtypes of the disease. *Blood* 2006;108:2316-23.
 ๒๘. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957-9.
 ๒๙. Göransdotter Ericson K, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, Söderhäll C, Samuelsson A, Janka G, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001;68:590-7.
 ๓๐. Clementi R, zur Stadt U, Savoldi G, Varoito S,

- Conter V, De Fusco C, et al. Six novel mutations in the PRF1 gene in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Genet* 2001;38:643-6.
๓๑. Ueda I, Morimoto A, Inaba T, Yagi T, Hibi S, Sugimoto T, et al. Characteristic perforin gene mutations of haemophagocytic lymphohistiocytosis patients in Japan. *Br J Haematol* 2003;121:503-10.
๓๒. Al-Lamki Z, Wali YA, Pathare A, Ericson KG, Henter JI. Clinical and genetic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Oman: need for early treatment. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:603-9.
๓๓. Zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S, Schneppenheim R, Kabisch H, Janka G, et al. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A. *Hum Mutat* 2006;27:62-8.
๓๔. Rudd E, Ericson KG, Zheng C, Uysal Z, Ozkan A, Gurgey A, et al. Spectrum and clinical implications of syntaxin 11 gene mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: association with disease-free remissions and haematopoietic malignancies. *J Med Genet* 2006;43:e14.
๓๕. Cetica V, Pende D, Griffiths GM, Aricó M. Molecular basis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2010;95:538-41.
๓๖. Janka G, Zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:82-8.
๓๗. Aricó M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996;10:197-203.
๓๘. Zhang K, Filipovich AH, Johnson J, Marsh RA, Villanueva J. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2006. [updated 2010]

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis

Pacharapan Surapolchai

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Thammasat University

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a syndrome characterized by inappropriately activated lymphocytes and natural killer cells that produce high concentrations of cytokines. It is evidenced that "hypercytokinemia" and subsequently uncontrolled activation of histiocytes/ macrophages and T-lymphocytes underline the progressive organ dysfunction which leads to death in affected patients. The predominant clinical findings of HLH are persistent fever, cytopenias, hepato-splenomegaly and hemophagocytosis. Diagnosing HLH is extremely challenging and HLH is usually fatal if untreated. The Histiocyte Society treatment study (HLH-2004) outlines diagnostic criteria and treatment protocol, based on chemo-immunotherapy, as well as treatment of underlying conditions and supportive care. Subsequent hematopoietic stem cell transplantation is recommended for patients with familial disease or molecular diagnosis, and patients with severe and persistent, or reactivated disease.

Key words: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Histiocyte, HLH-2004