

รายงานผู้ป่วย

ผลสำเร็จของการรักษาภาวะไขกระดูกฝ่อที่สัมพันธ์กับเนื้องอกของต่อมไทมัสด้วยยา Cyclosporin A ในขนาดต่ำ: รายงานผู้ป่วย 1 รายและบททวน

วรรณกรรม

มนัสมนต์ ทิรัญมาสุวรรณ ตันตัญญ์ นำเบญจพล ปองรัตน์ นิรมิตรมหาปัญญา ธนภณ ลิงหเสนี กานดิษฐ์ ประยงค์รัตน์ อภิชัย ลีละลิริ และ จันทราภา ศรีสวัสดิ์
แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ภาวะไขกระดูกฝ่อที่เกิดสัมพันธ์กับความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอกของต่อมไทมัสเป็นภาวะที่พบบได้น้อยมาก โดยตรวจเลือดพบว่ามีความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ แนวทางการรักษาในปัจจุบันได้แก่ การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันหรือการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก เป็นต้น รายงานฉบับนี้เป็นรายงานของผู้ป่วยหญิงอายุ 44 ปี ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็นเนื้องอกต่อมไทมัสชนิดบีสองซึ่งเป็นระยะที่ผ่าตัดได้ แต่มีปัญหาโลหิตจาง จำนวนเม็ดเลือดขาว และจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ จึงได้รับการรักษาด้วยยา cyclosporin A ในขนาดต่ำ เป็นระยะเวลา 2 เดือนภายหลังได้รับยา cyclosporin A พบว่าผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบิน จำนวนเม็ดเลือดขาวและจำนวนเกล็ดเลือดดีขึ้นบ้าง โดยไม่ต้องได้รับสารประกอบเลือดอีก และ 3 เดือนต่อมาผู้ป่วยสามารถเข้ารับการผ่าตัด therapeutic thymectomy ได้สำเร็จ

คำสำคัญ : ● Aplastic anemia ● Thymoma ● Autoimmune ● Cyclosporin A ● Thymectomy

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2559;26:379-84.

ได้รับต้นฉบับ 15 ตุลาคม 2559 รับลงตีพิมพ์ 21 ตุลาคม 2559

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.มนัสมนต์ ทิรัญมาสุวรรณ แผนกโลหิตวิทยาอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

Case Report

Successful Treatment of Thymoma-Related Aplastic Anemia with Low-Dose Cyclosporin A: A Case Report and Review of the Literature

Manassamon Hirunmasuwan, Tontanai Numbenjapon, Pongrat Niramitmahapanya, Tanaphon Sinhaseni, Kannadit Prayongratana, Apichai Leelasiri, and Chantrapa Sriswasdi

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Phramongkutklo Hospital and Phramonkutklo College of Medicine

Abstract:

Aplastic anemia, a marrow failure syndrome characterized by peripheral pancytopenia and severely depressed marrow cellularity, is rarely associated with thymoma and it may be an autoimmune manifestation. Herein, we reported a 44-year-old female diagnosed with cortical thymoma stage IIB preceded by pancytopenia related to aplastic anemia. After 2 months of low-dose cyclosporin A treatment, the patient achieved a transfusion-free partial remission prior to undergo therapeutic thymectomy 3 months later.

Keywords : ● Aplastic anemia ● Thymoma ● Autoimmune ● Cyclosporin A ● Thymectomy

J Hematol Transfus Med 2016;26:379-84.

บทนำ

ภาวะไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) เป็นความผิดปกติที่ไขกระดูกไม่สามารถสร้างเซลล์เม็ดเลือดได้ทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาโลหิตจาง เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำทำให้ติดเชื้อโรคนง่าย และเลือดออกผิดปกติเนื่องจากเกล็ดเลือดต่ำ โดยสาเหตุของการเกิดโรคไขกระดูกฝ่อที่ไม่ได้เป็นมาตั้งแต่กำเนิด (acquired aplastic anemia) ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบบี สารเบนซีน ยาบางชนิด เช่น ยาแก้อักเสบ ยาแก้นชัก และเนื้องอกของต่อมไทมัส (thymoma) ซึ่งกลไกเกิดจากอิมมูโนที่มีความเกี่ยวข้องกับ cytotoxic T cell ชนิดที่ 1²

เนื้องอกของต่อมไทมัส เป็นเนื้องอกที่พบบ่อยที่สุดในโพรงอกส่วนหน้า (anterior mediastinum) คือ พบประมาณร้อยละ 50 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยประมาณ 55 ปี พบน้อยมากในเด็ก ไม่มีความแตกต่างระหว่างเพศ มักพบว่าผู้ป่วยจะมีอาการทางกายส่วนอื่น (parathyroid syndrome) ร่วมด้วยตามลำดับดังนี้ myasthenia gravis (ร้อยละ 10-67), pure red cell aplasia (ร้อยละ 2-5), hypogammaglobulinemia (ร้อยละ 2-5) และ aplastic anemia (ร้อยละ 0-1.4)³

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยโสด อายุ 44 ปี ภูมิลำเนา จังหวัดกรุงเทพมหานคร มาตรวจเมื่อ 26 สิงหาคม 2558 ด้วยอาการซีด อ่อนเพลีย และเหนื่อยง่ายมา 3 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล โดยมีอาการซีด อ่อนเพลีย หอบเหนื่อยง่ายเวลาทำงาน อยู่เฉยๆ จะไม่เหนื่อย นอนราบได้ ไม่มีขาบวม ไม่มีไข้ ไม่มีอาการแน่นหน้าอก ไม่มีหน้าบวม หรือแขนบวม ไม่มีเลือดออกผิดปกติที่ไทม์ ไม่มีผื่นแพ้แดด ไม่มีอาการปวดข้อ ไม่มีผื่นม่วง ปัสสาวะและอุจจาระปกติ ไปตรวจที่โรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่ง พบว่ามีผลเลือดผิดปกติ จึงได้รับเลือด 1 ยูนิต แต่อาการไม่มีดีขึ้นจึงมาตรวจที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ผู้ป่วยปฏิเสธโรคประจำตัว ปฏิเสธการสูบบุหรี่ ดื่มสุราตามโอกาส ปฏิเสธโรคเลือดและโรคมะเร็งในครอบครัว ปฏิเสธการผ่าตัดในอดีต

ตรวจร่างกาย: Vital signs: BT 37°C, BP 124/80 mmHg, HR 90/min, RR 14/min, General appearance: good consciousness, moderately pale conjunctivae, anicteric sclerae, no pitting edema, Heart and lungs: normal

Abdomen: no distention, soft, not tender, no hepatosplenomegaly, Lymph node: not palpable, Neurological signs: grossly intact

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 6.1 g/dL, Hct 17.9%, WBC $1.6 \times 10^9/L$, PMN 2%, L 97%, M 1%, platelet count $15 \times 10^9/L$, MCV 83.3 fL, RDW 12.6% and reticulocyte count 0.3%, Urine examination: normal, no proteinuria/hematuria

Stool examination: WBC and RBC not seen, LFT: albumin 3.1 g/dL, globulin 3.3 g/dL, TB 0.2 mg/dL, DB 0.1 mg/dL, AST 16 U/L, ALT 7 U/L, ALP 62 U/L, Renal function: BUN 5.4 mg/dL, creatinine 0.6 mg/dL,

Coagulogram: normal

Bone marrow aspiration: Cellularity: markedly decreased, about 5%, marked decrease of erythroid and myeloid, absence of megakaryocyte, Bone marrow biopsy: hypocellular marrow, approximately 3%, no increment of blastic cell, no significant dysplastic change (Figure 1)

Pavovirus B19: negative, Viral hepatitis screening: HBsAg non-reactive, anti-HBs positive, anti-HBc positive, anti-HCV negative, Anti-HIV: non-reactive

Chest X-ray: anterior mediastinal mass

CT scan chest: anterior mediastinal mass size 10 x 11 x 9 cm suggestive of thymoma or lymphoma

Anterior mediastinal mass biopsy: fibrous septum and clusters of large round cells suggestive of thymoma (Figure 2)

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น thymoma stage IIB ร่วมกับ severe aplastic anemia และได้รับการรักษาด้วย cyclosporin

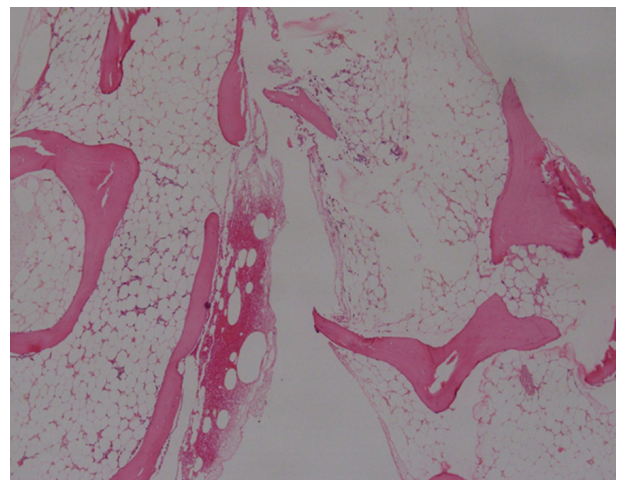
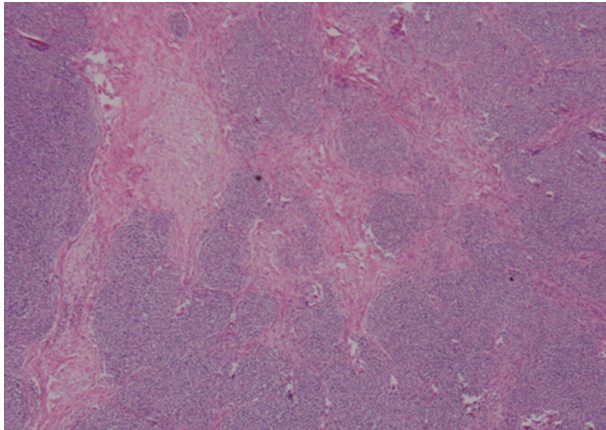


Figure 1 Bone marrow biopsy: hypocellular marrow, approximately 3%, no increment of blastic cell and no significant dysplastic change

Table 1 ผลการตรวจ CBC ก่อนและหลังการรักษาด้วย cyclosporin A (CSA) ในขนาดต่ำ

Hematological parameters	ก่อนการรักษา	หลังการรักษาด้วย CSA ในขนาดต่ำ 2 เดือน	หลังการรักษาด้วย CSA ในขนาดต่ำ 5 เดือน
Hemoglobin (g/dL)	6.1	7.3	7.1
Leukocytes ($\times 10^9/L$)	1.6	3.6	4.5
Neutrophils ($\times 10^9/L$)	0.32	1.48	1.96
Platelet ($\times 10^9/L$)	15.0	29.0	36.0

**Figure 2** Anterior mediastinal mass biopsy: fibrous septum and clusters of large round cells suggestive of thymoma

A 2.5 มก./กก./วัน หลังการรักษา 2 เดือน ผู้ป่วยไม่ต้องได้รับสารประกอบเลือดอีก จนเมื่อ 5 เดือน เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count; ANC) เพิ่มขึ้นมากกว่า $1.5 \times 10^9/L$ และจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า $20 \times 10^9/L$ (Table 1) ผู้ป่วยจึงได้รับการผ่าตัด thymectomy และไม่ต้องรับสารประกอบของเลือดอีก

วิจารณ์

ภาวะไขกระดูกฝ่อที่เกิดจากความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอกของต่อมไทมัสเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย โดยตรวจเลือดพบว่ามีความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอกของต่อมไทมัสอาจเกิดขึ้นก่อนหรือพร้อมกับที่ตรวจพบก้อนเนื้องอกของต่อมไทมัส หรือเกิดตามหลังจากที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทมัสออกไปแล้วก็ได้⁴ สำหรับพยาธิกำเนิดเชื่อว่าเกิดจากกลไกภูมิคุ้มกันจาก T-cell lymphocyte² แนวทางการรักษาในปัจจุบัน ได้แก่ การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันหรือการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก⁵⁻⁷ เป็นต้น จากรายงานผู้ป่วยที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclosporin A ในขนาดต่ำ

2.5 มก./กก./วัน เพียงอย่างเดียว และสามารถทำให้ผู้ป่วยเหล่านั้นเข้ารับการรักษาสำเร็จและหายได้³ เช่นเดียวกับผู้ป่วยของเรารายนี้ แม้ว่าผลการตรวจ complete blood count จะไม่กลับมาเป็นปกติ แต่ดีขึ้นมาก (partial remission) จนไม่จำเป็นต้องได้รับสารประกอบของเลือดอีก ในปัจจุบันการรักษามภาวะไขกระดูกฝ่อที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอกของต่อมไทมัสให้หายขาดยังเป็นปัญหาอยู่และไม่มีวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐานและไม่มีการวิจัยเชิงประจักษ์ที่ใช้อ้างอิงวิธีการรักษาที่ดี เนื่องจากภาวะไขกระดูกฝ่อที่เกิดสัมพันธ์กับเนื้องอกของต่อมไทมัสเป็นภาวะที่พบได้น้อยมาก อย่างไรก็ตามผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพและประสบความสำเร็จในผู้ป่วยรายนี้จึงเป็นการสนับสนุนว่า cyclosporin A ในขนาดต่ำน่าจะมีส่วนสำคัญในการรักษามภาวะไขกระดูกฝ่อที่เกิดสัมพันธ์กับเนื้องอกของต่อมไทมัสได้

เอกสารอ้างอิง

- Bacigalupo A. Aplastic anemia: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;23-8.
- Fujishima N, Hirokawa M, Fujishima M, Wada C, Toyoshima I, Watanabe S, et al. Oligoclonal T cell expansion in blood but not in the thymus from a patient with thymoma-associated pure red cell aplasia. *Haematologica* 2006;91(Suppl 12):47.
- Koizumi K, Nakau S, Haseyama Y, Kato H, Ohi M, Motohara T, et al. Severe aplastic anemia associated with thymic carcinoma and partial recovery of hematopoiesis after thymectomy. *Ann Hematol* 2003;82:367-70.
- Ritchie DS, Underhill C, Grigg AP. Aplastic anemia as a late complication of thymoma in remission. *Eur J Haematol* 2002;68:389-91.
- Locasciulli A, Bruno B, Rambaldi A, Saracco P, Dufour C, Finelli C, et al. GITMO prospective randomized study. Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporine and two different granulocyte colony-stimulating factors regimens: a GITMO prospective randomized study. *Haematologica* 2004;89:1054-61.

6. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009;147:43-70.
7. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2000;96:2049-54.
8. Gaglia A, Bobota A, Pectasides E, Kosmas C, Papaxoinis G, et al. Successful treatment with cyclosporine of thymoma-related aplastic anemia. *Anticancer Res* 2007;27:3025-8.

