

บทบรรณาธิการ

การตรวจหา Platelet-associated IgG ในผู้ป่วย Immune Thrombocytopenic Purpura: ประโยชน์และการประยุกต์ใช้

ธีระ ฤชตระกูล

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากการทำลายโดยกลไกทางภูมิคุ้มกัน หรือ immune thrombocytopenic purpura (ITP) เป็นโรคเลือดออก ผิดปกติที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ แม้ว่าอุบัติการณ์ของโรค ITP ในประเทศไทยยังไม่เป็นที่ประจักษ์ชัด แต่จากการศึกษาในประเทศ ตะวันตกพบอุบัติการณ์ของโรค เท่ากับ 2.5 - 10.5 รายต่อประชากร 100,000 คนต่อปี^{1,2,3} โรค ITP พบได้ทุกอายุ ตั้งแต่เด็กจนผู้สูงอายุ และปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์สูงขึ้นตามอายุที่มากขึ้น² มีความแตกต่างกันในลักษณะอาการทางคลินิกระหว่างผู้ป่วย ITP ที่เป็นเด็กและผู้ใหญ่ กล่าวคือ หากวินิจฉัย ITP ครั้งแรกเมื่ออายุน้อยกว่า 15 ปี มักเป็น ITP ชนิดเฉียบพลันและเมื่อรักษาแล้วมีโอกาสหายขาดสูงถึงร้อยละ 80 แต่หากเกิดอาการหลังอายุ 15 ปี มักเป็น ITP ชนิดเรื้อรังซึ่งมักจะรักษาให้หายขาดไม่ได้ แม้ว่าผู้ป่วย ITP ที่เป็นเด็กชายจะพบได้เท่ากับเด็กหญิง แต่ผู้ป่วย ITP ที่เป็นผู้ใหญ่ส่วนมากจะพบในผู้หญิงที่อยู่หน่วยเจริญพันธุ์ โดยพบผู้ป่วยหญิงมากกว่าชายประมาณ 2-4 เท่า² ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์เนื่องจากมีเลือดออก ผิดปกติ และตรวจไม่พบภาวะโลหิตจาง ไม่มีตับ ม้ามและต่อมน้ำเหลืองโต ลักษณะเลือดออกเป็นลักษณะเลือดออกที่เกิดจากการสร้างลิ่มเลือดแบบปฐมภูมิผิดปกติ (primary hemostatic defect) กล่าวคือ มีเลือดออกตามเยื่อของอวัยวะต่างๆ เช่น เลือดออกตามไรฟัน เลือดประจำเดือนออกมากผิดปกติ และจุดเลือดออกใต้ผิวหนังขนาดเล็ก ผู้ป่วยบางรายที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำมาก (โดยทั่วไปมีระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 10,000/ลบ.มม.) อาจจะมีเลือดออกในสมองซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต การวินิจฉัยโรคที่แม่นยำและรวดเร็วจึงมีความสำคัญมาก ในเวชปฏิบัติการวินิจฉัยยังคงใช้อาการทางคลินิกดังกล่าว ร่วมกับการตรวจนับเม็ดเลือด (ซึ่งจะต้องมีเฉพาะเกล็ดเลือดต่ำเท่านั้น เม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวต้องอยู่ในเกณฑ์ปกติ) เป็นสำคัญ และแพทย์ต้องพยายามแยกโรคอื่นๆ ที่มีเกล็ดเลือดต่ำเป็นอาการนำออก (diagnosis by exclusion) เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน โรคไขกระดูกฝ่อ การดื่มสุรา เป็นต้น ซึ่งบ่อยครั้งไม่สามารถทำได้โดยง่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มโรคเกล็ดเลือดต่ำที่มีสาเหตุจาก

การทำลายเกล็ดเลือด เช่น เกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากยาหรือการติดเชื้อ, ภาวะ Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) และภาวะม้ามโต (hypersplenism) เป็นต้น สำหรับการตรวจไขกระดูกไม่จำเป็นต้องทำในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยว่าเป็น ITP เนื่องจากจะไม่พบความผิดปกติใดๆ ในไขกระดูกนอกจากจะมี megakaryocyte ซึ่งเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเกล็ดเลือดมากขึ้น และผลการตรวจพบดังกล่าวไม่สามารถใช้แยกโรคเกล็ดเลือดต่ำที่มีสาเหตุจากการทำลายเกล็ดเลือดอื่นๆ แนะนำให้ตรวจไขกระดูกเมื่อสงสัยว่าจะเป็นโรคของไขกระดูก หรือก่อนพิจารณาตัดม้ามเพื่อรักษาโรค ITP เท่านั้น ความยากลำบากในการวินิจฉัยโรค ITP ในปัจจุบันมีมากขึ้น เนื่องจากลักษณะของผู้ป่วย ITP (โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่) เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม กล่าวคือ พบผู้ป่วย ITP ที่เป็นผู้ชายและในผู้สูงอายุมากขึ้น² ทั้งนี้อาจจะมีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสโรคเอดส์มากขึ้นในผู้ชาย หรือการพบโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้สูงอายุ มากขึ้น แม้ว่าโรคร่วมดังกล่าวจะเป็นสาเหตุที่ทำให้มีการทำลายเกล็ดเลือดมากขึ้นโดยกลไกทางภูมิคุ้มกันแล้ว ยังพบว่าอาจจะมีกลไกอื่นๆ ที่สามารถทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำได้ ทำให้ยังมีความพยายามค้นหาวิธีเพื่อช่วยการวินิจฉัยให้มีความแม่นยำมากขึ้น เนื่องจากความรู้ทางพยาธิสรีรวิทยาของโรค ITP⁴ ก้าวหน้ามากขึ้น ทำให้เกิดการพัฒนาการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างมากและเป็นการเพิ่มช่องทางในการวินิจฉัยโรคมากขึ้นในช่วง 15 ปีที่ผ่านมา อย่างไรก็ตามจนถึงปัจจุบันผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยังไม่เป็นที่น่าพอใจมากนัก การตรวจในยุคแรกๆ เป็นการตรวจหาแอนติบอดีในเลือดและดูผลของแอนติบอดีต่อการทำงานของเกล็ดเลือดซึ่งมีความไวและความจำเพาะกับโรคต่ำมาก⁵ ต่อมาจึงมีพัฒนาการมาเป็นการตรวจในยุคที่สองคือการวัดระดับแอนติบอดี ได้แก่ การวัดระดับ IgG ที่เรียกว่า Platelet-associated IgG (PAIgG) ในอดีตเป็นการวัด PAIgG รวม (Total PAIgG) ซึ่งประกอบด้วย PAIgG ที่อยู่ใน alpha granule ของเกล็ดเลือด (ซึ่งปกติมีประมาณ 20,000 โมเลกุล) และ PAIgG ที่อยู่บนผิวเกล็ดเลือด (ซึ่งปกติมีเพียง 100 โมเลกุล)

การตรวจหา PAIgG รวม ไม่มีความจำเพาะ เพราะระดับ PAIgG รวม ที่สูงขึ้นสามารถพบได้ในโรคที่มีเกล็ดเลือดต่ำจากการถูกทำลาย ทั้งที่เกิดจากการถูกทำลายโดยกลไกทางภูมิคุ้มกันและที่ไม่ได้เกิดจากกลไกทางภูมิคุ้มกัน เนื่องจากโรคเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากการทำลายเกล็ดเลือดจะมีเกล็ดเลือดตัวอ่อนในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น และเกล็ดเลือดตัวอ่อนจะมี PAIgG ใน alpha granule สูงกว่าเกล็ดเลือดตัวแก่ ทำให้ PAIgG รวม มีระดับสูงขึ้น จากปัญหาดังกล่าวทำให้มีความพยายามในการวัดเฉพาะ PAIgG ที่อยู่บนผิวเกล็ดเลือดที่เรียกว่า platelet-surface IgG ซึ่งสามารถตรวจได้ไม่ยากด้วยวิธีการ flow cytometry และพบว่า PAIgG บนผิวเกล็ดเลือดของผู้ป่วย ITP จะมีระดับสูงกว่าของคนปกติ อย่างไรก็ตามความไวและความจำเพาะของการทดสอบดังกล่าวยังไม่มากและให้ผลแตกต่างกัน ตั้งแต่ ร้อยละ 60-94 และร้อยละ 66-100 ตามลำดับ ทั้งนี้ขึ้นกับวิธีการตรวจที่ใช้^{6,7,8} ปัจจุบันที่ส่งผลต่อค่า platelet-surface PAIgG ได้แก่ ชนิดของสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่ใช้การเก็บเลือด การปั่นแยกเกล็ดเลือด ซึ่งต้องระวังไม่ให้เกิดการกระตุ้นเกล็ดเลือดมากเกินไป และประเภทของ flow cytometry ที่ใช้ ว่าเป็น quantitative platelet immunofluorescence test (PIFT) ซึ่งเป็นวิธีที่มีความจำเพาะสูงมาก หรือเป็นวิธี conventional PIFT ซึ่งเป็นวิธีการที่ใช้ในการศึกษาของ พญ.นงนุช สิริชัยนันท์ และคณะ ในวารสารฉบับนี้ นอกจากนี้ยังขึ้นกับระดับของ PAIgG ที่ใช้แยกระหว่างกลุ่มที่เป็นโรคและกลุ่มปกติในแต่ละการศึกษา เช่น ในการศึกษาที่วัดระดับโมเลกุลของ IgG บนผิวเกล็ดเลือดพบว่าร้อยละ 66 ของผู้ป่วยที่เป็น ITP จะมีจำนวนของ IgG บนผิวเกล็ดเลือดที่มากกว่า 4,400 โมเลกุล/เกล็ดเลือด ในขณะที่มีเพียงร้อยละ 6 ของผู้ป่วยเกล็ดเลือดต่ำที่ไม่ได้มีสาเหตุจาก ITP ที่มีจำนวนของ IgG บนผิวเกล็ดเลือดที่มากกว่า 4,400 โมเลกุล/เกล็ดเลือด แม้ว่าค่าเฉลี่ยของ PAIgG ของกลุ่มที่เป็น ITP จะมีค่าสูงกว่าค่าเฉลี่ยของกลุ่มปกติ แต่จากการศึกษาส่วนใหญ่ค่า PAIgG ของทั้งสองกลุ่มมีการทับซ้อนกัน ดังนั้น American Society of Hematology¹² จึงไม่แนะนำให้ตรวจหา Platelet-associated IgG เพื่อสนับสนุนการวินิจฉัย ITP อย่างไรก็ตามความพยายามยังไม่เป็นที่สิ้นสุด ปัจจุบันมีการตรวจหา specific antibodies ต่อ platelet glycoprotein (glycoprotein-specific assays) บนผิวเกล็ดเลือดแต่ละชนิด¹³⁻¹⁶ เช่น glycoprotein IIb/IIIa, Ib/IX/V และ Ia/IIa โดยวิธี monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen (MAIPA) หรือวิธี radioactive immunobead

assay เป็นต้น ซึ่งเป็นการตรวจที่มีความจำเพาะมากขึ้นแต่ความไวอาจจะลดต่ำลงกว่าการตรวจในยุคที่สอง (โดยมีความไวเท่ากับร้อยละ 49-66 และมีความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 78-93 ทั้งนี้ขึ้นกับวิธีที่ใช้)¹⁷⁻¹⁹ และยังเป็นวิธีการตรวจที่มีข้อจำกัดหากเกล็ดเลือดต่ำมาก (ต่ำกว่า 1,000/ลบ.มม.) และยังไม่สามารถทำได้อย่างแพร่หลาย ปัจจุบันยังไม่ใช้เป็นการตรวจที่เป็นมาตรฐานในเวชปฏิบัติทั่วไป

สรุป การวินิจฉัย ITP ยังคงอาศัยลักษณะอาการทางคลินิกเป็นสำคัญ ซึ่งวินิจฉัยได้ไม่ยากหากผู้ป่วยเป็นหญิงวัยเจริญพันธ์ หากพบผู้ป่วยในกลุ่มอื่นจำเป็นต้องแยกสาเหตุอื่นๆ ออกก่อน ซึ่งการตรวจระดับ PAIgG ยังอาจจะมีประโยชน์ในการช่วยแยกสาเหตุอื่นๆ แต่ต้องใช้วิธีการตรวจที่มีความจำเพาะสูง และตรวจด้วยเทคนิคที่ถูกต้อง แม้ว่าความจำเพาะของการตรวจจะไม่มาก และค่าที่ได้มีความทับซ้อนกันมากระหว่างกลุ่มที่เป็น ITP และที่ไม่ใช่ ITP การศึกษาระดับ PAIgG ที่เหมาะสมเพื่อใช้ในการแยก (cut-off) ITP ออกจากสาเหตุอื่นๆ ยังมีประโยชน์ รวมทั้งการกำหนดระดับ PAIgG ที่ต่ำมากจนถือว่าผลเป็นลบในการตัดสินว่าไม่น่าจะเป็น ITP (negative predictive value)

เอกสารอ้างอิง

- Lilleman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999;105:871-5.
- Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-13.
- Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: Analysis of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;14:2377-83.
- McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:239-48.
- Sinha RK and Kelton JG. Current controversies concerning the measurement of platelet associated IgG. *Transfus Med Rev* 1990;4:121-35.
- Tomer A, Koziol J, MaMillan R. Autoimmune thrombocytopenia: flow cytometric determination of platelet-associated autoantibodies against platelet-specific receptors. *J Thromb Haemost* 2005;3:74-8.
- Fabris F, Scandellari R, Randi ML, Carraro G, Luzzatto G, Girolami A. Attempt to improve the diagnosis of immune thrombocytopenia by combined use of two different platelet autoantibodies assays (PAIgG and MACE). *Haematologica* 2002;87:1046-52.
- Hagenström H, Schlenke P, Henning H, Kirchner H, Klüter H. Quantification of Platelet-associated IgG for differential diagnosis of patients with thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2000;84:779-83.
- Sirachainan N, Kadegasem P, Archararit N, et al. Platelet antibody in children with chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Hematol Transfus Med* 2009;19:171-5.
- George JN. Platelet immunoglobulinG: its significance for the

- evaluation of thrombocytopenia and for understanding the origin of alpha granule protein. *Blood* 1990;76:859-70.
11. Beardsley DS, Ertem M. Platelet autoantibodies in immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998;19:237-44.
 12. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: a practical guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
 13. Cordiano I, Salvan F, Randi ML, Ruffatti MA, Steffan A, Girolami A, et al. Antiplatelet glycoprotein autoantibodies in patients with autoimmune diseases with and without thrombocytopenia. *J Clin Immunol* 1996;16:340-7.
 14. Macchi L, Clofent-Sanchez G, Marit G, Bihour C, Durrieu-Jais C, Besse P, et al. PAICA: a method for characterizing platelet-associated antibodies. Its application to the study of idiopathic thrombocytopenic purpura and to the detection of platelet-bound c7E3. *Thromb Haemost* 1996;76:1020-9.
 15. Berchtold P, Müller D, Beardsley D, Fujisawa K, Kaplan C, Kekomäki R, et al. International study to compare antigenspecific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br J Haematol* 1997;96:477-83.
 16. Hou M, Stockelberg D, Kutti J, Wadenvik H. Immunoglobulins targeting both GPIIb/IIIa and GPIb/IX in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): evidence for at least two different IgG antibodies. *Br J Haematol* 1997;98:64-7.
 17. McMillan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 2003;1:485-91.
 18. MacMillan R. Antigen-specific assays in immune thrombocytopenia. *Trans Med Rev* 1990;4:136-43.
 19. Warner MN, Moore JC, Warkentin TE, Santos AV, Kelton JG. A prospective study of protein-specific assays used to investigate idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999;104:442-7.

