

ผลการรักษาฮีโมฟาโกไซติก ลิมโฟฮีสติโอไซโตสิสในเด็ก
ในโรงพยาบาลศิริราชโดยใช้แผนการรักษา HLH-2004

กليبสไบ สรรพกิจ¹, สุदारัตน์ ทัศนสุวรรณ²

1. สาขาโลหิตวิทยาและอองโคโลยี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
2. แพทย์ประจำบ้านกุมารเวชศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทนำ: ฮีโมฟาโกไซติก ลิมโฟฮีสติโอไซโตสิส (Hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) เป็นกลุ่มอาการที่มีการอักเสบเกิดขึ้นมากผิดปกติ จากการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในส่วนของ lymphocytes และ macrophages ทำให้มีการหลั่ง cytokine จำนวนมากและทำลายเนื้อเยื่อทั่วร่างกาย จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตสูงโดยเฉพาะในช่วงแรกหลังการรักษาและพบการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี หรือมีสาเหตุจากมะเร็ง

วัตถุประสงค์: วัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาผลการรักษา และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาด้วย HLH-2004 protocol ในโรงพยาบาลศิริราช วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย HLH และปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา ได้แก่ สาเหตุ อาการทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและทางพยาธิวิทยา วิธีการรักษา และปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในระยะแรกหลังการรักษา

วิธีดำเนินการวิจัย: เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน และแฟ้มหน่วยโลหิตวิทยาและอองโคโลยีในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น HLH ในโรงพยาบาลศิริราชและได้รับการรักษาด้วยแผนการรักษา HLH-2004 ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2547 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2560

ผลการวิจัย: พบผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย HLH จำนวน 47 ราย เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง 1.8:1 มีอายุมัธยฐาน 5.9 ปี (0.3-14.7 ปี) จัดกลุ่มตามสาเหตุ 4 กลุ่มคือ infectious associated (IAHS) 30 ราย (ร้อยละ 63.8), malignancy associated (MAHS) 11 ราย (ร้อยละ 23.4), autoimmune associated (MAS) 4 ราย (ร้อยละ 8.5) และ familial (FHLH) 2 ราย (ร้อยละ 4.3), กลุ่ม IAHS พบเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็นไวรัส โดยเฉพาะ dengue และ Epstein-Barr virus, กลุ่ม MAHS พบรองลงมา ทั้งหมดเกิดจาก lymphoma โดยเฉพาะ non-Hodgkin's lymphoma ชนิด T-cell และผู้ป่วยร้อยละ 27 วินิจฉัยมะเร็งหลังจากวินิจฉัย HLH เป็นเวลามัธยฐาน 21 วัน (19-40 วัน), กลุ่ม MAS พบสาเหตุส่วนใหญ่จาก systemic juvenile idiopathic arthritis และกลุ่ม FHLH พบมีความผิดปกติของ perforin 1 gene

ทั้ง 2 ราย อาการทางคลินิกที่สำคัญคือ ไข้ (ร้อยละ 100) ตับโต (ร้อยละ 85.1) และม้ามโต (ร้อยละ 72.3) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ cytopenias ส่วนใหญ่มีภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ 78.7) และเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 80.9) พบ hyperferritinemia โดยมีค่ามัธยฐาน serum ferritin 8,451 ug/L และมีการทำงานของตับผิดปกติโดยพบ hyperbilirubinemia, transaminitis และ hypoalbuminemia ผลตรวจทางพยาธิวิทยาพบ hemophagocytosis ในไขกระดูก 46 ราย พบในตับและม้าม 1 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วย antibiotics, blood component transfusion, intravenous immunoglobulin และ corticosteroid ส่วนการรักษาด้วย chemoimmunotherapy (cyclosporine A, etoposide) ใช้มากในกลุ่ม MAHS และ FHLH ในรายที่ทราบสาเหตุจะได้รับการรักษาเฉพาะตามสาเหตุและมีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่ม FHLH ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ผลการรักษาพบว่า มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมหลังการรักษาระยะแรกร้อยละ 67.6 มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ระยะเวลา 1 ปีและ 5 ปี ร้อยละ 62.1 และร้อยละ 56.9 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยกลุ่ม IAHS มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ระยะเวลา 1 ปีสูงกว่า MAHS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 76.4 และร้อยละ 18.2 ตามลำดับ; p-value=0.01) และใกล้เคียงกับอัตราการรอดชีวิตของกลุ่ม MAS (ร้อยละ 75) ส่วนผู้ป่วย FHLH เสียชีวิตทั้ง 2 รายจาก HLH ปัจจัยที่สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเสียชีวิตในระยะแรกหลังการรักษาคือ thrombocytopenia <100,000/ul (p-value= 0.02) หรือ hyperbilirubinemia >3 mg/dl (p-value=0.05)

สรุป: HLH เป็นกลุ่มอาการที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง สาเหตุที่พบได้บ่อยคือ infection และ malignancy ในผู้ป่วยที่มี thrombocytopenia <100,000/ul หรือ hyperbilirubinemia >3 mg/dl เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในระยะแรกหลังการรักษา ผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตขึ้นกับสาเหตุเป็นหลัก โดยกลุ่ม IAHS และ MAS มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า MAHS และ FHLH

Outcome of pediatric Hemophagocytic lymphohistiocytosis
in Siriraj hospital per HLH-2004 protocol

KLEEBASABAI SANPAKIT¹, SUDARAT TASSANASUWAN²

1. DIVISION OF PEDIATRICS HEMATOLOGY AND ONCOLOGY, DEPARTMENT OF
PEDIATRICS, FACULTY OF MEDICINE SIRIRAJ HOSPITAL

2. PEDIATRIC RESIDENT, DEPARTMENT OF PEDIATRICS, FACULTY OF MEDICINE SIRIRAJ
HOSPITAL

Background: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening inflammatory reaction and carries a high rate of mortality, particularly in the initial treatment phase. Previous studies showed that poor prognostic factors are patient younger than 3 years old and malignancy associated.

Objective: To study the outcome and survival rates of HLH pediatric patients and to overview the demographic data and factors that associate with the outcome.

Methods: A retrospective study was performed by reviewing the data from medical records of the patients age \leq 15 years who were diagnosed and treated with HLH-2004 protocol in Siriraj hospital between January 1st, 2004 to August 31st, 2017.

Results: Forty-seven pediatric patients were diagnosed with HLH. Their median age was 5.9 years (0.3-14.7 years). The etiology of HLH was infectious associated (IAHS) 30 cases (63.8%), malignancy associated (MAHS) 11 cases (23.4%), autoimmune associated (MAS) 4 cases (8.5%) and familial (FHLH) 2 cases (4.3%). The most common causative organisms for IAHS was viruses, particularly dengue and Epstein-Barr virus. All MAHS was caused by lymphoma, mainly T-cell non-Hodgkin's lymphoma. MAS was mainly from systemic juvenile idiopathic arthritis and all FHLH to have had perforin (PRF1) mutations. The most common clinical manifestations were prolonged fever (100%), hepatomegaly (85.1%), splenomegaly (72.3%), anemia (78.7%) and thrombocytopenia (80.9%). Most patients were treated with antibiotics, blood component transfusion, intravenous immunoglobulin and corticosteroid. Chemoimmunotherapy (cyclosporine A, etoposide) mainly used in MAHS and FHLH. Specific treatments were given for underlying causes and one patient in the FHLH group received

hematopoietic stem cell transplantation. The overall survival rate after initial phase of treatment was 67.6%. The 1-year overall survival rate was 62.1%. IAHS had a significantly 1-year overall survival rate higher than MAHS (76.4% vs 18.2%; p-value=0.01) and almost the same as in MAS (75%). All 2 patients with FHLH died from HLH. There were statistically significant association between increased mortality in the initial phase of treatment and thrombocytopenia <100,000/ul (p-value=0.02) or hyperbilirubinemia >3 mg/dl (p-value=0.05).

Conclusion: HLH has a high mortality rate. The most common etiology were infection and malignancy. Patients with thrombocytopenia <100,000/ul or hyperbilirubinemia >3 mg/dl was associated with increased mortality. Treatment outcomes and survival rates are mainly due to etiology. IAHS and MAS have survival rates higher than MAHS and FHLH groups.