

อะแกรนูโลไซโตสิสหลังการติดเชื้อไวรัสเอปส์ไตน์-บาร์

ชยพล สุขโต, พ.บ.*,
 ธีรยาสณ์ วีระเสถียร, พ.บ.*,
 สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ.**

บทคัดย่อ: อะแกรนูโลไซโตสิส (agranulocytosis) เป็นภาวะที่เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ในเลือดลดต่ำกว่า 500/มม³ ซึ่งเป็นภาวะที่พบน้อยแต่อาจอันตรายถึงชีวิตได้ถ้าไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างทันท่วงทีสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากยาโดยเฉพาะยาต้านไทรอยด์ส่วนที่เกิดจากการติดเชื้อเช่นเชื้อไวรัสอีบี (Epstein-Barr virus หรือ EBV) ยังพบน้อยจึงได้เขียนรายงานฉบับนี้ผู้ป่วยเป็นเด็กชายอายุ 3 ขวบ มาตรวจครั้งแรกด้วยเรื่องไข้เจ็บพ่น ไม่มีอาการที่จำเพาะตรวจร่างกายพบเพียงไข้อย่างเดียวตรวจ CBC พบเม็ดเลือดขาวปกติแต่ anti-EBV (VCA) IgM ให้ผลบวกให้การรักษาตามอาการผู้ป่วยกลับเป็นปกติใน 3 วันอีก 26 วันถัดมาผู้ป่วยมีอาการไข้ขึ้นสูงอีกครั้งไม่หนาวสั่น ไม่มีอาการจำเพาะของอวัยวะใดตรวจร่างกายไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตตับม้ามไม่โต ตรวจเลือด CBC พบ Hb 11.3 กรัม%, Hct 33.5 %, WBC 2,350/มม³, N 3 %, L 96 %, platelet 256,000/มม³, absolute neutrophil count 70.5/มม³ ตรวจไขกระดูกพบเซลล์ปกติพบ histiocyte เพิ่มขึ้นพบ hemophagocytic cell ด้วยแต่ไม่พบมะเร็งทางโลหิตโดย flow cytometry เพาะเชื้อแบคทีเรียในเลือด 2 ครั้ง ไม่พบเชื้อให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะหลายขนานแต่ไม่ได้ให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวผู้ป่วยหายกลับบ้านได้ภายใน 8 วัน ติดตามตรวจร่างกาย ผู้ป่วยเจาะ CBC ทุก 6 เดือน เกือบ 10 ปี ผู้ป่วยยังคงสุขภาพดีไม่มีอะแกรนูโลไซโตสิส, มะเร็งต่อมน้ำเหลือง หรือมะเร็งหลังโพรงจมูก

คำสำคัญ: อะแกรนูโลไซโตสิส, การติดเชื้ออีบีวี

Abstract: Agranulocytosis due to Epstein-Barr Virus (EBV) infection

Chayapol Sukto, M.D.*, Tirayut Veerasathian, M.D.*, Somchai Insiripong, M.D.**

*Prathai Hospital, Amphoe Prathai, Nakhon Ratchasima 30180

**Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000

Nakhon Ratch Med Bull 2018; 40: 55-9.

* โรงพยาบาลประทาย อ.ประทาย จ.นครราชสีมา 30180

** โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

Agranulocytosis is defined by the state of neutrophil less than $500/\text{mm}^3$. It has been rarely diagnosed but it can be fatal if it is not immediately recognized and treated. Its common cause is mainly drugs especially anti-thyroid drug. Agranulocytosis due to infections e.g., Epstein-Barr virus (or EBV) has been occasionally reported. Herein, we studied a 3-year-old Thai boy who firstly presented with acute febrile illness, no organ specific symptom. The physical examination revealed only fever while the blood tests showed normal white blood cell (WBC) count but positive for anti-EBV (VCA) IgM. With symptomatic treatment, he could be discharged home within three days. Twenty-six days later, he again suddenly developed acute fever without chill, no organ specific symptom. Besides fever, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly were not found on the physical examination. The CBC was studied again, Hb 11.3 g%, Hct 33.5 %, WBC $2,350/\text{mm}^3$, N 3 %, L 96 %, platelet $256,000/\text{mm}^3$, absolute neutrophil count $70.5/\text{mm}^3$. The bone marrow study revealed the normocellularity, with increased histiocytes and evidence of hemophagocytic cells but no hematologic malignancies by the flow cytometry. Two specimens of blood culture for bacteria yielded no growth. He was diagnosed as agranulocytosis possibly related to previous EBV infection. And he was treated with combined antibiotics without colony stimulating factors. He could recover and could be discharged on the 8th day of admission. He has been followed every 6 months for physical examination and CBC for nearly all ten years. He is still healthy without agranulocytosis, Burkitt's lymphoma or nasopharyngeal carcinoma.

Key Words: Agranulocytosis, Epstein-Barr Virus infection

บทนำ

อะแกรนูโลไซโตสิส (agranulocytosis) เป็นภาวะที่เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ในกระแสเลือดน้อยกว่า $500/\text{mm}^3$ ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียเป็นภาวะที่พบบ่อยมากประมาณ 9 คนต่อประชากรล้านคนในอเมริกาแต่ในยุโรปพบประมาณ 6.2 ต่อประชากร 1 ล้านคน อายุที่มีความเสี่ยงสูงสุดได้แก่ อายุ 5-59 ปี⁽¹⁾ สาเหตุที่พบในผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดจากยาชนิดต่าง ๆ ประมาณร้อยละ 70⁽²⁾ โดยพบว่า methimazole, sulfasalazine, clozapine, ฯลฯ⁽³⁾ ซึ่งพบได้บ่อยที่สุดส่วนสาเหตุอื่น ๆ ที่อาจจะพบได้ได้แก่ infectious mononucleosis, autoimmune diseases, การติดเชื้อต่าง ๆ ภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติหรือเป็นโดยกำเนิดก็ได้เกินครึ่งของผู้ป่วยพบในวัยเกิน 50 ปี ในเด็กและวัยรุ่นพบได้น้อยเพียงประมาณร้อยละ 10 ร้อยละ 70 พบในเพศหญิง⁽⁴⁾

โรคติดเชื้อที่พบว่าเป็นสาเหตุของอะแกรนูโลไซโตสิสได้แก่การติดเชื้อไวรัสเช่น Epstein-Barr virus (EBV) หรืออีบีวี, ซีเอ็มวี, เอชไอวี, ไวรัสตับอักเสบ เอ และ บี⁽¹⁾ เคนกีไวรัส⁽⁵⁾ ในคนไทยยังมีรายงานการเกิดภาวะอะแกรนูโลไซโตสิสน้อย และสาเหตุส่วนใหญ่ยังคงเป็นจากยาโดยเฉพาะยาปฏิชีวนะ^(6,7) ที่เกิดหลังการติดเชื้ออีบีวี ยังมีน้อยในรายงานนี้เป็นรายงานผู้ป่วยเด็กไทยที่มีอะแกรนูโลไซโตสิส จากการติดเชื้ออีบีวี

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 3 ขวบ มาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลด้วยอาการไข้สูงเฉียบพลันเบื่ออาหาร 3 วัน ไม่มีอาการจำเพาะอื่น ๆ นอกจากไข้ อุณหภูมิร่างกาย 39.0 องศาเซลเซียส แล้วตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติอื่น ๆ

ตรวจเลือดพบ Hb 13.1 กรัม%, Hct 36.7 %, WBC 9,660/มม³, N 48 %, L 46 %, atypical lymphocyte 4 %, platelet 215,000/มม³, MCV 74.4 เฟมโตลิตร, MCH 26.6 พิโคกรัม, RDW 14.9 %, เพาะเชื้อในกระแสเลือดไม่ขึ้น, serum anti-EBV (VCA) IgM ให้ผลบวก, ตรวจปัสสาวะพบเพียง ketone 4+ นอกนั้นปกติ, electrolyte ปกติ, ได้รับตัวไว้ในโรงพยาบาลได้ให้การรักษามาอาการ ได้แก่ การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ paracetamol ไม่ได้ให้ยาปฏิชีวนะ ไข้ลงใน 2 วัน และได้ให้กลับบ้านใน 3 วัน หลังจากได้รับตัวไว้ในโรงพยาบาล กลับบ้านได้ 26 วัน ผู้ป่วยกลับมีไข้ขึ้นสูงอีกครั้ง เบื่ออาหาร ไม่มีต่อมน้ำเหลืองที่คอโต ตับม้ามไม่โต ตรวจเลือดพบ Hb 11.3 กรัม%, Hct 33.5 %, WBC 2,350/มม³, N 3 %, L 96 %, platelet 256,000/มม³, MCV 74.4 เฟมโตลิตร, MCH 25.1 พิโคกรัม, reticulocyte 0.2 %, Hbelectrophoresis: AE, HbE 27.3 %, HbF 3.9 %

ตรวจ influenza type A, B ให้ผลลบ, A (H1N1) pandemic ให้ผลลบ, dengue NS1 Ag, dengue IgG, IgM ต่างให้ผลลบหมด, เพาะเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดไม่ขึ้นทั้ง 2 ขวด, PCR for CMV- no reactive CRP 157มก/ลิตร (ค่าปกติ < 5), ESR 77 มม./ชั่วโมง, LDH 550 IU/ลิตร (ค่าปกติ 226-500), G-6-PD enzyme-complete deficiency, uric acid 2.1 มก%, ANA-negative, flow cytometry-no immunophenotypic evidence of increased blast

เอกซเรย์ทรวงอก ปกติ

เจาะไขกระดูก: normocellulartrilineage marrow with histiocytic proliferation and features of hemophagocytoses, no evidence of hematologic malignancy, no granuloma, no AFB, GMS-negative, staining with CD34 showed rare CD34+ cells, staining with CD68 (PGM-1) shows numerous histiocytes

ให้การวินิจฉัยว่าเป็นอะแกรนูโลไซโตสิสระหว่างรอผลเพาะเชื้อให้การรักษาไปก่อนด้วยยาปฏิชีวนะ ceftazidime, amikacin, azithromax ไม่ได้ให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (Granulocyte colony stimulating factor) ของไขกระดูก วันที่สี่ในโรงพยาบาลตรวจเลือดพบ WBC เพิ่มขึ้นเป็น 3,800/มม³, Hct 28 %, N 3%, L 96 % ไข้ลงภายใน 7 วัน ผู้ป่วยอาการดีขึ้นภายใน 8 วัน จึงอนุญาตให้กลับบ้านได้ ตรวจเลือด 2 เดือนถัดมา Hb 11.8 g%, WBC 4,500/มม³, N 36.4 %, L 55.6 %, platelet 278,000/มม³

ผู้ป่วยยังคงมาติดตามการตรวจร่างกาย และตรวจเลือดทุก 6 เดือน ปีนี้ผู้ป่วยอายุได้ 10 ขวบแล้วผล CBC ยังคงเป็นปกติ ยกเว้น Hb E แฝง ไม่มีอาการต่อมน้ำเหลืองโต ไม่มีมะเร็งเม็ดเลือดขาวพัฒนาการต่าง ๆ เป็นไปอย่างสมวัย

วิจารณ์

ภาวะอะแกรนูโลไซโตสิสในผู้ป่วยเด็กกรายนี้วินิจฉัยได้ด้วยการตรวจเลือดครบจากเครื่องตรวจวิเคราะห์เลือดอัตโนมัติ แล้วพบว่า neutrophil เหลือเพียง 70/มม³, และเจาะไขกระดูกแล้วพบว่าเซลล์ blast ต่ำกว่าร้อยละ 5 และมี myeloid maturation arrest ก่อนที่จะมีภาวะนี้ผู้ป่วยเคยมีการติดเชื้ออีบีวีมาก่อนเป็นเวลา 26 วันจึงคิดว่าทั้งสองเหตุการณ์น่ามีความเกี่ยวเนื่องกันเพราะเชื้ออีบีวีอาจจะอยู่ได้ 2-4 สัปดาห์หรือนานกว่านั้นก็ได้และ ภาวะอะแกรนูโลไซโตสิสที่เกิดขึ้นใน infectious mononucleosis อาจจะพบได้ตั้งแต่วันที่ 14 ของการเริ่มป่วย⁽⁸⁾ จนนานถึง 48 วัน ก็ได้⁽⁹⁾

การเกิดภาวะ อะแกรนูโลไซโตสิสแทรกซ้อนในผู้ป่วย infectious mononucleosis เชื่อว่าผ่านกลไกของ autoimmune เพราะตรวจพบ antibody ที่จำเพาะต่อ human neutrophil-specific antigens (HNA)-1 ในเลือดของผู้ป่วย^(10,11) แต่การทดสอบชนิดนี้ไม่ได้ตรวจในผู้ป่วยของเรา

การติดเชื้ออีบีวีส่วนมากจะทำให้เกิดอาการทางคลินิกเพียงเล็กน้อย และไม่จำเพาะแยกไม่ได้จากอาการไขหวัดทั่ว ๆ ไป และประมาณร้อยละ 90 ของผู้ที่มีเชื้อแล้วมักจะมีเชื้อต่อเนื่องไปเกือบชั่วชีวิต⁽¹²⁾ มีผู้ป่วยส่วนน้อยจะเกิดอาการที่มากขึ้นแบบที่เรียกว่า infectious mononucleosis ก็ได้ซึ่งมักประกอบด้วยอาการเจ็บคอต่อมทอนซิลอักเสบต่อมน้ำเหลืองที่คอโต ม้ามโตมี atypical lymphocyte ที่เรียกว่า Downey cell ผู้ป่วยทั้งหมดก็มักจะหายได้เองแต่ก็อาจมีโรคแทรกที่ร้ายแรงได้ เช่น ม้ามแตกทางเดินหายใจอุดตัน มะเร็งต่อมน้ำเหลืองโดยเฉพาะ Burkitt's lymphoma และมะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal carcinoma)⁽¹³⁾ แต่ผู้ป่วยของเราหลังได้รับการตรวจร่างกาย และตรวจเลือดต่อเนื่องตลอด 10 ปี ยังไม่พบความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับเชื้ออีบีวี

ส่วนมากผู้ป่วยอะแกรนูโลไซโตสิสมักจะได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเท่านั้น ไม่ต้องให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวเพราะการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวเพียงแต่ทำให้ระยะการฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวลดลงเฉลี่ยจาก 7 วัน เป็น 5 วันเท่านั้นแต่สามารถลดอัตราการตายได้เพียงเล็กน้อยจากร้อยละ 11.4 เป็น ร้อยละ 8.9 โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁴⁾ ผู้ป่วยของเราก็อบายจากอะแกรนูโลไซโตสิสโดยไม่ได้ให้ยากระตุ้นเช่นกัน

การติดตามผลการรักษาในระยะ 10 ปีหลังจากมีการติดเชื้อ EBV ในผู้ป่วยของเราไม่พบว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งหลังโพรงจมูก หรือ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองพัฒนาการยังคงปกติ ไม่มีกลุ่มอาการอ่อนเพลียเรื้อรัง หรือ chronic fatigue syndrome⁽¹⁵⁾

สรุป

ผู้ป่วยเด็กชาย อายุ 3 ขวบ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น acute viral infection จาก Epstein-Barr virus และเกิดภาวะ agranulocytosis แทรกซ้อนตามมาภายใน 26

วัน ถือว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ยาก ผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อไวรัสตัวนี้ในระยะยาวตลอด 10 ปี ที่ติดตามอย่างต่อเนื่อง

เอกสารอ้างอิง

1. Munshi HG, Montgomery RB. Evidence-based case review, severe neutropenia: a diagnostic approach. *West J Med* 2000; 172: 248-52.
2. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelson JM, Anderson T, Issaragrisil S, Wiholm BE, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996; 60: 23-30.
3. Baehner RL. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2008.
4. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S. Drug etiology of agranulocytosis: Update of the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Pharmacoepidem Drug Safety* 1993; 2: S25.
5. Insiripong S. Agranulocytosis in dengue hemorrhagic fever: a neglected condition. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 502-4.
6. Apinatriyo B, Lekhakula A, Rujirojindakul P. Incidence, etiology and bone marrow characteristics of non-chemotherapy-induced agranulocytosis. *Hematol* 2011; 16: 50-3.
7. Lekhakula A, Swasdikul D. Drug-induced agranulocytosis: experience in two university hospitals. *J Med Assoc Thai* 1991; 74: 121-30.
8. Neel EU. Infectious mononucleosis death due to agranulocytosis and pneumonia. *JAMA* 1976; 236: 1493-4.
9. Brkić S, Aleksić-Dordević M, Belić A, Jovanović J, Bogdanović M. Agranulocytosis as a complication of acute infectious mononucleosis. *Med Pregl* 1998; 51: 355-8. [Article in Croatian]
10. Auvin S, Dalle JH, Ganga-Zandzou PS, Ythier H. Is agranulocytosis following infectious mononucleosis caused by autoimmunity? *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 611-5.

11. Yokoyama T, Tokuhisa Y, Toga A, Fujiki T, Sakakibara Y, Mase S, et al. Agranulocytosis after infectious mono-nucleosis. *J Clin Virol* 2013; 56: 355-357.
12. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nature Reviews Cancer* 2016; 16: 789-802. doi:10.1038/nrc.2016.92
13. Sullivan JL. Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on November 25, 2013.)
14. Ibáñez L, Sabaté M, Ballarín E, Puig R, Vidal X, Laporte JR. Use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and outcome in patients with non-chemotherapy agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 224-8.
15. Eligio P, Delia R, Valeria G. EBV Chronic Infections. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2010; 2(1): e2010022. doi: 10.4084/MJHID.2010.022.