

Essential Thrombocythemia with Acute Myocardial Infarction

รายงานผู้ป่วย 1 ราย และ ทบทวนวรรณกรรม

สุระ บุญรัตน์, พ.บ.*

สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ.**

วัชรินทร์ ยิ่งสิทธิศิริ, พ.บ.**

บัญชา สุขอนันต์ชัย, พ.บ.***

บทคัดย่อ

Essential thrombocythemia เป็นโรคในกลุ่ม myeloproliferative disorder ที่พบได้ไม่บ่อย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการผิดปกติ มักตรวจพบโดยบังเอิญ แต่อาจมาด้วยภาวะ เส้นเลือดแดงและเส้นเลือดดำอุดตัน หรือเลือดออกผิดปกติได้ ส่วนน้อยจะพบว่ามีเส้นเลือดที่หัวใจอุดตัน รายงานนี้แสดงถึงโรค essential thrombocythemia ในผู้ป่วยชายที่มาด้วย acute myocardial infarction ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมา พร้อมทั้งทบทวนวรรณกรรม

Abstract: Essential Thrombocythemia with Acute Myocardial Infarction: a Case Report and Literature Review

Sura Boonrat, M.D.*

Somchai Insiripong, M.D.**

Watcharin Yingsitsiri, M.D.**

Bancha Sookananchai, M.D.***

* Resident, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima

** Hematologic Unit Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima

*** Cardiologic Unit Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima

Nakhon Ratch Med Bull 2007; 31: 121-127.

* แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ โครงการร่วม โรงพยาบาลรามาริบัติ-โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

** หน่วยโลหิตวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

*** หน่วยโรคหัวใจ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

Essential thrombocythemia is an uncommon disease of myeloproliferative disorder. Most patients are usually asymptomatic and often identified incidentally during the course of a routine evaluation. The patients may have hemorrhagic tendencies such as easy bruising or thrombosis e.g. ischemic event. Only a few patients present with myocardial infarction. This report shows essential thrombocythemia in male patient with acute myocardial infarction whom was diagnosed and successfully treated in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital and literature review.

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย โสศ อายุ 27 ปี อาชีพ รับจ้างก่อสร้าง ภูมิลำเนากิ่งอำเภอเมืองยาง จ.นครราชสีมา มารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาเมื่อวันที่ 8 มีนาคม 2549

อาการสำคัญ: แน่นหน้าอกมา 1 เดือน

ประวัติปัจจุบัน:

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการเจ็บหน้าอกรวดกลาง ร้าวทะลุหลัง ใจเต้น ไม่สัมพันธ์กับกิจกรรมใด ๆ ไปตรวจที่ โรงพยาบาลชุมชน พบว่ามีความดันโลหิตสูง ได้ยาความดันมารับประทาน และแนะนำ ให้มาตรวจเพิ่มเติมที่ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการเจ็บหน้าอกและใจเต้นมากเป็นขณะอยู่เฉยๆ จึงเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ตรวจพบความดันโลหิตสูง (BP 150/90 มิลลิเมตรปรอท) และคลื่นไฟฟ้าหัวใจมี ST elevation in V1-V5 ร่วมกับ cardiac enzyme สูงกว่าปกติ วินิจฉัยว่า acute anterior wall myocardial infarction with hypertension ได้รับการรักษาโดยการให้ Enoxaparin และ Nitroglycerin IV drip นอนโรงพยาบาล 8 วัน จึงส่งตัวมารักษาต่อที่ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

ประวัติอดีตและส่วนตัว: ปฏิเสธโรคประจำตัว

ปฏิเสธประวัติโรคหัวใจ, โรคหลอดเลือดของบุคคลในครอบครัว

สูบบุหรี่ 1 ซองต่อวัน มา 10 ปี

ดื่มสุรา 2-3 แก้วต่อวัน มา 5-6 ปี

ปกติแข็งแรงดี ทำงานได้ตามปกติ

ตรวจร่างกาย:

Vital sign: Temp 37.2 C, RR 24/นาที, HR 65 ครั้งต่อนาที, BP 180/90 มิลลิเมตรปรอท

General appearance: A Thai male, good consciousness, not pale, no jaundice

HEENT: no pale conjunctiva, no icteric sclera, no carotid bruit, lymph node cannot palpable, trachea in midline

Lung: clear, no adventitious sound

Heart: normal S1 S2, no murmur, regular, PMI at 5 ICS MCL, no heaving, no thrill

Abdomen: soft, not tender, liver and spleen cannot palpable

Extremities: no pitting edema, no rash, no cyanosis

Neurological examination: grossly intact

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hct 44 vol%, WBC 13,700 cells/mm³, platelet 988,000 cells/mm³, neutrophil 71%, lymphocyte 15%, eosinophil 6%, basophil 7%

Urine analysis: sp.gr 1.007, pH 6.0, protein 2+, sugar negative, RBC-ve, WBC-ve

Blood chemistry: BUN / Cr = 16 / 1.5 mg/dL, Na 145 mmol/l, K 4.73 mmol/l, Cl 106 mmol/l, HCO₃ 25 mmol/l, Ca 10.3 mg/dL, Mg 2.4 mg/dL, Phosphorus 5.7 mg/dL

Cardiac enzyme: CK-MB 1.6 U/L, Troponin-I 3 ng/ml

Coagulogram: Prothrombin time 2.0 sec (normal 10-15), INR 1.03, PTT 44.8 sec (normal 29.5-45.5), TT 25.4 sec (normal 14-21), bleeding time 6 min

LFT: AST / ALT 40 / 58 U/L, DB / TB 0.1/0.5 mg/dL, ALP 107 U/L, Cholesterol 199 mg/dL, Albumin 3.8 g/dL, Globulin 4.7 g/dL

Anti-HIV: negative

EKG แกร็บที่ โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ดังรูปที่ 1

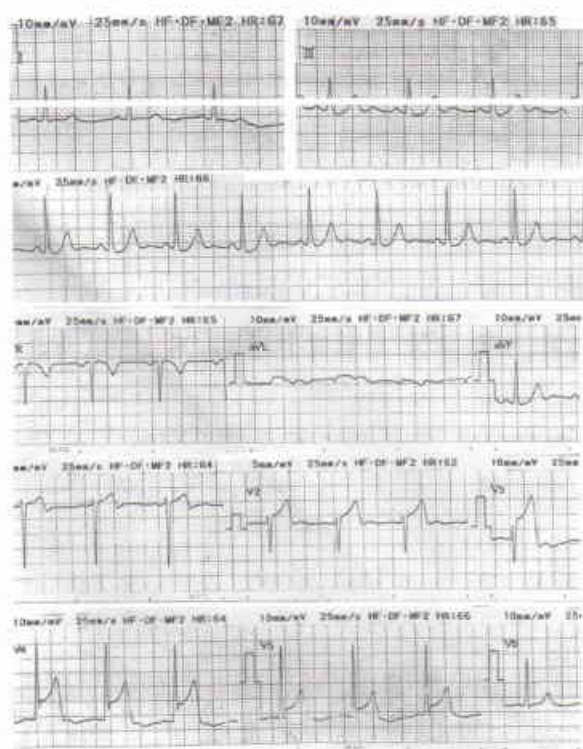
วันต่อมาอาการเจ็บหน้าอกลดลง ทำ EKG ซ้ำ พบว่า ST segment ได้ลดลงเข้าใกล้ isometric line ร่วมกับอาการเจ็บหน้าอกลดลง อาจแสดงได้ว่าผู้ป่วยมี spontaneous revascularization of coronary artery thrombosis เอง อย่างไรก็ตาม ใน 2-3 วันถัดมาผู้ป่วยมีอาการเจ็บหน้าอกอีก จึงส่งตัวมาโรงพยาบาลมหาราช นครราชสีมา

EKG แกร็บที่ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ดังรูปที่ 2

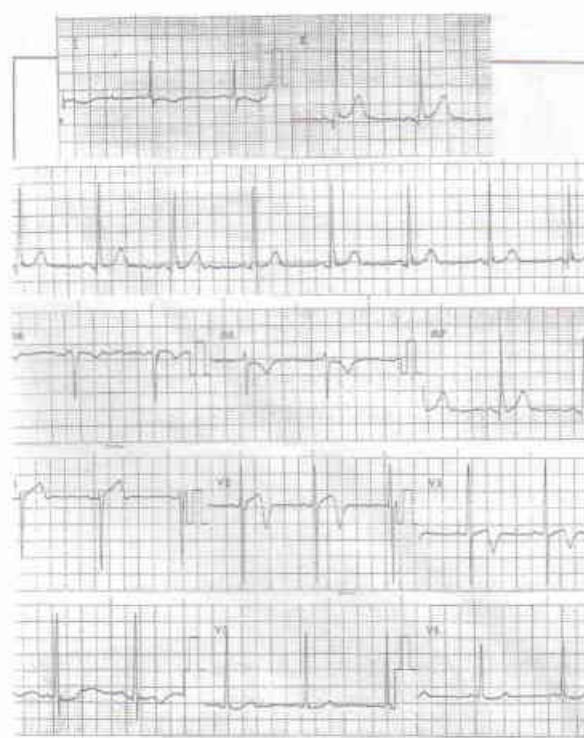
ผู้ป่วยรายนี้ ตรวจพบภาวะ ST elevated myocardial infarction in the young ร่วมกับเกล็ดเลือดสูงกว่าปกติจึงคิดถึงภาวะ Essential thrombocythemia with myocardial infarction มากที่สุด

การดำเนินโรค

แกร็บผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการให้ยาลดความดันเป็น Nitroglycerin IV drip และ Verapamil oral เพื่อควบคุมความดันและอาการเจ็บหน้าอก ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด ASA gr V และยาต้านการแข็งตัวของเลือด Enoxaparin SC ต่อมาความดันโลหิตลดลงมาจนถึงระดับ 140/90 และตั้งแต่พักรักษาตัวในโรงพยาบาล มหาราชนครราชสีมาผู้ป่วยไม่มีอาการเจ็บหน้าอกอีก

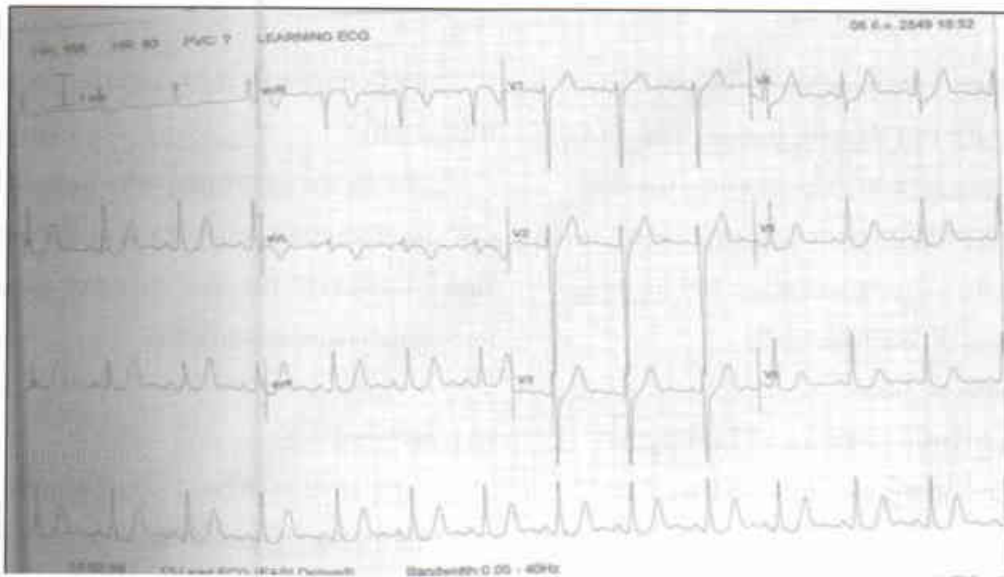


ก. ST segment elevation in V2-V5



ข. ST segment ได้ลดลงเข้าใกล้ isometric line

รูปที่ 1 คลื่นไฟฟ้าหัวใจวันแรกและวันต่อมา



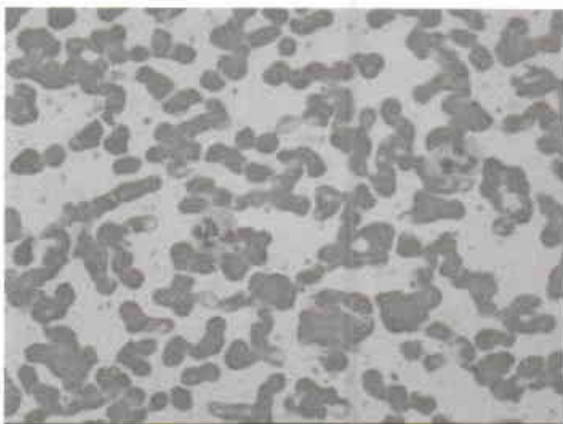
รูปที่ 2 คลื่นไฟฟ้าหัวใจแรกรับที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

ผู้ป่วยได้รับการสับคันคอเนื่องเพื่อยืนยันการวินิจฉัย โดยการตรวจ peripheral blood smear พบว่ามี mark increase platelet number with abnormal giant platelet with increased basophil and eosinophil, normal morphology of RBC ดังรูปที่ 3 ก

ตรวจ bone marrow examination พบว่ามี increased cellularity and increased megakaryocyte, normal myeloid, erythroid and lymphoid series ดังรูป 3 ข การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องพบ mild splenomegaly,

bilateral renal parenchymal disease และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องพบ mild splenomegaly, no evidence of adrenal mass ดังนั้น จึงเข้าได้กับภาวะ essential thrombocythemia

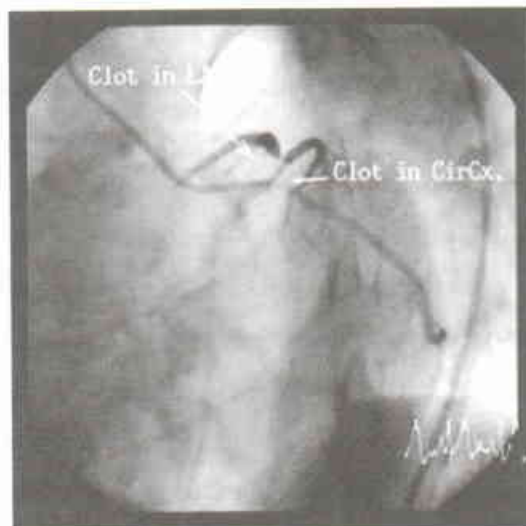
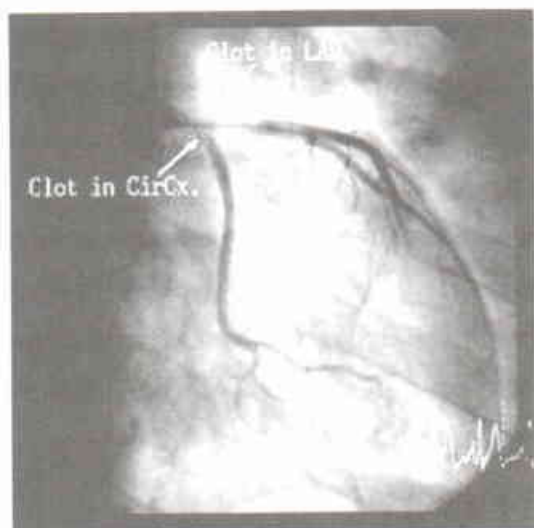
สำหรับ myocardial infarction ได้รับการตรวจเพิ่มเติมโดยการทำ cardiac catheterization พบว่ามี left main coronary artery stenosis 95% ดังรูปที่ 4 และได้ปรึกษาแพทย์ศัลยกรรมทรวงอกและหัวใจเพื่อทำ coronary artery bypass graft (CABG)



รูปที่ 3 ก. ลักษณะของ peripheral blood smear



ข. ลักษณะของไขกระดูก



รูปที่ 4 ผลการสวนหลอดเลือดหัวใจ

การวินิจฉัยสุดท้าย ในผู้ป่วยรายนี้คือ Essential thrombocythemia และ acute ST elevation myocardial infarction และ hypertension

ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด CABG ในวันถัดไป การเตรียมการผ่าตัดมีความจำเป็นต้องลดจำนวนเกล็ดเลือดลงก่อนเพื่อป้องกัน bleeding tendency โดยทำ platelet-apheresis ให้จำนวนเกล็ดเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ได้ตรวจ bleeding time สองครั้งก่อนผ่าตัด พบว่ามีค่าปกติ (2 นาที) จึงได้รับการผ่าตัดโดยที่ไม่ได้ทำ platelet-apheresis ก่อน หลังการผ่าตัดไม่มีภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ รวมวัน admit ทั้งหมด 15 วัน

บททบทวนวรรณกรรม

Thrombocytosis

คือภาวะที่มีเกล็ดเลือดในร่างกายสูงกว่าปกติ โดยอาจมีสาเหตุเรียกว่า Reactive thrombocytosis (secondary thrombocytosis) หรือไม่ทราบสาเหตุชัดเจน ที่เรียกว่า Essential thrombocythemia (ET) ซึ่งเป็นความผิดปกติของไขกระดูก จัดอยู่ในกลุ่มโรค myeloproliferative disorder ชนิดหนึ่ง หรือ Clonal bone marrow disorder

Mechanism of Thrombocytosis

Thrombopoietin เป็นฮอร์โมนที่สำคัญในการควบคุม megakaryocyte differentiation และ proliferation ร่วมกับ cytokine ชนิดต่าง ๆ เช่น interleukin-6 (IL-6), IL-11 เพื่อควบคุมการสร้างด้วย

ภาวะปกติเกล็ดเลือดจะมี receptor ที่ถูกควบคุมโดย thrombopoietin คือ C-Mpl receptor ซึ่งจะจับกับ thrombopoietin receptor เพื่อเพิ่มการแบ่งตัวของ megakaryocyte ในภาวะที่มีเกล็ดเลือดลดลงจะมีการเพิ่มของ thrombopoietin ในพลาสมา ในทางตรงกันข้ามหากเกล็ดเลือดมากขึ้นจะมีการลดลงของ thrombopoietin

ภาวะที่มีการอักเสบ จะมีการเพิ่มของ thrombopoietin ซึ่งสร้างจากตับมากกว่าปกติ รวมทั้งมีการเพิ่มของ cytokine ชนิด IL-6 มีผลให้เกล็ดเลือดเพิ่มจำนวนมากขึ้น เรียกว่า reactive (secondary) thrombocytosis

ภาวะ clonal thrombocytosis เกิดจาก thrombopoietin เพิ่มมากเนื่องจากเกล็ดเลือดและ megakaryocyte มี C-Mpl receptor เพิ่มขึ้น แต่การจับกันระหว่าง thrombopoietin กับ C-Mpl receptor ผิดปกติไปทำให้เกิด positive feedback ทำให้ thrombopoietin เพิ่มขึ้นอย่างมากมา อย่างไรก็ตาม progenitor cell กลับมีการตอบ

สนองต่อ thrombopoietin มากขึ้น จึงทำให้มีการเพิ่มทั้งจำนวนและการแบ่งตัวของ megakaryocyte และ platelet เรียกภาวะนี้ว่า essential thrombocythemia

Reactive (Secondary) Thrombocytosis

พบได้บ่อยในภาวะมีเกล็ดเลือดมากกว่าปกติ ซึ่งค่อนข้างที่จะแยกออกจาก essential thrombocythemia สาเหตุจากภาวะที่มีการอักเสบในร่างกาย เช่น tissue damage, major surgery, infection, cancer, chronic inflammation บางครั้งอาจพบเกล็ดเลือดสูงถึง 1,000,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรได้

ภาวะนี้เกิดจากการตอบสนองของเกล็ดเลือดต่อการเพิ่มของ thrombopoietin, IL-6, cytokine หรือ catecholamine ต่าง ๆ ในภาวะที่ร่างกายต้องตอบสนองต่อ ปัจจัยเรื้อรัง โดยที่การทำงานของเกล็ดเลือดจะปกติ การรักษาทำได้ด้วยการรักษาสาเหตุหลักมากกว่าการให้ยาลดจำนวนเกล็ดเลือด

Familial Thrombocytosis

เกิดจากการทำงานผิดปกติของ thrombopoietin gene มีการสร้าง thrombopoietin เพิ่มขึ้น จากขบวนการหยุดยั้งการทำงานของ mRNA translation ผิดปกติไป จะมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant

อาการและอาการแสดงของ Essential Thrombocythemia

ผู้ป่วย ET ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ มักพบโดยบังเอิญจากการตรวจเลือดทั่วไป อย่างไรก็ตาม ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่จะทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์คือ ภาวะเลือดออกผิดปกติ (abnormal bleeding) และ thrombosis ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ โดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุมากและมีโรคประจำตัวร่วมด้วย สำหรับภาวะเลือดออกผิดปกติ จะพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้ยาด้านเกล็ดเลือด เป็นประจำ ภาวะ thrombocytosis ที่

พบบ่อยคืออาการปลายมือปลายเท้าชาดเลือด ปวดตามปลายมือปลายเท้า (erythromelalgia) ซึ่งอาจชาดเลือดอย่างถาวรได้ ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่พบได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท เกิดจากเส้นเลือดในสมองอุดตันทั้งทางระบบหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ หรือเลือดออกในสมอง เส้นเลือดในช่องท้อง หรือขาอุดตัน โดยพบเส้นเลือดแดงอุดตันมากกว่า ภาวะแท้งบุตรซ้ำ บัตรในครรภ์เจริญเติบโตช้าจากเส้นเลือดของรกอุดตัน

การดำเนินโรค

ผู้ป่วย ET อาจจะมีภาวะแทรกซ้อนทั้งจาก thrombosis และ เลือดออกซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมีการเปลี่ยนไปเป็นโรค acute leukemia หรือ myeloproliferative disorder อื่น ๆ

การวินิจฉัยโรค

จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก reactive thrombocytosis ก่อน เนื่องจาก essential thrombocythemia จะมีภาวะแทรกซ้อนตามที่ได้กล่าวมา แต่ reactive thrombocytosis ไม่พบภาวะแทรกซ้อน รวมถึงวิธีการรักษาที่แตกต่างกัน

การตรวจ peripheral blood smear เป็นการตรวจเบื้องต้นที่จำเป็น โดยใน essential thrombocythemia จะพบ giant platelet และติดสีซีดลง พบ basophil และ eosinophil มากขึ้นได้ การตรวจไขกระดูก ในกรณีการวินิจฉัยไม่ชัดเจน จะพบ megakaryocyte มากขึ้น และพบลักษณะ dysplastic form พบ large mass of platelet debris (platelet drifts)

การตรวจอื่น ๆ เพื่อการวินิจฉัย เช่น การตรวจพบ splenomegaly (ร้อยละ 40) ตรวจ cytogenetic ปกติ ตรวจไม่พบ fibrosis ในไขกระดูก ตรวจพบ RBC mass อยู่ในเกณฑ์ปกติ

การรักษา

หลักการรักษาโรค essential thrombocythemia คือ การลดจำนวนของเกล็ดเลือดที่มากเกินไปเพื่อลดภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ thrombosis หรือ hemorrhage ได้แก่ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิด thrombosis หรือ hemorrhage มาก่อน, ผู้ป่วยที่มี cardiovascular disease ร่วมด้วย และผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี จำเป็นต้องได้รับ cytoreductive drug เช่น hydroxyurea, หรือใช้ plateletapheresis ในผู้ป่วยที่มีภาวะฉุกเฉินทางด้าน cerebrovascular complication หรือ digital ischemia เพื่อลดจำนวนของเกล็ดเลือดอย่างรวดเร็ว

การใช้ยา anagrelide เป็นยาที่ยับยั้ง megakaryocyte proliferation และ differentiation ไม่มีผล leukemogenic potential จึงปลอดภัยในผู้ป่วยอายุน้อยที่จำเป็นต้องใช้ยาในระยะยาว ผลข้างเคียงของยาจะเกิดการคั่งของน้ำในหัวใจ หัวใจเต้นผิดจังหวะ และทำให้หัวใจล้มเหลวได้ จึงควรระวังการให้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ ปัจจุบันยาชนิดนี้ยังไม่แพร่หลายในประเทศไทย

การใช้ interferon-alpha เพื่อลดจำนวนเกล็ดเลือดใช้ในผู้ป่วยหญิงที่มีโอกาสจะตั้งครรภ์ เนื่องจากใช้ยา hydroxyurea มีผลต่อบุตรในครรภ์และ anagrelide มีรายงานว่าสามารถผ่านรกไปสู่บุตรในครรภ์ได้

การใช้ยา aspirin เพื่อป้องกัน thrombotic complication พบว่ามีประโยชน์และเพิ่มโอกาสในการเกิด bleeding complication มากขึ้น จึงไม่ควรใช้เมื่อเกล็ดเลือดมากกว่า 1,500,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร และใช้ในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวันก็เพียงพอ

ในอนาคตการศึกษาในระดับโมเลกุลเพื่อที่จะเข้าใจถึงพยาธิกำเนิดของโรค อาจทำให้แนวทางการรักษาเปลี่ยนไปโดยอาจไปปรับเปลี่ยน progenitor cell เพื่อให้การตอบสนองต่อ cytokine factor ต่าง ๆ กลับ

มาเป็นปกติและลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ในระยะยาว

สรุป

ภาวะเกล็ดเลือดสูงเป็นภาวะหนึ่งที่สามารถเกิดได้จากทั้ง reactive thrombocytosis หรือ essential thrombocythemia มีความจำเป็นต้องแยก 2 ภาวะนี้ออกจากกัน เนื่องจาก essential thrombocythemia เป็นโรคทาง myeloproliferative disorder ที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อผู้ป่วยได้ ทั้งจาก thrombosis และ bleeding disorder ทั้งใน arterial และ venous site การรักษา essential thrombocythemia จำเป็นต้องได้รับยาลดเกล็ดเลือด และ aspirin เพื่อป้องกันการเกิด thrombosis

เอกสารประกอบการเรียนเรียง

1. Schafer AL. Thrombocytosis. N Engl J Med 2004; 350: 1211-9.
2. Wang JC, Chen C, Novetsky AD. Blood thrombopoietin levels in clonal thrombocytosis and reactive thrombocytosis. Am J Med 1998; 104: 451-5.
3. Beutler E. Thrombocytosis and essential thrombocythemia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. William's Hematology. 6th ed. McGraw-Hill: New York; 2001. p.1541-5.
4. Mizuta E, Takeda S, Sasaki N, Miake J, Hamada T, Shimoyama M, et al. Acute Myocardial Infarction in a Patient With Essential Thrombocythemia Successful Treatment With Percutaneous Transluminal Coronary Recanalization. Circulation 2005; 68: 1000-2.
5. Daya SK, Gowda RM, Landis WA, Khan IA. Essential Thrombocythemia-Related Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Case Report and Literature Review. Angiology 2004; 55: 319-23.