

ลักษณะเฉพาะและผลการรักษาในผู้ป่วยเด็ก Hemophagocytic lymphohistiocytosis

ระพี สิริวรรณวงษ์, อังคณา วินัยชาติศักดิ์

บทคัดย่อ

ความเป็นมา : โรค Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองมากผิดปกติและไม่สามารถควบคุมได้ ผู้ป่วยจะมีอาการไข้ ม้ามโต เพอร์ริติสูง และภาวะเม็ดเลือดต่ำ โรค HLH เป็นโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง การวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้องและรวดเร็วสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตลงได้

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาถึงลักษณะเฉพาะ สาเหตุของโรค และผลของการรักษาของผู้ป่วย HLH รวมถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรค และสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วย HLH

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลรวบรวมผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ในช่วง 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2561

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยเป็น HLH ทั้งหมด 48 ราย โดยสาเหตุของการเกิดโรคเป็นจากการติดเชื้อมากที่สุด คือ จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 40) โรคมะเร็ง 3 ราย (ร้อยละ 6) และโรคแพ้ภูมิตัวเอง 2 ราย (ร้อยละ 4) สาเหตุการเสียชีวิตภายใน 7 วันแรกเกิดจากการติดเชื้อและการทำงานของอวัยวะล้มเหลว ซึ่งคิดเป็นอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 8 จากอัตราการเสียชีวิตทั้งหมดร้อยละ 29 ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต พบว่า ระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/มคล. Total และ direct bilirubin มากกว่า 2 มก./ดล. และไฟบริโนเจน น้อยกว่า 100 มก./ดล. พบได้บ่อยกว่าในกลุ่มเสียชีวิตและมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.0005, 0.0088, 0.01, 0.015 ตามลำดับ) ส่วนอายุ ระดับเพอร์ริติ และระดับนิวโทรฟิล ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้ง 2 กลุ่ม

สรุปผลการศึกษา: การศึกษานี้สนับสนุนว่า HLH เป็นภาวะมีอัตราการเสียชีวิตสูง โดยระดับ total และ direct bilirubin ที่สูง เกล็ดเลือดต่ำ และ ไฟบริโนเจนต่ำ สามารถใช้ในการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยได้

คำสำคัญ: HLH, อาการทางคลินิก, เด็ก, ผลการรักษา, ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต

บทนำ

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยในเด็กแต่เป็นโรคที่มีความรุนแรงและมีโอกาสเสียชีวิตได้สูงหากไม่ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องและรวดเร็ว ผู้ป่วยจะมีไข้สูงนาน ม้ามโต เม็ดเลือดต่ำ ระดับไตรกลีเซอไรด์สูง ระดับไฟบริโนเจนต่ำ พบ Histiocyte แทรกซึมเข้าไปในไขกระดูกและระบบประสาทส่วนกลาง¹

ภาวะ HLH แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ Primary HLH พบว่ามีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis) และยังพบในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง ส่วน Secondary HLH พบในผู้ป่วยตามหลังการติดเชื้อ เช่น Epstein-Barr virus (EBV), dengue virus, adenovirus โรคแพ้ภูมิตนเอง (พบในผู้ป่วย juvenile idiopathic arthritis หรือ systemic lupus erythematosus) และโรคมะเร็ง (พบในผู้ป่วย มะเร็งเม็ดเลือดขาว และ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง)

พยาธิสภาพของ HLH^{1, 2} เกิดจาก การควบคุมการทำงานของ Cytotoxic T cell (CTL) และ NK cell ที่ผิดปกติ ทำให้เกิดการทำงานของ ที ลิมโฟไซต์ ที่ไม่สามารถควบคุมได้ จึงเกิดการหลั่ง ไซโตไคน์ เช่น TNF-alpha, IL-1, IL-6 ออกมาจำนวนมาก หรือที่เรียกว่า cytokine storm ทำให้เกิดการกระตุ้น แมคโครฟาจ ตามมาซึ่งแมคโครฟาจที่ถูกกระตุ้นและไม่สามารถควบคุมได้จะทำลายเซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดเกิดภาวะ pancytopenia และ consumptive coagulopathy ตามมาได้

ในงานวิจัยต่างประเทศมีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เช่น ไข้เรื้อรังมากกว่า 2 สัปดาห์^{3, 4} ระดับบิลิรูบินสูง^{3, 4, 6, 7} ระดับเฟอร์ริตินสูง³ เม็ดเลือดขาวต่ำมาก⁴ เกล็ดเลือดต่ำมาก^{3, 7} ระดับ aPTT สูง⁴ DIC score มากกว่าหรือเท่ากับ 5⁵ Lactate dehydrogenase สูง⁶ พบอาการทางระบบประสาท^{3, 8} มีเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลัง⁸ และอายุน้อยกว่า 2 ปี⁶ ส่วนในประเทศไทย Veerakul⁹ และคณะ ได้ทำการศึกษา secondary HLH ในเด็ก จำนวน 52 ราย พบว่า เด็กที่อายุน้อยกว่า 3 ปี และ

ผู้ป่วยที่เป็น malignancy-associated hemophagocytic syndrome เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ในโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมาได้ทำการรักษาผู้ป่วย HLH ตาม ThaiPOG protocol แต่ยังไม่เคยประเมินผลการรักษามาก่อน จึงเป็นที่มาของการวิจัยครั้งนี้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาถึงลักษณะเฉพาะ (characteristics) ผลของการรักษา (outcomes of treatment) ในผู้ป่วย HLH รวมถึงศึกษาถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพยากรณ์โรค (prognostic factors)

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนา (descriptive retrospective study) ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น HLH ที่กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2561

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษา (Inclusion Criteria)

ผู้ป่วยวินิจฉัย HLH ตาม HLH 2004 criteria

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

ผู้ป่วยที่ตามเวชระเบียนไม่พบ

ระยะเวลาในการทำการศึกษา

ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2561

สถิติที่ใช้ในการศึกษา

Demographic data วิเคราะห์ โดยใช้ สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) เพื่อหาค่าเฉลี่ย (mean) หรือค่ามัธยฐาน (median) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) อัตราการรอดชีพ วิเคราะห์โดยใช้

survival analysis โดย Kaplan Meier method ใช้โปรแกรม stata/SE version 14.0 ค่า P-value คำนวณโดยใช้ two-sample Wilcoxon rank-sum test โดย P-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

จากการศึกษารวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น HLH ทั้งสิ้น 48 ราย เป็นเพศชาย 26 ราย (ร้อยละ 54) และเพศหญิง 22 ราย (ร้อยละ 46) มีอายุเฉลี่ย 48 เดือน (พิสัย 1 เดือน ถึง 168 เดือน)

สาเหตุของการเกิดโรค

ในผู้ป่วยทั้งหมด 48 ราย พบสาเหตุจากการติดเชื้อ 19 ราย จากโรคมะเร็ง 3 ราย (เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งหมด (acute lymphoblastic leukemia) และโรคแพ้ภูมิตัวเอง 2 ราย (systemic onset juvenile idiopathic arthritis) ส่วนที่เหลือ 26 ราย ตรวจไม่พบสาเหตุของโรค โดยการติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดคือการติดเชื้อไวรัสจำนวน 14 ราย พบเป็น Epstein - Barr virus (EBV) มากที่สุด 10 ราย (ได้ส่งตรวจ 33 ราย วินิจฉัยการติดเชื้อ EBV จาก EBV IgM ให้ผลบวก หรือ EBV viral load สูง) รองมาคือ adenovirus และ dengue virus อย่างละ 2 ราย และพบการติดเชื้อ parvovirus และ cytomegalovirus อย่างละ 1 ราย พบเชื้อแบคทีเรียเป็นสาเหตุ 2 ราย ได้แก่ *Streptococcus pneumoniae*, *Burkholderia pseudomallei* (melioidosis) และพบเชื้อรา 1 ราย ได้แก่ เชื้อ *Histoplasma capsulatum* (histoplasmosis)

อาการแสดงทางคลินิก

พบว่าผู้ป่วยทุกรายมาด้วยไข้สูง (ร้อยละ 100) ตรวจร่างกายพบม้ามโต 37 ราย (ร้อยละ 77) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเฟอร์ริตินสูง (ร้อยละ 98) มีเม็ดเลือดต่ำ (bicytopenia หรือ pancytopenia) (ร้อยละ 88) โดยพบภาวะซีดมากที่สุด (ร้อยละ 88) รองมาคือเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 83) และเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 52) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการทางคลินิกและผลการตรวจเบื้องต้นตามเกณฑ์การวินิจฉัย HLH 2004

อาการแสดงทางคลินิกและผลการตรวจเบื้องต้น	จำนวน (ร้อยละ)
ไข้	48 (100)
ม้ามโต	37 (77)
bicytopenia	23 (48)
pancytopenia	19 (40)
ซีด (Hb $\leq$ 9 ก./ดล.)	42 (88)
เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (Neutrophil < 1,000/มคล.)	25 (52)
เกล็ดเลือดต่ำ (Platelet < 100,000/มคล.)	40 (83)
ไตรกลีเซอไรด์สูง ($\geq$ 265 มก./ดล.)	37 (77)
ไฟบริโนเจนต่ำ ($\leq$ 150 มก./ดล.)	18/31* (58)
เฟอร์ริตินสูง ($\geq$ 500 มก./ดล.)	47 (98)
Hemophagocytosis ในไขกระดูก	43 (90)

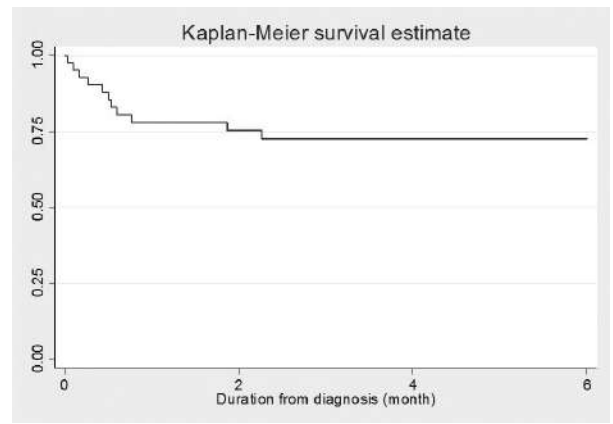
การรักษา

ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยใช้ ThaiPOG protocol ครบถ้วนจำนวน 39 ราย (ร้อยละ 82) มีผู้ป่วยดีขึ้นโดยการให้ IVIG อย่างเดียว 3 ราย และมีผู้ป่วย 4 รายดีขึ้นโดยใช้วิธีการรักษาแบบประคับประคอง (Supportive therapy) ได้แก่ การให้ส่วนประกอบของเลือด (blood component) และยาปฏิชีวนะ (antibiotic) โดยเป็นจาก IAHS 3 ราย (ติดเชื้อ adenovirus 1 ราย dengue virus 1 ราย และ histoplasmosis 1 ราย) และไม่ทราบสาเหตุ 1 ราย มีผู้ป่วยปฏิเสธการรักษา 1 ราย และคนไข้เสียชีวิตก่อนวินิจฉัย 1 ราย (วินิจฉัย HLH จากการตรวจไขกระดูกหลังจากผู้ป่วยเสียชีวิต)

ผลการรักษา

จากการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยรอดชีวิต 34 ราย เสียชีวิต 14 ราย คิดเป็นอัตราการเสียชีวิต (Mortality rate) ของผู้ป่วย HLH คือ ร้อยละ 29 จากการวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิต พบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือน อยู่ที่ร้อยละ 72.3 ดังรูปที่ 1

รูปที่ 1 กราฟแสดงอัตราการเสียชีวิตในช่วง 6 เดือนหลังจากวินิจฉัย HLH



เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มรอดชีวิต และกลุ่มเสียชีวิต

จากการวิจัยครั้งนี้ได้แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่รอดชีวิต และกลุ่มที่เสียชีวิต โดยเปรียบเทียบ อายุ เพศ และการติดเชื้อ EBV ซึ่งไม่มีความแตกต่างกัน ในสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2 จากการเปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต พบว่าระดับ เกล็ดเลือด ระดับไฟบริโนเจน ระดับ total และระดับ direct bilirubin มีความแตกต่างกันในสองกลุ่มอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบอายุ เพศ และการติดเชื้อ EBV ในกลุ่มที่รอดชีวิตและเสียชีวิต

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มรอดชีวิต (N=34)	กลุ่มเสียชีวิต (N=14)	P - value
อายุ (เดือน) มัธยฐาน (พิสัยควอร์ไทล์)	30 (12 – 85.5)	25 (11 - 39)	0.22
เพศ	ชาย 19 ราย หญิง 15 ราย	ชาย 7 ราย หญิง 7 ราย	1
อายุน้อยกว่า 2 ปี	14 ราย (41%)	7 ราย (50%)	0.51
EBV infection	7 ราย (32%)*	3 ราย (27%)**	0.78

*7 รายจากที่ส่งตรวจ 22 ราย ** 3 รายจากที่ส่งตรวจ 11 ราย

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในกลุ่มที่รอดและกลุ่มที่เสียชีวิต

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	กลุ่มรอดชีวิต มัธยฐาน (พิสัยควอร์ไทล์)	กลุ่มเสียชีวิต มัธยฐาน (พิสัยควอร์ไทล์)	P - value
ฮีโมโกลบิน (ก./ดล.)	8.2 (7.6 - 8.65)	7.9 (7.4 – 9.1)	0.528
ฮีมาโตคริต (เปอร์เซ็นต์)	24.8 (22.75 - 26.15)	23.7 (22.5 - 27)	0.545
เม็ดเลือดขาวทั้งหมด (x 1,000/มกล)	2.4 (1.35 – 6.4)	2.200 (1.300 – 3.500)	0.58
นิวโทรฟิล (x 1,000/มกล)	1.13 (0.47 – 2.32)	0.48 (0.068 – 1.156)	0.065
เกล็ดเลือด (x 1,000/มกล)	66 (44 - 103.5)	40 (17 – 46)	0.006
เฟอร์รีติน (นก./มล.)	7,618 (2,417 - 15,000)	10,500 (985 – 15,000)	0.65
aPTT (วินาที)	33.9 (30.2 - 43.6)	33.4 (28.7 – 59.3)	0.848
INR	1.16 (1.01 - 1.25)	1.27 (1.21 – 2.01)	0.091
ไฟบริโนเจน (มก./ดล.)	170 (112.5 - 222)	78.8 (64.1 - 102.5)	0.009
TB (มก./ดล.)	0.75 (0.5 - 1.9)	2.9 (0.9 – 7.1)	0.01
DB (มก./ดล.)	0.25 (0.1 - 1.4)	2.1 (0.3 – 4.9)	0.011
AST (ยูนิต/ล.)	183 (79.8 - 376.3)	613 (231 – 1,066)	0.053
ALT (ยูนิต/ล.)	105.5 (43.25 - 188.3)	174 (51 - 292)	0.214
ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	377 (307.5 - 499.5)	366 (140 - 401)	0.181
LDH (ยูนิต/ล.)	1,988 (1,040.3 - 5,041.3)	4,693 (1,576 – 7,348.3)	0.273
อัลบูมิน (ก./ดล.)	2.9 (2.5 - 3.2)	2.9 (2.7 – 3.1)	0.926

ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต

จากการเปรียบเทียบปัจจัยต่างๆ ระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิต และกลุ่มที่เสียชีวิต ได้แก่ นิวโทรฟิล < 500/มกล. เกล็ดเลือด < 50,000/มกล. เฟอร์รีติน > 5,000 นก./มล. TB > 2 มก./ดล. DB > 2 มก./ดล.ไฟบริโนเจน < 100 มก./ดล. AST และ ALT > 400 ยูนิต/ล. LDH > 2,000 ยูนิต/ล. และอายุน้อยกว่า 2 ปี พบว่า เกล็ดเลือด < 50,000/มกล. TB และ DB > 2 มก./ดล. และไฟบริโนเจน < 100 มก./ดล.บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย HLH

ปัจจัย	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
นิวโทรฟิล < 500/มคล.	2.85	0.748 - 10.870	0.12
เกล็ดเลือด < 50,000/มคล.	13.44	2.469 - 73.191	0.0005
เฟอร์รีติน > 5,000 นก./มล.	1.32	0.351 - 4.94	0.68
TB > 2 มก./คค.	6.19	1.482 - 25.829	0.0088
DB > 2 มก./คค.	5.8	1.4 - 24.9	0.01
ไฟบริโนเจน < 100 มก./คค.	11.3	1.6 - 78.6	0.015
ALT > 400 ยูนิต/ล.	1.166	0.096 - 14.126	0.9
AST > 400 ยูนิต/ล.	3.83	0.964 - 15.23	0.054
LDH > 2,000 ยูนิต/ล.	1.66	0.328 - 8.461	0.5
อายุน้อยกว่า 2 ปี	1.558	0.418 - 5.807	0.51

สาเหตุของการเสียชีวิต

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 14 ราย (ร้อยละ 29) แบ่งเป็นเสียชีวิตหลังวินิจฉัย ภายใน 7 วัน จำนวน 4 ราย โดยสาเหตุการเสียชีวิตคือ ติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงและมีการทำงานของอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ 1 ราย มีการติดเชื้อรุนแรงและมีเลือดออกในปอด 1 ราย และ ตับวายร่วมกับมีอาการทางสมอง 2 ราย

ส่วนผู้ป่วยที่เสียชีวิตหลังวินิจฉัยภายหลัง 7 วัน มีจำนวน 10 ราย โดยมีสาเหตุการเสียชีวิตคือ มีไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหลังให้ยาเคมีบำบัด (febrile neutropenia) 8 ราย มี relapse HLH 1 ราย และ มีภาวะเลือดออกในสมอง 1 ราย

ผู้ป่วยที่เสียชีวิตอายุน้อยที่สุด คือ 1 เดือน และ อายุมากที่สุดคือ 14 ปี โดยเป็นผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 2 ปี จำนวน 7 ราย และอายุมากกว่า 2 ปี จำนวน 7 ราย

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษารุ่นนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัย HLH ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2551-30 มิถุนายน 2561 มีผู้ป่วยทั้งหมด 48 ราย มีสาเหตุของ HLH จากการติดเชื้อ จำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 40 โดยสาเหตุของการ

ติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดคือ การติดเชื้อ Epstein - Barr virus ซึ่งพบถึง ร้อยละ 53 ของการติดเชื้อทั้งหมด ส่วนอาการที่นำมาพบแพทย์พบว่า ผู้ป่วยทุกคนมีอาการไข้เข้ามา ก่อน ตรวจร่างกายพบว่า ม้ามโต พบ ร้อยละ 77 และ เกือบทุกคน (ร้อยละ 98) มีค่าเฟอร์รีตินสูงขึ้น ส่วนภาวะเม็ดเลือดต่ำ (bicytopenia หรือ pancytopenia) พบร้อยละ 88

ในอดีตพบว่า ก่อนปี ค.ศ. 1995 โรค HLH มีอัตราการเสียชีวิตสูงมาก แต่ภายหลังปี ค.ศ. 1995 มีอัตราการรอดชีวิตขึ้นดังในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบผลการรักษา HLH ในต่างประเทศ และในประเทศไทย

Years	Treatments	Outcomes
< 1995 ¹⁰	CMT only	Survival rate 5 – 10%
1995 -2013 ¹¹⁻¹⁴	CMT	Survival rate 54 – 78%
	CMT+HSCT	Survival rate 64 – 73%
1989-1998 ⁹ Siriraj Hospital	CMT	Survival 63%
		28% dead during acute phase 8% dead of subsequent malignancy
2008-2018 MNRH	CMT	6-month overall survival 72.3 %
		Mortality rate 29 %

(CMT = Chemotherapy, HSCT = hematopoietic stem cell transplantation)

จะเห็นได้ว่า อัตราการรอดชีวิตและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ใกล้เคียงกับสถาบันอื่นๆ ทั้งในและต่างประเทศ โดยสาเหตุของการเสียชีวิตใน 7 วัน ได้แก่ การติดเชื้อและการทำงานของอวัยวะล้มเหลว น่าจะเป็นจากโรคที่มีความรุนแรง ซึ่งหากได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว และรักษาก่อนมีอวัยวะล้มเหลว อาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ ส่วนสาเหตุการเสียชีวิตหลัง 7 วัน คือ การติดเชื้อร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) โดยทุกรายเกิดขึ้นในช่วง 2 ถึง 4 สัปดาห์แรกของการรักษา (Phase I Initial therapy ของ ThaiPOG HLH 2004) ดังนั้นการเฝ้าระวังการติดเชื้อภายหลังการให้ยาเคมีบำบัด

ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะอย่างรวดเร็วจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้

เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยที่สำคัญที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย HLH ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตกับกลุ่มที่เสียชีวิต พบว่าเกล็ดเลือด $< 50,000/\text{มคล.}$ ระดับ TB และ DB > 2 มก./คล. และระดับไฟบริโนเจน < 100 มก./คล. มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตและกลุ่มที่เสียชีวิต ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Trottestam³ และ Wang⁶ จึงอาจใช้ปัจจัยดังกล่าวมาใช้ในการทำนายพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วย HLH ได้ ส่วนนิวโทรฟิล $< 500/\text{มคล.}$, เฟอร์ริติน $> 5,000$ นก./มล., AST และ ALT > 400 ยูนิต/ล., LDH $> 2,000$ ยูนิต/ล. และอายุน้อยกว่า 2 ปีไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่รอดชีวิตและกลุ่มที่เสียชีวิต

เอกสารอ้างอิง

1. Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Frontiers in Pediatrics* 2016;4:47.
2. Melissa RG. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of Blood Medicine* 2014;5:69–86
3. Trottestam H, Berglöf E, Horne A, Onelöv E, Beutel K, Lehmborg K, et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Foundation Acta Acta Pædiatrica* 2012;101:313–318.
4. Dao TT, Luong VT, Nguyen TT, Huynh Q, Phan T, Lam MT, et al. Risk Factors for Early Fatal Outcomes Among Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH): A Single- Institution Case-Series in Vietnam. *Pediatric Hematology and Oncology* 2014;31:271-281.
5. Kaya Z, Bay A, Albayrak M, Kocak U, Yenicesu I, Gursel T. Prognostic Factors and Long-Term Outcome in 52 Turkish Children With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:e165–e173.
6. Wang YR, Qiu YN, Bai Y, Wang XF. A retrospective analysis of 56 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of Blood Medicine* 2016;7:227–231.
7. Bin Q, Gao JH, Luo JM. Prognostic factors of early outcome in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: an analysis of 116 cases. *Ann Hematol* 2016;95:1411–1418.
8. Kim MM, Yum MS, Choi HW, Ko TS, Im HJ, Seo JJ. et al. Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Hematol* 2012;47:273-80.
9. V eerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, Jirattanasopa N. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: An Analysis of Etiology and Outcome. *J Med Assoc Thai* 2002;85: S530-541.
10. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983;140:221-230.
11. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H. et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100(7):2367-2373.
12. Arico M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996;10(2):197-203.
13. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2665-73.
14. Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005;129(5):622-630.

Characteristics and outcomes of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis In children

Rapee Siriwanawong, Angkana Winaichatsak

Department of Pediatrics, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Abstract

Background: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening condition associated with excessive or uncontrolled release of proinflammatory cytokines. Clinical manifestations include fever, splenomegaly, high serum ferritin level and cytopenia. Early diagnosis and proper management would effectively reduce mortality of this lethal condition.

Objectives: To study the etiologies, clinical characteristics, outcomes of treatment in children with HLH and determine prognostic factors for early outcomes and causes of death in children with HLH.

Methods: In this retrospective descriptive study, the medical records of HLH children, who were treated at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital from 1 January 2008 to 30 June 2018 have been reviewed.

Results: Of the 48 children diagnosed with HLH, nineteen patients (40%) with infectious-associated hemophagocytic syndrome (IAHS), three patients (6%) with malignancy associated hemophagocytic syndrome, and two patients (4%) with macrophage activation syndrome. Causes of early death within 7 days included infection and multiorgan failure, which accounted for 8% of total mortality rate 29%. In comparison between the survivors and deaths, thrombocytopenia ($<50,000/\text{mm}^3$), elevated total or direct bilirubin ($>2 \text{ mg/dL}$), and hypofibrinogenemia ($<100 \text{ mg/dL}$) were statistically significant found in mortality group (P-value = 0.0005, 0.0088, 0.01, 0.015, respectively). However, age, ferritin level and neutrophil count were not statistically significant difference.

Conclusions: This study affirmed that HLH is a life-threatening condition with high mortality. High serum total and direct bilirubin, thrombocytopenia and hypofibrinogenemia conferred adverse prognostic outcomes in those HLH children.

Keywords: HLH, clinical features, children, outcomes, prognostic factors