

Hemolytic Anemia

ปวีณา ปราชญ์นิวัฒน์

Hemolytic anemia คือ ภาวะที่เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงก่อนอายุขัย ซึ่งโดยทั่วไปเม็ดเลือดแดงจะมีอายุราว 120 วัน การทำลายเม็ดเลือดแดงนี้อาจเกิดภายในหลอดเลือดหรือที่อวัยวะที่มีหน้าที่ทำลายเม็ดเลือดแดง เช่น ม้าม ในภาวะที่เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงเพียงเล็กน้อย (mild hemolysis) จะเกิดการชดเชยของร่างกายโดยสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนขึ้นทดแทน อย่างไรก็ตาม ในภาวะที่เกิด hemolysis ที่รุนแรงเฉียบพลัน ไชกระดูกจะไม่มีเวลาเพียงพอที่จะสร้างเม็ดเลือดแดงใหม่ได้พอกับความต้องการจึงอาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ นอกจากนี้ ภาวะ hemolysis ที่เรื้อรังและรุนแรงจะทำให้ไขกระดูกไม่สามารถชดเชยเม็ดเลือดที่เสียไปได้เพียงพอ ส่งผลให้เกิดภาวะโลหิตจางเรื้อรัง ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวหรือเกิดภาวะข้างเคียงจากการได้รับเลือด เช่น การติดเชื้อและภาวะเหล็กเกิน (iron overload)

การแยกชนิดของ hemolytic anemia อาจแยกได้โดยใช้เกณฑ์ต่อไปนี้

1. site of RBC destruction บริเวณที่เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดง ซึ่งอาจเกิดภายในหลอดเลือด (intravascular hemolytic anemia) หรือเกิดที่อวัยวะอื่น (extravascular hemolytic anemia)
2. site of etiologic defect ความผิดปกติที่ทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดง อาจเป็นเพราะเม็ดเลือดแดงเอง (intracellular RBC) หรือเกิดเพราะสาเหตุอื่น (extracellular RBC)
3. nature of defect การเกิดภาวะผิดปกตินี้อาจเป็นมาแต่กำเนิด (acquired hemolytic anemia) หรือเกิดภายหลัง (hereditary hemolytic anemia)

Traditional Classification of Hemolytic Anemia

I. Hereditary (Inherited)

1. Membrane Disorders

- a. ความผิดปกติของโครงสร้างผนังเซลล์ (microskeletal defect) เช่น **Hereditary**

spherocytosis ซึ่งเกิดความผิดปกติหรือมีการขาดหายไปของ spectrin ทำให้ผนังเซลล์เม็ดเลือดแดงส่วนหนึ่งหายไป ส่งผลให้ความสามารถของเม็ดเลือดแดงในการเปลี่ยนรูปร่าง (deformability) ลดน้อยลง ค่าความเปราะ (OF) สูงขึ้นและเม็ดเลือดแดงนี้จะถูกทำลายในม้าม, **Hereditary elliptocytosis** เกิดจากความผิดปกติระดับโมเลกุลของ membrane spectrin ทำให้เม็ดเลือดแดงไม่สามารถคงรูป discoid ไว้ได้ จะพบ elliptocytes ในฟิล์มเลือดถึง 80%, **Hereditary pyropoikilocytosis** เป็น autosomal recessive trait ผู้ป่วยมีการสร้าง spectrin ที่ผิดปกติในระดับโมเลกุลและมี spectrin บางส่วนขาดหายไป ผู้ป่วยจะมีอาการของ hemolytic anemia ที่รุนแรงที่อุณหภูมิสูง (45°C)

- b. ความผิดปกติของผนังเซลล์ในการให้สารผ่านเข้าออก (permeability defect) เช่น **Hereditary**

stomatocytosis เกิดความผิดปกติของผนังเซลล์ในการยอมให้ Na^+ ผ่านเข้าออกเซลล์ เซลล์จะมีรูปร่างคล้ายปากหรือชาม (bowl-shaped) ซึ่งมีค่าอัตราส่วนพื้นที่ผิวเซลล์ต่อปริมาตรลดลง นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมี MCV เพิ่มขึ้น แต่ MCHC ลดลง

2. Enzyme disorders เช่น G-6-PD deficiency, Pyruvate kinase deficiency โดยเม็ดเลือดแดงเหล่านี้จะถูกทำลายได้ง่ายจาก oxidative agents จากอาหารและยาต่าง ๆ
3. Hemoglobin Disorders เป็นความผิดปกติภายในเม็ดเลือดแดง (intrinsic defect) เช่น Sick cell disease, Thalassemia, HbC, HbD, HbE disease ซึ่งพบได้บ่อยและ Unstable hemoglobin เช่น Hb Köln, Hb Zurich ซึ่งพบน้อย

II. Acquired

1. Immune ในภาวะนี้จะเกิด antigen-antibody reaction ขึ้น โดย Antibody ที่เกิดขึ้นจะทำปฏิกิริยากับเม็ดเลือดแดง 2 แบบ คือ กระตุ้นกระบวนการ complement cascade และ/หรือเป็น opsonin ทำให้เม็ดเลือดแดงถูกจับทำลายได้ง่ายขึ้น ความรุนแรงที่เกิดจะขึ้นกับชนิดของ antibody, จำนวนและความห่างของ antigenic site บนผิวเซลล์, complement, อุณหภูมิ รวมทั้งประสิทธิภาพการทำงานของ reticuloendothelial system

- a. Autoantibody (Autoimmune hemolytic anemia: AIHA) คือ antibody ที่ผู้ป่วยสร้างขึ้นโดยมีความจำเพาะต่อเม็ดเลือดของตัวเอง อาจแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ

Warm type ซึ่งจะจับกับเม็ดเลือดแดงที่อุณหภูมิร่างกาย ภาวะนี้เกิดขึ้นราว 70-80% ของ AIHA โดยมักเกิดจาก IgG โดยจะกระตุ้น complement ถึงขั้น C3 จากนั้นเม็ดเลือดแดงที่มี C3b หรือ Fc receptor จับอยู่จะถูก macrophage จับทำลายนอกหลอดเลือด ภาวะ warm autoantibodies มักไม่ทำให้เกิด autoagglutination หรือ intravascular hemolysis การให้ steroid หรือตัดม้ามจะช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น

Cold type ซึ่งจะจับกับเม็ดเลือดแดงที่อุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิร่างกาย (ต่ำกว่า 30°C) antibody ที่เกี่ยวข้องมักเป็นชนิด IgM (85%) และ cold biphasic IgG (Donath-Landsteiner) (15%) โดย antibody จะกระตุ้น complement ตลอดกระบวนการ ทำให้เกิด membrane attack complex เป็นผลให้เม็ดเลือดแดงแตกในกระแสเลือด การตัดม้ามหรือให้ยา steroid มักไม่ช่วยบรรเทาอาการ แต่การทำ plasmapheresis จะช่วยให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ราว 90% ของภาวะนี้จะเกี่ยวข้องกับโรคอื่น ตัวอย่างของโรคนี้ได้แก่ Paroxysmal Cold Hemoglobinuria (PCH) ซึ่งมักเกิดร่วมกับโรค syphilis หรือการติดเชื้อไวรัสบางชนิด ในโรคนี้ผู้ป่วยจะสร้าง Donath-landstiener Antibody (D-L Ab) ซึ่งจะจับกับ RBC ที่อุณหภูมิต่ำ ($<15^{\circ}\text{C}$) จากนั้น C' ทำให้ RBC แตกที่ 37°C เมื่อทดสอบ Coomb's test จะได้ผลบวก

การทดสอบเพื่อวินิจฉัยโรคทำได้โดย Direct Coomb's test เพื่อหา antigen บนผิวเม็ดเลือดแดงและ Indirect Coomb's test เพื่อหา antibody ใน serum

- b. Alloantibody คือ antibody ต่อเม็ดเลือดแดงที่ผู้ป่วยได้รับจากภายนอก เช่น ได้รับเลือดที่ไม่ตรงหมู่ ทำให้เกิด blood transfusion reaction, hemolytic disease of the newborn, การปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) หรืออาจได้รับจากสิ่งแวดล้อมที่ไม่เกี่ยวกับเม็ดเลือดแดง
- c. Drug-induced ยาบางชนิดจะทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดง มีกลไก 3 แบบ คือ

แบบที่ 1 **immune complex mechanism** ยาบางชนิดอาจกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง antibody ต่อโปรตีนบางชนิดในพลาสมา เมื่อเกิด immune complex ขึ้น complex เหล่านี้อาจจะไปกระตุ้น complement ในพลาสมาหรือไปตกตะกอนที่เม็ดเลือดแดง การที่เม็ดเลือดแดงแตกนั้นเป็นผลมาจากการที่ระบบ Reticuloendothelial system (RES) ของร่างกายพยายามกำจัด immune complex ที่เกิดขึ้น ในกรณีนี้เม็ดเลือดแดงจะถูกทำลายเมื่อมียาอยู่ในกระแสเลือด ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ quinidine, quinine, isoniazid, sulfonamides, sulphonylurea, thiazide

แบบที่ 2 **haptenic mechanism** ยาจะไปจับกับโปรตีนบนเม็ดเลือดแดงแล้วกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง antibody ต่อยาและโปรตีนนั้น จากนั้น antibody จะจับกับเม็ดเลือดแดงแล้วกระตุ้นระบบ complement ทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงขึ้น ในกรณีนี้เม็ดเลือดแดงจะถูกทำลายเมื่อมียาอยู่ในกระแสเลือด ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Penicillin, cephalosporin

แบบที่ 3 **true autoantibody formation** ยาจะกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง antibody ต่อโปรตีนบนเม็ดเลือดแดงโดยตรง และจะทำลายเม็ดเลือดแดงแม้ว่าจะไม่มียานั้นอยู่ในกระแสเลือดแล้ว ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ alpha methyl dopa, Levodopa, cefazolin, procainamide, NSAIDs เช่น mefenamic acid, diclofenac, ibuprofen

2. Non-immune

d. **Paroxysmal Nocturnal hemoglobinuria** เป็นโรคของเซลล์ต้นกำเนิดที่ทำให้เกิดความผิดปกติขึ้นกับผนังเซลล์เม็ดเลือดแดง ส่งผลให้ผนังเซลล์ถูก complement ทำลายได้ง่ายขึ้น ทำให้เกิด hemolytic anemia เรื้อรังและมีอาการเป็นพัก ๆ และจะมี hemoglobin ออกมากับปัสสาวะ ซึ่งเม็ดเลือดแดงมักแตกขณะหลับ ในการวินิจฉัยจะต้องทำ Ham's test (acid serum test) หรือ sucrose hemolysis test

b. **Drug, venom, toxin**

ยาบางชนิด เช่น arsine, และยาปฏิชีวนะจะทำลายเม็ดเลือดแดงโดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทาง oxidative ในเม็ดเลือดแดง

พิษของสัตว์ เช่น พิษงูเห่า งูเขียว (pit vipers) แมงมุม violin spider (*Loxosceles*) แมงมุมแม่่ายดำ (*Latrodectus* genus)

สารพิษ เช่น Copper ใน Wilson's disease จะทำให้เม็ดเลือดแดงแตกโดยรบกวน glucose metabolism

c. **Organ dysfunction** เช่น ภาวะไตวาย ตับวาย แต่การทำลายเม็ดเลือดแดงในกลุ่มนี้จะไม่รุนแรงนักเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น ๆ

d. **Mechanical trauma**

Excessive shear forces เนื่องจาก high pressure gradient ในกระแสเลือด ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ intravascular dynamics และเกิด Excessive shear forces ต่อเม็ดเลือดแดง ซึ่งจะเกิดเนื่องจาก cardiac lesion เช่น การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ การผ่าตัดซ่อมแซมลิ้นหัวใจ การใส่อุปกรณ์เข้าไปในหัวใจ รวมทั้งการทำ aortofemoral bypass ก็มีรายงานว่าสาเหตุของ traumatic hemolysis เช่นกัน

Direct external impact เช่น March hemoglobinuria เกิดจากการเดินสวนสนามหรือวิ่งบนพื้นแข็ง ๆ ซึ่งป้องกันได้โดยการใส่แผ่นรองเท้าที่นุ่มและหนา, คาราเต้, bongo drumming

Microangiopathic hemolytic anemia เช่น Microangiopathic thrombotic hemolysis ซึ่งเม็ดเลือดแดงจะถูกตัดเมื่อเดินทางผ่านกลุ่ม fibrin, Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)/ Hemolytic uremic syndrome (HUS)

Thermal damage เช่น ถูกไฟไหม้ น้ำร้อนลวก หรือ heat stroke จะทำให้เกิดความเสียหายต่อเม็ดเลือดแดง โดยทำให้เกิดการเสียสภาพ (denature) และสลายไป (fragmentation)

Osmotic damage เช่น การจมน้ำ จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างฉับพลันของค่า osmotic ใน pulmonary circulation และทำให้เม็ดเลือดแดงแตกได้

- e. infection เช่น malaria, babesia ซึ่งจะรุกรานเข้าสู่ภายในเม็ดเลือดแดงและทำให้เม็ดเลือดแดงแตก, mycoplasma จะสร้าง anti-I ซึ่งเป็น antibody ต่อเม็ดเลือดแดง, *Clostridia perfringens* ซึ่งจะผลิต hemolysin มาทำลายเม็ดเลือดแดง นอกจากนี้ การติดเชื้อในกระแสเลือดยังนำไปสู่ Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) อีกด้วย
- f. เกิดเนื่องมาจากโรคอื่น เช่น leukemia, SLE, infectious mononucleosis

Typical features that distinguish between Intravascular and Extravascular hemolysis

	Intravascular hemolysis	Extravascular hemolysis
Mechanism	Red cell destruction in the intravascular compartment resulting in hemoglobin being released into the plasma	Red cells are recognized as foreign or become more rigid and are sequestered in the spleen with subsequent phagocytosis
Possible causes	Complement, toxins, membrane defects, enzyme deficiencies, drugs	Immunoglobulin, complement, membrane defects
Laboratory feature		
Hemoglobinemia	Present	Absent/present in severe cases
Hemoglobinuria	Present	Absent/present in severe cases
Haptoglobin	Reduced or absent	Normal or reduced
Methemalbumin	Present	Absent
Hemosiderinuria	Present	Absent
LDH	Grossly elevated	Elevated
Jaundice	Present	Present
Splenomegaly	Absent	Present
Blood film	Schistocytes, helmet cells, fragmented red cells	Spherocytes, erythrophagocytosis

อาการของ hemolytic anemia

อาการของ hemolytic anemia อาจแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน อาการที่พบบ่อยได้แก่

1. ซีด, เหลือง (ผิว ตาและปากมีสีเหลือง), อ่อนเพลีย ไม่มีแรง, มีไข้, วิงเวียน, มึนงง, หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) และ heart murmur
2. การเกิด intravascular hemolysis แบบเฉียบพลันจะทำให้เกิด hemoglobinemia hemoglobinuria ปัสสาวะมีสีชาหรือโคลา ถ้าอาการรุนแรงจะเกิดภาวะ shock, DIC, ความดันต่ำ, ไตวายและทำให้เสียชีวิตได้
3. การเกิด chronic hemolysis จะทำให้เกิดตับ-ม้ามโต, กระดูกเปลี่ยนรูปร่าง (bone deformity), ภาวะเหล็กเกินและเกิดก้อนนิ่ว ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตจากภาวะ congestive heart failure

Laboratory Findings สำหรับ Acquired Hemolytic Anemia

1. ค่าที่บ่งถึงการทำลายเม็ดเลือดแดงเพิ่มมากขึ้น
 - RBC survival time ช่วยแยก intrinsic factor และ extrinsic factor
 - Blood smear มักพบ spherocytosis จำนวนมาก รวมทั้ง anisocytosis, poikilocytosis และ polychromasia
 - ค่าความเปราะของเม็ดเลือดแดงสูงขึ้น
 - indirect serum bilirubin มีค่าสูงขึ้น (6 g/dL)
 - urine urobilinogen มีค่าสูงขึ้น ไม่พบน้ำดี
 - hemoglobinuria และ hemoglobinemia จะพบได้เมื่อเกิด hemolysis อย่างรวดเร็ว
 - Haptoglobin จะต่ำหรือไม่พบเลยในกรณีเรื้อรัง
 - จำนวนเม็ดเลือดขาวมักเพิ่มสูงขึ้น
2. ค่าที่แสดงถึงการชดเชยเม็ดเลือดแดงที่ถูกทำลายไป
 - ในกรณี normochromic, normocytic anemia ค่า MCV จะแสดงถึงเม็ดเลือดแดงที่ยังอ่อนและจะพบ polychromatophilia
 - Reticulocyte count จะสูง
 - พบ Erythroid hyperplasia ในไขกระดูก
3. ค่าที่แสดงถึงกลไกการทำลายเม็ดเลือดแดง
 - Coomb's test จะเป็นบวก
 - Warm antibodies
 - Cold agglutinins
 - อาจพบผลบวกปลอมในการตรวจหา syphilis
4. การตรวจหาโรคที่เป็นสาเหตุ
 - malignant lymphoma
 - collagen disease (เช่น SLE)
 - DIC
 - Idiopathic pulmonary hemosiderosis
 - Infections เช่น *Mycoplasma* infection, infectious mononucleosis, malaria, cholera

- Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria
- Physical/chemical เช่น ไฟไหม้ ยา สารพิษ (phenylhydrazine, benzene)
- Drug-induced เช่น quinidine, quinine, penicillins, cephalothin, alpha-methy dopa
- Autoantibody (warm, cold)
- Alloantibody (erthroblastosis fetalis, incompatible transfusion)
- Paroxysmal Cold Hemoglobinuria

Laboratory Findings สำหรับ Microangiopathic Hemolytic Anemia

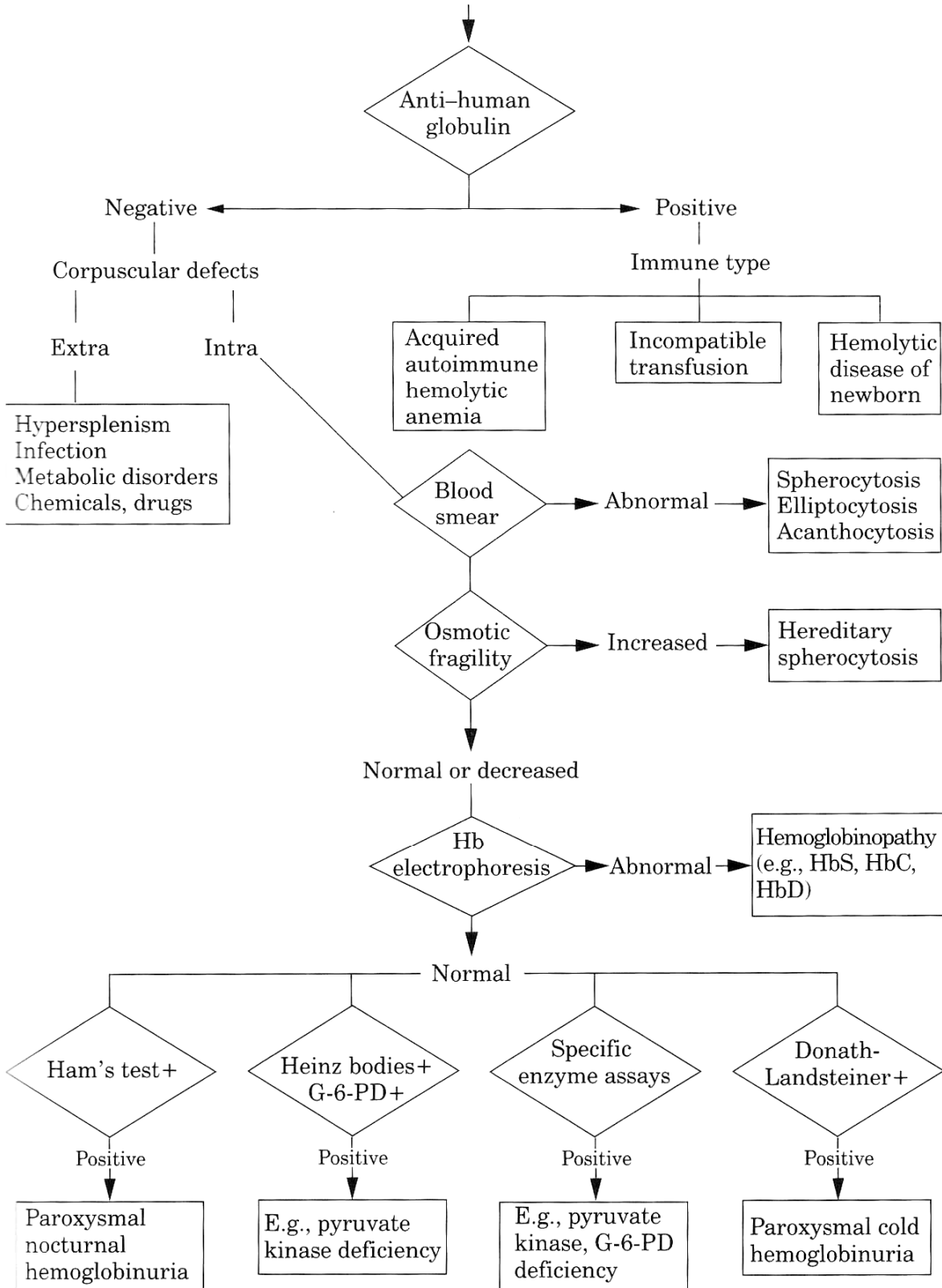
1. burr cells, schistocytes, helmet cells, microspherocytes
2. Lactate dehydrogenase มีค่าสูง Haptoglobin ลดลง, hemoglobinuria และ hemoglobinemia
3. iron deficiency เนื่องจากเสียเหล็กไปกับบัสสาวะ
4. direct Coomb's test จะเป็นลบ
5. การตรวจหาโรคที่เป็นสาเหตุ
 - โรคไต เช่น malignant hypertension, renal graft rejection
 - Cardiac vascular disease เช่น intracardiac valve prostheses, bacterial endocarditis, severe valvular heart disease
 - Severe liver disease เช่น cirrhosis, eclampsia
 - DIC
 - Autoimmune disorders เช่น periarteritis nodosa, SLE
 - TTP
 - งูกัด
 - Disseminated neoplasms

Laboratory Findings สำหรับ Hereditary Nonspherocytic Hemolytic Anemia

1. abnormal Hb, เม็ดเลือดแดงรูปร่างผิดปกติ, ภาวะ hemolysis เริ่มตั้งแต่แรกเกิดและอาจรุนแรงขึ้นเมื่อได้รับยาบางชนิด
2. Howell-Jolly bodies, Pappenheimer bodies, Heinz bodies, basophilic strippling, อาจพบ slight macrocytosis ได้
3. พบ reticulocyte มาก แม้จะมีอาการ hemolysis ไม่รุนแรง
4. ไช้กระดูกพบภาวะ erythroid hyperplasia สูง. Normal hemosiderin
5. WBC, platelet count, Hb electrophoresis, Osmotic Fragility, mechanical fragility เป็นปกติ
6. อาจพบ autohemolysis ในบางรายและ glucose อาจมีค่าต่ำกว่าเม็ดเลือดแดงปกติ

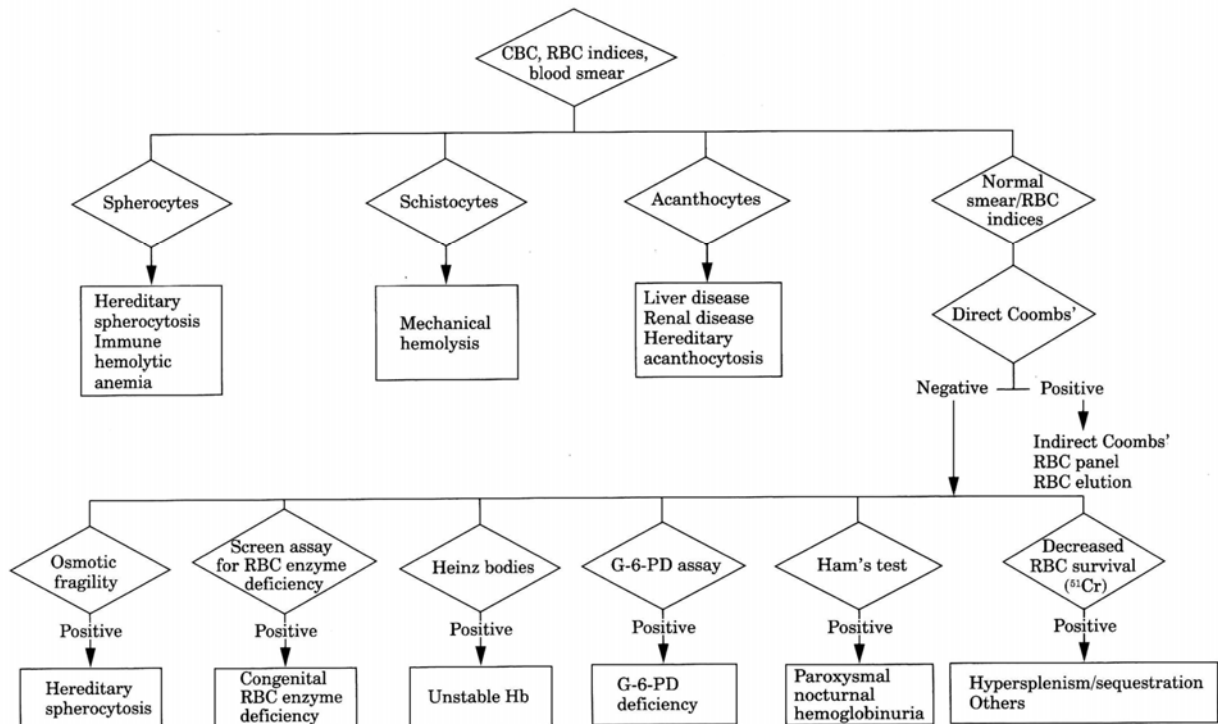
แผนภูมิแสดงการแยกชนิดของ Hemolytic anemia

Hemolytic anemia (serum LD, indirect bilirubin, haptoglobin; urine Hb, hemosiderin; fecal urobilinogen; RBC survival time)



จาก Wallach J (2000). *Interpretation of Diagnostic tests*. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins.

แผนภูมิแสดงการแยกชนิดของ hemolytic anemia เมื่อ Hb electrophoresis เป็นปกติ



จาก Wallach J (2000). *Interpretation of Diagnostic tests*. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins.

บรรณานุกรม

1. Gully P (1998). *Hemolytic Anemia Lecture*. <<http://pathology.edu/MSII/Hemo.html>>
2. Kelton JG, Chan H, Heddle N, Whittaker S. Acquired Hemolytic Anemia. in *Blood and Bone Marrow Pathology*. Wikramasinghe SN, McCulloch J, eds. 2003; 185-202
3. University of Maryland Medicine (2003). *Hemolytic anemia*. <<http://www.umm.edu/blood/anememol.htm>>
4. Wallach J (2000). *Interpretation of Diagnostic tests*. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins.