

**ภาวะเลือดออกในปอดที่ไม่ทราบสาเหตุ
Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis**

สุภา หมดทุกข์ พ.บ.

Supa Modthuk M.D.

กลุ่มงานกุมารเวชศาสตร์

Department of Pediatrics

โรงพยาบาลสวรรคภ์ประชารักษ์

Sawanpracharak Hospital

จังหวัดนครสวรรค์

Nakhon Sawan

สวรรคภ์ประชารักษ์เวชสาร

Sawanpracharak Medical Journal

ปีที่ 14 ฉบับที่ 1 มกราคม – เมษายน 2560

Vol. 14 No. 1 January – April 2017

บทคัดย่อ

idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) เป็นภาวะเลือดออกในปอดที่ไม่ทราบสาเหตุชัดเจน พบน้อยมากแต่เป็นอันตรายถึงชีวิต รายงานนี้นำเสนอผู้ป่วยอายุ 5 ปี มาด้วยไอเป็นเลือด และซีด เป็นๆหายๆ ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยแยกโรคอื่นออก และตรวจยืนยันด้วยการส่องกล้อง fiberoptic bronchoscope (FOB) with bronchoalveolar lavage (BAL) พบ hemosiderin laden macrophage จาก BAL fluid จึงได้รับการวินิจฉัย IPH และให้การรักษาด้วย methylprednisolone ผลการรักษาไม่พบว่ามีภาวะซีดและอาการไอเป็นเลือดซ้ำ

Abstract

Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is a rare cause of alveolar hemorrhage of unknown etiology and life threatening condition. The author reports a 5 years old girl presented with recurrent episodes of hemoptysis and anemia. Other alveolar hemorrhage causing diseases are excluded by laboratory investigation. Fiber-optic bronchoscope and broncho-alveolar lavage (BAL) is performed and hemosiderin laden macrophage found in BAL fluid establish the diagnosis of IPH. After administration of methylprednisolone, neither anemic condition nor recurrent hemoptysis is found.

บทนำ

idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) เป็นภาวะเลือดออกในปอดที่พบน้อยมากและเป็นอันตรายถึงชีวิต สาเหตุไม่ทราบชัดเจน⁽¹⁾ สันนิษฐานว่าเกิดจาก autoimmune หรือเป็นปฏิกิริยาการแพ้ หรือปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม โดยประมาณ ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยพบในเด็ก ส่วนใหญ่เกิดในช่วงอายุ 10 ปี โดยพบในเพศชายใกล้เคียงกับเพศหญิง อุบัติการณ์ของโรค 0.24-1.23 รายต่อเด็กล้านคน^(2,3)

ผู้ป่วย IPH จะมาด้วยอาการทางระบบทางเดินหายใจคือไอ ไอเป็นเลือด หอบเหนื่อยรวมทั้งมีภาวะซีด และภาพถ่ายรังสีปอดพบลักษณะ diffuse

alveolar infiltration เป็นๆ หายๆ การวินิจฉัย IPH ประกอบด้วยการยืนยันว่ามีเลือดออกในปอด (pulmonary hemorrhage) และทำการแยกโรคอื่นที่ทำให้เลือดออกในปอดออกไป โดยหลังจากมีเลือดออกในปอด 36-72 ชั่วโมง alveolar macrophage จะเปลี่ยน hemoglobin's iron ไปเป็น hemosiderin จึงเรียกว่า pulmonary hemosiderosis ซึ่งการตรวจ bronchoalveolar lavage (BAL) ที่ระยะ 3-14 วันหลังจากสงสัยว่ามีเลือดออกในปอดแล้วพบ hemosiderin laden macrophage จะเป็นการช่วยยืนยันภาวะเลือดออกในปอด หลังจากนั้นจึงทำการแยกโรคที่ทำให้เกิดเลือดออกในปอด (ตารางที่ 1) ออกไปก่อนแล้วจึงจะทำการวินิจฉัยว่าเป็น IPH

ตารางที่ 1 สาเหตุและการตรวจวินิจฉัยภาวะเลือดออกในปอด⁽¹⁾

| สาเหตุ | การตรวจวินิจฉัย |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| -Infection | |
| Bacterial: | |
| Lung abscess | Chest radiograph (CXR) |
| Tuberculosis | Purified protein derivative (PPD) |
| Bronchiectasis | CXR, High resolution chest computed tomography scan |
| Immune deficiency | Abnormal immunoglobulin levels |
| Cystic fibrosis | Sweat chloride > 60 mEq/ L |
| Fungal: Histoplasmosis, Coccidioidomycosis | Positive immunodiffusion and/or complement fixation |

ตารางที่ 1 สาเหตุและการตรวจวินิจฉัยภาวะเลือดออกในปอด⁽¹⁾ (ต่อ)

| สาเหตุ | การตรวจวินิจฉัย |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| -Pulmonary- renal syndrome | |
| Goodpasture syndrome | Antiglomerular basement membrane antibody |
| Systemic lupus erythematosus(SLE) | Anti-doubled stranded DNA, Antinuclear antibody(ANA) |
| Wegener granulomatosis | Anti-proteinase-3 antibody (c-ANCA) |
| Polyarthritisnodosa | Anti-myeloperoxidase antibody (p-ANCA) |
| Henoch- Schonlein purpura | Purpura/ Arthritis/ Abdominal pains |
| -Cardiovascular: Congenital heart disease/ congestive heart failure | Electrocardiogram (ECG), Echocardiogram |
| -Congenital pulmonary malformations | |
| Pulmonary sequestrations | Infiltration on CXR, chest computed tomography scan |
| -Pulmonary embolism | Abnormal ventilation/ perfusion scan |
| -Retained foreign body | Foreign body seen on bronchoscopy |
| -Trauma | History of trauma |
| -Neoplasms | Abnormal CXR, CT scan, Bronchoscopic examination |
| -Hematologic | Prothrombin time(PT) and/or activated partial thromboplastin time (aPTT) |
| -Factitious hemoptysis | Careful history and negative work up |

รายงานผู้ป่วย

เด็กหญิง อายุ 5 ปี 4 เดือน ภูมิลำเนาอำเภอ พยุหะคีรี จังหวัดนครสวรรค์ มาโรงพยาบาลด้วย ไอ เป็นเลือด 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติ ปัจจุบัน : 1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ไอเป็น เลือดสด ครั้งละ 1 กัก จำนวน 3 ครั้งใน 1 วัน ร่วมกับมี ไข้ต่ำๆ และซีดลง ภาพถ่ายรังสีปอดพบลักษณะ bilateral alveolar infiltration นอนโรงพยาบาลนาน 10 วัน ได้รับการวินิจฉัยเป็นปอดอักเสบ หลังจากกลับบ้าน

สามารถไปโรงเรียนได้ตามปกติ ไม่มีอาการเหนื่อยง่าย 6 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลไอเป็นเลือดสด ครั้งละ 1 ซ้อนโต๊ะ จำนวน 2 ครั้งต่อวันนาน 2 วัน เหนื่อยมากขึ้น และซีดลง ไม่มีไข้ โดยมารดาให้ประวัติว่าคี้มนมวัว มากขึ้นกว่าปกติ 2 สัปดาห์ จึงได้รับการรักษาโดยการ ให้เลือด และให้งดนมวัวและผลิตภัณฑ์จากนมวัว อย่างเคร่งครัด 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล อ่อนเพลีย เหนื่อยเวลาออกแรงร่วมกับมีไข้ต่ำๆ ไอเป็นลิ่มเลือด 1 ครั้งปริมาณน้อยกว่า 1 ซ้อนชาใน 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล จึงส่งมารับการรักษาต่อ

ประวัติอื่น: ผู้ป่วยเป็นแฝดพี่ คลอดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 2,600 กรัม แข็งแรงดี คัมมนผสมตั้งแต่เกิด รับประทานอาหารครบ 3 มื้อ ขณะนี้เข้าเรียนชั้นอนุบาล 2 ได้รับวัคซีนครบตามเกณฑ์ ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นหอบหืดหรือวัณโรค

การตรวจร่างกาย : อุณหภูมิ 36.5 องศาเซลเซียส หายใจ 24 ครั้งต่อนาที ชีพจร 140 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 90/50 มิลลิเมตรปรอท ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ซีดปานกลาง ไม่เหลือง ไม่หอบ ตรวจหัวใจและปอดปกติ ตับและม้ามไม่โต ไม่มีน้ำปนม

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ : ผลตรวจเลือด: ฮีโมโกลบิน 7.9 กรัมต่อเดซิลิตร ฮีมาโตคริต ร้อยละ 25.9 MCV 70.9 เม็ดเลือดขาว 4,740 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร neutrophil ร้อยละ 46.4 lymphocyte ร้อยละ 49.8 eosinophil ร้อยละ 1.6 monocyte ร้อยละ 2.2 เกร็ดเลือด 445,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ค่าการแข็งตัวของเลือดปกติ จากผลการตรวจเลือดไม่เข้ากับภาวะเลือดออกผิดปกติ (hematology) จึงได้รับการรักษาโดยการให้เลือดภาพถ่ายรังสีปอดพบ right upper lung infiltration จึงส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุได้แก่ภาวะการติดเชื้อ (infection) : ผลเสมหะข้อมเชื้อ sputum AFB เป็นลบ 3 วันติดกันผลทดสอบทูเบอร์คิวลิน (tuberculin skin test) เป็นลบ (0 มิลลิเมตร) ผลตรวจ anti HIV : negative ภาวะ pulmonary - renal syndrome : การทำงานของไตปกติ ผลการตรวจปัสสาวะปกติ ไม่พบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ผลตรวจภาวะการอักเสบของเส้นเลือด พบดังนี้ ESR 11 มิลลิเมตรต่อเซนติเมตร ANA 1:80 (fined speckle) Anti dsDNA- negative, p-ANCA- negative, ANCA- negative, Anti GBM- negative การตรวจภาวะทาง cardiovascular : เอกซเรย์คอมพิวเตอร์

หลอดเลือด (CT angiogram) : ปกติ การตรวจภาวะแพ้เนมวัว: ผลปกติ (milk precipitin for cow - negative, Specific Ig E for cow- negativ) ต้องกล้อง fiberoptic bronchoscope (FOB) with bronchoalveolar lavage (BAL) ในวันที่ 7 หลังจากมีอาการไอเป็นลิ่มเลือด ส่ง BAL fluid พบ hemosiderin laden macrophage ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัยเป็น idiopathic pulmonary hemosiderosis การรักษาในผู้ป่วยรายนี้คือ การให้ prednisolone รับประทานแต่ผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ต่อมาอีก 1 เดือนพบว่ามีอาการไอเป็นเลือดซ้ำอีกครั้ง จึงให้การรักษาด้วย pulse methylprednisolone เดือนละครั้งนาน 6 เดือน แล้วลดยาเป็นทุก 6 สัปดาห์จนครบ 1 ปี หลังจากนั้นติดตามผู้ป่วยหลังหยุดยาต่อมาอีก 2 ปี ไม่พบว่ามีการติดเชื้อและอาการไอเป็นเลือดซ้ำ

วิจารณ์

idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) เป็นภาวะเลือดออกในปอดที่มี classical triad^(4,5) คือ ซีด (iron deficiency anemia) ไอเป็นเลือด และภาพถ่ายรังสีปอดพบลักษณะ diffuse alveolar infiltration สำหรับผู้ป่วยรายนี้ในครั้งแรกมีอาการตาม classical triad เช่นเดียวกับรายงานใน Romania⁽⁶⁾ ที่รวบรวมผู้ป่วยในช่วง 22 ปี (ปี 1984-2006) พบผู้ป่วย IPH จำนวน 15 รายและมีผู้ป่วยเด็กเพียง 4 รายที่มีอาการตาม classical triad เช่นกัน ต่างจากรายงานผู้ป่วยใน French RespiRare⁽⁷⁾ รวบรวมผู้ป่วย 25 ราย ในช่วง 20 ปี (ปี 1996-2016) ที่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการหอบเหนื่อย (ร้อยละ 61) รองลงมาคือซีด (ร้อยละ 64) และไอเป็นเลือด (ร้อยละ 50) และในประเทศไทยมีรายงานที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี⁽⁸⁾

รวบรวมผู้ป่วยปี 2538-2550 พบผู้ป่วย IPH 12 รายมาด้วยไอเป็นเลือด (ร้อยละ 75) ซีด (ร้อยละ 75) ไข้ (ร้อยละ 33) และอาการหอบเหนื่อย (ร้อยละ 25) จะเห็นได้ว่าอาจไม่พบอาการไอเป็นเลือดในผู้ป่วยเด็กทุกรายเหมือนในผู้ป่วยรายนี้ โดยเฉพาะในเด็กเล็กที่มักจะกลืนเสมหะทำให้ไม่พบอาการไอเป็นเลือดวันแต่จะมีปริมาณมาก^(7,9) และถ้าปริมาณเลือดที่ออกในปอดไม่มากก็อาจจะไม่พบอาการทางเดินหายใจตั้งแต่เริ่มแรก อีกทั้งการที่ตรวจภาพถ่ายรังสีปอดแล้วปกติก็ยังไม่สามารถจะแยกภาวะ pulmonary hemorrhage ออกได้

การวินิจฉัยโรค IPH ทำโดยอาศัยประวัติและการตรวจร่างกายเป็นสำคัญ ดังนั้นในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการไอเป็นเลือดหรืออาการทางระบบทางเดินหายใจ มีเพียงภาวะซีดเป็นอาการนำ มักจะได้รับการวินิจฉัยที่ล่าช้า ตามรายงานผู้ป่วยใน French RespiRare⁽⁷⁾ ที่พบว่าผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยโรคตั้งแต่เริ่มมีอาการอยู่ในช่วง 1-6.3 ปี แต่ผู้ป่วยรายนี้สามารถได้รับการวินิจฉัยประมาณ 1 ปีตั้งแต่เริ่มมีอาการเนื่องจากการวินิจฉัยโรค IPH จำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่เป็นสาเหตุของภาวะ pulmonary hemorrhage ออกก่อน จึงทำให้ไม่สามารถจะวินิจฉัยโรคนี้ได้ตั้งแต่ครั้งแรกที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการ IPH เป็นโรคที่พบน้อยมาก ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่ม (randomized controlled trial) ที่จะประเมินประสิทธิผลของการให้ยา ตามข้อบ่งชี้ในข้อมูลที่มีการรักษาหลักคือ corticosteroid^(1,5) โดยมีการศึกษาที่พบว่า corticosteroid ทำให้อาการของโรคดีขึ้น ลดการกำเริบและลดการเกิด fibrogenesis⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้ยังมีการให้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive

drugs)^(4,11,12) ได้แก่ azathioprine, hydroxychloroquine ในผู้ป่วย steroid - refractory diseases และมีรายงานการทำกรเปลี่ยนถ่ายปอด (lung transplant)^(4,13) แต่พบว่าทั้ง 2 รายยังมีปัญหาเลือดออกในปอดอีกในผู้ป่วยรายนี้ เริ่มต้นด้วยการใช้ยา prednisolone ตามข้อบ่งชี้ แต่ผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอและมีปัญหาเลือดออกในปอดซ้ำจึงให้การรักษาด้วย methylprednisolone หลังจากนั้นสามารถควบคุมอาการของโรคและหยุดยาได้ เช่นเดียวกับรายงานผู้ป่วยใน French RespiRare⁽⁷⁾ ที่ผู้ป่วย 7 ใน 25 ราย ตอบสนองและหายจากการให้ยา steroids เพียงอย่างเดียว ต่างจากรายงานใน Romania⁽⁶⁾ ที่พบว่าผู้ป่วย 12 ใน 15 รายและ การศึกษาที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี⁽⁸⁾ ที่พบว่า 2 ใน 12 ราย ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา steroids เพียงอย่างเดียว

ยังไม่มีการศึกษาติดตามผู้ป่วย IPH ในจำนวนมากพอ เนื่องจากโรค IPH เป็นโรคที่พบน้อยมาก ซึ่งเป็นการยากในการบอกพยากรณ์โรคทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยสาเหตุการตายมักจะมาจากปัญหา ระบบหายใจ ทั้งภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันจากเลือดออกในปอด หรือภาวะหายใจล้มเหลวเรื้อรังจาก pulmonary fibrosis ตามรายงานใน Romania⁽⁶⁾ พบว่าผู้ป่วยเสียชีวิต 8 รายในช่วง 1-3 ปีหลังการวินิจฉัย และรายงานผู้ป่วยใน French RespiRare⁽⁷⁾ ที่รวบรวมผู้ป่วย 25 รายและติดตามอาการเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 5.5 ปี (2 เดือน-14 ปี) พบว่าเสียชีวิต 1 รายและ 1 ราย มีปัญหา pulmonary fibrosis ส่วน 23 รายมีอาการทางระบบหายใจที่ดีขึ้น สำหรับผู้ป่วยรายนี้ ขณะนี้ทำการติดตามผู้ป่วยหลังหยุดให้ยามาประมาณ 2 ปี ไม่พบปัญหาเลือดออกในปอดซ้ำ

| ข้อคิดเห็น | สรุป |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>ผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาไอเป็นเลือด พบได้ไม่บ่อย โดยสาเหตุของการไอเป็นเลือดในเด็กมักพบว่า มาจากการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ การรักษา จำเป็นที่จะต้องประเมินความรุนแรงและหาสาเหตุของอาการไอเป็นเลือดหากผู้ป่วยมีปัญหาไอเป็นเลือด และซีดเป็นๆหายๆ ควรต้องทำการตรวจเพิ่มเติม เพื่อวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่แม้ว่าจะพบได้ไม่บ่อย แต่สามารถเป็นสาเหตุทำให้เกิดเลือดออกในปอด เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมและป้องกันการกลับเป็นซ้ำ</p> | <p>Idiopathic pulmonary hemosiderosis เป็นภาวะเลือดออกในปอดที่ไม่ทราบสาเหตุ แม้จะเป็นโรคที่พบน้อยมาก หากแต่ผู้ป่วยที่มีอาการ classical triad (ซีด ไอเป็นเลือด และภาพถ่ายรังสีปอดพบลักษณะ diffuse alveolar infiltration) เป็นๆหายๆ ควรจะได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค และการรักษาโดยการให้ยา corticosteroid และยากกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) สามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของโรคลงได้</p> |

เอกสารอ้างอิง

1. Sheikh SI, McCoy KS. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. In : Taussig LM, Laudau LI, editors. Pediatric Respiratory Medicine 2nded. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. 711- 5.
2. Kjellman B, Elinder G, Garwicz S, Svan H. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in Swedish children. Acta Paediatr Scand 1984; 73: 584- 8.
3. Ohga S, Takahashi K, Miyazaki S, Kato H, Ueda K. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in Japan: 39 possible cases from a survey questionnaire. Eur J Pediatr 1995; 154: 994- 8.
4. Nuesslein TG, Teig N, Rieger CH. Pulmonary hemosiderosis in infants and children. Paediatr Respir Rev 2006; 7: 45-8.
5. Nevin MA. Pulmonary hemosiderosis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18thed. Philadelphia: WB Saunders, 2007: 1824- 30.
6. Bulucea C, Sorin D. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children: a Romanian experience. Pediatrics 2008, 121 Suppl: 158- 9.

7. Taytard J, Nathan N, Blic J, Fayon M, Epaud R, Deschildre A, et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare[®] cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 161.
8. เฉลิมไทย เอกศิลป์, พร โสภิต ทองช้าง. Idiopathic pulmonary hemosiderosis at QSNICH. (วิทยานิพนธ์ สาขากุมารเวชศาสตร์). ภาควิชากุมารเวชกรรม, กรุงเทพมหานคร: สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี; 2551.
9. Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis revisited. *EurRespir J* 2004; 24: 162 - 70.
10. Bhatia S, Tullu MS, Vaideeswar P, Lahiri KR. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: alveoli are an answer to anemia. *J Postgrad Med* 2011; 57: 57- 60.
11. Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, Margetis MF, Keens TG. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999; 116: 721- 5.
12. Le Clainche L, Le Bourgeois M, Fauroux B, Forenza N, Dommergues JP, Desbois JC, et al. Long term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 318- 26.
13. Calabrese F, Glacometti C, Rea F, Loy M, Sartori F, Di Vittorio G, et al. Recurrence of idiopathic pulmonary hemosiderosis in a young adult patient after bilateral single- lung transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 1643- 5.
14. Wroblewski BM, Stefanovic CR, McDonough VM, Kidik PJ. The challenges of idiopathic pulmonary hemosiderosis and lung transplantation. *Crit Care Nurse* 1997; 17: 39- 44.