



ภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอด: แนวทางปฏิบัติและการดูแลรักษาในปัจจุบัน

กุลธิดา รุจิสรณ์สกุล, วิชา รัชชัยพิชิตกุล

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

Diffuse Alveolar Hemorrhage (DAH): Current Approach and Treatment

Kunlathida Ruchisansakun, Wipa Reechaipichitkul

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen

Received: 1 May 2022 / Revised: 20 May 2022 / Accepted: 25 May 2022

บทคัดย่อ

ภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดเป็นภาวะเร่งด่วนที่พบได้ไม่บ่อยแต่มีโอกาสเสียชีวิตสูง ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยไอเป็นเลือด โลหิตจาง ปั่นผ้าขาวที่ปอด และภาวะหายใจล้มเหลวจากภาวะพร่องออกซิเจน อย่างไรก็ตามหนึ่งในสามของผู้ป่วยจะไม่มีอาการไอเป็นเลือด จึงจำเป็นต้องส่องกล้องหลอดลมและตรวจน้ำล้างปอดว่ามีสีแดงสดทั้ง 3 ขวดเพื่อการวินิจฉัย สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดคือการอักเสบของหลอดเลือดฝอยที่ถุงลมปอด (capillaritis) จากภาวะ ANCA-associated vasculitis (เช่น granulomatosis with polyangiitis และ microscopic polyangiitis) และ connective tissue disease (เช่น systemic lupus erythematosus, SLE) โดยโรคกลุ่ม ANCA-associated vasculitis การรักษา คือ pulse methylprednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide แล้วต่อด้วยการให้ immunosuppressive drugs มีการศึกษาการให้ rituximab ร่วมกับ pulse methylprednisolone ได้ผลในการหยุดเลือดใน ANCA-associated vasculitis ไม่แตกต่างจากการให้ cyclophosphamide ร่วมกับ pulse methylprednisolone ส่วน SLE ที่มาด้วยภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย high dose corticosteroid อย่างไรก็ตามผู้ป่วย SLE มีโอกาสที่จะติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราาร่วมด้วยสูง จึงแนะนำให้ยาปฏิชีวนะร่วมด้วยในระยะแรกของการรักษา โรค Anti-glomerular basement membrane disease เป็นโรคที่พบบ่อยในกลุ่มภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดโดยไม่มีการอักเสบของหลอดเลือดฝอย (bland pulmonary hemorrhage) โรคนี้ตอบสนองต่อการทำ plasmapheresis เพื่อเอา anti-GBM antibodies ออกจากเลือด ร่วมกับการให้ pulse methylprednisolone ในกรณีที่เกิดเลือดออกในถุงลมปอดรุนแรงไม่ตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าวในผู้ป่วย SLE และ Anti-glomerular basement membrane disease มีการใช้ rituximab หรือ recombinant-activated human factor VII ช่วยในการหยุดเลือด ถ้าเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดจากการทำลายทั่วไปของถุงลมปอด (diffuse alveolar damage, DAD) ซึ่งส่วนใหญ่มักเกิดจากการติดเชื้อ ให้รักษาสาเหตุร่วมกับให้การรักษาระดับประคองการหายใจและภาวะพร่องออกซิเจนด้วยเครื่องช่วยหายใจ

คำสำคัญ: ภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอด, การรักษา

Abstract

Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is a rare life-threatening condition. The presentations are hemoptysis, anemia, diffuse lung infiltration, and acute hypoxemic respiratory failure. However, one-third of patients don't have hemoptysis and need sequential bronchoalveolar lavage to demonstrate bleeding in 3 bottles of bronchoalveolar lavage fluids. The most common cause of DAH is capillaritis from ANCA-associated vasculitis (e.g., granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis) and connective tissue disease (e.g., systemic lupus erythematosus, SLE). The treatment for ANCA-associated vasculitis is pulse methylprednisolone plus cyclophosphamide and maintenance with immunosuppressive drugs. The study showed rituximab plus pulse methylprednisolone was not inferior to cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA-associated vasculitis. For SLE with DAH responded well with high dose corticosteroid, however precaution superinfection with bacteria and fungus and suggestion empirical antibiotic at initial. Anti-glomerular basement membrane disease is a cause in bland pulmonary hemorrhage group and the treatment is plasmapheresis to remove anti-GBM antibodies plus pulse methylprednisolone. In refractory DAH cases from SLE and Anti-glomerular basement membrane disease, rituximab and recombinant-activated human factor VII may be use to stop bleeding. If DAH from diffuse alveolar damage (DAD) usually from sepsis, treatment infection together with support and ventilation oxygenation.

Keyword: diffuse alveolar heworrhage, treatment

*Corresponding author: Wipa Reechaipichitkul, E-mail: wipree@yahoo.com

บทนำ

ภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอด (diffuse alveolar hemorrhage, DAH) แตกต่างจากภาวะเลือดออกเฉพาะที่ในปอด (pulmonary hemorrhage) โดยภาวะเลือดออกเฉพาะที่ในปอด จะพบได้บ่อยกว่าภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอด สาเหตุของภาวะเลือดออกเฉพาะที่ในปอดเกิดจากภาวะติดเชื้อ เช่น necrotizing pneumonia, bronchiectasis หรือ tuberculosis ภาวะหลอดลมอักเสบ เช่น bronchitis มะเร็งปอด เช่น bronchogenic cancer หรือ pulmonary metastatic cancer ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดปอดเกิด pulmonary infarction หรือ ภาวะหลอดเลือดปอดผิดปกติแต่กำเนิดจาก pulmonary arteriovenous malformation¹ ส่วนภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดเป็นภาวะที่พบไม่บ่อย แต่มีพยากรณ์โรคแย่กว่าภาวะเลือดออกเฉพาะที่ในปอด เมื่อเกิดภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอด ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 20 ถึง 100² สาเหตุของการเสียชีวิตเกิดจากภาวะหายใจล้มเหลวจากภาวะพร่องออกซิเจน เนื่องจากถุงลมปอดที่เต็มไปด้วยเลือดไม่สามารถแลกเปลี่ยนแก๊สได้ การดำเนินโรครส่วนใหญ่จะแย่ลงอย่างรวดเร็ว จึงเป็นภาวะเร่งด่วนที่แพทย์จะต้องคิดถึงและให้การวินิจฉัยให้เร็ว และรีบให้การรักษาร่วมกับหาสาเหตุของโรค ทั้งนี้เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย สาเหตุของภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดเกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดฝอยที่ถุงลมปอด (alveolar capillary surface) โดยอาจเกิดการอักเสบของหลอดเลือดฝอยในถุงลมปอด (alveolar capillaritis) หรือมีเม็ดเลือดแดงรั่วเข้าไปในถุงลมปอดโดยไม่มีกรอักเสบของหลอดเลือดฝอยในถุงลม (bland pulmonary hemorrhage) หรือถุงลมปอดถูกทำลาย (diffuse alveolar damage, DAH) การรักษา นอกจากการดูแลเรื่อง airway การให้ออกซิเจน การให้เลือดและสารน้ำ และการรักษาประคับประคองแล้ว การให้ยาเพื่อหยุดเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอด พร้อมกับการหาสาเหตุเพื่อให้การรักษาดูเฉพาะโรค จะช่วยทำให้อัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยสูงขึ้น

อาการทางคลินิกและการวินิจฉัยภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอด

ส่วนใหญ่แพทย์จะคิดถึงภาวะเลือดออกในปอดเมื่อผู้ป่วยมาด้วยอาการไอเป็นเลือด (hemoptysis) อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยร้อยละ 33 ที่มีภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดโดยไม่มีอาการไอเป็นเลือด³ จึงทำให้ผู้ป่วยได้รับวินิจฉัยหรือให้การรักษาล่าช้า โดยทั่วไปผู้ป่วยที่จะคิดถึงภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดจะมาด้วยกลุ่มอาการทางคลินิกที่สำคัญ 3 อย่าง คือ 1) มีระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit, Hct) ลดลงโดยไม่มีสาเหตุอื่น 2) ภาพถ่ายภาพรังสีทรวงอกพบปื้นฝ้าขาวที่ปอดทั้ง 2 ข้าง (diffuse pulmonary infiltrates) และ 3) มีภาวะหายใจล้มเหลวจากภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxemic respiratory failure)³ ถ้าผู้ป่วยมีอาการไอเป็นเลือดร่วมด้วยจะช่วยให้คิดถึงภาวะนี้มากขึ้น³ อาการอื่น ๆ ที่อาจมีร่วมด้วย ได้แก่ อาการหอบเหนื่อย หายใจไม่เต็มอิ่ม เจ็บหน้าอก และไข้ โดยอาการมักจะเป็นอย่างเฉียบพลัน ผู้ป่วยบางรายอาจเคยมีอาการเช่นนี้มาก่อน แพทย์ควรซักประวัติอาการอื่น ๆ ที่อาจเป็นสาเหตุของโรค ได้แก่ ปวดข้อ ผื่น หรือ ไขนสันอักเสบ การตรวจร่างกายพบ tachypnea, tachycardia, pale conjunctiva และ inspiratory crackles และในรายที่รุนแรงจะมีภาวะพร่องออกซิเจนและภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันโดยตรวจพบ

desaturation จาก pulse oxygen saturation (SpO₂) และถ้าเลือดออกปริมาณมากในปอดโดยที่ผู้ป่วยไม่สามารถไอออกมาได้ทันที จะเกิดภาวะขาดอากาศหายใจ (asphyxia) และเสียชีวิตในที่สุด

ดังนั้น การวินิจฉัยผู้ป่วยที่มาด้วยกลุ่มอาการดังกล่าวว่ามีภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่มีอาการไอเป็นเลือด ควรได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วยการทำ sequential bronchoalveolar lavage (BAL) คือการส่องกล้องหลอดลม (bronchoscopy) ซึ่งจะเห็นลักษณะมีเลือดออกทั่วไปจากปอดทั้ง 2 ข้าง โดยใช้ น้ำล้างปอดในตำแหน่งปอดที่เดิม 3 ครั้ง ด้วย normal saline ครั้งละ 30-60 มล. แล้วดูดน้ำกลับ ใส่กระบอกแยกเป็น 3 ขวด โดยทั่วไปจะใช้น้ำล้างปอดรวมประมาณ 100-300 มล. จะเห็นว่าน้ำที่ได้จากการล้างปอด 3 ขวด มีลักษณะสีแดงเท่าเดิมหรือสีแดงมากขึ้น^{1,4,5} แสดงถึงการมีเลือดออกในถุงลมปอด ทำให้เลือดออกมาตลอดเท่าเดิมทั้ง 3 ขวด และเมื่อนำน้ำล้างปอดไปตรวจดูจะพบว่ามีเม็ดเลือดแดง ไฟบริน hemosiderin-laden macrophage โดยเฉพะอย่างยิ่ง ถ้าพบอัตราส่วนของ hemosiderin-laden macrophage มากกว่าร้อยละ 20 ของ alveolar macrophage ทั้งหมด จะยิ่งเพิ่มความมั่นใจในการวินิจฉัยภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอด^{1,4,5} ในกรณีที่เลือดออกเฉพาะที่จากสาเหตุอื่น ๆ จะพบว่าน้ำล้างปอดจะแดงมากเฉพาะในขวดแรก และจะจางลงเรื่อย ๆ ในขวดที่ 2 และ 3 ตามลำดับ

สาเหตุและการวินิจฉัยแยกโรค

ผู้ป่วยที่มาด้วยไอเป็นเลือด ต้องแยกให้ได้ว่ามีภาวะเลือดออกเฉพาะที่หรือมีภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอด ในกรณีที่ผู้ป่วยไอเป็นเลือด ร่วมกับ มีภาวะซีด หอบเหนื่อย และภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบปื้นฝ้าขาวที่ปอดทั้ง 2 ข้าง ตรวจระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงลดลงโดยไม่มีสาเหตุอื่น และมีภาวะหายใจล้มเหลวจากภาวะพร่องออกซิเจน ในกรณีดังกล่าว สามารถให้การวินิจฉัยและรักษาภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอด โดยไม่ต้องทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วยการทำ sequential bronchoalveolar lavage เนื่องจากภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดเกิดจากการบาดเจ็บของหลอดเลือดที่ปอด (vascular injury) สาเหตุของภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดแบ่งตามลักษณะการบาดเจ็บของหลอดเลือดที่ปอดเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ ตามตารางที่ 1⁶ ดังนี้

1. ภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดจากการอักเสบของหลอดเลือดฝอย (capillaritis) เป็นกลุ่มโรคที่พบเป็นสาเหตุได้บ่อยที่สุด ลักษณะทางพยาธิวิทยาจะพบ neutrophilic infiltrates ที่ interstitial และ fibrinoid necrosis ที่ alveolar และ capillary walls โดยกลไกการอักเสบของหลอดเลือดฝอยนี้จะทำให้เกิดเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอด ตัวอย่างโรคในกลุ่มนี้ ได้แก่

- Granulomatosis with polyangiitis (GPA) เดิมเรียกว่า Wegener's granulomatosis (WG)^{1,6} เป็นโรคที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มของ ANCA-associated vasculitis^{1,6} ผู้ป่วยมักอยู่ในวัยกลางคน อาการแสดงเกิดจาก necrotizing granulomatous inflammation ที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบนและระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง ผู้ป่วยอาจจะมีอาการ sinusitis, epistaxis, nasal septal perforate, saddle nose deformity, cavitary pulmonary nodule หรือ diffuse alveolar hemorrhage (DAH) อาการแสดงที่อวัยวะอื่นได้แก่ ไต ตา และผิวหนัง โดยอาจตรวจพบ segmental

necrotizing glomerulonephritis, conjunctivitis, episcleritis และ cutaneous leukocytoclastic vasculitis การอักเสบที่เกิดขึ้นเป็นจาก c-ANCA vasculitis เกิดจากการมี antibody ต่อ cytoplasmic proteinase 3 (PR3-ANCA) ส่งผลต่อ cellular immune pathway ทำให้เกิด granulomatous inflammation และ vasculitis ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบคือมี necrotizing granulomatous inflammation, small and medium vessel vasculitis และมี parenchymal geographic necrosis จากการทำ surgical lung biopsy มีรายงานพบ capillaritis เพียงร้อยละ 17 ถึง 31 และส่วนน้อยที่เป็น isolated pulmonary capillaritis คือ ร้อยละ 3.4^{7,8} ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีอาการระบบทางเดินหายใจ ส่วนบนและส่วนล่าง มาด้วย DAH ถ้าตรวจพบ c-ANCA สามารถให้การวินิจฉัยและรักษาได้โดยไม่ต้องมี tissue pathology แต่ถ้าผู้ป่วยอาการทางคลินิกไม่ชัดเจน ต้องการ tissue pathology มักจะทำ renal biopsy มากกว่า surgical lung biopsy^{7,8} ผู้ป่วย GPA ที่เป็นเพศชายและมีอายุมากจะมาด้วย DAH ได้บ่อยกว่ากลุ่มอื่น³ ส่วนระดับค่า titer ของ PR3-ANCA ที่สูงพบว่าสัมพันธ์กับความรุนแรงและการกลับเป็นซ้ำของโรคโดยมีความไวร้อยละ 93 และความจำเพาะร้อยละ 97^{9,10}

- Microscopic polyangiitis (MPA) เป็นโรคในกลุ่ม small vessel disease p-ANCA vasculitis ที่ไม่มีอาการของระบบทางเดินหายใจส่วนบนซึ่งแตกต่างจาก GPA อายุเฉลี่ยที่พบคือ 55-75 ปี¹¹ เป็นโรคที่มีความคล้ายคลึงกับ GPA ค่อนข้างมากทั้งในแง่ของอาการไข้ น้ำหนักลด ปวดเมื่อยตามตัว ปวดข้อ ท้องเสีย ผื่นผิวหนัง (cutaneous vasculitis) เลือดออกในทางเดินอาหาร บางรายมี peripheral neuropathy พบ pulmonary capillaritis ได้ประมาณร้อยละ 30¹² และพบความผิดปกติที่ใดเป็น focal segmental necrotizing glomerulonephritis ได้เหมือน GPA โรคนี้แยกจากจาก PR3-ANCA vasculitis โดยตรวจพบ perinuclear-ANCA ซึ่งระดับของ p-ANCA ที่ตรวจพบไม่สัมพันธ์กับ disease activity ของโรคในขณะนั้น¹³ ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ MPA จะไม่มีลักษณะของ granuloma แต่พบ necrotizing vasculitis and mixed inflammatory infiltrates ซึ่งต่างจาก GPA อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัยส่วนใหญ่ได้จากอาการทางคลินิกและการตรวจพบ p-ANCA หรือ antibody ต่อ myeloperoxidase (MPO) โดยไม่จำเป็นต้องได้ tissue pathology ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด DAH ใน MPA ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี, ค่า creatinine มากกว่า 500 $\mu\text{mol/L}$ (5.0 mg/dL), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg และภาพถ่ายรังสีที่มีความผิดปกติของปอด $\geq 50\%$ ¹¹ ผู้ป่วยที่มี DAH จะมีพยากรณ์โรคค่อนข้างแย่อัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 25 ถึง 50 โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ¹⁴

- Churg-Strauss syndrome (CSS) หรือ Allergic granulomatosis and angiitis หรือ Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)⁶ เป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะที่ตรวจพบทางคลินิกที่สำคัญ 3 อย่าง คือ 1) asthma, 2) hypereosinophilia, และ 3) necrotizing vasculitis⁶ โดยผู้ป่วยมักจะเริ่มต้น initial phase มาด้วยอาการภูมิแพ้ atopy, sinusitis และ asthma แล้วตามมามี eosinophilic phase และสุดท้ายเป็น vasculitic phase ดังนั้นอาการที่มาพบแพทย์จึงมักจะมีไข้ โรคที่ทรุนแรงควบคุมได้ยาก ตรวจเลือดพบ hypereosinophilia และมี evidence

ของ systemic vasculitis ได้แก่ glomerulonephritis (GN) หรือ mononeuritis multiplex ผู้ป่วยอาจมาด้วย DAH ได้ อย่างไรก็ตาม CSS ที่มาด้วย DAH และ GN พบได้น้อยกว่าโรคอื่น ๆ ในกลุ่ม small-vessel vasculitides⁶ การตรวจพบ ANCA พบได้ไม่บ่อยเมื่อเทียบกับ WG และหากตรวจพบจะเป็น p-ANCA หรือ anti-MPO ซึ่งพบ positive ได้ร้อยละ 35 ถึง 75 ของผู้ป่วยเกิด active disease⁶ ส่วน c-ANCA พบได้เพียงร้อยละ 10 ของผู้ป่วย การวินิจฉัยมักใช้อาการทางคลินิก ส่วน histopathology ใน CSS จะพบ necrotizing, small-vessel vasculitis และ eosinophil rich cellular infiltrate with necrotizing granulomas⁶

- Isolated pauci-immune pulmonary capillaritis เป็น small vessel vasculitis ที่แสดงอาการเฉพาะที่ปอด โดยไม่มีอาการของอวัยวะระบบอื่น ๆ ส่วนใหญ่ผลตรวจเลือด serology ต่อ connective tissue disease หรือ ANCA ไม่พบความผิดปกติ บางรายอาจตรวจพบ p-ANCA positive ลักษณะ histopathology ที่ปอดจะพบ vasculitis แต่เมื่อตรวจ direct immunofluorescent แล้ว negative (pauci-immune) เมื่อเกิด DAH จะตอบสนองต่อการรักษาดี มีการพยากรณ์โรคดีกว่าโรคในกลุ่ม vasculitis หรือ collagen vascular diseases³ Isolated pauci-immune pulmonary capillaritis นี้ต้องแยกจากภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้เกิด DAH ได้เช่นกัน ได้แก่ Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) ซึ่งไม่มี vasculitis, lung-limited form ของ Goodpasture syndrome, collagen vascular disease ที่มาเริ่มต้นด้วยอาการที่ปอดอย่างเดียว, primary antiphospholipid syndrome, และ mitral stenosis ดังนั้นในผู้ป่วยที่มาด้วย DAH โดยหาสาเหตุไม่ได้ ควรทำ echocardiogram เพื่อวินิจฉัยแยกโรค mitral stenosis และบางครั้งอาจจำเป็นต้องทำ surgical lung biopsy

- Goodpasture's syndrome หรือ Anti-glomerular basement membrane disease (anti-GBM disease) เป็น immune complex-mediated vasculitis โดยตรวจพบ anti-GBM antibody ซึ่งเป็น autoantibodies ต่อ NC1 domain ของ $\alpha 3$ chain ของ type IV collagen ที่ basement membrane โดยสามารถตรวจพบ anti-GBM Ab ในเลือด, alveolar basement membrane และ glomerular basement membrane¹ โดยพบว่า ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยจะมีอาการทั้งทางปอดและไตพร้อมกัน โดยไม่มีอาการที่อวัยวะอื่น อีกร้อยละ 10 จะมีเฉพาะอาการทางปอด อาการที่พบได้แก่ ไอ ไอเป็นเลือด เหนื่อย ปัสสาวะเป็นเลือด ไตวาย และความดันโลหิตสูง¹ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีอายุ 20-30 ปี และร้อยละ 60 ถึง 80 ของผู้ป่วยเป็นเพศชาย โดยพบว่าผู้ป่วยที่สูบบุหรี่จะมีโอกาสเกิด DAH สูงขึ้น¹ มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 100 ของผู้ป่วย Goodpasture's syndrome ที่สูบบุหรี่เกิด DAH และ GN ขณะที่ไม่มีเพียงร้อยละ 20 ของผู้ป่วย Goodpasture's syndrome ที่ไม่สูบบุหรี่เกิด DAH¹⁵ ในผู้สูงอายุจะพบโรคนี้ได้เท่า ๆ กันทั้งเพศชายและเพศหญิง และส่วนใหญ่ผู้สูงอายุจะมีอาการเฉพาะที่ไต¹⁵ ดังนั้น ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการสัมพันธ์อย่างมากกับการสูบบุหรี่ โดยสันนิษฐานว่าการสูบบุหรี่มีผลทำให้เพิ่ม alveolar permeability ทำให้เกิด DAH ง่ายขึ้น¹⁶ การสัมผัส hydrocarbon เช่น petroleum products, turpentine, toluene, และ pesticides มีผลทำให้เกิด DAH เช่นเดียวกัน¹⁶ นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วย Goodpasture's

syndrome ที่มี human leukocyte antigen (HLA)-DRw2 และ HLA-B7 สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค^{1,17} การวินิจฉัยได้จากอาการทางคลินิก และส่วนใหญ่ร้อยละ 90 ของผู้ป่วย Goodpasture's syndrome จะตรวจเลือดพบ serum anti-GBM Ab การทำ tissue biopsy จะพิจารณาเฉพาะกรณีที่ตรวจไม่พบ anti-GBM Ab แต่ยังคงสงสัยโรคนี้ ส่วนใหญ่จะทำ kidney biopsy มากกว่า lung biopsy ผลพยาธิวิทยาส่วนใหญ่จะเป็น bland pulmonary hemorrhage^{1,6} คือตรวจไม่พบการอักเสบของเส้นเลือดฝอย ส่วนน้อยที่พบเป็น pulmonary capillaritis hemorrhage คือตรวจพบการอักเสบของเส้นเลือดฝอย เมื่อย้อม immunofluorescence (IF) จะพบ linear deposition ของ antibody ที่ alveolar basement membrane และ glomerular basement membrane^{1,6} พยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับอาการทางไตเป็นหลัก โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายร่วมกับปัสสาวะออกน้อยหรือไม่มีปัสสาวะมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 50 ส่วนภาวะ DAH เป็นหนึ่งในสาเหตุของการเสียชีวิตซึ่งมักเกิดร่วมกับการติดเชื้อ^{1,6}

- Henoch-Schonlein purpura เป็น IgA immune complex-mediated vasculitis ส่วนใหญ่พบในเด็ก ในผู้ใหญ่อาจพบได้แต่พบไม่บ่อย อาการจะมาด้วย ผื่นผิวหนัง palpable purpura (leukocytoclastic vasculitis) และไต glomerulonephritis อาจมีอาการปวดข้อ และอาการทางระบบทางเดินอาหาร ส่วน DAH พบได้น้อย จะตรวจพบ serum IgA และ tissue pathology พบ IgA immune complexes ที่ไต และ alveolar septa¹

- Systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นกลุ่ม secondary vasculitis จาก connective tissue disease ที่พบบ่อยที่สุดที่มาด้วย DAH^{1,18} อย่างไรก็ตามมีเพียงร้อยละ 4 ของผู้ป่วย SLE ที่มาด้วย DAH³ โดยร้อยละ 80 ของผู้ป่วย SLE ที่มาด้วย DAH จะเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SLE อยู่เดิม และเมื่อเกิด DAH ก็มักจะพบ glomerulonephritis ร่วมด้วย^{3,6} ผู้ป่วยที่จะสงสัย SLE มักจะเป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ย 27 ปี มีอาการทาง systemic symptoms ได้แก่ ไข้ ปวดข้อ ผื่นแพ้แสง glomerulonephritis (GN), autoimmune hemolytic anemia (AIHA) และตรวจพบ ANA และ anti-ds DNA positive³ ผู้ป่วย SLE ที่มาด้วยไอเป็นเลือด นอกจาก DAH แล้ว อาจเป็นจาก acute lupus pneumonitis หรือ infection^{3,6} โดย acute lupus pneumonitis ผู้ป่วยจะมีไข้ ไอ เหนื่อย และมักพบ pleural effusion และ pericardial effusions ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น organizing pneumonia, diffuse alveolar damage (DAD), nonspecific interstitial pneumonia และอาจพบ intra-alveolar hemorrhage โดยไม่พบ capillaritis^{3,6} แต่ถ้าหากเป็น DAH ผู้ป่วยจะมีไข้ ไอ เหนื่อย มีความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงลดลง ทำ sequential BAL พบน้ำล้างปอดสีแดงออกมามากตลอด 3 ขวด ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นจะพบ capillaritis และเมื่อย้อม immunofluorescence (IF) จะพบ granular deposits ของ immunoglobulin และ complement ที่ alveolar interstitium และ intra-alveolar blood vessel^{3,6} ความสำคัญในการแยก DAH และ acute lupus pneumonitis เนื่องจาก DAH มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 50 จำเป็นต้องได้ขนาดยา corticosteroid สูงกว่า acute lupus pneumonitis^{3,6} มีการศึกษา retrospective study พบว่า neuropsychiatric lupus และ high SLE disease

activity index scores (SLEDAI > 10) สัมพันธ์กับการเกิด DAH ในผู้ป่วย SLE¹⁹ ส่วนโรคติดเชื้อที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคออกไปก่อนที่จะทำให้ยา corticosteroid ได้แก่ cytomegalovirus, legionella, และ strongyloidiasis อีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วย SLE มาด้วยไอเป็นเลือดได้คือ pulmonary infarction ซึ่งอาจจะสัมพันธ์กับ antiphospholipid antibody syndrome ในกลุ่มนี้มักจะมีภาวะ deep venous thrombosis (DVT) ร่วมด้วย

- โรค connective tissue diseases อื่น ๆ เช่น polymyositis, rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease พบ DAH จาก secondary vasculitis ได้เช่นเดียวกัน แต่อุบัติการณ์พบ DAH น้อยกว่า SLE^{3,6}

- Mixed cryoglobulinemia เป็น systemic vasculitis ที่ส่วนมากจะมาด้วย purpura (leukocytoclastic vasculitis), arthritis, hepatitis, และ glomerulonephritis เป็นโรคที่เกิดจาก immune complex จากการกระตุ้นจากการติดเชื้อ hepatitis C (HCV) อาการแสดงทางปอดที่พบบ่อยคือ interstitial lung disease และ pulmonary fibrosis มีรายงานการเกิด DAH ค่อนข้างน้อย^{1,20}

- Behcet's disease เป็น systemic vasculitis ที่มาด้วย oral ulcer, genital ulcer, iridocyclitis, thrombophlebitis, cutaneous vasculitis, arthritis, และ meningoencephalitis ส่วนอาการทางระบบการหายใจพบได้เพียงร้อยละ 5 ถึง 10 เพศชายพบอาการทางระบบการหายใจได้บ่อยกว่าเพศหญิง โดยมาด้วยอาการ ไข้ ไอเป็นเลือด เจ็บหน้าอก กลไกของการไอเป็นเลือดในผู้ป่วย Behcet's disease เกิดได้จาก 3 อย่าง คือ 1) small vessel vasculitis จาก immune complexes ซึ่งประกอบด้วย IgG และ complement ทำให้เกิด DAH, 2) หลอดเลือดขนาดกลางอักเสบ เกิด pulmonary และ bronchial artery aneurysms และถ้าเกิดการฉีกขาดของ bronchial artery จะทำให้เกิด massive hemoptysis จนเสียชีวิตได้, และ 3) การเกิด pulmonary arterial occlusion จนเกิด pulmonary infarction และ pulmonary hemorrhage^{1,21}

- ภาวะอื่น ๆ ได้แก่ acute lung transplantation rejection, autologous bone marrow transplantation, drug-induced (เช่น chemotherapy agents, propylthiouracil, diphenylhydantoin, penicillin, all-trans-retinoic acid, sulfasalazine, carbimazole, leukotriene antagonists, mitomycin)¹

2. ภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดที่ไม่พบการอักเสบของหลอดเลือดฝอย (bland pulmonary hemorrhage) ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ทำให้เกิดเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดเกิดจากเม็ดเลือดแดงรั่วเข้าไปในถุงลมปอดโดยไม่พบการอักเสบหรือการทำลายของ alveolar capillaries, venules, และ arterioles โดยโรคบางโรค เช่น Anti-GBM diseases และ SLE ภาวะ DAH สามารถเกิดได้จาก pulmonary capillaritis และ bland pulmonary hemorrhage

ตัวอย่างโรคในกลุ่ม bland pulmonary hemorrhage ได้แก่

- Coagulation disorders ซึ่งเกิดจากภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC), idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), thrombotic thrombocytopenic purpura

(TTP), dengue hemorrhagic fever, acquired vitamin K deficiency, liver failure, uremic with platelet dysfunction หรือเกิดจากการได้รับยา anticoagulants, anti-platelet, drug-induced thrombocytopenia, thrombolytic agents, dextran 70 รวมถึงผู้ป่วย acute leukemia หรือ malignancy ที่ได้ chemotherapy แล้วเกิด thrombocytopenia ทำให้เกิด DAH ที่เป็นแบบ bland pulmonary hemorrhage¹ อย่างไรก็ตาม อาจพบ DAD ร่วมด้วยซึ่งเป็นผลจาก chemotherapy, oxygen toxicity, และ infection¹

- Mitral stenosis ทำให้เกิด left atrium hypertrophy และ pulmonary venous hypertension ผู้ป่วยมาด้วย massive hemoptysis ได้จาก rupture ของ engorged bronchial varicosities ซึ่งเป็นผลจาก long standing left atrial hypertension ลักษณะพยาธิวิทยาเป็น DAH ที่เป็นแบบ bland pulmonary hemorrhage บางรายที่มีอาการไม่รุนแรง มาด้วยไอเป็นเลือด ปริมาณไม่มาก และไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษา เมื่อมีเลือดออกเป็น ๆ หาย ๆ ก็จะเกิด chronic interstitial fibrosis ตามมาได้¹ ดังนั้นในกรณีที่สงสัยควรทำ echocardiogram¹

- Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) เป็นโรคที่พบได้น้อย สามารถพบได้ทุกช่วงอายุแต่พบบ่อยในเด็กและคนที่อายุน้อย เพศชายและเพศหญิงอุบัติการณ์ไม่ต่างกัน ส่วนใหญ่เกิดขึ้นเองโดยไม่ทราบสาเหตุ ส่วนน้อยมีสาเหตุจาก chemotherapy (เช่น carmustine, mitomycin, bleomycin) หรือเกิดร่วมกับ connective tissue disease กลไกการเกิด PVOD เกิดจากการมี fibrous tissue อุดตัน pulmonary venules และ veins ทำให้ pulmonary capillary pressure สูงขึ้น จึงเกิดการรั่วของเม็ดเลือดแดงเข้าไปในถุงลมปอด เกิด DAH แบบ bland pulmonary hemorrhage²² อาการแสดงที่พบคือ dyspnea, syncope และในรายที่รุนแรงจะมาด้วย cor pulmonale เนื่องจาก PVOD จัดอยู่ใน postcapillary pulmonary hypertension ผู้ป่วยจึงอาจมาด้วย paroxysmal nocturnal dyspnea, orthopnea, และ DAH ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบ pulmonary congestion, interstitial opacity with septal thickening, อาจพบ pleural effusion ถ้าทำ right heart catheterization จะพบว่า pulmonary capillary wedge pressure ปกติ การวินิจฉัยโรคนี้จะต้องทำ surgical lung biopsy พบ fibrous intimal obliteration ของ small pulmonary veins และ venules, acute or recanalized thrombi, และ hemosiderosis

- Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) เป็นโรคที่พบได้น้อย ส่วนใหญ่โรคนี้พบในเด็ก ผู้ใหญ่พบได้ประมาณร้อยละ 20 เพศชายพบได้บ่อยกว่าเพศหญิง อาการของโรคนี้คือมีไอเป็นเลือดซ้ำ ๆ จนทำให้ภาวะโลหิตจาง มีอาการผิดปกติเฉพาะที่ปอด โดยไม่มีอาการผิดปกติที่อวัยวะอื่น ๆ ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ isolated pauci-immune pulmonary capillaritis และ Goodpasture's syndrome โดยผลทางพยาธิวิทยาของ IPH จะพบลักษณะ bland alveolar hemorrhage with hemosiderin accumulation และ hemosiderin deposition ที่ interstitium โดยไม่พบ immune complexes ส่วน alveolar basement membranes จะหนาตัวขึ้นแต่ไม่ได้รับความเสียหาย ซึ่งต่างจาก

isolated pauci-immune pulmonary capillaritis และ Goodpasture's syndrome^{1,3} ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดบ่อยได้แก่ภาวะช็อคจากเลือดออกมาก โลหิตจาง และ pulmonary fibrosis²³

- Goodpasture's syndrome หรือ Anti-glomerular basement membrane disease (anti-GBM disease) ลักษณะของโรคตามที่กล่าวถึงข้างต้น ส่วนใหญ่ DAH จาก Goodpasture's syndrome จะเป็น bland pulmonary hemorrhage มากกว่า pulmonary capillaritis hemorrhage^{1,6} ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการทางปอดร่วมกับทางไต การวินิจฉัยได้จากการตรวจตรวจเลือดพบ serum anti-GBM Ab ถ้าจำเป็นต้องตรวจ tissue pathology มักจะทำ kidney biopsy มากกว่า lung biopsy เมื่อย้อม immunofluorescence (IF) จะพบ linear deposition ของ antibody ที่ glomerular basement membrane และ alveolar basement membrane^{1,6}

- Systemic lupus erythematosus (SLE) ลักษณะของโรคตามที่กล่าวถึงข้างต้น ส่วนใหญ่ DAH จาก SLE จะเป็น pulmonary capillaritis hemorrhage มากกว่า bland pulmonary hemorrhage³ การวินิจฉัยได้จากอาการทางคลินิก ได้แก่ ไข้ ปวดข้อ ผื่นแพ้แสง glomerulonephritis (GN), autoimmune hemolytic anemia (AIHA) และตรวจพบ ANA และ anti-ds DNA positive³

- ภาวะอื่น ๆ ได้แก่ toxin หรือ inhalation injury (เช่น isocyanates, crack cocaine), drug-associated disease (เช่น amiodarone, penicillamine, nitrofurantoin)¹

3. ภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดจากการทำลายทั่วไปของถุงลมปอด (diffuse alveolar damage, DAD) โดยลักษณะพยาธิวิทยาจะพบ interstitial edema และ type I alveolar epithelium หลุดลอกออกมา พบ neutrophilic inflammation และ fibroblastic proliferation ร่วมกับพบ hyaline membranes ซึ่งมีลักษณะเป็น eosinophilic strands ของ necrotic cells, protein, และ fibrin ในตำแหน่งที่มี alveolar wall injury ในรายที่รุนแรง จะมีเม็ดเลือดแดงเข้ามาในถุงลมเนื่องจากมีการทำลายของ alveolar-capillary interface ทำให้เกิด DAH¹ โดยปริมาณเม็ดเลือดขาว neutrophils ใน DAD-associated DAH จะพบไม่มากเท่าใน pulmonary capillaritis สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะนี้ได้แก่ sepsis, pneumonia, trauma, aspiration, acute respiratory distress syndrome (ARDS), massive transfusion, drugs, radiation therapy, bone marrow transplantation และ inhalation toxin¹

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดแบ่งตามลักษณะการบาดเจ็บของหลอดเลือดที่ปอด⁶

ลักษณะทางพยาธิวิทยา	สาเหตุ
1. พบการอักเสบของหลอดเลือดฝอย (capillaritis)	1.1 Primary idiopathic small vessel vasculitis: Wegener's granulomatosis, Microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome, Isolated pauci-immune pulmonary capillaritis, Idiopathic pauci-immune glomerulonephritis 1.2 Primary immune complex-mediated vasculitis: Goodpasture's syndrome, Henoch-Schonlein purpura 1.3 Secondary vasculitis: Classic autoimmune disease, Systemic lupus erythematosus, Rheumatoid arthritis, Antiphospholipid antibody syndrome, Mixed connective tissue disease, Polymyositis/dermatomyositis 1.4 Mixed cryoglobulinemia 1.5 Behcet's disease 1.6 Acute lung transplantation rejection 1.7 Autologous bone marrow transplantation 1.8 Drug-induced (eg. Chemotherapy agents, propylthiouracil)
2. ไม่พบการอักเสบของหลอดเลือดฝอย (bland pulmonary hemorrhage)	2.1 Coagulopathy: anticoagulants, anti-platelet, thrombolytics, DIC 2.2 Mitral stenosis, Pulmonary veno-occlusive disease 2.3 Idiopathic pulmonary hemosiderosis 2.4 Toxin or inhalation injury (isocyanates, crack cocaine, retinoic acid) 2.5 Goodpasture's syndrome 2.6 Systemic lupus erythematosus 2.7 Drug-associated disease (amiodarone, penicillamine, nitrofurantoin)
3. มีการทำลายทั่วไปของถุงลมปอด (diffuse alveolar damage, DAD) และภาวะอื่น ๆ	3.1 DAD: Bone marrow transplantation, inhalation 3.2 Cytotoxic drug therapy, Radiation therapy 3.3 ARDS 3.4 Other conditions (Infection, Malignancy, Pulmonary embolism, etc.)

DIC: disseminated intravascular coagulation; ARDS: acute respiratory distress syndrome.

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เนื่องจาก DAH เป็นภาวะเร่งด่วนในการวินิจฉัยและให้การรักษา การซักประวัติและตรวจร่างกายเบื้องต้นเพื่อประเมินความรุนแรงของ DAH และหาสาเหตุโดยประเมินว่าผู้ป่วยมีอวัยวะใดที่มีความผิดปกติร่วมด้วยพร้อมกับส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการตามตารางที่ 2 เพื่อวินิจฉัยโรค¹ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่

- Complete blood count (CBC)¹ เพื่อประเมินว่ามีภาวะโลหิตจาง โดยตรวจพบความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงลดลง ดู peripheral blood smear ว่าภาวะโลหิตจางเป็นแบบเฉียบพลันจากการสูญเสียเลือด หรือเกิดจากเม็ดเลือดแดงแตกจาก autoimmune hemolytic anemia (AIHA) ลักษณะเม็ดเลือดขาวว่ามีเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนจากมะเร็งเม็ดเลือดขาว (acute leukemia) และตรวจปริมาณและลักษณะของเกร็ดเลือดว่ามีความผิดปกติ เช่น thrombocytopenia

- ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (Chest X-ray, CXR) ความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุดคือปื้นฝ้าขาวที่ปอดทั้ง 2 ข้าง (diffuse bilateral alveolar opacification) บริเวณส่วนกลางหรือส่วนล่างของปอด (central or lower distribution)²⁴ซึ่งเกิดจากเลือดออกในถุงลมปอด ลักษณะความผิดปกติอื่น ๆ ที่พบได้แก่ nodular opacity หรือ consolidation โดยอาจจะเป็นเฉพาะที่บางตำแหน่ง (focal distribution)²⁴ โดย GPA อาจจะพบ multiple bilateral nodules หรือ masses, cavitated pulmonary opacity, bronchial wall thickening²⁴ ส่วน SLE อาจจะพบ pleural effusion²⁴ และกรณี chronic pulmonary venous hypertension หรือ mitral stenosis จะพบ left atrial enlargement, valve pathology, และ Kerley B lines²⁴

- Coagulation คือ PT, PTT, INR เพื่อประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือด¹

- Urinalysis (UA), urine sediment และ urine protein การตรวจพบว่ามีเม็ดเลือดแดงผิดปกติในปัสสาวะ (dysmorphic red blood cells) หรือ โปรตีนรั่วในปัสสาวะ (proteinuria) บ่งถึงความผิดปกติของโกลเมอรูลัส เป็นความผิดปกติที่พบได้ในโรคกลุ่ม systemic vasculitis, Goodpasture's syndrome, และ connective tissue diseases ซึ่งเป็นกลุ่ม pulmonary-renal syndromes^{1,3,6} นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยพบ DAH ใน acute post-streptococcal glomerulonephritis (APGN)²⁵

- Stool exam และ stool occult blood เพื่อประเมินสาเหตุโลหิตจางว่าเป็นจากการสูญเสียเลือดจากทางเดินอาหารหรือไม่¹

- Serologic test ได้แก่ anti-nuclear antibodies (ANA), anti-dsDNA, complement, Coombs' test, ANCA (c-ANCA หรือ p-ANCA), anti-glomerular basement membrane (GBM) antibodies (ABMA), Antiphospholipid antibodies (APL), lupus anticoagulant, anti-cardiolipin (CL) antibodies, anti- β -2 glycoprotein1 (β 2GP) antibodies, rheumatoid factor (RF) เพื่อหาโรคในกลุ่ม vasculitis และ autoimmune diseases ซึ่งเป็นสาเหตุของ DAH ที่พบได้บ่อยและมีการรักษาเฉพาะ^{1,3,6}

- Laboratory chemistry ได้แก่ BUN และ Cr เพื่อประเมินการทำงานของไต โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี glomerulonephritis, LFT เพื่อประเมินการทำงานของตับ, BS และ HbA1C เพื่อหาโรคความผิดปกติของอวัยวะก่อนให้การรักษา DAH

- เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (Computed tomography chest, CT chest) อาจจะไม่ช่วยในการรักษาเบื้องต้น และขณะที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงควรให้การรักษเบื้องต้นให้ผู้ป่วยผ่านระยะวิกฤตไปก่อน ลักษณะเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกที่พบ คือ bilateral ground-glass opacities หรือ patchy consolidation²⁴ หรือบางครั้งพบ centrilobular nodules

การที่มีภาวะเลือดออกในถุงลมปอดเกิดขึ้นซ้ำ ๆ เป็นเวลานาน อาจทำให้เห็นลักษณะเป็น reticulation หรือ interstitial fibrosis²⁴ ได้ ส่วนลักษณะบางอย่างที่มีความจำเพาะกับบางโรค เช่น nodular opacity หรือ cavitating mass โดยที่ไม่มี zonal predominant ร่วมกับ sparing of apex, peripheral, subpleural จะเป็นลักษณะของ โรค GPA, ถ้าพบ airway disease เช่น bronchial thickening จะคิดถึง EGPA, ถ้าพบ lymphadenopathy จะคิดถึงการติดเชื้อหรือภาวะมะเร็งแพร่กระจาย, หรือถ้าพบมี pleural effusion จะคิดถึงกลุ่ม collagen vascular disease เช่น SLE, การพบ valve pathology และ LA enlargement ร่วมกับ interlobular septal thickening (Kerley B line) บ่งบอกถึงความผิดปกติของโรคหัวใจ หรือ pulmonary veno-occlusive disease²⁴

- Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage (BAL) จะช่วยในการวินิจฉัย DAH ในกรณีที่ประวัติหรืออาการไม่ชัดเจน โดยการทำให้ sequential bronchoalveolar lavage ตามที่กล่าวถึงข้างต้น^{1,4,5} ส่วนการทำ transbronchial biopsy เพื่อดู tissue pathology มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคกลุ่ม vasculitis ค่อนข้างน้อย คือ ร้อยละ 7 ถึง 11^{26,27} ในขณะที่การทำ kidney biopsy เพื่อดู tissue pathology จะได้ผลการวินิจฉัยสูงกว่าคือร้อยละ 68²⁷ ส่วน open lung biopsy ผลตรวจ tissue pathology สามารถวินิจฉัยโรคได้ร้อยละ 31^{28,29} อย่างไรก็ตาม จะพิจารณาทำ open lung biopsy ก็ต่อเมื่อไม่สามารถวินิจฉัยโรคโดยใช้อาการทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และผู้ป่วยมีความผิดปกติเฉพาะที่ปอดเพียงที่เดียว^{28,29} ดังนั้น ในกรณีที่ต้องการ tissue biopsy เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค จึงแนะนำให้ทำ kidney biopsy มากกว่า lung biopsy

- การตรวจอื่น ๆ ได้แก่ echocardiogram ถ้าสงสัย mitral stenosis, การตรวจย้อมหาเชื้อหรือเพาะเชื้อในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อ¹

ตารางที่ 2 อาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดที่พบบ่อย¹

Syndrome	Renal	Arthritis	Skin	ANA	dsDNA	C	ABMA	c-ANCA (PR3)	p-ANCA (MPO)	Histopathology; IF
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis)	+	+	+	±	±	NI	-	+	-	Capillaritis; ± granular
Microscopic polyangiitis (MPA)	+	+	+	±	±	NI	-	-	+	Capillaritis; no deposits
Isolated pulmonary capillaritis	-	-	-	-	-	NI	-	-	-	Capillaritis; none
Goodpasture's syndrome (ABMA disease)	+	-	-	-	-	NI	+	-	-	Bland or capillaritis: linear Ig G
Systemic lupus erythematosus (SLE)	+	+	±	+	+	Low	-	-	-	Bland or capillaritis: granular Ig G
Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH)	-	-	-	-	-	NI	-	-	-	Bland; none

ABMA, anti-glomerular basement antibody; ANA, antinuclear antibody; C, complement; c-ANCA (PR3), cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody (anti-proteinase 3); dsDNA, anti-double-stranded DNA antibody; IF, immunofluorescence; IgG, immunoglobulin G; NI, normal; p-ANCA (MPO), perinuclear cytoplasmic antibody (antimyeloperoxidase).

การรักษา

เนื่องจาก DAH เป็นภาวะเร่งด่วนที่ต้องรีบวินิจฉัยและรักษา เนื่องจากอัตราการเสียชีวิตสูง^{1,3,6} การรักษาประคับประคองเพื่อให้ผ่านพ้นวิกฤตในระยะแรกจึงสำคัญมาก^{1,3,6} ได้แก่ การประเมิน airway การให้ oxygen therapy เพื่อแก้ไขปัญหา hypoxemic respiratory failure ในรายที่เกิด ARDS จำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจ และเครื่องช่วยหายใจร่วมกับใช้ positive end expiratory pressure (PEEP) และรักษาแบบ protective lung strategy ผู้ป่วยที่มี hematocrit ต่ำกว่าร้อยละ 30 พิจารณาให้ pack red cell (PRC) ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อคให้ PRC ร่วมกับการให้สารน้ำ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องให้การรักษานอหุ้มผู้ป่วยระยะวิกฤต^{1,3,6}

การรักษาเพื่อหยุดเลือดออกที่รุนแรง ในกรณีที่เป็น DAH จาก bland pulmonary hemorrhage^{1,3,6} ซึ่งเกิดจาก coagulopathy ควรให้การแก้ไขด้วยการให้ fresh frozen plasma (FFP) และ vitamin K พร้อมกับหยุดยา anticoagulant ถ้าเกิดจากเกล็ดเลือดต่ำ ควรแก้ไขด้วยการให้เกล็ดเลือด และหยุดยาด้านเกล็ดเลือด ในกรณีที่เกิดจากยาควรหยุดยา และในกรณีที่เกิดจาก inhalation toxicity หรือ chemotherapy หรือ radiotherapy ควรหลีกเลี่ยงการ exposure ถ้าเป็นจาก mitral stenosis แล้วเกิด pulmonary venous hypertension จนเกิด hemoptysis ควรพิจารณาทำ mitral replacement ส่วนผู้ป่วยที่สงสัย infection จนทำให้เกิด DAH จาก DIC หรือ DAD ควรพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ^{1,3,6}

การให้ systemic corticosteroids ร่วมกับ immunosuppressive drugs³⁰ เป็นการรักษาหลักในการหยุดเลือดที่รุนแรงในผู้ป่วยที่มี DAH จาก systemic vasculitis, connective tissue disease, ABMA disease (Goodpasture's syndrome), และ isolated pulmonary capillaritis³⁰ โดยขนาดยาที่เริ่มต้นใน induction phase แนะนำให้ pulse methylprednisolone เข้าหลอดเลือดดำ 500 มิลลิกรัม ถึง 1 กรัม ต่อวัน เป็นเวลา 3 ถึง 5 วัน³⁰ ส่วน immunosuppressive drugs ในระยะแรกของการ induction phase ที่ให้ร่วมกับ systemic corticosteroids จะให้ เป็น intravenous cyclophosphamide³⁰ ส่วนยา rituximab (antiCD20) สามารถลดระดับ antibody immune complex และ cytokine ต่าง ๆ มีข้อมูลการศึกษาในบางโรคที่มาด้วย DAH³⁰ การทำ plasma exchange อาจจะมีประโยชน์ในการช่วยหยุดเลือดในบางภาวะ³⁰ นอกจากนั้นยังมีข้อมูลการใช้ recombinant-activated human factor VII โดยให้เป็น local ที่ intrapulmonary และ systemic ผ่านทางหลอดเลือดดำช่วยทำให้เกิด rapid local hemostasis³⁰

การรักษา DAH ปัจจุบันมีข้อมูลการรักษาในแต่ละโรคที่มาด้วย DAH ดังนี้

- ผู้ป่วย ANCA-associated vasculitis ได้แก่ Granulomatosis with polyangiitis (GPA) และ Microscopic polyangiitis (MPA) ที่มาด้วย DAH การรักษาใช้หลักการ induction ให้เกิด remission ด้วย pulse methylprednisolone เข้าหลอดเลือดดำ 500 มิลลิกรัม ถึง 1 กรัม ต่อ วัน ร่วมกับ cyclophosphamide 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ต่อ วัน เข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 3 ถึง 5 วัน^{14,30,31} แล้ว maintenance therapy ต่อ 3 ถึง 6 เดือน ด้วย cyclophosphamide หรือ mycophenolate mofetil หรือ azathioprine หรือ methotrexate^{11,31,32}

ส่วน systemic corticosteroids ค่อย ๆ ลดขนาดยา prednisolone ลงจนหยุดใน 4 สัปดาห์³¹ เนื่องจากการให้ cyclophosphamide มีภาวะแทรกซ้อน เช่น cytopenia, infertility, bladder injury ปัจจุบันมีการศึกษาเปรียบเทียบ rituximab กับ cyclophosphamide โดยให้ร่วมกับ systemic corticosteroids พบว่าการให้ rituximab ให้ผลการรักษาดีเทียบเท่า cyclophosphamide^{33,34} ขนาดยาของ rituximab ที่ใช้คือ 375 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุกสัปดาห์ รวม 4 สัปดาห์ โดย rituximab พบผลข้างเคียงน้อยกว่า แต่มีราคาแพงกว่า^{33,34} ส่วนการศึกษา plasma exchange ในกลุ่มผู้ป่วย DAH ที่มี GFR < 50 มิลลิกรัม/นาที่/ตารางเมตร โดยใช้เป็นการรักษา ร่วมกับ พบว่า plasma exchange ไม่ได้ลดอัตราการเสียชีวิต และไม่ได้ลดการเกิดภาวะไตวายเรื้อรัง³⁵

- ผู้ป่วย SLE หรือ connective tissue disease ที่มี DAH ยาที่ใช้รักษาหลักคือ pulse methylprednisolone เข้าหลอดเลือดดำ 1 กรัม ต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน³⁶ ในรายที่รุนแรงให้พิจารณาให้ร่วมกับ cyclophosphamide³⁶ แล้วปรับลงมาเป็น steroid-sparing agent เช่น azathioprine และแนะนำให้ empirical antibiotics ร่วมด้วยในระยะแรกเพื่อครอบคลุมเชื้อ gram negative bacilli โดยเฉพาะ *Pseudomonas aeruginosa* จนผลเพาะเชื้อไม่พบเชื้อก่อโรค³⁶ ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วย SLE ที่มีอาการทางระบบทางเดินหายใจมักเกิดจากการติดเชื้อ และร้อยละ 22 ถึง 25 ของสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วย SLE เกิดจากการติดเชื้อ³⁷ มีการใช้ plasmapheresis ในผู้ป่วยบางราย แต่ผลการรักษาไม่ได้ ทำให้อัตราการเสียชีวิตลดลง³⁶ ส่วน rituximab และ recombinant-activated human factor VII มีรายงานการใช้ว่าช่วยในการหยุดเลือดโดยให้ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ ที่กล่าวถึงข้างต้น^{36,38}

- ผู้ป่วย Isolated pauci-immune pulmonary capillaritis และ Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) จะตอบสนองการรักษา high-dose systemic corticosteroid และพยากรณ์โรคดีกว่าเมื่อเทียบกับโรคในกลุ่ม systemic vasculitis หรือ connective tissue diseases^{3,30}

- ผู้ป่วย Goodpasture's syndrome การรักษาหลักคือ การทำ plasmapheresis โดยใช้ plasma exchange 3 ถึง 6 ลิตร ต่อ วัน เป็นเวลา 2 ถึง 3 สัปดาห์ เพื่อ remove anti-GBM antibodies ออก^{1,39,40} ร่วมกับการให้ pulse methylprednisolone เข้าหลอดเลือดดำ 1 กรัม ต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน แล้วตามด้วย prednisolone รับประทาน 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ต่อ วัน 3 สัปดาห์ และลดเป็น 20 มิลลิกรัม ต่อ วัน 6 ถึง 12 เดือน^{39,40} เพื่อลดการกลับเป็นซ้ำ ในบางรายอาจพิจารณาให้ cyclophosphamide ร่วมด้วย ขนาด 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ต่อ วัน ในรูปของยาฉีด เข้าหลอดเลือดดำ หรือรับประทาน 6 ถึง 12 เดือน^{39,40} ในรายที่มี refractory DAH มีรายงานการใช้ rituximab ช่วยในการหยุดเลือดโดยให้ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ^{3,6}

สรุป

ภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดเป็นกลุ่มอาการทางคลินิกที่พบไม่บ่อย แต่เป็นภาวะเร่งด่วนเนื่องจากมีโอกาเสียชีวิตสูง การซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นจะช่วยในการวินิจฉัย การรักษาประคับประคองด้วยการให้เลือด การแก้ไขภาวะ coagulopathy หรือ thrombocytopenia

ร่วมกับการให้ออกซิเจน หรือการใส่ท่อช่วยหายใจและเครื่องช่วยหายใจเพื่อให้ผู้ป่วยผ่านพ้นระยะวิกฤต การส่งตรวจทาง serology จะช่วยในการวินิจฉัยโรค ในผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องได้ tissue pathology แนะนำให้ทำ kidney biopsy มากกว่าการทำ lung biopsy ปัจจุบันมีการรักษาที่ช่วยหยุดเลือดออกในแต่ละโรค ได้แก่ systemic corticosteroid, immunosuppressive drugs, plasmapheresis, rituximab และ recombinant-activated human factor VII เนื่องจากการรักษาส่วนใหญ่โดยเฉพาะ systemic corticosteroid และ immunosuppressive drugs ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อสูงขึ้นทั้งเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา จึงต้องระวังภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ในกรณีที่ผู้ป่วยภาวะเลือดออกทั่วไปในถุงลมปอดเป็น ๆ หาย ๆ โดยไม่ได้รับการวินิจฉัยหรือรักษา อาจมีผลทำให้เกิดภาวะโลหิตจางเรื้อรัง และ pulmonary fibrosis ตามมาได้ ดังนั้นการวินิจฉัยและรักษาจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิต และภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นในอนาคตได้

เอกสารอ้างอิง

- Collard HR, King TE Jr, Schwarz MI. Alveolar hemorrhage and rare infiltrative diseases. In: Broaddus VC, Masson RJ, Ernst JD, King TE Jr, Lazarus SC, Murray JF, eds. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016:1207-20.
- de Prost N, Parrot A, Picard C, Ancel PY, Mayaud C, Fartoukh M, et al. Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J* 2010;35:1303-11.
- Abigail R Lara and Marvin I Schwarz. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010;137:1164-71.
- Cordier JF and Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:310-21.
- Stanzel F. Bronchoalveolar lavage. *Principles and Practice of Interventional Pulmonology*. 2012; 165-76.
- Park MS. Diffuse alveolar hemorrhage. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013;74:151-62.
- Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis: review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol* 1991;15:315-33.
- Mark EJ, Matsubara O, Tan-Liu NS, Fienberg R. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis: a study based on 35 open lung biopsies. *Hum Pathol* 1988;19:1065-71.
- Rarok AA, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CG. Neutrophil membrane expression of proteinase 3 (PR3) is related to relapse in PR3-ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2232-8.
- Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, Ambrus JL, Velosa J, Keane WK, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989;149:2461-5.
- Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:71.
- Casian A and Jayne D. Management of alveolar hemorrhage in lung vasculitides. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:335-45.
- Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. *Semin Nephrol* 2000;20:233-43.
- Tang s, Li X, Zhao KY, Zhou Q, Tang XK. Clinical characteristics and prognostic analysis of microscopic polyangiitis with diffuse alveolar hemorrhage. *J Rheumatol* 2021;48:410-6.
- Donaghy M and Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983;2:1390-3.
- Jones JG, Minty BD, Lawler P, Hulands G, Crawley JC, Veall N. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet* 1980;1:66-8.
- Perl SI, Pussell BA, Charlesworth JA, Macdonald GJ, Wolnizer M. Goodpasture's (anti-GBM) disease and HLA-DRw2. *N Engl J Med* 1981;305:463-4.
- Martinez-DV Martinez MU, Oostdam DAH, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:27.
- Kwok SK, Moon SJ, Ju JH, Park KS, Kim WU, Cho CS, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: results from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus* 2011;20:102-7.
- Rajkumar T and Vilayur E. Acute alveolar haemorrhage in hepatitis C-related cryoglobulinaemic vasculitis. *BMJ Case Rep* 2018 Jan 4. (doi: 10.1136/bcr-2017-222717.)
- Grosso V, Boveri E, Bogliolo L, Montecucco C, Caporali R. Diffuse alveolar hemorrhage as a manifestation of Behçet disease. *Reumatismo* 2013;65:138-41.
- Rabiller A, Jaïs X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006;27:108-13.
- Saha BK. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: a state of the art review. *Respir Med* 2021;176:106234.
- Reisman S, Chung M, Bernheim A. A Review of clinical and imaging features of diffuse pulmonary hemorrhage. *AJR* 2021;216:1500-9.
- Thangaraj Y, Ather I, Chataut H, Ayach T, Holtzman A, Wakefield D, Ejaz AA. Diffuse alveolar hemorrhage as a presentation of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Am J Med* 2014;127:e15-e17.

26. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al: Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116: 488–98.
27. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, Reuter M, Gross WL. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997;10:2738–43.
28. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical Pathology of the Lung in Wegener's Granulomatosis. *Am J Sur Pathol* 1991;15:315–33.
29. Mark EJ, Matsubara O, Tan-Liu NS, Fienberg R. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis: a study based on 35 open lung biopsies. *Hum Pathol* 1988;19:1065– 71.
30. Park JA. Treatment of diffuse alveolar hemorrhage: controlling inflammation and obtaining rapid and effective hemostasis. *Int J Mol Sci* 2021;22:793.
31. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American college of rheumatology/ vasculitis foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care & Research* 2021;73:1088–105.
32. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78:399-405.
33. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363: 221-32.
34. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:417-27.
35. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622-31.
36. Al-Adhoubi NK and Bystrom J. Systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar hemorrhage, etiology and novel treatment strategies. *Lupus* 2020; 29:355-63.
37. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus: long-term followup of an inception cohort. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1492-9.
38. Wang CR, Liu MF, Weng CT, Lin WC, Li WT, Tsai HW. Systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage: a single-centre experience in Han Chinese patients. *Scand J Rheumatol* 2018;47: 392–9.
39. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033-42,
40. Marques C, Carvelli J, Biard L, Faguer S, Provôt F, Matignon M, et al. Prognostic factors in anti-glomerular basement membrane disease: a multicenter study of 119 patients. *Frontiers in Immunology* 2019;10:1665.

