

บทที่ 2

ขั้นตอนการวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง

ภาวะโลหิตจาง คือ ภาวะที่ความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน หรือ เม็ดเลือดแดงในเลือดลดลงต่ำกว่าระดับปกติ⁹ เราสามารถใช้ระดับฮีโมโกลบิน ฮีมาโตคริต หรือจำนวนเม็ดเลือดแดงในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง แต่โดยทั่วไปนิยมใช้ค่าฮีโมโกลบิน เนื่องจากค่าฮีโมโกลบินเป็นตัวบ่งชี้ความสามารถในการขนส่งออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงที่มีความสำคัญทางคลินิก ภายหลังเกิดโลหิตจาง อีกทั้งค่าฮีโมโกลบินยังมีความแม่นยำ^{9,10}

เกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง¹¹

ผู้ชายอายุตั้งแต่ 14 ปีขึ้นไป ฮีโมโกลบิน < 13 กรัมต่อเดซิลิตร

ผู้หญิงอายุตั้งแต่ 14 ปีขึ้นไป ฮีโมโกลบิน < 12 กรัมต่อเดซิลิตร

ในภาวะปกติการวัดความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง โดยใช้ระดับฮีโมโกลบิน หรือ ระดับฮีมาโตคริตในเลือด สามารถบอกถึงจำนวนเม็ดเลือดแดงทั้งหมดในร่างกายได้ถูกต้อง ยกเว้นในบางภาวะที่มีการเพิ่มขึ้น หรือลดลงของปริมาตรพลาสมาในร่างกาย หรือกรณีเสียเลือดเฉียบพลัน⁹ ดังตารางที่ 1

การเพิ่มขึ้นของปริมาตรพลาสมาในร่างกายทำให้ความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน และระดับฮีมาโตคริตลดลงซึ่งเป็นภาวะโลหิตจาง (Spurious anemia) เช่น ที่พบในผู้ป่วยตั้งครรภ์ไตรมาสสุดท้าย ในทำนองเดียวกัน การลดลงของปริมาตรพลาสมาในร่างกายทำให้ความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน และระดับฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้น (Hemoconcentration) เช่นภาวะขาดน้ำ อาจทำให้ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินปกติได้ทั้ง ๆ ที่ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจาง การให้สารน้ำทดแทนภาวะขาดน้ำ จะทำให้ภาวะโลหิตจางที่ซ่อนอยู่ปรากฏขึ้น

การอยู่ในท่ายืนหรือนอนก็มีผลต่อความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงเช่นกัน ในคนปกติเมื่ออยู่ในท่านอน ระดับฮีมาโตคริตจะลดลงเฉลี่ย 7 % (พิสัย 4 ถึง 10 %) ภายใน 1 ชั่วโมง และเมื่ออยู่ในท่ายืน ระดับฮีมาโตคริตจะเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 7 % เช่นกัน จากการที่ของเหลวถ่ายเทออกมานอกเส้นเลือดตามแรงดันไฮโดรสแตติกในท่ายืน¹²

ตารางที่ 1 แสดงภาวะที่ฮีมาโตคริตไม่สัมพันธ์กับปริมาตรของเม็ดเลือดแดงในร่างกาย⁹

Reactive increase in plasma volume (hematocrit disproportionately low)

Hydremia of pregnancy

Overhydration in oliguric renal failure or congestive heart failure

Chronic diseases and hypoalbuminemia (sometimes)

Congestive splenomegaly

Recumbency

Reactive decrease in plasma volume (hematocrit may be high, normal, or low, but is high relative to the red cell mass)

Dehydration, especially saline loss

Protracted diarrhea (especially in infant), cholera

Intestinal malfunction (pyloric obstruction)

Abdominal paracentesis with fluid restriction

Peritoneal dialysis with hypertonic solutions

Diabetic acidosis

Extended fluid deprivation

Diabetes insipidus with restricted fluid intake

“Stress erythrocytosis” spurious polycythemia

Decrease in both plasma volume and red cell mass (hematocrit normal, red cell mass low)

Acute blood loss

Cancer (sometimes)

Myxedema, Addison disease, Panhypopituitarism

การค้นหสาเหตุของภาวะโลหิตจาง

โดยทั่วไปนิยมแบ่งสาเหตุของภาวะโลหิตจางได้เป็น 3 แบบ^{9,10}

1. แบ่งตามพลวัตรของเม็ดเลือดแดง (Kinetic classification)
2. แบ่งตามขนาดของเม็ดเลือดแดง (Morphologic classification)
3. แบ่งตามพยาธิกำเนิดของโรค (Pathophysiologic classification)

เริ่มต้นควรแบ่งสาเหตุของภาวะโลหิตจางตามพลวัตรของเม็ดเลือดแดง เป็นภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการลดลงของการสร้างเม็ดเลือดแดง และภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการเพิ่มการทำลายของเม็ดเลือดแดง ตามจำนวนเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเรติคิวโลไซต์ (Reticulocyte count) ซึ่งควรคิดเป็นค่าดัชนีการสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเรติคิวโลไซต์ เพื่อให้ได้ค่าที่ถูกต้องมากขึ้น วิธีคำนวณดัชนีการสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเรติคิวโลไซต์แสดงในตารางที่ 2

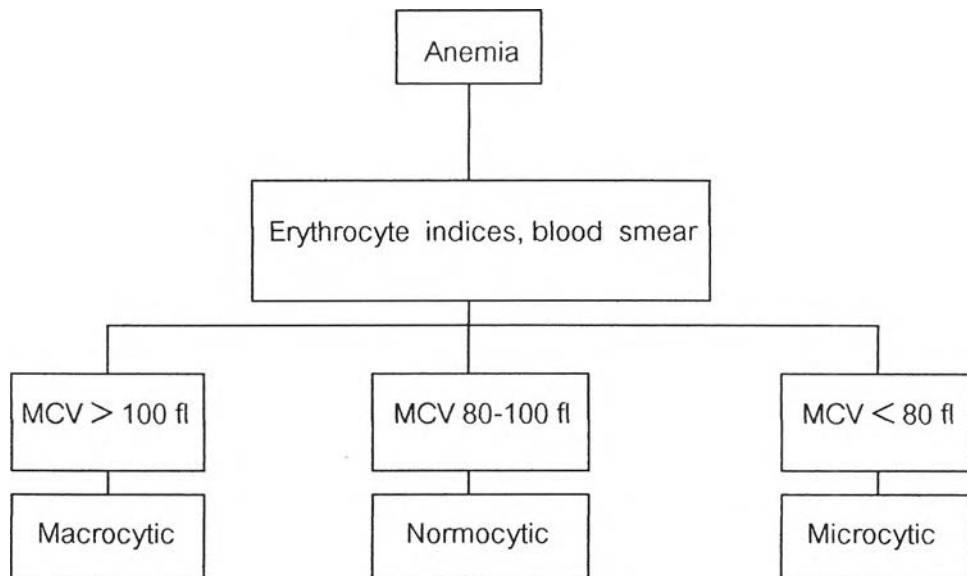
ตารางที่ 2 แสดงการคำนวณหาค่าดัชนีการสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเรติคิวโลไซต์⁹

Corrected reticulocyte count					
	=	% Reticulocyte	x	Patient hematocrit	
				45	
Absolute reticulocyte count	=	% Reticulocyte	x	RBC count / mm ³	
Reticulocyte Production index	=	% Reticulocyte	x	Patient's hematocrit (L/L)	
		Reticulocyte		0.45	
		maturation time (days)			
Maturation time ⁹	1	days - VPRC =	0.45	(L/L)	
	1.5	days - VPRC =	0.35	(L/L)	
	2.0	days - VPRC =	0.25	(L/L)	
	2.5	days - VPRC =	0.15	(L/L)	

ค่าดัชนีการสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเรติคูลอไซต์ (Reticulocyte production index) ปกติเท่ากับ 1 เมื่อสาเหตุของภาวะโลหิตจางเกิดจากการเพิ่มการทำลายของเม็ดเลือดแดงมากขึ้น ค่านี้จะมากกว่า 3 และในทางตรงข้ามค่านี้จะน้อยกว่า 2 เมื่อสาเหตุของภาวะโลหิตจางเกิดจากการลดลงของการสร้างเม็ดเลือดแดง⁹ ค่าที่อยู่ระหว่าง 2 และ 3 เป็นค่ากึ่งกลางที่ไม่สามารถบอกสาเหตุของโลหิตจางได้

ภายหลังจากแบ่งกลุ่มของภาวะโลหิตจางตามพลวัตของเม็ดเลือดแดงแล้ว สามารถแบ่งสาเหตุย่อยลงไปได้อีกตามขนาดของเม็ดเลือดแดง (Mean corpuscular volume) หรือตามพยาธิกำเนิด ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1-2 และตารางที่ 3

แผนภูมิที่ 1 แสดงการแบ่งสาเหตุของภาวะโลหิตจางตามขนาดของเม็ดเลือดแดง⁹



ตารางที่ 3 แสดงการแบ่งสาเหตุของภาวะโลหิตจางตามพยาธิกำเนิด¹⁰

Classification of Anemia

1. Decreased red cell production

a. Stem cell failure

- (1) Aplastic anemia
- (2) Anemia of leukemia and of myelodysplastic syndromes

b. Progenitor cell failure

- (1) Pure red cell aplasia
- (2) Renal failure
- (3) Chronic disorders
- (4) Endocrine disorders

c. Precursor cell failure

- (1) Megaloblastic anemia
- (2) Iron deficiency anemia
- (3) Thalassemia
- (4) Hemoglobinopathies
- (5) Congenital enzyme deficiencies

2. Increased red cell or loss

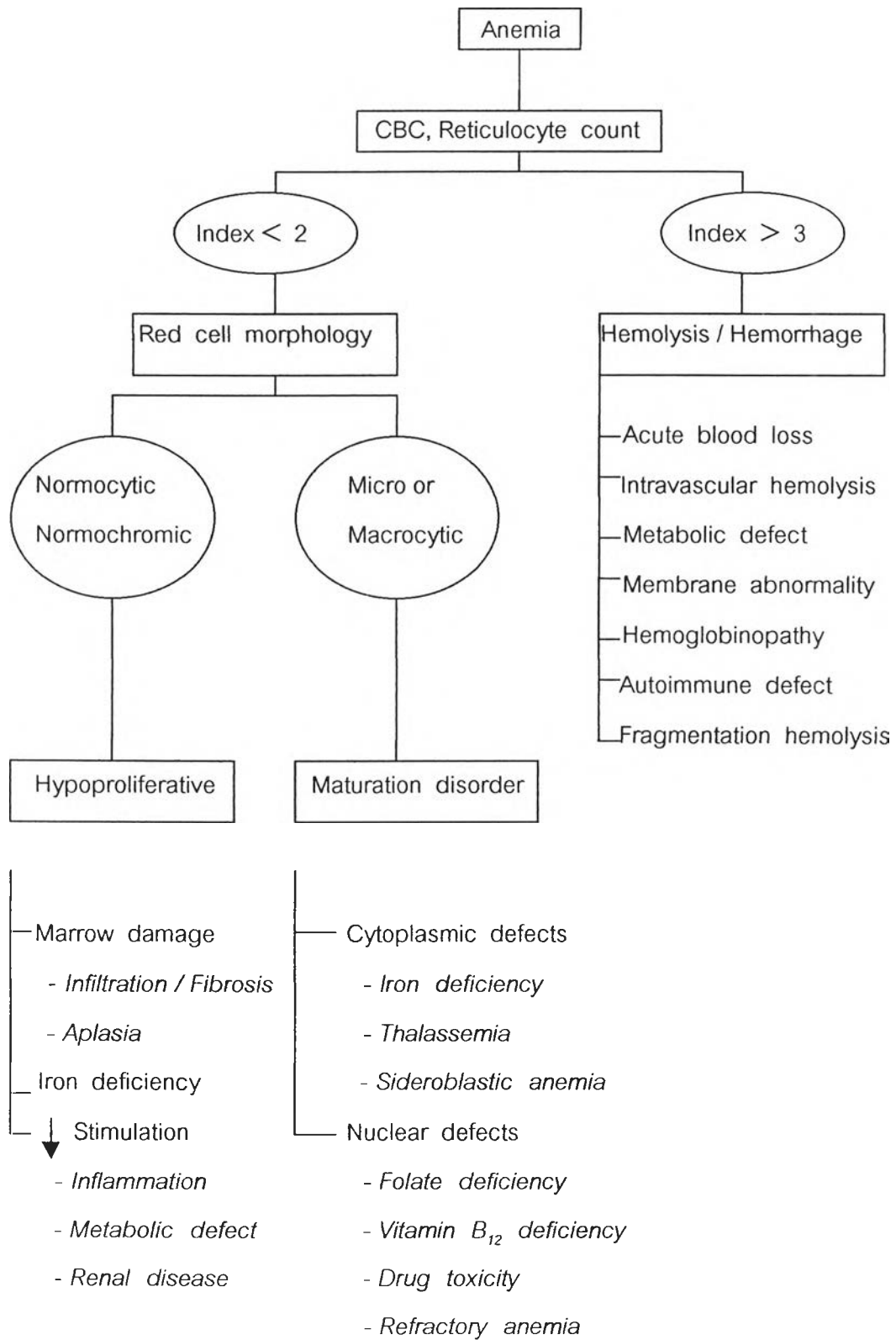
a. Hereditary

- (1) Membrane defects
- (2) Globin defects
- (3) Enzyme defects

b. Acquired

- (1) Macroangiopathic (traumatic)
 - (2) Microangiopathic
 - (3) Antibody – mediated
 - (4) Hypersplenism
 - (5) Acute blood loss
-

แผนภูมิที่ 2 แสดงการแบ่งสาเหตุของภาวะโลหิตจางตามพลั้วัรและขนาดของเม็ดเลือดแดง¹³



การแบ่งสาเหตุของภาวะโลหิตจางตามพลวัตร่วมกับขนาดของเม็ดเลือดแดง ¹⁴

1.ภาวะโลหิตจางจากการสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง (Decreased red cell production)
(Low reticulocyte count)

สามารถแบ่งย่อยตามขนาดของเม็ดเลือดแดงได้ดังนี้

1.1 ปริมาตรเฉลี่ยเม็ดเลือดแดงมีค่าต่ำ (Microcytic anemia)

วินิจฉัยแยกโรคตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงการวินิจฉัยแยกโรคเมื่อปริมาตรเฉลี่ยเม็ดเลือดแดงต่ำ ¹⁴

Disorder of iron metabolism

Iron – deficiency anemia

Anemia of chronic disorders

Atransferrinemia

Shahidi – Nathan – Diamond syndrome

Familial Microcytic anemia with impaired absorption and

Metabolism of iron

Antibodies to the transferrin receptor

Gallium administration

Aluminum intoxication

Experimentally induced copper deficiency in swine

Disorder of globin synthesis

The thalassemia

Hemoglobin E trait and hemoglobin E disease

hemoglobin C disease

Unstable hemoglobin disease

Disorder of porphyrin and heme synthesis

Sideroblastic anemias

Defective ALA synthesis

Vitamin B₆ deficiency

Defective vitamin B₆ metabolism induced by drug or toxin

Defective ALA synthetase activity

Deficiency of coporphyrinogen oxidase

Deficiency of heme synthetase (Ferrochelatase)

Lead intoxication

Unknown cause

การที่ขนาดเม็ดเลือดแดงลดลงเป็นผลมาจากหลายสาเหตุได้แก่การลดลงของการสร้างสายโกลบินในธาลัสซีเมีย ความผิดปกติในขบวนการสร้างฮีโมโกลบิน (Heme) ในภาวะโลหิตจางซิดอโรบลาสติก (Sideroblastic anemia) การสร้างฮีโมโกลบินลดลงจากการขาดธาตุเหล็ก หรือไม่สามารถนำธาตุเหล็กที่มีอยู่มาใช้สร้างฮีโมโกลบินได้ในภาวะโลหิตจางจากการเจ็บป่วยเรื้อรัง

ภาวะโลหิตจางจากการเจ็บป่วยเรื้อรังมักมีปัญหาในการวินิจฉัย โดยปกติขนาดของเม็ดเลือดแดงมักปกติ แต่สามารถพบขนาดเม็ดเลือดแดงต่ำได้ การวินิจฉัยต้องไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดโลหิตจาง และมีโรคที่สามารถอธิบายการเกิดภาวะนี้ได้ ระดับธาตุเหล็กในเลือดต่ำ แต่เฟอร์ริตินไม่ต่ำ การเจาะไขกระดูกจะพบธาตุเหล็กจากการย้อมในเซลล์ไมโครพลาจ แต่พบจำนวนเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนซิดอโรบลาส (Sideroblast) ลดลง

1.2 ปริมาตรเฉลี่ยเม็ดเลือดแดงมีค่าสูง (Macrocytic anemia)

สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ ภาวะโลหิตจางเมกะโกลบลาสติก (Megaloblastic anemia) และ ภาวะโลหิตจางนอนเมกะโกลบลาสติก (Non - Megaloblastic anemia)

ภาวะโลหิตจางเมกะโกลบลาสติก มีความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงร่วมกับเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือด การตรวจเสมียร์เลือด นอกจากเม็ดเลือดแดงตัวใหญ่แล้วยังพบนิวเคลียสของนิวโทรฟิล แบ่งเป็นหลายส่วน (Hypersegmented neutrophil) และอาจพบเกร็ดเลือดขนาดใหญ่ นอกจากนี้อาจมีการลดลงของทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือด (Pancytopenia) สาเหตุเกิดจากการขาดวิตามินบี 12 หรือโฟเลต สาเหตุดังแสดงในตารางที่ 5

ภาวะโลหิตจางนอนเมกะโกลบลาสติก ถ้าไม่ใช่ภาวะที่มีเรติคิวโลไซต์เพิ่มขึ้น (Reticulocytosis) สาเหตุจะเกิดจากความผิดปกติของการสะสมโคเลสเตอรอลที่ผนังของเม็ดเลือดแดงผิดปกติ เช่นที่พบในโรคตับ หรือ โรคต่อมไทรอยด์ทำงานต่ำ (Hypothyroidism) สาเหตุดังแสดงในตารางที่ 6

การพบภาวะโลหิตจางเมกะโกลบลาสติก โดยที่การตรวจระดับวิตามินบี 12 และโฟเลตปกติ ต้องทำการตรวจไขกระดูก เพื่อหาลักษณะของกลุ่มอาการมายอีโลดิสพลาสติก (Myelodysplastic syndrome) พร้อมทั้งส่งตรวจโครโมโซม

ตารางที่ 5 แสดงการวินิจฉัยแยกโรคภาวะโลหิตจางชนิดเมกะโลบลาสติค ¹⁴

-
- | | |
|--|---|
| <p>I. Vitamin B₁₂ deficiency</p> <p>A. Dietary deficiency (rare)</p> <p>B. Lack of Castle intrinsic factor</p> <p> 1. Pernicious anemia</p> <p> a. Congenital form</p> <p> b. Adult form</p> <p> 2. Gastric surgery</p> <p> a. Total gastrectomy</p> <p> b. Partial gastrectomy</p> <p> c. Gastric bypass</p> <p> 3. Ingestion of caustic materials</p> <p>C. Functionally abnormal intrinsic factor</p> <p>D. Biologic competition</p> <p> 1. Small – bowel bacterial overgrowth</p> <p> a. Small – bowel diverticulosis</p> <p> b. Anastomoses and fistulae</p> <p> c. Blind loops and pouches</p> <p> d. Strictures</p> <p> e. Scleroderma</p> <p> f. Achrohydia</p> <p> 2. Fish tapeworm disease</p> <p>E. Familial selective vitamin B₁₂ malabsorption (Imerslund syndrome)</p> <p>F. Drug – induced vitamin B₁₂ malabsorption</p> <p>G. Chronic disease of the pancreas</p> <p>H. Zollinger – Ellison syndrome</p> <p>I. Hemodialysis</p> <p>J. Disease especially affect the ileum</p> <p> 1. Ileal resection and bypass</p> <p> 2. Regional enteritis</p> | <p>C. Congenital folate malabsorption</p> <p>D. Drug – induced folate deficiency</p> <p>E. Extensive intestinal resection, jejunal resection</p> <p>III. Combined folate and vitamin B₁₂ deficiency</p> <p>A. Tropical sprue</p> <p>B. Gluten – sensitive enteropathy</p> <p>IV. Inherited disorders of DNA synthesis</p> <p>A. Orotic aciduria</p> <p>B. Lesch – Nyhan syndrome</p> <p>C. Thiamine responsive megaloblastic anemia</p> <p>D. Deficiency of enzymes required for folate metabolism</p> <p> 1. Methyl – tetrahydrofolate transferase</p> <p> 2. Formiminotransferase</p> <p> 3. Dihydrofolate reductase</p> <p>E. Transcobalamin II deficiency</p> <p>F. Abnormal transcobalamin II</p> <p>G. Homocystinuria and methylmalonic aciduria</p> <p>V. Drug - and toxin – induced disorders of DNA synthesis</p> <p>A. Folate antagonists (such as methotrexate)</p> <p>B. Purine antagonists (such as 6 – mercaptopurine)</p> <p>C. Pyrimidine antagonists (such as cytosine arabinoside)</p> <p>D. Alkylating agents (such as cyclophosphamide)</p> <p>E. Zidovudine (AZT, Retrovir)</p> <p>F. Trimethoprim</p> <p>G. Oral contraceptives</p> <p>H. Anticonvulsants (such as Dilantin)</p> <p>I. Nitrous oxide</p> <p>J. Arsenic</p> <p>K. Chlordane</p> <p>VI. Erythroleukemia</p> |
| <p>II. Folate deficiency</p> <p>A. Dietary deficiency</p> <p>B. Increased requirements</p> <p> 1. Alcoholism and cirrhosis</p> <p> 2. Pregnancy</p> <p> 3. Infancy</p> <p> 4. Diseases associated with rapid cellular proliferation</p> | |
-

ตารางที่ 6 แสดงการวินิจฉัยแยกโรคภาวะโลหิตจางชนิดนอนเมกะโอบลาสติค¹⁴

Disorders associated with accelerated erythropoiesis

Hemolytic anemia

Posthemorrhagic anemia

Disorders associated with increased membrane surface area
(thin macrocytosis)

Hepatic disease

Obstructive jaundice

Postsplenectomy

Refractory anemias

Myelodysplastic anemias

Myelophthisic anemias

Aplastic anemia

Acquired sideroblastic anemia

Hereditary dyserythropoietic anemia, type 1

Idiopathic macrocytosis in the elderly

Alcoholism

Hypothyroidism

Chronic obstructive pulmonary disease

Benign familial macrocytosis

1.3 ปริมาตรเฉลี่ยเม็ดเลือดแดงมีค่าปกติ (Normocytic anemia)

ภาวะโลหิตจางจากสาเหตุต่าง ๆ ที่ควรจะมีปริมาตรเม็ดเลือดแดงเฉลี่ยผิดปกติ อาจมาพบแพทย์โดยมีปริมาตรเฉลี่ยเม็ดเลือดแดงปกติ ในระยะเริ่มต้นของโรคได้ เช่น ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในระยะเริ่มต้น และเช่นเดียวกันสาเหตุของโลหิตจางที่มีเม็ดเลือดแดงเล็ก และสาเหตุของโลหิตจางที่มีเม็ดเลือดแดงใหญ่ อาจเกิดร่วมกัน ทำให้ปริมาตรเฉลี่ยเม็ดเลือดแดงปกติก็อาจเกิดขึ้นได้ เช่น การขาดธาตุเหล็กร่วมกับการขาดโฟเลต เหล่านี้เป็นสิ่งที่ต้องนึกถึง

การค้นหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางในกลุ่มปริมาตรเฉลี่ยของเม็ดเลือดแดงปกติ และจำนวนเรติคูลโลไซต์ต่ำ ควรเริ่มต้นด้วยการวินิจฉัยหาโรคทางระบบ (Systemic disease) ที่อาจเป็นสาเหตุของภาวะโลหิตจางจากโรคเรื้อรังได้ เช่น โรคติดเชื้อ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จากนั้นจึงค้นหาโรคของไขกระดูก โดยการเจาะตรวจไขกระดูก สาเหตุของภาวะโลหิตจางในกลุ่มปริมาตรเฉลี่ยของเม็ดเลือดแดงปกติแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงการวินิจฉัยแยกโรคภาวะโลหิตจางเมื่อปริมาณเซลล์เม็ดเลือดแดงปกติ¹⁴

-
- Anemia associated with appropriately increased erythrocyte production
 - Posthemorrhagic anemia
 - Hemolytic anemia
 - Anemia with impaired marrow disease
 - Intrinsic bone marrow disease
 - Hypoplasia
 - Hypoplastic or aplastic anemia (pancytopenia)
 - Erythroblastic hypoplasia
 - Disorders characterized by infiltration of the bone marrow
 - Leukemia
 - Myeloma
 - Other myelophthistic anemias
 - Dyserythropoietic anemias
 - Myelodysplastic anemias
 - Masked megaloblastic anemia
 - Decreased erythropoietin secretion
 - Impaired source
 - Renal: anemia of renal insufficiency
 - Hepatic (?): anemia of liver disease
 - Reduced stimulus (decreased tissue oxygen needs): anemia of endocrine deficiency
 - Protein – calorie malnutrition
 - Anemia of chronic disorders
 - Deficiency or unavailability of iron (early: normocytic, normochromic; later: hypochromic, microcytic)
 - Iron deficiency
 - Anemia of chronic disorders
 - Anemia of space flight
-

2. ภาวะโลหิตจางจากการทำลายของเม็ดเลือดแดงมากขึ้น และการเสียเลือด (Increased red cell destruction, Blood loss) (High reticulocyte count)¹⁴

การเกิดภาวะโลหิตจางโดยมีจำนวนเรติคูลโลไซต์เพิ่มขึ้นบ่งชี้ว่าไขกระดูกทำหน้าที่ปกติ สาเหตุของโลหิตจางกลุ่มนี้ ได้แก่ การเสียเลือดเฉียบพลัน การแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolysis) และการกักเก็บเม็ดเลือดที่ม้าม (Splenic sequestration) ซึ่งสาเหตุเหล่านี้เป็นสาเหตุที่เกิดขึ้นนอกไขกระดูกทั้งสิ้น ดังนั้นการเจาะตรวจไขกระดูกจึงไม่มีความจำเป็น

การค้นหาสาเหตุควรเริ่มที่การหาหลักฐานของการเสียเลือด และการตรวจขนาดของม้าม สาเหตุที่เหลือจะเป็นเรื่องของการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง ซึ่งแยกเป็นสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน (Immune hemolysis) และไม่ใช่ภูมิคุ้มกัน (Non-immune hemolysis) โดยใช้การตรวจคูมบ์ (Coombs' test) แยก หลังจากนั้นในกลุ่มของการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงที่ไม่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน จะใช้การตรวจเสมียร์เลือด และประวัติผู้ป่วยเป็นตัวชี้ต่อไป เช่นการพบเม็ดเลือดแดงซิสโตไซต์ (Schistocyte) ในผู้ป่วยผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม ทำให้คิดถึงโรคเม็ดเลือดแดงแตกจากลิ้นหัวใจเทียม (Valve hemolysis) เป็นต้น