

กลไกการเกิด coagulopathy ในผู้ป่วย Acute promyelocytic leukemia (APL)

ผศ.ดร. โชติรส พลั้วพลึง

Acute promyelocytic leukemia (APL) เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวในกลุ่ม acute myeloid leukemia (AML) ที่มีความรุนแรงและมีพัฒนาการของโรคอย่างรวดเร็ว โดยมีอุบัติการณ์การเกิดประมาณ 10% ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในกลุ่ม AML ทั้งหมด มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด APL สามารถจำแนกจากมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดอื่นได้จากการพบตัวอ่อนเซลล์เม็ดเลือดขาวระยะ promyelocyte จำนวนมากขึ้นอย่างผิดปกติทั้งในไขกระดูกและในกระแสเลือด สาเหตุหลักของความผิดปกตินี้เกิดจากการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนบนโครโมโซม (reciprocal translocation) ที่ผิดปกติระหว่างยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง retinoic acid alpha receptor (RARA) ที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 17 และยีนที่เกี่ยวข้องกับ promyelocytic leukemia (PML) บนโครโมโซมคู่ที่ 15 [t(15;17)(q24;q21)] ทำให้เกิดยีนลูกผสม PML-RARA การเกิดยีนลูกผสมชนิดนี้ส่งผลให้เกิดการสร้างโปรตีน PML-RARA ซึ่งจะไปขัดขวางการทำงานของ RARA ส่งผลให้กระบวนการแบ่งตัวและเจริญของเม็ดเลือดขาวชนิด granulocyte (granulocytic differentiation) ผิดปกติ โดยการเจริญจะหยุดอยู่ที่ระยะ promyelocyte และไม่สามารถเจริญต่อไปเป็นเม็ดเลือดขาวตัวแก่ที่สมบูรณ์ได้ จึงพบเม็ดเลือดขาวระยะ promyelocyte เพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติทั้งในเลือดและไขกระดูก

การวินิจฉัยโรค APL จำเป็นต้องทำการทดสอบยืนยันโดยการตรวจไขกระดูกโดยจะพบ promyelocyte มากกว่า 20% ของ nucleated cells และทำการตรวจระดับยีน หากพบว่ามีโครโมโซม t(15;17)(q24;q21) และ PML-RARA fusion gene ให้ผล positive จะสามารถยืนยันได้ว่าผู้ป่วยเป็น APL with PML-RARA ตามเกณฑ์ของ WHO classification (revision 2016)

ปัญหาที่สำคัญของผู้ป่วย APL ที่พบได้บ่อย และเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลให้เกิดการเสียชีวิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ได้แก่ ปัญหาภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) และการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation; DIC)

สาเหตุหลักที่ทำให้เกิด coagulopathy ในผู้ป่วย APL ได้แก่ คุณสมบัติเฉพาะของเซลล์ malignant promyelocytes ของผู้ป่วยที่สามารถกระตุ้นให้เกิด coagulopathy และ DIC ผ่าน 3 กลไกหลัก ดังนี้ 1) การกระตุ้นให้เกิดการแข็งตัวของเลือดมากผิดปกติ (hypercoagulability) 2) การกระตุ้นให้เกิดการสลายตัวของไฟบรินมากผิดปกติ (primary hyperfibrinolysis) และ 3) การกระตุ้นให้เกิดความเสียหายของเซลล์ที่บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell damage)

การกระตุ้นให้เกิดการแข็งตัวของเลือดมากผิดปกติ (hypercoagulability)

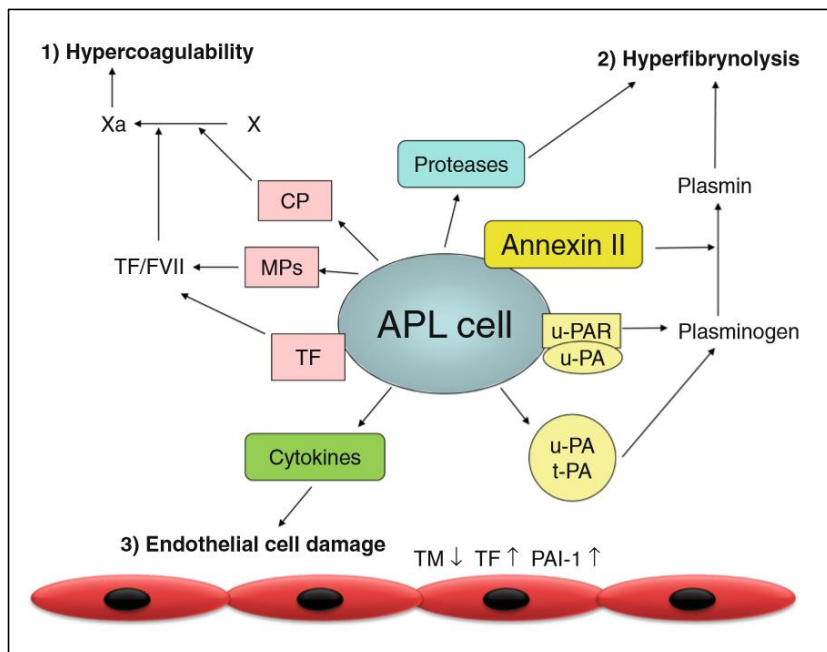
จากการศึกษาพบว่าเซลล์ promyelocyte ในคนไข้ APL (APL cells) สามารถสร้าง procoagulants ที่กระตุ้นการแข็งตัวของเลือด ได้ถึง 3 ชนิด ได้แก่ tissue factor (TF), cancer procoagulant (CP) และ microparticles (MPs) ซึ่ง procoagulants ทั้ง 3 ชนิดนี้สามารถทำงานร่วมกับแฟคเตอร์ 7 (FVII) หรือกระตุ้นแฟคเตอร์ 10 (FX) โดยตรง ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่มากขึ้นและเร็วขึ้นกว่าปกติ

การกระตุ้นให้เกิดการสลายตัวของไฟบรินมากผิดปกติ (primary hyperfibrinolysis)

เอนไซม์ที่สำคัญที่ใช้ในการย่อยสลาย fibrin/fibrinogen (fibrinolysis) ได้แก่ เอนไซม์ plasmin จากการศึกษาพบว่าการมีระดับของโปรตีน annexin II ที่สูงขึ้นสามารถกระตุ้นให้ plasminogen เปลี่ยนเป็นเอนไซม์ plasmin ได้เร็วขึ้นถึง 60 เท่า เป็นที่น่าสนใจว่าในผู้ป่วย APL โดยเฉพาะอย่างยิ่ง APL with PML-RARA มีปริมาณของโปรตีน annexin II บนผิวเซลล์ที่สูงขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า APL cells สามารถสร้าง plasminogen activators (PAs) ได้โดยตรง ส่งผลให้การกระตุ้นการเปลี่ยน plasminogen ให้เป็นเอนไซม์ plasmin เกิดขึ้นได้มากขึ้นและเร็วขึ้น รวมถึง APL cells ยังสามารถสร้าง protease ซึ่งทำหน้าที่ย่อยสลาย fibrin, fibrinogen และ fibrinolytic inhibitors ได้ ทั้งหมดนี้เป็นกลไกที่สำคัญที่ส่งผลให้คนไข้ APL มีโอกาสเกิดภาวะการสลายตัวของไฟบรินมากผิดปกติ (primary hyperfibrinolysis) ได้มากขึ้น

การกระตุ้นให้เกิดความเสียหายของเซลล์ที่บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell damage)

ในคนไข้ APL จะมีการหลั่ง inflammatory cytokines อาทิ interleukin (IL) 1- β และ tumor necrosis factor- α (TNF- α) จำนวนมากออกมาจาก APL cells ซึ่ง inflammatory cytokines เหล่านี้ส่งผลให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดเกิดการอักเสบและเกิดความเสียหายได้ ซึ่งการที่เซลล์บุผนังหลอดเลือดเสียหายนี้จะกระตุ้นให้มีการหลั่ง tissue factor (TF) และ plasminogen activator inhibitor (PAI) มากขึ้น ในขณะที่ส่งผลให้ thrombomodulin ที่ทำหน้าที่เป็น anticoagulant ลดลง ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดเป็นลำดับถัดไป



รูปที่ 1 กลไกของ APL cell ต่อการกระตุ้นให้เกิด coagulopathy (ที่มา: Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. Int J Hematol. 2014 Jul;100(1):27-37)

1. Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *Int J Hematol.* 2014 Jul;100(1):27-37.
2. Kwaan HC, Barnett MC, and Cull EH. The coagulopathy in acute promyelocytic leukemia-What have we learned in the past twenty years. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014 Mar;27(1):11-8.
3. Mantha S, Tallman MS and Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Curr Opin Hematol.* 2016 Mar;23(2):121-6.
4. Choudhry A and DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2012 Jun;87(6):596-603.
5. Song YH, Qiao C, Xiao LC, Zhang R, and Lu H. Hyperfibrinolysis Is an Important Cause of Early Hemorrhage in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 3249–3255.
