



รายงานผู้ป่วย

Case Report

ภาวะการกดไขกระดูกจากพิษของยาเมโทเทรกเซทในผู้ป่วยโรค ข้ออักเสบรูมาตอยด์ : รายงานผู้ป่วย

จักรภพ พงษ์สุวรรณ พ.บ. * ณิษกานต์ ศิริชุมพันธ์ พ.บ.* มณฑกานต์ อธิธอมรเลิศ พ.บ.ว. อายุรศาสตร์โรคเลือด*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ สำนักงานแพทย์ กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

วันรับบทความ : 28 กันยายน 2566

วันแก้ไขบทความ : 21 พฤศจิกายน 2566

วันตอบรับบทความ : 22 พฤศจิกายน 2566

ภาวะการกดไขกระดูกเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ไม่มากภายหลังการใช้ยาเมโทเทรกเซทในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่เป็นผลข้างเคียงที่รุนแรงและอันตรายถึงชีวิตได้ จึงควรได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว โดยการวินิจฉัยภาวะนี้ต้องอาศัยการวัดระดับยาเมโทเทรกเซทในเลือด ซึ่งจะลดลงไปตามเวลาและอาจทำให้การวินิจฉัยเป็นไปได้ยากหากไม่ได้รับการตรวจรักษาที่ทันทั่วทั้งที่ บทความนี้เป็นการรายงานผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 79 ปี มีโรคประจำตัวเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และความดันโลหิตสูง ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซทขนาด 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลาติดต่อกัน 6 เดือน โดยไม่ได้รับยาโพลีมาก่อน ต่อมามีอาการเลือดออกง่าย จ้ำเลือดตามตัว แผลที่ปาก ถ่ายดำและซีด 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลได้รับการตรวจเพิ่มเติมพบว่า มีภาวะเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ (pancytopenia) เบื้องต้นสงสัยว่าอาจเป็นจากภาวะการกดไขกระดูกจากยาเมโทเทรกเซท จึงได้เจาะระดับยาเมโทเทรกเซทในเลือด พบว่ามีค่า $<0.02 \mu\text{mol/L}$ เมื่อทำการตรวจไขกระดูกเพิ่มเติม พบลักษณะคล้ายภาวะมะเร็งเม็ดเลือดขาว แต่ภายหลังการหยุดยาเมโทเทรกเซทและได้รับการรักษาด้วยลิโวลินและโพลีเอเพียง 2 สัปดาห์ พบว่า ผลเลือดผู้ป่วยตอบสนองดีสามารถหยุดการให้เลือดได้ และผลการตรวจโครโมโซมพบผลปกติ จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกดไขกระดูกจากยาเมโทเทรกเซท หลังหยุดยาเมโทเทรกเซทแล้วได้ติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องก็ไม่พบที่เกิดภาวะการกดไขกระดูกอีก

คำสำคัญ : ภาวะการกดไขกระดูก พิษของยาเมโทเทรกเซท โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์



รายงานผู้ป่วย

Case Report

Myelosuppression in rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate : A case report

Jakrapop Pongsuwan MD* Nichakarn Sirichoompu MD*

Montakarn Ittiamornlert MD, Dip. Thai Board of Hematology*

*Internal medicine department, Chareonkrung Pracharak Hospital, Department of medical services, Bangkok Metropolitan Administration (BMA)

Received : September 28, 2023

Revised : November 21, 2023

Accepted : November 22, 2023

Abstract

Myelosuppression has been known to be an uncommon but life-threatening condition of methotrexate. Methotrexate level has been used for the diagnosis of methotrexate induced myelosuppression. Methotrexate level rapidly declines after cessation. Therefore, early detection of methotrexate level is important for diagnosing this condition.

This case report presented a 79-year-old female patient with rheumatoid arthritis and hypertension. She had been prescribed with methotrexate 10 mg per week for 6 months without folic acid supplement. The patient had an abnormal bleeding symptom, petechiae, oral ulcer and melena for one month. Laboratory results showed decrease in hemoglobin level, white blood cell and platelet (indicating pancytopenia). The overall symptoms and laboratory investigation indicated the possibility of methotrexate-induced myelosuppression. The laboratory result of methotrexate level was $<0.02 \mu\text{mol/L}$, therefore, the bone marrow and chromosome study were performed to exclude acute leukemia. However, once methotrexate was discontinued and leucovorin was prescribed for 2 weeks, the overall laboratory results for myelosuppression were improved. Thus, the patient was diagnosed with methotrexate-induced myelosuppression. After methotrexate discontinuation, no laboratory results showed abnormality.

Keywords : myelosuppression, methotrexate toxicity, rheumatoid arthritis

บทนำ

ยาเมโทเทรกเซทเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ ยับยั้งการสร้างดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอผ่านกลไก dihydrofolate reductase inhibitor โดยเป็นหนึ่งใน ยาหลักของกลุ่มยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยน การดำเนินโรค สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (disease-modifying antirheumatic drugs or DMARDs) รวมถึงใช้ในการรักษา โรคมะเร็งบางชนิด โดยแนวปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษา โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมรูมาติสซั่ม แห่งประเทศไทย พ.ศ. 2557 ได้แนะนำให้ใช้ ขนาดเริ่มต้นที่ 5-7.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ และสูงสุด 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์¹

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเมโทเทรกเซท เกิดจากผลของการยับยั้งดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ ทำให้มีอาการกำเริบอวัยวะที่มีการแบ่งเซลล์รวดเร็ว ได้แก่ ไชกระดูก ทำให้เกิดภาวะซีด ติดเชื้อได้ง่าย จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และภาวะเลือดออกได้ง่าย เยื่อทางเดินอาหารอักเสบ (mucositis) โดยจะมี อาการแสบในปากหรือลำคอ ผมรั่ว รวมถึง เมแทบอลิต์ของยาเมโทเทรกเซทอาจตกตะกอนที่ไต ทำให้เกิดภาวะไตวายและทำให้เกิดตับอักเสบได้²

ภาวะการกดไชกระดูกจากพิษของยา เมโทเทรกเซทในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยทั่วไปมีอุบัติการณ์ต่ำประมาณ ร้อยละ 1.4 แต่ร้ายแรง เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ได้ถึงร้อยละ 17 โดยพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาทาง การกินในขนาด 5-15 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ โดยพบ ได้ในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยามา ตั้งแต่ 2 สัปดาห์ถึง 3 ปี³ มีหลักฐานว่า การให้ยาโพลีกลในผู้ป่วยที่ได้รับ ยาเมโทเทรกเซทสามารถลดการเกิดพิษจากยาได้ถึง

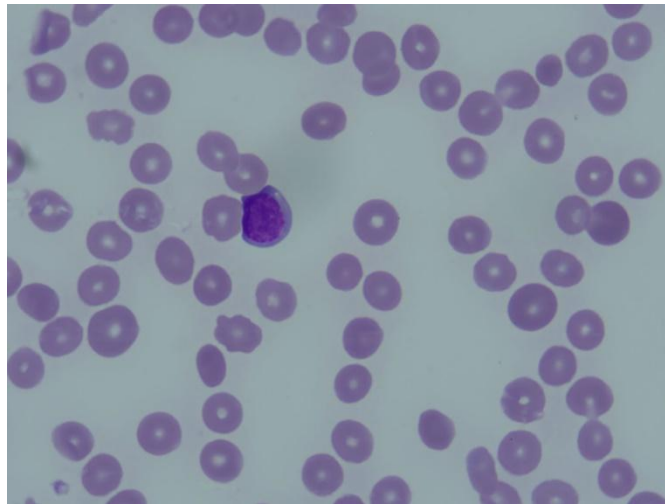
สองเท่า^{3,4} การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาเมโทเทรกเซท จึงควรให้ยาโพลีกลร่วมด้วย เพื่อลดภาวะพิษจากยา ทั้งนี้พิษจากยาเมโทเทรกเซทขึ้นกับขนาดของยาและ ปัจจัยเสี่ยงจากคนไข้เอง เช่น ภาวะไตวาย การติดเชื้อ ภาวะโปรตีนอัลบูมินในเลือดต่ำ รายงานนี้เป็น รายงานคนไข้ที่ได้พิษกดไชกระดูกจากยา เมโทเทรกเซทในขนาดต่ำในผู้ป่วยที่ไม่มีความเสี่ยง และมีผลการตรวจไชกระดูกที่มีลักษณะเหมือน มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด M3

รายงานผู้ป่วย

หญิงไทย อายุ 79 ปี ไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิถิ่นนากรุงเทพมหานคร มีโรคประจำตัว คือ โรคความดันโลหิตสูงและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซทขนาด 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ชนิดรับประทานที่คลินิก ใกล้บ้าน โดยไม่ได้รับยาโพลีกล มารับการรักษาที่ โรงพยาบาลด้วยมีแผลและเลือดออกจากปากเป็น เวลา 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีรอยจำเลือดที่ แขนขนาดใหญ่ มีเลือดออกจากแผลในปาก และ อ่อนเพลียมากขึ้น รู้สึกว่าผมร่วงแต่ไม่ได้ชั่งน้ำหนัก ตรวจสัญญาณชีพปกติ ไม่มีไข้ ผู้ป่วยได้หยุด การรับประทานยาเมโทเทรกเซทเองเป็นเวลา หนึ่งสัปดาห์ก่อนมาพบแพทย์ ตรวจร่างกายพบ เปลือกตาสีซีด มีแผลเปื่อยที่ริมฝีปากด้านนอก และด้านในถึงเพดานปาก และกระพุ้งแก้ม ฟันแผล สีแดง และมีเลือดออกซึมตามรอบแผลทั่วทั้งปาก พบจุดเลือดออกและจำเลือดที่แขนขา ตรวจร่างกาย ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ พบการเคลื่อนไหว ได้จำกัด (limit range of motion) ของข้อศอกขวา และข้อมือทั้งสองข้าง พบข้อมือสองข้างเคลื่อนไหว

(wrist subluxation) ไม่พบต่อมน้ำเหลือง และตับม้ามโต การตรวจตามระบบอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้รับการสืบค้นทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ complete blood count (CBC) พบ hemoglobin 8.6 g/dl, hematocrit 25.2%, MCV 83.2 fL, MCH 28.4 pg, MCHC 34.1 g/dL, RDW 16.4%, white blood cell count 1280 cells/mm³ (neutrophil 28.1%, lymphocyte 66.4%, monocyte 0.8%, basophil 0.0%, eosinophil 4.7%), platelet count 26,000 cells/mm³ ผลการตรวจการแข็งตัวของเลือด (coagulogram) รวมถึงทำงานของตับและไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ การตรวจสเมียร์เลือด (peripheral blood smear รูปที่ 1) พบ red blood cell : normochromic normocytic red blood cell, few anisocytosis, few poikilocytosis, white blood cell : decrease white blood cell count,

lymphocyte predominate, no blast seen, platelet : decrease platelet count, normal stain, no platelet clumping seen จากผลการตรวจพบว่า มีภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ และเกล็ดเลือดต่ำ เข้าได้กับภาวะ pancytopenia ซึ่งไม่พบความผิดปกติที่บ่งชี้ถึงสาเหตุชัดเจนจากการตรวจสเมียร์เลือด จากลักษณะดังกล่าวทำให้คิดถึง ภาวะความผิดปกติจากไขกระดูกที่อาจขึ้นจากพิษของยาเคมีบำบัดหรือภาวะผิดปกติอื่นของไขกระดูกเอง เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว ภาวะไขกระดูกฝ่อ เป็นต้น จึงได้ส่งตรวจเพิ่มเติมโดยการเจาะ ตรวจไขกระดูกโครโมโซมจากไขกระดูก และเจาะตรวจระดับยาเคมีบำบัดในเลือด



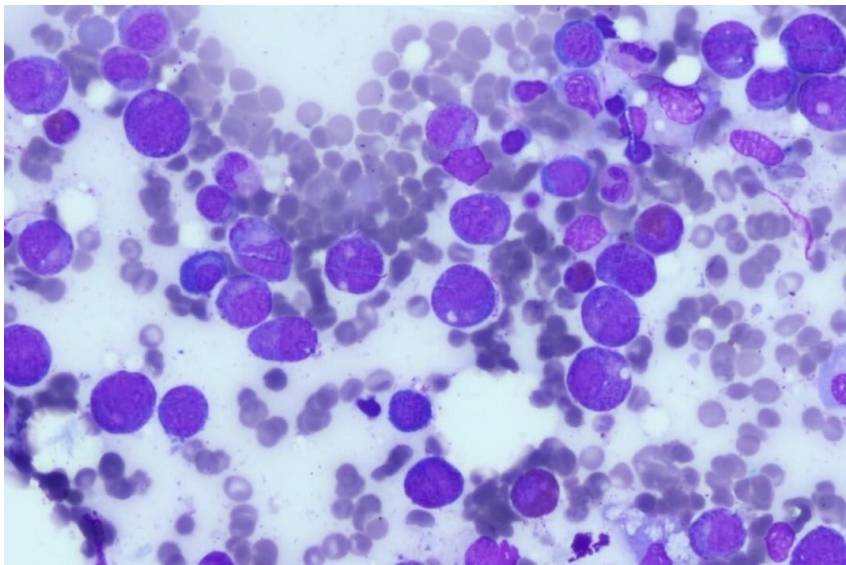
รูปที่ 1 สเมียร์เลือดของผู้ป่วยซึ่งพบภาวะ pancytopenia ได้แก่ เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดต่ำ โดยไม่พบความผิดปกติชนิดอื่น

ผู้ป่วยได้รับการตรวจไขกระดูก (รูปที่ 2) พบ mild hypocellular marrow, myeloid:erythroid 4:1, increase promyelocyte 30%, myeloblast 1%,

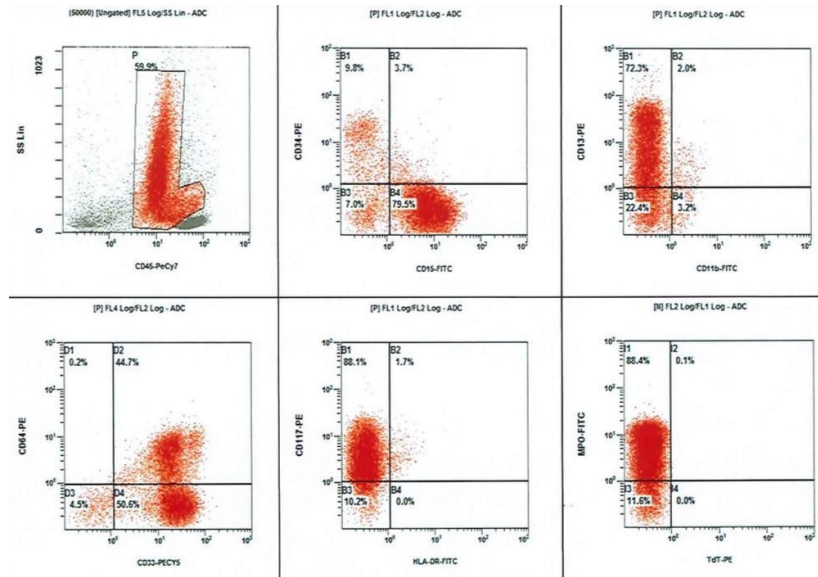
normal megakaryocyte. bone marrow biopsy: mild hypocellular marrow, no blast, bone marrow flow cytometry (รูปที่ 3) พบผลบวกของ CD13 74.3%,

CD15 83.2%, CD33 95.3%, CD56 25%, CD64 44.9%, CD117 89.8%, MPO 58.5%, HLA-DR 1.7% จากผลตรวจไขกระดูกและลักษณะเซลล์กายวิภาค เข้าได้กับมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด M3 หรือ acute promyelocytic leukemia (APL) ซึ่งจะมีโครโมโซมผิดปกติ ได้แก่ translocation ของโครโมโซมคู่ที่ 15 และ 17 บนตำแหน่ง PML-RARA gene แต่เนื่องจากอาการนำของผู้ป่วยที่มาด้วยแผลเปื่อยในปาก ไม่สามารถอธิบายได้จากมะเร็งเม็ดเลือดขาว แต่เข้าได้กับภาวะพิษจากยาเมโทเทรกเซท อีกทั้งช่วงอายุของผู้ป่วยซึ่งอยู่ในวัยชรา พบอุบัติการณ์เกิดโรค APL ค่อนข้างน้อยเนื่องจากมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน ชนิดนี้พบ

ในช่วงวัย 30-50 ปีมากที่สุด^{6,7} จากข้อมูลดังกล่าว ทำให้แพทย์คิดถึงภาวะการกดไขกระดูกจากยา ที่มีรูปแบบที่คล้ายคลึงกับภาวะ maturation arrest ซึ่งเป็นภาวะที่ไขกระดูกถูกจำกัดการเจริญเติบโตของเซลล์เม็ดเลือดโดยที่มีลักษณะพิเศษ คือ เม็ดเลือดขาวชนิด myeloid จะไม่สามารถเจริญเติบโตจากระยะ promyelocyte ไปเป็น myelocyte ได้ ทำให้มีปริมาณ promyelocyte สูงขึ้นคล้ายคลึงกับเซลล์กายวิภาคของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute promyelocytic leukemia จึงต้องใช้การตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ มาแยกโรค เช่น โครโมโซม หรือ PCR for PML-RARA เพื่อยืนยันว่า ผู้ป่วยไม่มีโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว



รูปที่ 2 เสมียร์ไขกระดูกของผู้ป่วย พบลักษณะ mild hypocellular marrow และพบจำนวน Promyelocyte เพิ่มขึ้น



รูปที่ 3 Flow cytometry จากไขกระดูกของผู้ป่วย พบการเพิ่มจำนวนของ promyelocyte สอดคล้องกับ เซลล์กายวิภาคในสเมียร์ไขกระดูกคล้ายคลึงกับ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute promyelocytic leukemia

ในขณะนั้นผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบ ประคับประคองระหว่างรอผลโครโมโซมด้วยการหยุดยาที่มีพิษต่อไขกระดูก ได้แก่ เมโทเทรกเซท ให้ยาต้านพิษเมโทเทรกเซท ได้แก่ ลิวโคโวริน ในขนาด 100 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง จนกระทั่งได้รับผลตรวจว่า ระดับยามเมโทเทรกเซท ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ในเวลา 3 วันต่อมา ซึ่งผู้ป่วยได้รับการตรวจระดับยามเมโทเทรกเซทในเลือดทันที หลังจากที่ได้รับไว้ในโรงพยาบาลแต่เป็นเวลาหลังหยุดยามาแล้ว 1 สัปดาห์ ระดับยามเมโทเทรกเซทในเลือด $<0.02 \mu\text{mol/L}$ (ค่าปกติ $<0.02 \mu\text{mol/L}$) บ่งชี้ว่า ผู้ป่วย ไม่มีภาวะพิษเฉียบพลันจากยามเมโทเทรกเซทในขณะนั้นแล้ว แต่ภาวะกดไขกระดูกอาจเป็นผลจากพิษของยามเมโทเทรกเซทในเซลล์จากการรับยา ก่อนหน้านี้ จำเป็นต้องรอผลตรวจเพิ่มเติม เพื่อแยกโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว และให้การรักษา ประคับประคองเพื่อรอการฟื้นตัวของไขกระดูก จากยาซึ่งโดยทั่วไปจะใช้เวลาประมาณ 2-4 สัปดาห์

หลังหยุดยา ให้ยาโพลิกซันดริบประทาน 5 มิลลิกรัม ต่อวัน และให้เม็ดเลือดแดงรวม 5 ยูนิตและเกล็ดเลือดรวม 2 ยูนิต ภายในเวลา 7 วันแรกของการรับเป็นผู้ป่วยในหรือนับเป็น 2 สัปดาห์นับจากหยุดยามเมโทเทรกเซท จากนั้นไม่พบว่าต้องให้เลือด หรือ ส่วนประกอบของเลือดเพิ่มเติมแต่อย่างใด ผลการรักษาพบว่า ระดับผลเลือดของผู้ป่วย ตอบสนองดีในระยะเวลา 10 วันหลังเข้ารับการรักษา hemoglobin 8.6 เพิ่มขึ้น 9 g/dl, white blood cell count 1,280 เพิ่มขึ้น 7,720 cells/mm³ และ platelet count 26,000 เพิ่มขึ้น 423,000 cells/mm³ อาการเลือดออกหายเป็นปกติ แผลในช่องปากแห้งดีขึ้น หายเป็นปกติในเวลาใกล้เคียงกัน ในขณะเดียวกัน ผลการตรวจโครโมโซมพบผลปกติ bone marrow chromosome: 46,XX[20] และผลการตรวจ PCR for PML-RARA ได้ผลเป็นลบ จากผลดังกล่าว ร่วมกับอาการทางคลินิกจึงคิดถึงภาวะพิษจากยามเมโทเทรกเซทที่ทำให้เกิดภาวะกดไขกระดูก

(methotrexate-induced myelosuppression) มากที่สุด แม้ว่าจะมีข้อจำกัดในเรื่องการส่งตรวจระดับ เมโทเทรกเซทในเลือด ซึ่งไม่สามารถส่งตรวจในขณะที่ผู้ป่วยใช้ยาได้ ผู้ป่วยรายนี้หลังการติดตามการรักษาต่อเนื่องเป็นเวลา 2 เดือนร่วมกับ อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม แผนการควบคุมโรครูมาตอยด์ คือ การเลือกให้ยาชนิดอื่นนอกจาก เมโทเทรกเซท ได้แก่ hydroxychloroquine ซึ่งมีผลข้างเคียงน้อย หลังจากผู้ป่วยได้รับยาพบว่า อาการปวดข้อจากข้ออักเสบรูมาตอยด์สงบ ไม่มีอาการปวดกำเริบ ผลตรวจความสมบูรณ์ของ เม็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ดี มีระดับ hemoglobin 11 g/dL เข้าได้กับภาวะโลหิตจางจากภาวะการอักเสบ (anemia of inflammation) ระดับเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด อยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่มีภาวะแทรกซ้อนใด ๆ อีก

อภิปรายและวิจารณ์

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยามเมโทเทรกเซท มีโอกาสที่จะเกิดภาวะการกดไขกระดูกได้ โดยเฉพาะในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ 1) มีภาวะไตเสื่อม 2) มี 3rd compartment space เช่น ascites, pleural effusion 3) มีการใช้ยาหรือสารที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย เช่น ยาในกลุ่ม NSAIDs, aminoglycoside, contrast agent 4) ผู้ป่วยสูงอายุ 5) มีภาวะขาดโพแทสเซียม และ 6) มีการติดเชื้อร่วมด้วย⁴ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจมี การทำงานของเอนไซม์ methylene tetrahydrofolate reductase ที่ผิดปกติผ่านกลไก MTHFR gene polymorphism ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดพิษจากยามเมโทเทรกเซทได้มากกว่าปกติ ผลจากการยับยั้ง การสร้างดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอของยามเมโทเทรกเซททำให้ไขกระดูกผลิตเซลล์ได้ลดลง

มีภาวะ pancytopenia ทำให้มีภาวะซีด ติดเชื้อง่าย และมีเลือดออกง่ายทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ หากไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสม ผู้ป่วยรายนี้ไม่พบภาวะเสี่ยงอื่น ๆ นอกจากเป็นผู้สูงอายุ จึงเป็นที่น่าเสียดายที่ไม่สามารถส่งตรวจ gene polymorphism เนื่องจากข้อจำกัดทางห้องปฏิบัติการได้ในรายนี้

การวินิจฉัยสามารถทำได้โดยการตรวจระดับของยามเมโทเทรกเซทในเลือด โดยระดับยาในเลือดจะลดลงเรื่อย ๆ ตามระยะเวลาที่ได้ยาล่าสุด ดังนั้นจึงควรตรวจให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้

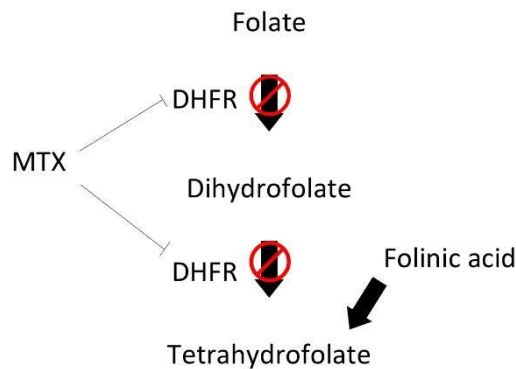
หลักการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะการกดไขกระดูกจากยามเมโทเทรกเซทแบ่งเป็น 2 ส่วน ได้แก่

1) การรักษาตามอาการ โดยการให้ส่วนประกอบของเลือด เช่น เม็ดเลือดแดง เกล็ดเลือด เพื่อรักษาภาวะซีดหรือเลือดออกง่าย

2) การรักษาภาวะขาดโพแทสเซียมโดยใช้ยาต้านพิษ (antidote) ได้แก่ ลิวโคโวลิน (leucovorin/ folic acid) และ กลูคาร์ปีเดส (glucarpidase) ซึ่งไม่มีในประเทศไทย โดยลิวโคโวลินเป็น active reduced form ของกรดโฟลิก ดังนั้นจึงไม่ต้องใช้ dihydrofolate reductase ในการเปลี่ยน folic acid เป็น active form (รูปที่ 4) อีก โดยการให้ leucovorin rescue คือ การให้ leucovorin เพื่อลด toxic effect จากการให้เมโทเทรกเซท โดยการให้ยาลิวโคโวลินตามทฤษฎีจะต้องให้ยาขนาดที่สามารถทำให้ระดับยาลิวโคโวลินในซีรัมเท่ากับระดับยาของเมโทเทรกเซทในซีรัม แนะนำให้ลิวโคโวลินขนาด 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทุก 3-6 ชั่วโมงในช่วงแรก (initial dose) จากนั้นให้ยาลิวโคโวลินตามระดับของเมโทเทรกเซทในเลือดโดยให้ติดตาม

ระดับยาเมโธเทรกเซทจนกระทั่ง <0.01 umol/L จึงจะหยุดลิวโคโอรินได้ แต่สำหรับผู้ที่มีการกวดการทำงานของไขกระดูกควรให้ยาลิวโคโอรินต่อไปจนไขกระดูกฟื้นตัว แม้ว่าระดับของเมโธเทรกเซทจะอ่านค่าไม่ได้แล้วก็ตาม เนื่องจากยังมีเมโธเทรกเซทในเซลล์ (intracellular methotrexate) ออกฤทธิ์อยู่² เป็นเหตุผลให้ วินิจฉัยภาวะพิษจากยาเมโธเทรกเซทในผู้ป่วยรายนี้ แม้ระดับเมโธเทรกเซทในซีรัมอยู่ในเกณฑ์ปกติ เนื่องจากอาการทางคลินิกที่เข้าได้ ทั้งนี้

ในการวินิจฉัยควรระมัดระวังผลการตรวจในห้องปฏิบัติการที่ไม่เข้ากับอาการของผู้ป่วยเสมอ ดังเช่นผลตรวจเซลล์กายวิภาคของไขกระดูก รวมทั้งผลตรวจ flow cytometry ที่บ่งชี้โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด M3 แต่เมื่อวิเคราะห์ร่วมกับอาการทางคลินิก การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมและให้การรักษาจากผลสรุปที่เป็นไปได้มากที่สุดก็สามารถพิสูจน์ได้ว่า ผู้ป่วยไม่มีภาวะมะเร็งเม็ดเลือดขาวดังกล่าว



รูปที่ 4 การออกฤทธิ์ของเมโธเทรกเซทโดยการยับยั้ง dihydrofolate reductase (DHFR)⁹

สรุป

ภาวะการกดไขกระดูกจากพิษของยาเมโธเทรกเซทเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ไม่น้อย ต้องอาศัยความตระหนักของแพทย์ผู้ทำการรักษา และทำการตรวจระดับของยาในเลือดอย่างรวดเร็ว เนื่องจากหากตรวจล่าช้าอาจไม่พบความผิดปกติและทำให้ได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสมได้

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมรุมมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรุมมาตอยด์ [อินเทอร์เน็ต]. 2557 [เข้าถึงเมื่อ 26 ส.ค. 2565]. เข้าถึงได้จาก: <https://drive.google.com/file/d/1B8sv1jmWU5HanwL1xDVuVeB2rN5d31th/view>

2. บุญรากร นิลพันธุ์. พิษจากเมทโทรเทร็กซ์เสท (Methotrexate intoxication). *จุลสารพิษวิทยา* 2557;22:3-6.
3. Gutiérrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:272-6.
4. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Young PK, Austin JV, Krumdieck CL, et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:9-18.
5. Boey O, Van Hooland S, Woestenburg A, Van der Niepen P, Verbeelen D. Methotrexate should not be used for patients with end-stage kidney disease. *Acta Clin Belg* 2006;61:166-9.
6. Sultan S, Irfan SM, Ashar S. Acute promyelocytic leukemia: a single center study from Southern Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:7893-5.
7. Chen Y, Kantarjian H, Wang H, Cortes J, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia: a population-based study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. *Cancer* 2012;118:5811-8.
8. Zhao M, Liang L, Ji L, Chen D, Zhang Y, Zhu Y, et al. MTHFR gene polymorphisms and methotrexate toxicity in adult patients with hematological malignancies: a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2016;17:1005-17.
9. Hess JA, Khasawneh MK. Cancer metabolism and oxidative stress: insights into carcinogenesis and chemotherapy via the non-dihydrofolate reductase effects of methotrexate. *BBA Clin* 2015;3:152-61.