

## โรคโกเชอร์ (Gaucher disease)

พญ.ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล

23 เมษายน 2553

### สาเหตุและอุบัติการณ์

โรคโกเชอร์ (ICD-10 E75.2) เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์สูงสุดในบรรดาโรคทางพันธุกรรมที่มีการตั้งของสารในไลโซโซม (จากข้อมูลในชาวตะวันตก) แต่ก็ยังนับว่าเป็นโรคที่พบน้อย มีการถ่ายทอดโรคทางพันธุกรรมแบบด้อยและมีลักษณะจำเพาะคือมีการขาดหรือบกพร่องของเอนไซม์ กลูโคซีรีโบรไมม์ (glucocerebrosidase) ส่งผลให้มีการตั้งของสารไขมัน ไกลโคลิปิด (glycolipid ชนิดที่เรียกว่า glucocerebroside) ภายในไลโซโซมของเซลล์กลุ่ม มาโครฟาจ (phagocyte or macrophage) ในระบบเนื้อเยื่อของร่างกาย (reticuloendothelial system) การสะสมของสารกลุ่มนี้ส่งผลต่อหลาย ๆ ระบบของร่างกาย ระดับความรุนแรงและอาการแสดงของโรคที่พบในแต่ละบุคคลมีความแตกต่างกันได้มาก เซลล์มาโครฟาจ ที่มีสารไขมันเหล่านี้สะสมจะมีขนาดเซลล์ใหญ่ขึ้นกว่าเซลล์มาโครฟาจปกติ และเรียกเซลล์ที่ใหญ่นี้ว่า “*เซลล์โกเชอร์*” เซลล์ที่เต็มไปด้วยสารไขมันเหล่านี้จะแทนที่เซลล์ปกติตามเนื้อเยื่อต่างๆของร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในไขกระดูก ตับ ม้าม และปอด โรคนี้เกิดขึ้นได้กับทั้งเพศชายและหญิงพอ ๆ กัน

อาการแสดงของโรคประกอบด้วย ภาวะซีด เกล็ดเลือดต่ำ ตับม้ามโต อาการปวดกระดูก กระดูกบาง หัวกระดูกฟีเมอร์ขาดเลือดตาย และกระดูกหัก ความดันสูงในเส้นเลือดในปอด เนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อย

การยืนยันการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทำได้โดยวัดระดับเอนไซม์กลูโคซีรีโบรไมม์ ในเม็ดเลือดขาว และ/หรือตรวจการกลายพันธุ์ของยีน จีบีเอ (GBA)

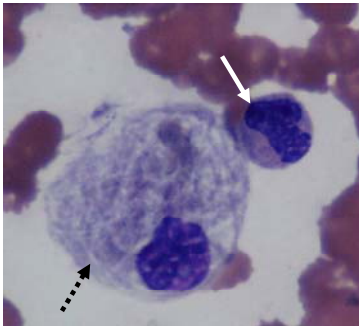
### อาการและชนิดของโรคโกเชอร์

โรคโกเชอร์ แบ่งเป็นชนิดย่อย 3 ชนิด คือ

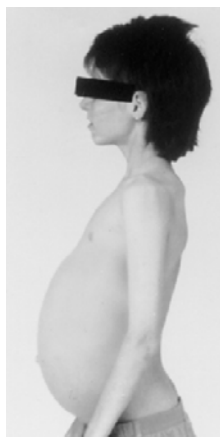
**ชนิดที่ 1** (adult type or hematologic form) โดยทั่วไปอาการเริ่มประมาณอายุ 3-4 ปี ตับม้ามโต ชีตลงอย่างช้า ๆ เกล็ดเลือดต่ำทำให้เลือดออกง่าย อาจมีเม็ดเลือดขาวต่ำลงด้วย ผู้ป่วยมักชูปนมลงและเสียชีวิตเมื่ออายุประมาณ 8-10 ปี เนื่องจากเลือดออกและซีดรุนแรง การรักษาด้วยการให้เลือดและให้เกล็ดเลือดไม่สามารถช่วยได้ เนื่องจากในระยะท้ายจะมีภาวะม้ามจับกินและทำลายเม็ดเลือดทุกชนิด (hypersplenism) ร่วมด้วย ผู้ป่วยมีพัฒนาการทั่วไปและสติปัญญาปกติ

**ชนิดที่ 2** (acute infantile, neuronal form) อาการเร็วตั้งแต่อายุ 1-2 เดือนแรก ผู้ป่วยมีอาการตัวอ่อน กินแล้วไม่โต ชัก มักเสียชีวิตเร็วภายในขวบปีแรกเนื่องจากเซลล์สมองถูกทำลาย โดยเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนคือการสำลักและติดเชื้อทางเดินหายใจ กลุ่มนี้ไม่ค่อยมีตับม้ามโต

**ชนิดที่ 3** (chronic neuronal form) เด็กมักดูปกติในช่วง 6-9 เดือนแรก จากนั้นเริ่มมีอาการพัฒนาการหยุดชะงัก ต่อมาพัฒนาการเสื่อมถอยลงช้าๆ มีอาการชักซึ่งมักไม่ตอบสนองต่อการให้ยา ตับม้ามโต ชีตลงอย่างช้าๆ เกล็ดเลือดต่ำ เช่นเดียวกับกลุ่ม 1 อาการมักแยลง สำลักง่ายขึ้น และติดเชื้อทางเดินหายใจซ้ำซ้อนอันเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต ในชนิดนี้พบว่าบางรายมีอาการทางระบบประสาทไม่รุนแรง คือ มีเพียงตาเหล่ (progressive squint) ชีต ตับม้ามโต



รูป แสดงเซลล์จากไขกระดูก  
ลูกศรสีขาวที่ชี้เซลล์ปกติ  
ลูกศรสีดำเส้นประชี้เซลล์โกเชร์ ...▶



รูป ผู้ป่วยโกเชร์ ชนิดที่ 1



ชนิดที่ 2



ชนิดที่ 3

อุบัติการณ์และชนิดของโรคโกเชอร์ แตกต่างกันระหว่างชาวเอเชียและชนผิวขาวชาวยุโรป/อเมริกา สำหรับชนผิวขาวชาวยิว มีอุบัติการณ์ของโรคนี้สูงกว่าประชากรอื่น และส่วนใหญ่เป็นชนิดที่ 1 มีอาการแสดงรุนแรงไม่เท่ากัน บางรายแสดงอาการตอนเด็ก บางรายแสดงอาการตอนเป็นผู้ใหญ่ซึ่งการดำเนินโรคจะรุนแรงน้อยกว่าและช้ากว่ารายที่แสดงอาการตั้งแต่อายุน้อย ความรุนแรงขึ้นกับชนิดของการกลายพันธุ์และเชื่อว่ามียีนอื่นร่วมด้วย (modifier gene)

จากการศึกษา ของ พญ.พิมพ์ สุวรรณรัตน์ และคณะ ในผู้ป่วยเด็กที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ รพ.รามธิบดี ซึ่งมีผู้ป่วยเด็ก (อายุต่ำกว่า 18 ปี) เข้ารับการตรวจแบบผู้ป่วยนอกเฉลี่ยปีละ 95,000 คน และผู้ป่วยเด็กรับไว้ในโรงพยาบาลเฉลี่ยปีละ 4,400 คน ซึ่งรวบรวมข้อมูลในช่วงระยะเวลา 7 ปี คือระหว่าง คศ. 2000-2007 (พศ. 2543-2550) มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโกเชอร์ 5 ราย (จาก 4 ครอบครัว) โดย พบว่า 4 รายเป็นชนิดที่ 3 และเพียง 1 รายเป็นชนิดที่ 1 ได้มีการตรวจการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยทั้ง 5 ราย และต่อมาได้ให้การวินิจฉัยทารกในครรภ์แก่ 1 ครอบครัวที่เคยมีบุตรเป็นโรคโกเชอร์ (ชนิดที่ 3) พบว่าทารกในครรภ์เป็นโรค บิดามารดาจึงเลือกยุติการตั้งครรภ์

จากการศึกษา ของ พญ.วรวรรณ ต้นไพจิตร และคณะ ในผู้ป่วยเด็กที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ รพ.ศิริราช ซึ่งรวบรวมข้อมูลใน ระยะเวลา 32 ปี คือ ระหว่างปี คศ. 1966-1988 (พศ. 2509-2531) พบมีผู้ป่วยเด็กโรคโกเชอร์จำนวน 27 ราย โดยพบว่า ร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมีการทางระบบประสาทแบบชนิดที่ 3

จากข้อมูลของ รพ.รามธิบดี และ รพ.ศิริราช มีความสอดคล้องกัน และเป็นไปในทางเดียวกันกับที่รายงานในประเทศทางแถบเอเชีย รวมถึง จีน ไต้หวัน และญี่ปุ่น คือผู้ป่วยโรคโกเชอร์ในเอเชีย เกือบทั้งหมดเริ่มแสดงอาการในเด็ก และเป็นแบบชนิดที่ 3 ถึงร้อยละ 70 (ซึ่งต่างจากชนผิวขาวชาวยุโรปและอเมริกาที่พบเป็นชนิดที่ 1 มากกว่า และมักเริ่มแสดงอาการในเด็กโตหรือผู้ใหญ่)

## การรักษา

ในอดีตไม่มีวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน ส่วนใหญ่เป็นการรักษาตามอาการ คือให้เลือด ให้เกล็ดเลือด มีการปลูกถ่ายไขกระดูกแต่ก็มีอัตราตายสูง ต่อมามีการผลิตยาเอนไซม์ออกสู่ตลาดในปี คศ. 1995

**3.1 การรักษาประคับประคอง** เช่น ดูแลการหายใจและออกซิเจน ให้เลือดให้เกล็ดเลือด

**3.2 ให้ยาเอนไซม์ทดแทน** ซึ่งต้องให้ตลอดชีวิต หากให้การรักษาเร็วผู้ป่วยจะกลับสู่ปกติได้

### 3.3 การปลูกถ่ายสเต็มเซลล์จากไขกระดูก มีประโยชน์ในบางโรคแต่ก็มีข้อจำกัดมาก

พอสมควร เช่น โรคโกเชอร์ (Gaucher disease) การปลูกถ่ายไขกระดูกในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง มีโอกาสสูงที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิต จากการทำให้ BMT เพราะเซลล์โกเชอร์ในม้ามที่ใหญ่ของผู้ป่วยจะจับกิน เซลล์เม็ดเลือดปกติที่ได้จากผู้บริจาค (donor stem cell) การตัดม้ามในผู้ป่วยเหล่านี้ไม่แนะนำให้ทำ เพราะหากตัดม้ามไปจะกระตุ้นให้เซลล์โกเชอร์ในปอดเพิ่มจำนวนขึ้นแทนและตามมาด้วยความดันในปอดสูง (pulmonary hypertension) และทำให้ผู้ป่วยเหนื่อยและเสียชีวิตได้ง่ายขึ้นอีก

ที่ รพ.รามธิบดี จึงใช้การรักษาร่วมกัน (combination) คือให้ยาเอนไซม์ในโรคโกเชอร์ ชั่วคราว 1-2 ปี เพื่อให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นและสภาพร่างกายพร้อมสำหรับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ (HSCT/BMT) ทั้งนี้โดยยื่นเรื่องขอบริจาคจากบริษัทเจนไซม์ และแจ้งให้ทั้งทางผู้ปกครองและบริษัททราบตั้งแต่ต้น ว่าแผนการรักษาของเราคือใช้ยาก่อนทำการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ หากปลูกถ่ายสำเร็จผู้ป่วยจะหายขาดจากโรคได้ ขณะนี้ปลูกถ่ายไปแล้ว 1 ราย เมื่อ กพ. 2552 โดยได้พี่สาวเป็นผู้บริจาคสเต็มเซลล์จากไขกระดูก ผู้ป่วยรายนี้หายจากโรคโกเชอร์แล้ว (ผลตรวจเอนไซม์เป็นปกติแล้ว) แต่ยังมีปัญหาภาวะแทรกซ้อนจากการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ คือร่างกายต่อต้านเนื้อเยื่อของผู้บริจาค ยังได้รับการรักษาต่อเนื่องแบบผู้ป่วยนอก ส่วนผู้ป่วยอีก 1 รายยังได้รับยาอยู่และกำลังอยู่ระหว่างหาผู้บริจาคที่เนื้อเยื่อเข้ากันได้

ทราบว่าที่ รพ. จุฬา มีผู้ป่วยโรคโกเชอร์ 1 รายที่ปลูกถ่ายสเต็มเซลล์จากไขกระดูก ไม่ทราบรายละเอียดของผลการรักษา

ทราบว่าที่ รพ.ศิริราช มีผู้ป่วยได้รับยาเอนไซม์ในโรคโกเชอร์ 2-3 ราย

### การรักษาด้วยยาเอนไซม์สำหรับโรคโกเชอร์

ในปี ค.ศ. 1992 (พ.ศ. 2535) ได้มีการผลิตยาเอนไซม์ออกสู่ตลาดเป็นครั้งแรก โดยได้รับการรับรองให้เป็นการรักษามาตรฐานในประเทศสหรัฐอเมริกาและต่อมาในยุโรปและประเทศอื่น ๆ การรักษาด้วยเอนไซม์ หรืออาจเรียกว่า อี-อาร์-ที (Enzyme Replacement Therapy, ERT) เป็นการรักษาที่ได้ผลดีมากสำหรับผู้ป่วยโกเชอร์ชนิดที่ 1 และยังพบว่า ผู้ป่วยชนิดที่ 3 รายที่มีอาการน้อยที่ได้รับการรักษาตั้งแต่เริ่มแสดงอาการหรือยังไม่แสดงอาการ (presymptomatic diagnosis) ก็ได้ผลดีเช่นกัน คือหยุดยั้งการดำเนินโรคทางสมองได้และอาการทางระบบเลือดและตับม้ามกลับสู่ปกติหรือใกล้เคียงปกติได้

ยาที่มีใช้ครั้งแรก คือ ceredase (aglucerase) โดย บ.เจนไซม์ ต่อมามีการปรับปรุงให้ดีขึ้น อีกคือ ยาซีรีไซม์ cerezyme (imiglucerase) และในปี คศ. 2010 นี้เองก็มียาของอีกบริษัทหนึ่ง ออกมา (บ.ไซร์ Shire) คือ ยา VPRIV (velaglucerase alfa for injection)

ยาเอนไซม์นี้ มีคุณสมบัติจำเพาะเพื่อให้สามารถเข้าเซลล์โกเชร์ได้ พบว่าและการใช้ ยาเอนไซม์ โดยการหยดเข้าเส้นเลือดอย่างสม่ำเสมอ จะมีผลลดความรุนแรงของอาการของโกเชร์ ทำให้มีการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินและจำนวนเกล็ดเลือดเป็นปกติ ทำให้ขนาดม้ามและตับลดลงจนเป็น ปกติ พบว่าช่วยลดอาการและปัญหาทางด้านกระดูกด้วย

การให้ยาเอนไซม์ชนิดหยดเข้าเส้นเลือด โดยปกติจะมีผลข้างเคียงไม่มากแต่อาจพบอาการ ของการแพ้ยา (hypersensitivity) ได้เช่นเดียวกับการแพ้ยาทั่วไป คือ อาการคัน ผื่นหนังมีสีแดงมี ลมพิษขึ้นและบวม แ่น้ำหน้าอก อาการทางระบบทางเดินหายใจ หัวใจเต้นเร็ว ตัวเขียว ความดันต่ำ ผู้ป่วยบางรายมีการสร้างแอนติบอดี จึงแนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจหาแอนติบอดีเป็นระยะ

การรักษาด้วยยาเอนไซม์ชนิดหยดเข้าเส้นเลือด ต้องได้รับยาเอนไซม์ตลอดชีวิต โดยผู้ป่วย ได้รับยาหยดเข้าเส้นเลือดในเวลา 2-4 ชั่วโมง ทุก 2 สัปดาห์ ยาซีรีไซม์ มีราคาแพงคิดเป็นค่ายาต่อ น้ำหนักตัว 16 กก. ประมาณ 150,000 บาท ต่อครั้ง หรือประมาณ 3,900,000 บาทต่อปี (หากน้ำหนัก ตัวคงเดิม) ปัจจุบันกำลังมีการวิจัยพัฒนายาแบบชนิดกิน



ก่อนการรักษา  
ด้วยยาเอนไซม์



3 เดือนหลังการรักษา  
ด้วยยาเอนไซม์



1 ปีหลังการปลูกถ่าย  
สเต็มเซลล์จากไขกระดูก

รูป ผู้ป่วยอายุ 5 ปี ได้รับการรักษาด้วยเอนไซม์นาน 2 ปี ก่อนปลูกถ่ายสเต็มเซลล์จากไขกระดูก

## การป้องกันโรคเกิดเป็นซ้ำอีกในครอบครัวที่มีผู้ป่วยเป็นโรคโกเชอร์แล้ว

เนื่องจากโรคโกเชอร์ เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบด้อย คู่สามีภรรยาที่มีผู้ป่วยเป็นโรคแล้ว มีโอกาสที่บุตรคนต่อ ๆ ไปจะเป็นโรคนี้อีกด้วย โอกาส 25% หรือ 1 ใน 4 ในทุก ๆ ท้อง ทั้งบุตรชายและบุตรสาวมีโอกาสเป็นโรคได้พอ ๆ กัน ดังนั้นจึงควรได้รับคำแนะนำเรื่องโอกาสเสี่ยงนี้ และปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านพันธุศาสตร์เพื่อวางแผนล่วงหน้าเกี่ยวกับการตรวจป้องกันการมีบุตรเป็นโรคอีก

## ข้อแนะนำสำหรับครอบครัวและตัวผู้ป่วย

1) ครอบครัวควรได้รับคำแนะนำที่ครบวงจรจากแพทย์ เกี่ยวกับทางเลือกในการรักษา รักษาได้หรือไม่ ผลการรักษาของแต่ละวิธีการ ความเสี่ยงในการรักษา ความเป็นไปได้ที่จะได้รับการรักษา คือ มีวิธีการรักษานั้นหรือไม่ในประเทศไทย หรือ รักษาได้ที่ใดบ้าง หากไม่ได้รับการรักษาจะเป็นอย่างไร ค่าใช้จ่ายในการรักษา และการป้องกันการเกิดโรคเป็นอีกในครอบครัวทำได้หรือไม่และทำได้ที่รพ.ใดบ้าง

2) การได้พูดคุยกับครอบครัวที่มีลูกเป็นโรคแบบเดียวกัน จะเป็นประโยชน์มาก ๆ ในการช่วยเรื่องจิตใจของพ่อแม่ เป็นกำลังใจแก่กันและกันในการดูแลบุตรต่อไป ผู้ป่วยที่เป็นเด็กโตก็มีความสำคัญที่จะต้องช่วยเหลือด้านจิตใจให้เข้มแข็งโดยเฉพาะในรายที่สมองยังรับรู้ได้ดี

.....

## เอกสารอ้างอิง

1. Tanphaichitr, V. S., Suvatte, V., Mahasandana, C., Sachapong, P., Veerakul, G., Kankirawatana, S. Wasant, P. Gaucher's disease; thirty-two years experience at Siriraj Hospital. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30 Suppl 2: 143-7.
2. Suwannarat P, Keeratichamroen S, Wattanasirichaigoon D, Ngiwsara L, Cairns JR, Svasti J, Visudtibhan A, Pangkanon S. Molecular characterization of type 3 (neuronopathic) Gaucher disease in Thai patients. *Blood Cells Mol Dis* 2007;39:348-52.
3. Pastores G. M. and Hughes D. A. Gaucher disease (free access available at website GeneTests: GeneReview) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>