

Patient with Thrombosis

พันธุเทพ อังชัยสุขศิริ

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 15 ปี

อาการสำคัญ ขาซ้ายปวดบวมมากและช้ำมา 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน 3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการขาบวมไปรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัดสุรินทร์ ได้รับการรักษาด้วยยาฉีดและยารับประทานขาขวาบวมลง

3 สัปดาห์ต่อมา ขาซ้ายเริ่มบวมมากขึ้น แพทย์จึงส่งตัวไปโรงพยาบาลมหาราช ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค deep vein thrombosis ได้รับการรักษาด้วยยา low molecular weight heparin (LMWH) ฉีดและให้ยา warfarin รับประทานต่อ อาการดีขึ้น

5 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการถ่ายเหลว ปวดขา 2 ข้าง ขาซ้ายบวมขึ้น จึงกลับไปรักษาโรงพยาบาลจังหวัดสุรินทร์ ขณะอยู่ในโรงพยาบาลมีอาการชักเกร็งแขนขา 2 ข้าง และหมดสติไป 30 นาที อาการขาบวมเป็นมากขึ้น นี้นางของเท้าซ้ายเขียวคล้ำ จึงส่งตัวไปรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชใหม่ ได้รับการรักษาด้วยยา LMWH และทำ embolectomy ที่ขาซ้าย หลังทำยังมีปวดขามากและขาบวมมากขึ้น จึงได้รับการส่งตัวมารักษาที่โรงพยาบาลรามธิบดี

ประวัติในอดีต ปฏิเสธโรคประจำตัวอื่นๆ

การตรวจร่างกาย

T 38.2°C, P 128/min, R 24/min, BP 130/80

Look sick with pain, not pale, no jaundice

No malar rash

Chest - clear; heart - tachycardia, no murmur

Liver and spleen - not enlarged

Lymph node - not palpable

Extremities - left leg swelling with gangrene of left foot

- left dorsalis pedis, posterior tibial, and popliteal pulses - not palpable

Neurological examination - nonfocal

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อแรกรับ

1. CBC : Hct 31%, Wbc 11,200/ μ l, PMN 79%, L 7%, M 7%, E 1%, B 1%, band 5%, platelet-210,000/ μ l
2. Coagulogram : APTT 40.3 sec (N 29-43 sec)
PT 33% (N 70-150%)
TT 15.2 sec (N 9-12 sec)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในเวลาต่อมา

1. FANA : negative
2. Anticoagulants :
Protein C activity 31% (N 70-130%)
Protein S activity 48% (N 70-130%)
3. Homocysteine level : 11 μ mole/L (5-15 μ mole/L)
4. Anticardiolipin : negative
5. Lupus anticoagulant : positive
6. MRA of abdominal aorta and femoral artery : extensive thrombus in bilateral common iliac arteries, segmental thrombus in inferior vena cava and emboli in the left renal artery with non-function or infarction of the left kidney
7. MDCT of brain : multiple old arterial infarctions and venoocclusive disease of the superior sagittal sinus

การวินิจฉัย

Catastrophic antiphospholipid syndrome with multiple arterial and venous thrombosis

การรักษา

ผู้ป่วยรายนี้หลังรับไว้ในโรงพยาบาลได้รับการรักษาด้วย LMWH ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับการให้ FFP 10 มล./กก. ทุก 12 ชั่วโมงเพื่อทดแทนสาร anticoagulant ที่ต่ำลงจากการที่ถูกใช้ไปเนื่องจากการที่มี massive thrombosis ในร่างกาย จากการตรวจร่างกายที่ไม่สามารถคลำ pulse ของขาซ้ายได้และมี gangrene ของเท้าซ้ายจึงได้ทำ thromboembolectomy และ aorto-femoral, femoro-popliteal bypass graft อย่างไรก็ตามอาการปวดขาและ gangrene ของเท้าซ้ายไม่ดีขึ้นร่วมกับการที่มี necrotizing fasciitis ในที่สุดผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องได้รับการทำผ่าตัด above knee (AK) amputation ของขาข้างซ้าย ส่วนเรื่องชักได้รับการรักษาด้วยยา dilantin นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีปัญหา renal insufficiency และ hypertension ในขณะที่อยู่ในโรงพยาบาลซึ่งต้องคุมด้วยการใช้ยา

ลดความดันโลหิต ภายหลังการผ่าตัดขาพบว่าอาการปวดขาดีขึ้นได้เปลี่ยน heparin เป็นยา warfarin แล้วให้ผู้ป่วยกลับบ้าน

หลังผู้ป่วยกลับบ้านได้ 3 วันมีอาการปวดนิ้วเท้าขวามากขึ้นและสีคล้ำขึ้น (รูปที่ 1) จึงกลับมาโรงพยาบาลใหม่ได้เปลี่ยนยา warfarin เป็น heparin ร่วมกับให้ intravenous immunoglobulin (IVIG) 10 กรัมต่อวันเป็นเวลา 4 วัน i.v. pulse methylprednisolone 500 mg เป็นเวลา 3 วันและ i.v. cyclophosphamide 300 mg เป็นเวลา 1 วัน หลังจากนั้นได้ให้เป็น oral prednisolone 25 มก./วัน ร่วมกับให้รับประทานยาแอสไพริน อาการปวดที่เท้าดีขึ้นแต่ไม่สามารถเปลี่ยน heparin เป็น warfarin ได้เนื่องจากผู้ป่วยจะมีอาการปวดเท้าทุกครั้งที่ยุค heparin จึงให้เป็น LMWH ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชม.ต่อ

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มาพบแพทย์ด้วยอาการจากการที่มี multiple widespread thrombosis ของทั้ง artery และ vein เกิดขึ้นในเวลาไล่เลี่ยกัน โดยมีอาการชาวม ชัก gangrene ของเท้า มี renal insufficiency ความดันโลหิตสูง ร่วมกับการที่ตรวจพบมี lupus anticoagulant จากอาการเหล่านี้จึงเข้าได้กับโรค catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS)^(1,2) ส่วนการที่ตรวจพบระดับของสาร natural anticoagulant protein (protein C, protein S) ต่ำลงในพลาสมาในช่วงที่กำลังเกิดมี acute thrombosis เกิดจากการที่มีการใช้สารเหล่านี้ไปโดยลิ้มเลือดที่กำลังเกิดขึ้นในขณะนั้น

ในผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยปัญหาของทั้ง arterial และ venous thrombosis นอกจากจะเกิดจากการที่มี antiphospholipid antibody แล้ว ยังอาจเกิดจากภาวะ hyperhomocysteinemia หรือเกิดจากการที่มีโรคมะเร็ง⁽³⁾ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยรายนี้ระดับของ homocysteine อยู่ในเกณฑ์ปกติจากการที่ผู้ป่วยมีอายุน้อยร่วมกับการซักประวัติและตรวจร่างกายไม่พบมีอาการและอาการแสดงของโรคมะเร็งจึงน่าจะตัดภาวะนี้ออกไปได้ ส่วนปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ venous thrombosis ที่เรทราบดีคือการขาดสาร protein C, protein S และ antithrombin III การที่มี factor V Leiden หรือ prothrombin gene mutation ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ arterial thrombosis⁽³⁾

มีผู้ตั้งสมมติฐานว่าการเกิดลิ้มเลือดขึ้นใหม่เองในผู้ป่วยที่มี hypercoagulability อยู่เดิมจะยิ่งทำให้เกิด thrombosis เพิ่มขึ้นจากการที่มีสารที่เกิดจากการที่มีการกระตุ้นขบวนการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้น (เช่น prothrombin activation product F1.2, thrombin-antithrombin (TAT) complex และ protein C activation peptide) ร่วมกับการที่มีการลดลงของ natural anticoagulant protein ของร่างกาย (เช่น protein C, protein S และ antithrombin III) และการที่มีการเพิ่มขึ้นของ plasminogen activator inhibitor ซึ่งจะทำให้ขบวนการละลายลิ้มเลือดลดลง (fibrinolytic shut down)⁽⁴⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าในผู้ป่วยบางรายมี remission ของการแข็งตัวของเลือดที่กำลังเกิดขึ้นหลัง

ตัด gangrenous limb ที่มีหลอดเลือดใหญ่อุดตันอยู่ออกไปซึ่งสนับสนุนทฤษฎีนี้⁽²⁾ ในผู้ป่วยรายนี้ อาการของผู้ป่วยดีขึ้นชั่วคราวในครั้งแรกหลังตัดขาซ้ายที่มี gangrene ออกไปอาจอธิบายได้จากทฤษฎีนี้

เราอาจแบ่งผู้ป่วยที่มี CAPS ออกเป็นกลุ่มใหญ่ๆคือกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรค SLE ร่วมด้วย กลุ่มที่เป็น “lupus-like” คือมี 2-3 ข้อของ modified ACR criteria กลุ่มที่เป็น primary antiphospholipid syndrome (APS) หรือกลุ่มที่เป็น secondary APS คือมีโรค autoimmune หรือ connective tissue อื่น เช่น rheumatoid arthritis⁽⁵⁾, scleroderma⁽⁶⁾ หรือ systemic necrotizing vasculitis⁽⁷⁾ ในผู้ป่วยรายนี้ จัดอยู่ในกลุ่ม primary APS เนื่องจากไม่พบมีลักษณะของโรคดังกล่าวข้างต้น

โรค CAPS มักพบในหญิงมากกว่าชายประมาณ 2 เท่า อายุเฉลี่ย 36 ปี โดยร้อยละ 7 ของผู้ป่วยมีอาการแสดงก่อนอายุ 15 ปี⁽¹⁾ อาการแสดงของผู้ป่วยที่มี CAPS มักจะซับซ้อน เกิดขึ้นในอวัยวะหลายแห่งพร้อมกันในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน (มักเป็นวันหรือสัปดาห์) อาการแสดงของผู้ป่วยจากการที่มี thrombotic event ได้แสดงในรูปที่ 2 ร้อยละ 49 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเสียชีวิตโดยมักเกิดจากการที่มี myocardial microthrombi ทำให้มีโรคหัวใจล้มเหลวหรือมี acute myocardial infarction ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตยังอาจพบมีการหายใจล้มเหลวจากภาวะ ARDS หรือ diffuse alveolar hemorrhage แทรกซ้อน⁽¹⁾

การรักษาผู้ป่วยที่มี CAPS นี้จะมุ่งที่การป้องกันและรักษาขบวนการแข็งตัวของเลือดที่เกิดขึ้นขึ้นอยู่ร่วมกับการลดระดับของ mediator ต่างๆ เช่น antiphospholipid antibody, cytokine ที่เกิดขึ้นจากการที่มีการทำลายเนื้อเยื่อต่างๆอย่างมาก, complement degradation product และ anti-endothelial cell antibody เป็นต้น ในปัจจุบันยังไม่มี randomized controlled trial ในการรักษาภาวะนี้ อย่างไรก็ตามการรักษานี้ใช้ในผู้ป่วยที่มี CAPS นี้จะประกอบด้วย^(1,2)

1. **Anticoagulant** การให้ heparin ทางหลอดเลือดดำจะมีความสำคัญอย่างมากในการยับยั้งไม่ให้มีลิ่มเลือดเกิดเพิ่มขึ้นและทำให้ลิ่มเลือดที่มีอยู่ละลายไป อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในกลุ่มนี้บางรายมีค่า APTT ยาวอยู่ก่อนที่จะให้ heparin แล้ว ดังนั้นจึงไม่สามารถใช้ค่า APTT ในการ monitor ได้ จึงต้องใช้วัดระดับของ heparin ในพลาสมา อย่างไรก็ตามเราอาจใช้ LMWH ใน therapeutic dose แทนเพื่อที่จะเลี่ยงการที่ต้องเจาะเลือดเพื่อ monitor ในผู้ป่วยบางรายอาจให้ยา warfarin ต่อได้แม้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้บางรายอาจต้องการค่า INR ที่สูงกว่าปกติ (3.0-4.5) เพื่อที่จะป้องกันภาวะ recurrent VTE อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางรายเช่นในผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถจะเปลี่ยนจาก heparin เป็น warfarin ได้เนื่องจากมี recurrent VTE เกิดขึ้นภายหลังหยุด heparin ในกรณีเช่นนี้อาจต้องให้ heparin เป็นระยะเวลาสั้นกว่าโรคจะสงบลงและระดับของ antiphospholipid antibody ลดลง

2. **Corticosteroid** การให้ i.v. steroid เช่น การให้ methylprednisolone ในขนาด 1 กรัมต่อวันเป็นเวลา 3-5 วัน ก็เพื่อที่จะควบคุมการที่มีการตอบสนองของ cytokine ที่เพิ่มขึ้นอย่างมากในภาวะนี้ และในบางรายเพื่อทดแทนภาวะการขาด adrenal hormone

3. **Immunosuppression** เช่น การให้ i.v. cyclophosphamide อาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและระดับของ antiphospholipid antibody สูงมาก เพื่อที่จะลดระดับของ procoagulant antibody เหล่านี้ทำให้การเกิดลิ่มเลือดลดลง นอกจากนี้การใช้ cyclophosphamide อาจป้องกัน rebound production ของ autoantibody โดย autoaggressive lymphocyte

4. **Plasmapheresis** เดิมเชื่อว่าน่าจะมีประโยชน์เนื่องจากมีความคล้ายคลึงของอาการของผู้ป่วยที่มี CAPS กับ TTP การใช้ FFP ทดแทนจะมีสาร natural anticoagulant อยู่ซึ่งจะถูกใช้ไปในกระบวนการแข็งตัวของเลือด นอกจากนี้ FFP ยังมี vWF cleaving protease

นอกจากนี้ยังมีการใช้ยา IVIG ยาต้านเกร็ดเลือด ยาละลายลิ่มเลือด (fibrinolytic agent) และสารอื่นๆ เช่น defibrinogenase^(5,8), prostacyclin, ancrod ซึ่งบทบาทของยาเหล่านี้ยังไม่ชัดเจน ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมด้วยจำเป็นต้องให้ antibiotic ให้เหมาะสมร่วมด้วยเนื่องจากการติดเชื้อเองก็มีรายงานว่าจะกระตุ้นให้ภาวะ CAPS มากขึ้น⁽⁹⁻¹¹⁾

มีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย anticoagulant, corticosteroid และการรักษาอื่นที่สามารถลดระดับของ antiphospholipid antibody อย่างรวดเร็ว เช่น การทำ plasmapheresis หรือการใช้ยา IVIG⁽¹²⁾ จะมีอัตราการรอดชีวิตสูงเกือบร้อยละ 70⁽⁵⁾

ในผู้ป่วยรายนี้ภายหลังได้รับการรักษาด้วย heparin ร่วมกับการให้ยา IVIG, i.v. methylprednisolone และ cyclophosphamide พบว่าการปวดขาดีขึ้น แผลที่เท้าค่อยๆดีขึ้น รอให้มี autoamputation ของนิ้วส่วนที่มี gangrene ในขณะนี้ผู้ป่วยยังได้รับการรักษาด้วยการฉีด LMWH ทางใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้ง เป็นแบบผู้ป่วยนอก

เอกสารอ้างอิง

1. Blemont HM. Catastrophic antiphospholipid syndrome. In: Khamashta MA, ed. Hughes syndrome (antiphospholipid syndrome). London: Springer-Verlag, 2000; 127-134.
2. Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 325-9.
3. Bauer K. Approach to thrombosis. In: Locaszo J, Schafer AI, eds. Thrombosis and hemorrhage. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 330-342.
4. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med* 1998; 104:381-5.
5. Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, Font J, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 1998; 77: 195-207.
6. Kane D, McSweeney F, Swan N, Bresnihan B. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in primary systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998; 25: 810-2.
7. Dasgupta B, Almond MK, Tanqueray A. Polyarteritis nodosa and the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1210-2.
8. Burcoglu-O'Ral A, Erkan D, Asherson RA. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol*. 2002;29:2006-11.
9. Rojas-Rodriguez J, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical description and triggering factors in eight patients. *J Rheumatol* 2000; 27: 238-40.
10. Hayem G, Kassis N, Nicaise P, et al. Systemic lupus erythematosus associated catastrophic antiphospholipid syndrome occurring after typhoid fever. A possible role of Salmonella lipopolysaccharide in the occurrence of diffuse vasculopathy-coagulopathy. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1056-61.
11. Asherson RA, Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome-molecular mimicry? *J Rheumatol* 2000; 27: 12-4.
12. Yu Z, Lennon VA. Clinical implications of basic research: mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 227-8.

รูปที่ 1 gangrene ของเท้าขวา



รูปที่ 2 อาการแสดงของโรค catastrophic antiphospholipid syndrome

