บทความฟื้นวิชา

พันธุกรรมเพิ่มแนวโน้มการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก (Hereditary Thrombophilia)

นงนุช สิระชัยนันท์
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเด็กมักพบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรค ซึ่งสามารถแยกได้เป็นปัจจัยที่เสี่ยงแต่กำเนิด (hereditary risk factor) ปัจจัยเสี่ยงที่เกิดขึ้นในภายหลัง (acquired risk factor) และที่ยังไม่สามารถยืนยันว่าเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมหรือไม่ (undetermined risk factor) ปัจจุบันมีการสืบค้นหาปัจจัยที่เพิ่มแนวโน้มการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก (thrombophilic risk factors) ได้แก่ ความผิดปกติของ factor V Leiden และ prothrombin G20210A, protein C activity, total protein S antigen, free protein S antigen, antithrombin activity, lipoprotein(a) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม นอกจากนี้ระดับ homocysteine และ factor VIII ที่สูงจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงชนิด undetermined risk factor เพราะปัจจัยดังกล่าวอาจเกี่ยวข้องหรือไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม นอกจากนี้ antiphospholipid antibody ได้แก่ lupus anticoagulant, anticardiolipin antibody และ anti β 2 GPI antibody เป็นสาเหตุที่เกิดภายหลัง บทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม

ภาวะพร่อง protein C (Protein C deficiency)

Protein C เป็น vitamin K dependent anticoagulation protein ที่จับกับตัวรับ endothelial protein C receptor (EPCR) ในเลือดจะถูกกระตุ้นด้วย thrombin ที่จับกับ thrombomodulin ที่เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดกระตุ้น protein C อยู่ในรูป activated form โดยมี protein S เป็นตัวประกอบร่วม (cofactor) จะหยุดยั้งการทำงานของ factor Va และ factor VIIIa อุบัติการณ์ของภาวะพร่อง protein C ในประชากรทั่วไป พบอัตราเฉลี่ย 0.03 ถึง 0.05 ต่อประชากร 100 ราย และพบประมาณร้อยละ 0.6-19 ของผู้ป่วยที่มีปัญหาลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ทั้งนี้ขึ้นกับเชื้อชาติของผู้ป่วย[1] มีโอกาสพบในกลุ่มประชากรทั่วไปในเอเชียมากกว่าชาวผิวขาว โดยพบร้อยละ 0.3-0.5[2] และผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง protein C มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดสมองราว 7-9 เท่า[3,4] ในประเทศไทยพบความชุกของภาวะพร่อง protein C ในประชากรประมาณร้อยละ 0.27[5] และพบความชุกในผู้ใหญ่ที่มีปัญหาลิ่มเลือดอุดตันร้อยละ 8.9[6] และในผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาลิ่มเลือดอุดตันร้อยละ 6

ภาวะพร่อง protein C มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant) การวินิจฉัยได้จากการวัดระดับ protein C activity ภาวะพร่อง protein C ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันทั้งในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดง ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการสร้าง protein C ได้แก่ อายุ พบว่าเด็กจะมีการสร้าง protein C ได้เท่ากับระดับที่พบในผู้ใหญ่เมื่ออายุ 5-11 ปี[7] ปัจจุบันพบการกลายพันธุ์ ราว 200 ชนิด ชนิดที่พบบ่อยในแถบเอเชีย ได้แก่ p.R147W ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยน amino acid จาก arginine ไปเป็น tryptophan และ p.K150del[8] เกิดจากการขาดหายของ lysine ที่ตำแหน่ง 150 จากการรวบรวมผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ที่เป็นลิ่มเลือดอุดตันทั้งสิ้น 190 ราย พบภาวะ heterozygous p.R147W ร้อยละ 9.8 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมจำนวนทั้งสิ้น 485 ราย พบ heterozygous p.R147W เพียงร้อยละ 5.8 และเพิ่มความเสี่ยงของลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ และโพรงหลอดเลือดดำสมอง 3.2 และ 4.5 เท่าตามลำดับ ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการตรวจคัดกรองความผิดปกติระดับอณูพันธุศาสตร์ของ p.R147W ในประชากรไทยที่มีปัญหาลิ่มเลือดอุดตัน ทั้งนี้เนื่องจาก ระดับ protein C ในผู้ป่วย heterozygous R147W บางรายมีค่า protein C ต่ำกว่าปกติเล็กน้อย[9]

ภาวะพร่อง protein C แบ่งเป็น 2 ชนิดคือ

Type I (quantitative deficiency) มีการลดลงของ protein C antigen และ activity พบได้บ่อยกว่า type II

Type II (qualitative deficiency) มีการลดลงของ protein C activity แต่ปริมาณ antigen อยู่ในเกณฑ์ปกติ

การตรวจทางพันธุกรรมสามารถบ่งบอกความผิดปกติของยีนเพื่อให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง protein C จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคซ้ำ และเพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรคแก่ทารกในครรภ์ (prenatal diagnosis) ในกรณีที่ทารกมีโอกาสเกิดภาวะพร่อง protein C ชนิดรุนแรง ซึ่งพบประมาณ

1:500,000-750,000 ต่อประชากรทารกแรกเกิด มีการถ่ายทอดแบบยีนด้อย autosomal recessive สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์แบบ homozygous mutation หรือ compound heterozygous mutation จากรายงานในประเทศไทยพบทารก 3 ราย ที่มีอาการ purpura fulminans ซึ่งเป็นลักษณะรอยโรคสีแดงคล้ำและเปลี่ยนเป็นสีดำเนื่องจากขาดเลือดไปเลี้ยง ทารก 3 รายมีความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบ homozygous mutation 2 ราย และ compound heterozygotes 1 ราย[10] ทารกมีอาการรุนแรง อาจมีลิ่มเลือดอุดตันเส้นเลือดของ retina ทำให้สูญเสียการมองเห็นหรือสมองขาดเลือด

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรตรวจระดับ protein C และความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด R147W ในผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวน หรือ เกิดลิ่มเลือดอุดตันจากการใส่สายสวนซ้ำ

การวินิจฉัยภาวะพร่อง protein C สามารถตรวจด้วยการวัดระดับ protein C activity ซึ่งมี 2 วิธี ได้แก่ chromogenic protein C assay และ clotting assay การเลือกใช้วิธีใดควรมีค่ามาตรฐานในประชากรทั่วไปของเชื้อชาตินั้นๆ เป็นค่าเปรียบเทียบเสมอ การตรวจระดับ protein C antigen จะใช้เพื่อแยกภาวะพร่อง protein C

การแปลผลในผู้ป่วยที่มีค่าต่ำกว่าปกติควรคำนึงถึงปัจจัยดังนี้

1. ระยะเวลาในการตรวจมีความเหมาะสม ทั้งนี้เนื่องจาก protein C อาจถูกใช้ไปในกระบวนการเกิดการแข็งตัวของเลือด
2. ปัจจัยที่ส่งผลทำให้ค่า protein C ต่ำกว่าความเป็นจริง

2.1 โรคทางกายที่ทำให้มีการสูญเสีย protein C ได้แก่ nephrotic syndrome เป็นต้น

2.2 ผู้ป่วยได้รับยา warfarin ขณะตรวจ ทำให้ระดับ protein C ลดลงจากยา

3. อายุขณะตรวจ ทั้งนี้ protein C มีการพัฒนาที่ล่าช้า (Table 1) โดยทั่วไปเด็กจะมีระดับใกล้เคียงผู้ใหญ่ที่อายุประมาณ 5 ปี

ควรมีการตรวจระดับซ้ำเมื่อพิจารณาแล้วว่าอาจเกิดจากปัจจัยที่ส่งผลถึงระดับ protein C โดยตรวจหลังหยุดยา warfarin หรือโรคดั้งเดิมของผู้ป่วยดีขึ้น ประมาณ 1 เดือน หรือ ตรวจหลังจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันนาน 3 เดือน ยกเว้น ในเด็กที่มีอาการลิ่มเลือดอุดตันรุนแรง ควรทำการตรวจวัดระดับก่อนเพื่อประโยชน์ในการรักษา (อาจเก็บตัวอย่าง citrate plasma ของผู้ป่วยก่อนเริ่มให้ยา) และเมื่อพบว่าระดับต่ำจากค่าปกติจริง สามารถส่งตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมได้ ทั้งนี้เพื่อยืนยันและให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม และการป้องกันตนเองในอนาคต

ภาวะพร่อง protein S (Protein S deficiency)

Protein S เป็น vitamin K dependent anticoagulation protein ทำหน้าที่เป็นตัวประกอบร่วม ของการกระตุ้น protein C ประมาณร้อยละ 40 ของ protein S ในร่างกายอยู่ในรูปอิสระ (free form) protein S ในรูปอิสระ ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ factor Va และ factor VIIIa protein S ที่เหลือจะจับกับโปรตีนในเลือด ระดับ protein S ในเด็กจะอยู่ในระดับเท่ากับผู้ใหญ่ที่ประมาณอายุ 6 เดือน[6] มีรายงานความชุกของภาวะพร่อง protein S ในประชากรทั่วไปราวร้อยละ 0.03-0.13 ในประชากรเอเชียพบความชุกสูงกว่าราวร้อยละ 0.06-2.0[1] จากการศึกษาในประเทศไทยพบว่าความชุกของภาวะพร่อง protein S ในประชากรทั่วไปประมาณร้อยละ 3.7[2] ภาวะพร่อง protein S ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันทั้งในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดง มักพบความผิดปกติภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมากกว่าหลอดเลือดแดง โดยเพิ่มความเสี่ยงของลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดสมองราว 3-6 เท่า[3,4] จากรายงานในประเทศแถบตะวันตก พบประมาณร้อยละ 1.2 ของผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ในประเทศไทยพบภาวะพร่อง protein S ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันโดยรวมราวร้อยละ 6

ภาวะพร่อง protein S มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant) การวินิจฉัยสามารถทำได้โดยการตรวจ total protein S antigen, protein S activity และ free protein antigen ปัญหาของการวินิจฉัยคือ การตรวจระดับ protein S ทางห้องปฏิบัติการมีความไว และความจำเพาะของการตรวจต่างกัน protein S activity ซึ่งมีความไวสูงราวร้อยละ 100 แต่มีความจำเพาะต่ำกว่าราวร้อยละ 40-70 การตรวจ free protein S antigen มีความไวน้อยกว่าแต่มีความจำเพาะสูงกว่า นอกจากนี้ อายุ เพศ การใช้ยาคุมกำเนิด และยา warfarin ล้วนมีผลต่อระดับ protein S ในเลือด จากการศึกษาในระดับพันธุกรรมพบว่า การกลายพันธุ์ที่พบบ่อย ได้แก่ ความผิดปกติแบบ missense mutation ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงของเบสในสาย DNA ทำให้เกิดการเปลี่ยนของกรดอะมิโน รองลงมาคือ nonsense ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนของเบสในสาย DNA และทำให้เกิดการหยุดการสร้างโปรตีน และ large deletion ซึ่งเกิดจากการขาดหายของเบสในสาย DNA เป็นจำนวนมาก การตรวจทางพันธุกรรมในปัจจุบันพบความผิดปกติราวร้อยละ 50 ควรตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction sequencing ของทุก exon ในผู้ป่วยมีระดับ protein S ต่ำมาก หากไม่พบการกลายพันธุ์ ควรตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมด้วยวิธี multiple ligation polymerase analysis (MLPA) เพื่อตรวจหาการกลายพันธุ์แบบการขาดหายของยีนขนาดใหญ่

ภาวะพร่อง protein S แบ่งเป็น 3 ชนิด คือ

Type I มีการลดลงของ free, total protein S antigen และ activity

Type II มีการลดลงของ protein S activity ส่วน free และ total protein S antigen ปกติ

Type III มีการลดลงของ free protein S antigen และ activity ส่วน total protein S antigen ปกติ

ชนิดที่พบบ่อย ได้แก่ type I และ III

การตรวจทางพันธุกรรมสามารถบ่งบอกความผิดปกติของยีนเพื่อให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม เช่นเดียวกับภาวะพร่อง protein C ในประเทศไทยมีรายงานการเกิด purpura fulminans ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง protein S แบบ compound heterozygote 1 ราย[11]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรตรวจระดับ protein S ในผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวน หรือ เกิดลิ่มเลือดอุดตันจากการใส่สายสวนซ้ำ

การวินิจฉัยการขาด protein S สามารถตรวจด้วยการวัดระดับ protein S activity ซึ่งเป็น clotting assay การเลือกใช้วิธีใดควรมีค่ามาตรฐานในประชากรทั่วไปของเชื้อชาตินั้นๆ เป็นค่าเปรียบเทียบเสมอ การตรวจระดับ protein S antigen (total และ free) จะใช้เพื่อแยกชนิดของภาวะพร่อง protein S

การแปลผลในผู้ป่วยที่มีค่าต่ำกว่าปกติควรคำนึงถึงปัจจัยดังนี้

1. ระยะเวลาในการตรวจมีความเหมาะสม ทั้งนี้เนื่องจาก protein S อาจถูกใช้ไปในกระบวนการเกิดการแข็งตัวของเลือด
2. ปัจจัยที่ส่งผลทำให้ค่า protein S ต่ำกว่าความเป็นจริง

2.1 โรคทางกายที่ทำให้มีการสูญเสีย protein S ได้แก่ nephrotic syndrome เป็นต้น

2.2 ผู้ป่วยได้รับยา warfarin ขณะตรวจ ทำให้ระดับ protein S ลดลงจากยา

3. อายุขณะตรวจ ทั้งนี้ protein S มีการพัฒนาที่ล่าช้า โดยทั่วไปเด็กจะมีระดับใกล้เคียงผู้ใหญ่ที่อายุประมาณ 6 เดือน (Table 1)

ควรมีการตรวจระดับซ้ำเมื่อพิจารณาแล้วว่าอาจเกิดจากปัจจัยที่ส่งผลถึงระดับ protein S โดยตรวจหลังหยุดยา warfarin หรือโรคดั้งเดิมของผู้ป่วยดีขึ้น ประมาณ 1 เดือน หรือ ตรวจหลังจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันนาน 3 เดือน ยกเว้น ในเด็กที่มีอาการลิ่มเลือดอุดตันรุนแรง ควรทำการตรวจวัดระดับก่อนเพื่อประโยชน์ในการรักษา (อาจเก็บตัวอย่าง citrate plasma ของผู้ป่วยก่อนเริ่มให้ยา) และเมื่อพบว่าระดับต่ำจากค่าปกติจริง สามารถส่งตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมได้ ทั้งนี้เพื่อยืนยันและให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม และการป้องกันตนเองในอนาคต

ภาวะพร่อง antithrombin (Antithrombin deficiency)

Antithrombin ทำหน้าที่ในการยับยั้ง thrombin factor IXa, factor Xa และ factor XIa โดยมี heparin เป็นตัวประกอบร่วม ภาวะพร่อง antithrombin แต่กำเนิดพบได้น้อยกว่าภาวะพร่อง protein C หรือ protein S โดยมีความชุกในประชากรพบราว 1 : 2,000-5,000 ราย ภาวะพร่อง antithrombin เพิ่มความเสี่ยงของลิ่มเลือดอุดตันทั้งในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดสมองในเด็กราว 7-9 เท่า[3] มีรายงานพบผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะพร่อง antithrombin ราวร้อยละ 1 และพบอุบัติการณ์ร้อยละ 4.7[6] ในผู้ใหญ่ที่มีปัญหาลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ[1] จากการศึกษาความชุกในประเทศไทยจากการตรวจในประชากร 206 รายไม่พบอุบัติการณ์ของภาวะพร่อง antithrombin[5]

ภาวะพร่อง antithrombin แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

Type I (quantitative deficiency) มีการลดลงของ antigen และ activity

Type II (qualitative deficiency) มีการลดลงของ activity แต่ปริมาณ antigen อยู่ในเกณฑ์ปกติ type II แบ่งเป็น IIa มี

Table 1 ค่าปกติของโปรตีนต้านการแข็งตัวของเลือดในทารกครบกำหนด (1 วัน-6 เดือน)

อายุ (วัน) / การตรวจ	1 (n = 40-58)	5 (n = 41-75)	30 (n = 41-66)	90 (n = 44-60)	180 (n = 49-56)	ผู้ใหญ่ (n = 28-29)
Antithrombin	0.63 ± 0.12	0.67 ± 0.13	0.78 ± 0.15	0.97 ± 0.12*	1.04 ± 0.10*	1.05 ± 0.13
Protein C	0.35 ± 0.09	0.42 ± 0.11	0.43 ± 0.11	0.54 ± 0.13	0.59 ± 0.11	0.96 ± 0.16
Protein S	0.36 ± 0.12	0.5 ± 0.14	0.63 ± 0.15	0.86 ± 0.16*	0.87 ± 0.16	0.92 ± 0.16

Antithrombin ตรวจด้วยวิธี chromogenic assay, protein C ตรวจด้วยวิธี ELISA Diagnostica Stago, Wellmark Diagnostics Guelph, Ontario protein S ตรวจด้วยวิธี quantitative immunoelectrophoresis using rabbit antihuman protein S antibody

*ไม่แตกต่างจากระดับในผู้ใหญ่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ดัดแปลงมาจาก Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood. 1987;70:165-72.

ความผิดปกติต่อการจับกับ thrombin และ factor อื่นๆ IIb มีความผิดปกติต่อการจับกับ heparin และ IIc มีความผิดปกติต่อทั้ง thrombin และ heparin

มีรายงานการพบภาวะพร่อง antithrombin type I มากกว่า type II ยีนที่ควบคุมการสร้าง antithrombin คือ *SERPINC1* gene บน chromosome 1 มีทั้งสิ้น 7 exons โปรตีนมีขนาด 432 กรดอะมิโน มีรายงานการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่รุนแรงและเกิดขึ้นเองในผู้ป่วยเด็กที่เป็น homozygous antithrombin deficiency ชนิด type II[12] แต่ไม่พบรายงานการเกิด purpura fulminans จากภาวะพร่อง antithrombin แบบ homozygote หรือ compound heterozygous mutation

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรตรวจระดับ antithrombin ในผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวน หรือ เกิดลิ่มเลือดอุดตันจากการใส่สายสวนซ้ำ

การวินิจฉัยการขาด antithrombin สามารถตรวจด้วยการวัดระดับ antithrombin activity ซึ่งเป็น chromogenic หรือ clotting assay การเลือกใช้วิธีใดควรมีค่ามาตรฐานในประชากรทั่วไปของเชื้อชาตินั้นๆ เป็นค่าเปรียบเทียบเสมอ การตรวจระดับ antithrombin antigen จะใช้เพื่อแยกชนิดของ antithrombin

การแปลผลในผู้ป่วยที่มีค่าต่ำกว่าปกติควรคำนึงถึงปัจจัยดังนี้

1. ระยะเวลาในการตรวจมีความเหมาะสม ทั้งนี้เนื่องจาก antithrombin อาจถูกใช้ไปในกระบวนการเกิดการแข็งตัวของเลือด

2. ปัจจัยที่ส่งผลทำให้ค่า antithrombin ต่ำกว่าความเป็นจริง

2.1 โรคทางกายที่ทำให้มีการสูญเสีย antithrombin ได้แก่ nephrotic syndrome เป็นต้น

2.2 ผู้ป่วยได้รับยา heparin ขณะตรวจ ทำให้ระดับ antithrombin ลดลงจากยา

2.3 มีการสร้างลดลงจากยาบางชนิด เช่น asparaginase

3. อายุขณะตรวจ ทั้งนี้ antithrombin มีการพัฒนาที่ล่าช้า โดยทั่วไปเด็กจะมีระดับใกล้เคียงผู้ใหญ่ที่อายุประมาณ 6 เดือน (Table 1) ควรมีการตรวจระดับซ้ำเมื่อพิจารณาแล้วว่าอาจเกิดจากปัจจัยที่ส่งผลถึงระดับ antithrombin โดยตรวจหลังหยุดยา heparin หรือโรคดั้งเดิมของผู้ป่วยดีขึ้น ประมาณ 1 เดือน หรือตรวจหลังจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันนาน 3 เดือน ยกเว้น ในเด็กที่มีอาการลิ่มเลือดอุดตันรุนแรง ควรทำการตรวจวัดระดับก่อนเพื่อประโยชน์ในการรักษา (อาจเก็บตัวอย่าง citrate plasma ของผู้ป่วยก่อนเริ่มให้ยา) และเมื่อพบว่าระดับต่ำจากค่าปกติจริง สามารถส่งตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมได้ ทั้งนี้เพื่อยืนยันและให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม และการป้องกันตนเองในอนาคต

Factor V Leiden (R506Q)

Factor V Leiden มีการค้นพบและรายงานครั้งแรกในปี พ.ศ. 2536 โดย Dahlbäck และคณะ ที่เมือง Leiden ประเทศเนเธอร์แลนด์ จากการที่พลาสมาของผู้ป่วยไม่สามารถถูกยับยั้งได้ด้วย activated protein C factor V Leiden เป็นความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้าง factor V ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 1691 ทำให้มีการเปลี่ยนของเบสจาก guanine เป็น adenine (G>A) เกิดการเปลี่ยนของ amino acid จาก arginine เป็น glutamine ที่ตำแหน่ง 506 การเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ดังกล่าวทำให้ activated protein C ซึ่งมี protein S เป็นตัวประกอบร่วม ไม่สามารถหยุดยั้งการทำงานของ factor V ที่ตำแหน่งที่ผิดปกติได้ ทำให้เกิดมีการสร้าง thrombin ที่เพิ่มขึ้น ความผิดปกติของ factor V Leiden[1,13] พบในผู้ป่วยที่มีปัญหาลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำราวร้อยละ 0.1-7 ขึ้นกับเชื้อชาติ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ factor V Leiden จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดสมองราว 3-4 เท่า[3]

นอกจากนี้ activated protein C ยังยับยั้งการทำงานของ factor V ที่ตำแหน่ง 306 และ 679 ความผิดปกติของ factor V ได้แก่ factor V Cambridge (G1091C) เกิดจากการเปลี่ยนของกรดอะมิโนจาก arginine เป็น threonine ที่ตำแหน่ง 306 (R306T) และ factor V Hong Kong (A1090G) เกิดจากการเปลี่ยนของกรดอะมิโนจาก arginine เป็น glycine ที่ตำแหน่ง 306 (R306G) ทำให้เกิดภาวะ activated protein C resistance แต่ความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันยังไม่ชัดเจน จากข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยไม่พบความผิดปกติของ factor V ชนิด factor V Cambridge และ factor V Hong Kong

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เนื่องจากในประเทศไทยพบความผิดปกติน้อยมาก จึงควรพิจารณาตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด factor V Leiden ในผู้ป่วยเด็กเชื้อชาติตะวันตกหรือมีประวัติครอบครัวเป็น factor V Leiden และผู้ป่วยมีปัญหาลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวน หรือ เกิดลิ่มเลือดอุดตันจากการใส่สายสวนซ้ำ

การตรวจ factor V Leiden สามารถ ตรวจได้ด้วยวิธี activated protein C resistant ratio (APCR) เป็นการตรวจการแข็งตัวของเลือดเมื่อมี activated protein C โดยใช้พลาสมาของผู้ป่วยผสมกับพลาสมามาตรฐานที่ไม่มี factor V วัดการแข็งตัวของเลือดด้วย APTT ที่มีการเติม activated protein C (APC)

และไม่ได้เติม APC นำค่า APTT ที่วัดได้จากการเติม APC หารด้วย APTT ที่ไม่ได้เติม APC ถ้าอัตราส่วน < 2 หมายถึง ผลบวกต่อ APCR ถ้า > 2 หมายถึง ผลลบต่อ APCR ผู้ป่วยที่ให้ผลบวกต่อ APCR พบว่าร้อยละ 90 ตรวจพบ factor V Leiden

APCR อาจให้ผลบวกในกรณีอื่น ได้แก่

1. ผู้ป่วยมีผลบวกต่อ lupus anticoagulant
2. ผู้ป่วยได้รับยา anticoagulant
3. ผู้ป่วยที่มีระดับ factor VIII มากกว่าร้อยละ 200

เมื่อสงสัย factor V Leiden ควร ยืนยันด้วยการตรวจทาง DNA analysis เพื่อให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม และการป้องกันตนเองในอนาคต

Prothrombin G20210A

Prothrombin G20210A มีรายงานครั้งแรกในปี พ.ศ. 2539 เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง 3'-untranslated region ของ mRNA ที่เป็นส่วนไม่ได้ถูกแปลรหัส (noncoding region) มีการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ G>A ที่ตำแหน่ง 20210 ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ prothrombin ในเลือด ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบ heterozygote จะมีระดับ prothrombin เพิ่มขึ้นร้อยละ 30 เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของ mRNA ทำให้มีการสร้างโปรตีนเพิ่มขึ้น อุบัติการณ์ของ prothrombin G20210A ในประชากรผิวขาวในประเทศตะวันตกมีอัตราเฉลี่ยร้อยละ 2 พบได้น้อยในภูมิภาคเอเชียรวมทั้งประเทศไทย โดยพบราวร้อย 0.2[1,13] และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดสมองราว 2.0-2.6 เท่า[3]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เนื่องจากในประเทศไทยพบความผิดปกติน้อยมาก จึงควรพิจารณาตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด prothrombin G20210A ในผู้ป่วยเด็กเชื้อชาติตะวันตกหรือมีประวัติครอบครัวเป็น prothrombin G20210A และผู้ป่วยมีปัญหาลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวน หรือ เกิดลิ่มเลือดอุดตันจากการใส่สายสวนซ้ำ เมื่อให้ผลบวกควรให้ปรึกษาทางพันธุกรรม และการป้องกันตนเองในอนาคต

ระดับ homocysteine สูงในเลือด (Hyperhomocysteinemia)

ภาวะ hyperhomocysteinemia พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันทั้งในหลอดเลือดดำและแดง[14-18] สาเหตุของ homocysteine ที่สูงอาจเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ที่ควบคุมเมตาบอลิซึมของ homocysteine

- ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน (polymorphisms) ที่ควบคุมเอนไซม์ methionine synthase (MS), methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยน homocysteine ไปเป็น methionine

- ความหลากหลายทางพันธุกรรมชนิด MTHFR C677T[17] (cysteine เปลี่ยนเป็น thymine) พบว่าทำให้ระดับ homocysteine สูงขึ้นในเลือด

- Cystathionine β synthase (CBS) ทำหน้าที่เปลี่ยน homocysteine เป็น cysteine mutation ของยีน cystathionine β synthase แบบ homozygote หรือ compound heterozygote มีรายงานทำให้เกิด homocystinuria[19]

ผู้ป่วยที่เป็น homocystinuria มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive) มักมีระดับ homocysteine สูงมากกว่า 100 ไมโครโมล/ลิตร และมีอาการที่สำคัญ ได้แก่ mental retardation, subluxation ของเลนส์ตา กระดูกแขนขายาว และลิ่มเลือดอุดตันที่รุนแรงทั้งในหลอดเลือดดำและแดง กลไกการเกิดโรคเกิดจากระดับ homocysteine ที่สูงทำให้เกิดปฏิกิริยา oxidation ทำให้เกิดเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดทำงานผิดปกติ และเกิดกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) เยื่อบุหลอดเลือดตามมา นอกจากนี้ ระดับของ homocysteine ยังเกี่ยวข้องกับปัจจัยอื่นๆ เช่น อายุ เชื้อชาติ และภาวะพร่องวิตามิน B6, B12 หรือ folate[20,21] ในประเทศไทยมีรายงานภาวะ hyperhomocysteinemia (ค่า >95th percentile, 11.5 ไมโครโมล/ลิตร) ร้อยละ 4 ของผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันทั้งหมด และพบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมองประมาณ 8.2 เท่า[14] และมีรายงานผู้ป่วยที่เป็น homocystinuria[18]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรตรวจระดับ homocysteine ในผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวน หรือ เกิดลิ่มเลือดอุดตันจากการใส่สายสวนซ้ำ

การวินิจฉัยภาวะ hyperhomocysteinemia สามารถตรวจด้วยการวัดระดับ homocysteine ซึ่งเป็น chromogenic หรือ immunologic assay ผู้ป่วยควรงดอาหารประมาณ 6-8 ชั่วโมงก่อนการตรวจ ค่าปกติ ควรมีค่า homocysteine < 15 mmol/L การแปลผลในผู้ป่วยที่มีค่าสูงกว่าปกติควรคำนึงถึงปัจจัยดังนี้

1. ภาวะพร่องวิตามิน B6, B12 หรือ folate
2. ปัจจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับ enzyme MTHFR, MS หรือ CBS

ผู้ป่วยควรได้รับการหาสาเหตุของภาวะ homocysteine สูงและได้รับการรักษา เช่น B6, B12 หรือ folate แม้ว่าการป้องกัน

การเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำยังไม่ชัดเจน เมื่อตรวจพบค่า homocysteine สูงมากควรคิดถึงสาเหตุทางพันธุกรรม สามารถส่งตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมได้ ทั้งนี้เพื่อยืนยันและให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม และการป้องกันตนเองในอนาคต

ระดับ Factor VIII สูงในเลือด (High factor VIII)

Factor VIII เป็นปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (clotting factor) ทำหน้าที่เป็นตัวประกอบร่วม ของ factor IXa ในการเปลี่ยน factor X ให้อยู่ในรูปถูกกระตุ้น (factor Xa) factor VIII ที่สูงมากกว่าเปอร์เซ็นไทล์ 90th หรือมากกว่าร้อยละ 150 ทำให้เกิด thrombin มากขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันทั้งในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงราว 2 เท่า[22] อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในผู้ป่วยเด็กไทยพบว่าระดับ factor VIII หลังการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่เป็นลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงของสมองพบว่าไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค[23] factor VIII ที่สูงในผู้ป่วยเด็ก จะมีความเสี่ยงในการเกิด post-thrombotic syndrome ทำให้การละลายลิ่มเลือดช้าลง[24] และมีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคซ้ำ ปัจจัยที่ควบคุมระดับ factor VIII ในเลือด ได้แก่ ภาวะการอักเสบ หมู่เลือดพบว่าหมู่เลือด AB จะมีระดับ factor VIII และระดับ von Willebrand factor ที่สูงกว่า การตรวจระดับ factor VIII มีข้อแนะนำให้มีการตรวจ และควรทำในช่วงที่ผู้ป่วยพ้นระยะเริ่มแรกของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันราว 3-6 เดือน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรตรวจระดับ factor VIII ในผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวน หรือเกิดลิ่มเลือดอุดตันจากการใส่สายสวนซ้ำ สามารถตรวจด้วยการวัดระดับ factor VIII ด้วยวิธี clotting assay ผู้ป่วยควรงดอาหารหรือรับประทานอาหารที่มีไขมันต่ำ ควรตรวจหลังจากการเกิดลิ่มเลือดอุดตันราว 3 เดือน และผู้ป่วยไม่ควรได้รับยา anticoagulant ค่าที่มากว่าร้อยละ 150 มีความเสี่ยงของการเกิดโรค ค่า factor VIII ที่สูงเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับปัจจัยทางพันธุกรรมจำเป็นต้องรอการศึกษารายงานผลสรุปต่อไป

ระดับ Lipoprotein(a) สูงในเลือด [High level lipoprotein(a)]

Lipoprotein(a) เป็น lipoprotein lipid ที่ประกอบด้วย low density lipoprotein (LDL) apolipoprotein B (apoB) และ apolipoprotein A[25] apo(a) ที่เป็นองค์ประกอบของ lipoprotein(a) ซึ่งมี cysteine rich domains 5 อันเรียกว่า kringles kringle อันที่ 5 (kringle V) มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ plasminogen ทำให้รบกวนกระบวนการละลายลิ่มเลือด การเพิ่มขึ้นของ lipoprotein(a) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อหลอดเลือดดำและแดงอุดตันในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ พบว่าระดับที่มากกว่า 30 มก./ดล. เพิ่มความเสี่ยงของลิ่มเลือดอุดตันราว 7.2 เท่า (95%CI: 3.8-13.8) ระดับของ lipoprotein(a) ถูกควบคุมด้วยยีนที่สร้าง apo(a) ความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphisms) ที่พบว่าเกี่ยวข้องกับระดับ lipoprotein(a) คือ ขนาดของยีน apo(a), pentanucleotide repeat ($TTTTA_{(n)}$) และ +93C>T ที่ตำแหน่ง promoter[25-27]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรตรวจระดับ lipoprotein(a) ในผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่เกี่ยวข้องกับการใส่สายสวน หรือเกิดลิ่มเลือดอุดตันจากการใส่สายสวนซ้ำ

สามารถตรวจด้วยการวัดระดับ lipoprotein(a) ซึ่งเป็น latex enhanced immunoturbidimetric method ค่าที่มากกว่า 30 มก./ดล. มีความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

ในผู้ป่วยที่มีค่าสูงแนะนำให้ควบคุมอาหาร และ ออกกำลังกาย และมีการตรวจซ้ำ ถ้า lipoprotein(a) ไม่ลดลง อาจพิจารณา ให้ยาลดไขมัน เมื่อพบว่าระดับสูง ควรทำการตรวจในบิดา มารดา โดยให้คำปรึกษาอย่างเหมาะสมก่อนการตรวจ เมื่อสงสัยภาวะ lipoprotein(a) สูงทางพันธุกรรม สามารถส่งตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมได้ เพื่อให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม และการป้องกันตนเองในอนาคต

สรุป

ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมที่เพิ่มแนวโน้มการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยเด็กที่พบได้บ่อยในประเทศไทยได้แก่ ภาวะพร่อง protein C และ S ปัจจัยทางพันธุกรรมมักตรวจพบในผู้ป่วยที่มีอาการลิ่มเลือดอุดตันแบบรุนแรง หรือ หลายตำแหน่ง และในผู้ป่วยที่ ไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากโรคทางกายหรือ การใส่สายสวนหลอดเลือด การเลือกระยะเวลาในการส่งตรวจเป็นสิ่งที่ควรพิจารณาเพื่อลดโอกาสในการแปลผลผิดพลาดและเพื่อให้การรักษาที่เหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. *Margaglione M, Grandone E. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review. Thromb Haemost. 2011;105:221-31.*
2. *Kim HJ, Seo JY, Lee KO, Bang SH, Lee ST, Ki CS, et al. Distinct frequencies and mutation spectrums of genetic thrombophilia in Korea in comparison with other Asian countries both in patients with thromboembolism and in the general population. Haematologica. 2014;99:561-9.*

3. *Heleen van Ommen C, Middeldrop S. Thrombophilia in childhood: to test or not to test. Semin Thromb Hemost. 2011;37:794-801.*
4. *Kenet G, Lütkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation. 2010;121:1838-47.*
5. *Akkawat B, Rojnuckarin P. Protein S deficiency is common in healthy Thai population. J Med Assoc Thai. 2005;8:S249-54.*
6. *Angchaisuksiri P, Atichartakarn V, Aryurachai K, Archararit N, Rachakom B, Atamasirikul K, et al. Risk factors of venous thromboembolism in Thai patients. Int J Hematol. 2007;86:397-402.*
7. *Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. Thromb Haemost. 2006;95:362-72.*
8. *Hamasaki N. Unmasking Asian thrombophilia: is APC dysfunction the real culprit? J Thromb Haemost. 2012;10:2016-8.*
9. *Sirachainan N, Chuansumrit A, Sasanakul W, Yudhasompop N, Mahaklan L, Vaewpanich J, et al. R147W in PROC gene is a risk factor of thromboembolism in Thai children Clin Appl Thromb Hemost. 2017 (Epub ahead of print)*
10. *Sirachainan N, Sasanakul W, Visudibhan A, Chuansumrit A, Wongwerawattanakoon P, Parapakpenjune S. Protein C deficiency in Thai children with thromboembolism: A report of clinical presentations and mutation analysis. Thromb Res. 2010;125:200-2.*
11. *Pung-amritt P, Poort SR, Vos HL, Bertina RM, Mahasandana C, Tanphaichitr VS, et al. Compound heterozygosity for one novel and one recurrent mutation in a Thai patient with severe protein S deficiency. Thromb Haemost. 1999;81:189-92.*
12. *Kuhle S, Lane DA, Jochmanns K, Male C, Quehenberger P, Lechner K, et al. Homozygous antithrombin deficiency type II (99 Leu to Phe mutation) and childhood thromboembolism. Thromb Haemost. 2001;86:1007-11.*
13. *Angchaisuksiri P, Pingsuthiwong S, Aryuchai K, Busabaratana M, Sura T, Atichartakarn V, et al. Prevalence of the G1691A mutation in the factor V gene (factor V Leiden) and the G20210A prothrombin gene mutation in the Thai population. Am J Hematol. 2000;65:119-22.*
14. *Angchaisuksiri P, Pingsuthiwong S, Sura T, Aryuchai K, Busabaratana M, Atichartakarn V. Prevalence of the C677T methylenetetra- hydrofolate reductase mutation in Thai patients with deep vein thrombosis. Acta Haematol. 2000;103:191-6.*
15. *Sirachainan N, Tapanapruksakul P, Visudtibhan A, Chuansumrit A, Cheeramakara C, Atamasirikul K, et al. Homocysteine, MTHFR C677 T, vitamin B12, and folate levels in Thai children with ischemic stroke: a case-control study. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28:803-8.*
16. *Lee R, Frenkel EP. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Hematol Onvol Clin North Am. 2003;17:85-102.*
17. *Kosch A, Koch HG, Heinecke A, Kurnik K, Heller C, Nowak-Gottl U. Increased fasting total homocysteine plasma levels as a risk factor for thromboembolism in children. Thromb Haemost. 2004;91:308-14.*
18. *Sirachainan N, Sasanakul W, Visudtibhan A, Tapanapruksakul P, Charoenkwan P, Kadegasem P, et al. The effect of polymorphisms of MTHFR C677T, A1298C, MS A2756G and CBS 844ins68bp on plasma total homocysteine level and the risk of ischemic stroke in Thai children. Thromb Res. 2008;122:33-7.*
19. *Sirachainan N, Wattanasirichaigoon D, Suwannarat P, Sasanakul W, Chuansumrit A. A novel mutation of cystathionine beta-synthase gene in a Thai boy with homocystinuria. J Pediatr Hematol Oncol. 2009;31:768-70.*
20. *Rosenson RS, Kang DS. Overview of homocysteine. In: Rose BD, ed. Uptodate. Waltham, MA2008.*
21. *Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. Cell Death Differ. 2004;11(Suppl 1):S56-64.*
22. *O'Donnell J, Tuddenham EG, Manning R, Kemball-Cook G, Johnson D, Laffan M. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. Thromb Haemost. 1997;77:825-8.*
23. *Sirachainan N, Boonyatarp M, Kadegasem P, Sasanakul W, Visudtibhan A, Natesirinikul R, et al. High Factor VIII and von Willebrand factor levels are not risk factors of cryptogenic arterial ischemic stroke in Thai children. J Child Neurol. 2015;30:1057-9.*
24. *Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ, Mountain States Regional Thrombophilia G. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. J Child Neurol. 2004;351:1081-8.*
25. *Sirachainan N, Chaiyong C, Visudtibhan A, Sasanakul W, Osatakul S, Wongwerawattanakoon P, et al. Lipoprotein(a) and the risk of thromboembolism in Thai children. Thromb Res. 2011;127:100-4.*
26. *Nowak-Gottl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Munchow N, Assmann G, et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. Circulation. 1999;100:743-8.*
27. *Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. J Clin Invest. 1992;90:52-60.*