

นิพนธ์ต้นฉบับ

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่

พลรังสิทธิ์ กรดภู¹ เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง² ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา² อติศักดิ์ ตันตวิรวิทย์²
ชาติรี ชัยอติศักดิ์โสภณ² และ วีระศักดิ์ นาวารวงศ์²

¹โรงพยาบาลปาดอง ภูเก็ต ²หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วัตถุประสงค์ เพื่อทราบลักษณะทางคลินิก ได้แก่ อาการ อาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย TTP ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ **วัสดุและวิธีการ** เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลังของผู้ป่วย TTP ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2548 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2554 **ผลการศึกษา** มีผู้ป่วย TTP 20 ราย เป็นผู้ชายร้อยละ 45 อายุเฉลี่ย 53.6 ปี ระยะเวลาที่มารับการตรวจหลังจากมีอาการเฉลี่ย 10 วัน อาการสำคัญที่พบบ่อยได้แก่ อาการทางระบบประสาท (ร้อยละ 55) และภาวะเลือดออกผิดปกติ (ร้อยละ 25) แต่จากการตรวจร่างกายพบภาวะช้ำในผู้ป่วยทุกรายและพบจุดเลือดออกร้อยละ 90 สาเหตุของโรค ร้อยละ 85 ไม่ทราบสาเหตุ ส่วนที่มีสาเหตุได้แก่ โรค SLE โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร และยา tacrolimus การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าระดับ hematocrit แรกเริ่มเฉลี่ยร้อยละ 22.75 จำนวนเกล็ดเลือดแรกเริ่มเฉลี่ย 27,135 ตัว/ลบ.มม.และระดับ creatinine ในเลือดเฉลี่ย 1.69 มก./ดล.ผู้ป่วยที่มี pentad ของ TTP ครบ พบร้อยละ 20 ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการทำ plasma exchange ร้อยละ 90 เฉลี่ย 11 ครั้ง ได้รับ corticosteroids ร้อยละ 70 มีผู้ป่วยรอดชีวิต ร้อยละ 40 โดยสาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่คือการติดเชื้อในโรงพยาบาลและภาวะเลือดออก **สรุป** ผู้ป่วย TTP มาพบแพทย์ด้วยอาการและอาการแสดงได้หลากหลาย โดยพบ pentad ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยโรคนี้เท่านั้น

Key Words : ● Thrombotic thrombocytopenia purpura ● ลักษณะทางคลินิก

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2556;23:217-26.

บทนำ

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) เป็นโรคที่พบได้น้อย อุบัติการณ์ประมาณ 3-7 คนในล้านคนต่อปี¹ แต่การตระหนักถึงโรคนี้ รวมถึงการให้การวินิจฉัยและการให้การรักษาอย่างทันท่วงที เป็นสิ่งจำเป็นเพราะการรักษาที่ล่าช้าจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น²

พยาธิสรีรวิทยาของ TTP เกิดจากมี von Willebrand factor (VWF) ขนาดใหญ่ [ultra-large VWF multimers (ULVWF)] เพิ่มขึ้นผิดปกติ กระตุ้นให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดทำให้มีเกล็ดเลือดต่ำ^{3,4,5} เกิดการอุดตันของหลอดเลือดในอวัยวะต่างๆ และมีเม็ดเลือดแดงแตกแบบ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA)⁶ ซึ่งโดยปกติแล้ว ULVWF ที่ไหล

เวียนในกระแสเลือดจะถูกตัดแบ่งทำให้มีขนาดเล็กลงโดยเอนไซม์ ADAMTS-13 การขาดเอนไซม์ดังกล่าวมีความเกี่ยวข้องกับการเกิด TTP⁷

การวินิจฉัย TTP อาศัยอาการทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานโดย “classic pentad” ของโรคได้แก่ MAHA เกล็ดเลือดต่ำ อาการทางสมอง ไตวายและไข้ ร่วมกับไม่มีการวินิจฉัยอื่นที่อธิบายอาการดังกล่าวได้ซึ่งในผู้ป่วยบางรายก็อาจมีอาการและอาการแสดงไม่ครบทั้ง 5 อย่าง^{6,7} ทำให้แพทย์ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้โดยง่าย สำหรับสาเหตุของ TTP อาจแบ่งเป็น congenital TTP⁹ และ acquired TTP¹⁰ ได้แก่ กลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic TTP) และทราบสาเหตุ (secondary TTP) เช่น ยา ภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก โรค systemic lupus erythematosus (SLE) โรคมะเร็งและการติดเชื้อเช่น การติดเชื้อเอชไอวี เป็นต้น

การรักษาหลักของ TTP คือการทำ plasma exchange^{6,11-13} ซึ่งทำให้อัตราการเสียชีวิตลดลงเหลือเพียงร้อยละ 10-30 โดยควร

ได้รับต้นฉบับ 19 กรกฎาคม 2556 รับลงตีพิมพ์ 10 สิงหาคม 2556

ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่
e-mail: ekarat_r@hotmail.com

ทำใน 24 ชั่วโมงแรก² ระยะเวลาของการทำ plasma exchange เพื่อรักษาจนถึงโรคสงบเฉลี่ยประมาณ 16 ครั้ง¹⁴ สำหรับการรักษาสเลียมซึ่งมีการศึกษาคือ corticosteroids¹⁵ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะซีมมาก¹⁴ และเกล็ดเลือดน้อยกว่า $20 \times 10^9/L$ ¹⁶

สำหรับในประเทศไทยมีการศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วย TTP โดยเป็นรายงานผู้ป่วย 4 ราย¹⁷ การศึกษานี้จึงได้รวบรวมผู้ป่วย TTP จำนวนมากขึ้นที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อทราบลักษณะทางคลินิกได้แก่ อาการอาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย TTP ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ วัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาสาเหตุ การดำเนินโรค การรักษา ผลการรักษา รวมทั้งปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย TTP

วิธีการศึกษา

ศึกษาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2548 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2554 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในการศึกษาคือผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย TTP ประกอบด้วย 1) มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 ตัว/ลบ.มม. 2) microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) พบ red cell fragmentation จาก peripheral blood smear 3) ไม่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้มีเกล็ดเลือดต่ำและ MAHA⁶ ข้อมูลที่เก็บจากเวชระเบียน ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป อาการและอาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษาและผลการรักษา การดำเนินงานวิจัยอยู่ภายใต้การควบคุมของคณะกรรมการจริยธรรมวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การวิเคราะห์ทางสถิติ ข้อมูลพื้นฐานข้อมูลทางคลินิก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลการรักษาแสดงเป็นร้อยละ (percent) ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) ค่ามัธยฐาน (median) หรือพิสัย (range) การวิเคราะห์ความแตกต่างของข้อมูลระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม ใช้วิธี student's t-test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายแบบปกติ (normal distribution) หรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวไม่ปกติ (non-normal distribution) และใช้วิธี Chi-square หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ ข้อมูลที่มีระดับความสำคัญทางสถิติที่ p-value < 0.05 การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS (SPSS for windows, Rel 16.0.2008: SPSS Inc.)

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย TTP ทั้งหมด 20 ราย อายุของผู้ป่วยเฉลี่ย 53.6 ปี (พิสัย 24-80 ปี) เป็นเพศชาย 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 45 เป็นเพศหญิง 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 55 ระยะเวลาที่มารับการตรวจหลังจากมีอาการเฉลี่ย 10.2 วัน (พิสัย 1-60 วัน) มีผู้ป่วย 1 รายที่มีอาการ 60 วันก่อนมาเข้ารับการรักษา โดยมีอาการจุดจ้ำเลือดตามตัวเป็นๆ หายๆ มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง 10 ราย ไชมันในเลือดสูง 6 ราย โรคไตเรื้อรัง 3 ราย โรคหลอดเลือดสมอง 2 ราย โรคเบาหวาน 1 ราย heterozygous beta-thalassemia 1 ราย และ myelodysplastic syndrome 1 ราย สำหรับสาเหตุของ TTP พบว่า ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic) 17 ราย (ร้อยละ 85) และมีสาเหตุ (secondary) 3 ราย (ร้อยละ 15) สาเหตุของโรค ได้แก่ SLE 1 ราย (ร้อยละ 5) โรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะที่ 1 1 ราย (ร้อยละ 5) และยา (tacrolimus) 1 ราย (ร้อยละ 5) ซึ่งเป็นผู้ป่วย SLE ที่ได้รับยา tacrolimus ในการรักษา lupus nephritis

อาการและอาการแสดง

อาการนำของผู้ป่วย TTP พบว่ามากกว่าครึ่งหนึ่งมาด้วยอาการทางระบบประสาทได้แก่ ระดับความรู้สึกเปลี่ยนแปลง ปวดศีรษะ และอาการของโรคหลอดเลือดสมอง รองลงมาคือ เลือดออกผิดปกติ โดยเฉพาะจุดจ้ำเลือดตามตัว (petechiae) คิดเป็นร้อยละ 25 แต่เมื่อได้ทำการตรวจแล้วจะพบอาการและอาการแสดงเพิ่มเติมคือ มีภาวะซีดทุกราย จุดจ้ำเลือดตามตัวร้อยละ 90 ส่วนอาการไข้พบร้อยละ 55 ดังแสดงใน Table 1

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยมีระดับ hematocrit แกรับเฉลี่ยร้อยละ 22.8 และต่ำที่สุดเฉลี่ยร้อยละ 16.7 จำนวนเกล็ดเลือดแกรับเฉลี่ย 27,135 ตัว/ลบ.มม. ระดับ LDH โดยเฉลี่ย 1,904 U/L (ค่าปกติ 113-246 U/L) การตรวจหน้าที่ของไตพบว่าระดับ creatinine ในเลือดเฉลี่ย 1.69 มก./ดล. ส่วนการตรวจหน้าที่ของตับก็มักพบความผิดปกติได้แก่ การเพิ่มขึ้นของ AST, ALT และ indirect bilirubin นอกจากนี้ยังพบผลการตรวจปัสสาวะผิดปกติร้อยละ 85 เป็น proteinuria ร้อยละ 80 โดยส่วนใหญ่ปริมาณ proteinuria 1+ มีเพียง 1 รายที่ปริมาณ 2+ โดยวิธีการตรวจ dipstick ดังแสดงใน Table 2

การตรวจพบ classic pentad ของ TTP

Pentad ของ TTP ประกอบด้วย MAHA blood picture เกล็ดเลือดต่ำ (น้อยกว่า 100,000 ตัว/ลบ.มม.) ร่วมกับไข้ (อุณหภูมิมากกว่า 37.5°C) ไตวาย (creatinine มากกว่า 1.5 มก./ดล.) และความผิดปกติของระบบประสาท พบว่า ผู้ป่วยที่มี pentad

Table 1 Clinical manifestations of 20 TTP patients

Clinical manifestation	Number (percent) (N = 20)	
	Chief complaint	Symptoms and signs*
Neurological symptoms	11 (55)	16 (80)
Alteration of consciousness	5 (25)	13 (65)
Headache	3 (15)	6 (30)
Neurological deficit		
- Acute hemiparesis	2 (10)	6 (30)
- Acute visual loss	1 (5)	1 (5)
- Dysphasia	-	2 (10)
- Paresthesia	-	2 (10)
Seizure	-	6 (30)
Dizziness	-	6 (30)
Abnormal bleeding	5 (25)	
Petechiae	3 (15)	18 (90)
Hypermenorrhea	1 (5)	1 (5)
Gastrointestinal bleeding Intracranial	1 (5)	2 (10)
bleeding	-	1 (5)
Gross hematuria	-	1 (5)
Subhepatic hematoma	-	1 (5)
Others	4 (20)	
Anemia	1 (5)	20 (100)
Jaundice	1 (5)	1 (5)
Nausea and vomiting	1 (5)	5 (25)
Fatigue	1 (5)	7 (35)
Fever	-	11 (55)
Abdominal pain	-	2 (10)
Syncope	-	1 (5)

*One patient might have more than 1 symptoms and signs

ของ TTP 3 ข้อ 8 ราย (ร้อยละ 40) 4 ข้อ 8 ราย (ร้อยละ 40) และครบ 5 ข้อเพียง 4 ราย (ร้อยละ 20)

การรักษา

ผู้ป่วยร้อยละ 90 ได้รับการรักษาด้วย plasma exchange ผู้ป่วยที่เหลือ 2 รายได้รับการรักษาด้วย plasma infusion เนื่องจากปัญหาทางด้านเทคนิคโดยผู้ป่วย 1 รายปฏิเสธการรักษาและขอกลับบ้านก่อนได้รับการทำ plasma exchange และอีก 1 รายเสียชีวิตก่อนได้รับการทำ plasma exchange สำหรับผู้ป่วยซึ่งได้รับ

การทำ plasma exchange มีระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยจนเริ่มการรักษาด้วย plasma exchange เฉลี่ย 2.0 วัน ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนรักษาด้วย plasma exchange เฉลี่ย 12.9 วัน จำนวนครั้งที่รักษาด้วย plasma exchange เฉลี่ย 11.4 ครั้ง มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย corticosteroids ร่วมด้วยร้อยละ 70 และระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลเฉลี่ย 28.4 วันดังแสดงใน Table 3

Table 2 Laboratory data of 20 TTP patients

Laboratory data	Number (percent) or mean $\pm$ SD(range)
Baseline hematocrit (%)	22.8 $\pm$ 6.1 (14.8-41.7)
Baseline white blood count (cells/cu.mm.)	9,527.52 $\pm$ 4,193.80 (4,200-18,500)
Baseline platelet (cells/cu.mm.)	27,135 $\pm$ 26,551.08 (6,000-120,000)
Serum creatinine (mg/dL)	1.69 $\pm$ 1.22 (0.8-5.3)
Prothrombin time (seconds) (normal 9.5-13.3)	13.5 $\pm$ 2.5
Activated partial thromboplastin time (seconds) (normal 26.0-39.8)	28.5 $\pm$ 3.9
Liver function test	
AST (median) (U/L)	194.1 $\pm$ 490.9 (65) (19-2,513)
ALT (median) (U/L)	130.8 $\pm$ 470.9 (26) (10-2,113)
Alkaline phosphatase (median) (U/L)	121.3 $\pm$ 145.6 (67.5) (33-614)
Total bilirubin (mg/dL)	3.20 $\pm$ 0.69
Direct bilirubin (mg/dL)	0.72 $\pm$ 0.59
Serum lactate dehydrogenase (LDH) (U/L) (normal 113-246)	1,904 $\pm$ 1,658 (300-6,515)
Abnormal urinalysis*	17 (85)
Proteinuria	16 (80)
Hematuria	10 (50)
Pyuria	3 (15)

*One patient might have more than 1 abnormal urinalysis

Table 3 Treatment of 20 TTP patients

Treatment	Number (percent) or mean $\pm$ SD(range)
Treatment with	
plasma exchange	18 (90)
plasma infusion alone	2 (10)
Duration (days)	
Diagnosis to treatment	0.6 $\pm$ 1.0
Onset to treatment	10.8 $\pm$ 12.8
Diagnosis to plasma exchange	2.0 $\pm$ 1.5
Onset to plasma exchange	12.9 $\pm$ 13.4
Total plasma exchange (times)	11.4 $\pm$ 9.0 (3-30)
Duration of hospitalization (days)	28.4 $\pm$ 9.4 (2-100)
Corticosteroids treatment	14 (70)
Prednisolone	1 (5)
Dexamethasone	13 (65)

ผลการรักษา

ผู้ป่วยอาการดีขึ้นร้อยละ 40 ปฏิเสธการรักษาร้อยละ 15 และผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 45 ผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษานั้นเนื่องจากมีอาการทรุดลงมากและญาติขอเข้าไปเสียชีวิตที่บ้านทุกราย สาเหตุการเสียชีวิตเกิดจากภาวะเลือดออกผิดปกติและการติดเชื้อที่สำคัญคือปอดอักเสบในโรงพยาบาลดังแสดงใน Table 4 ผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมดอยู่ในช่วงที่ได้รับการรักษาด้วย plasma exchange และยังไม่ตอบสนองต่อการรักษา อาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิตจากโรคหรือภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา TTP จากการเปรียบเทียบปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตหรือปฏิเสธการรักษา (death/against advice) พบว่า ไม่มีปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นจำนวนครั้งของการได้รับการทำ plasma exchange และปริมาณการได้รับ FFP โดยกลุ่มที่เสียชีวิตหรือปฏิเสธการรักษามีจำนวนครั้งการทำ plasma exchange เฉลี่ย 8 ครั้งและได้รับ FFP เฉลี่ย 115 units ขณะที่ผู้ป่วยที่รอดชีวิตมีจำนวนครั้งการทำ plasma exchange เฉลี่ย 18 ครั้ง ($p = 0.025$) และได้รับ FFP 311 units ($p = 0.008$) ดังแสดงใน Table 5

จากการศึกษาครั้งนี้ไม่พบว่ามีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลนี้เนื่องจากเกิดโรค TTP ซ้ำและเมื่อประเมินความสัมพันธ์ของการเสียชีวิตกับระยะเวลาที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลพบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตส่วนใหญ่จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงในช่วง 1-2 สัปดาห์แรก

ของการรักษาตัวในโรงพยาบาล ในขณะที่เมื่อเวลาผ่านไปอัตราการเสียชีวิตจะลดลงตามลำดับ ดังแสดงใน Figure 1

วิจารณ์

โรค TTP เป็นโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อนสูงหากได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่ล่าช้าโดยอัตราการเสียชีวิตจะเพิ่มสูงถึงร้อยละ 90² ในเวชปฏิบัติพบโรคนี้ได้ไม่บ่อย จากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ในช่วงเวลาดังกล่าว พบผู้ป่วย TTP 20 รายคิดเป็นอุบัติการณ์ 2.9 รายต่อปี จึงอาจทำให้แพทย์ขาดความตระหนักถึงโรคนี้ การศึกษาครั้งนี้จึงมุ่งเน้นให้เห็นถึงอาการและอาการแสดงที่พบในโรค TTP ซึ่งช่วยให้แพทย์วินิจฉัยโรคนี้มากขึ้น

ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยไม่แตกต่างจากข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้ ทั้งในเรื่องอายุ เพศหญิงที่มากกว่าเพศชายเล็กน้อย และสาเหตุการเกิดโรคซึ่งส่วนใหญ่เป็น idiopathic ไม่พบผู้ป่วย congenital TTP ซึ่งมีอาการตั้งแต่วัยเด็ก ทั้งนี้ข้อจำกัดในการศึกษาเนื่องจากไม่ได้ตรวจการกลายพันธุ์ของยีนของ ADAMTS-13 ในผู้ป่วยทุกราย ส่วนอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยพบว่า อาการนำของผู้ป่วยมีได้หลากหลาย แต่ที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการทางระบบประสาทซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้⁶ พบอาการทางระบบโลหิตได้แก่ อาการซีดในผู้ป่วยทุกรายและพบจุดจ้ำเลือด

Table 4 Outcomes of treatment of 20 TTP patients

Outcomes	Number (percent)
Improved	8 (40)
Against advice	3 (15)
Death	9 (45)
Cause of death* (N=9)	9 (100)
Infection	
Hospital acquired pneumonia (HAP)	4 (44)
Catheter related infection	3 (33)
Urinary tract infection (UTI)	2 (22)
Bleeding	7 (77)
Hemorrhagic stroke	2 (22)
Pulmonary hemorrhage	2 (22)
Gastrointestinal bleeding	2 (22)
Bleeding per vagina	1 (11)
Ischemic stroke	3 (33)

*One patient might have more than 1 cause of death

Table 5 Comparison of clinical manifestations between TTP patients who dead/against advise and survived after treatment

Clinical manifestations	Dead or against advise patients (N = 12)	Survival patients (N = 8)	p-value
Number (percent) or mean $\pm$ SD			
Baseline characteristics			
Age (year)	55.08 $\pm$ 15.38	51.38 $\pm$ 14.76	0.598
Male	5 (41.6)	3 (37.5)	0.612
Duration from onset to hospital (days)	11.33 $\pm$ 16.09	8.38 $\pm$ 6.59	0.630
Cause			
Idiopathic	10 (83.3)	7 (87.5)	0.656
Secondary	2 (16.7)	1 (12.5)	
Signs and symptoms			
Neurological manifestations			
Change of consciousness	7 (58.3)	6 (75)	0.392
Hematological manifestations			
Internal organ bleeding	6 (50)	3 (37.5)	0.465
Petechiae	11 (91.6)	7 (87.5)	0.337
Fever	7 (58.3)	4 (50)	0.535
Laboratory data			
Baseline hematocrit (%)	24.13	20.68	0.219
Baseline platelet(/cu.mm.)	31,200	21,100	0.420
Serum creatinine (mg/dL)	1.13	1.48	0.463
Liver function test			
AST (U/L)	281.4	63.1	0.397
ALT (U/L)	201.5	27.25	0.432
Alkaline phosphatase (U/L)	161.67	60.75	0.078
Total bilirubin (mg/dL)	3.54	2.69	0.506
Direct bilirubin (mg/dL)	0.73	0.71	0.923
LDH (U/L)	2,245.3	1,435.9	0.307
Pentad of TTP (score)	3.67 $\pm$ 0.65	4.00 $\pm$ 0.92	0.355
Treatment			
Duration (days)			
Diagnosis to plasma exchange	0.58	0.75	0.722
Onset to plasma exchange	12.00	9.12	0.636
Total plasma exchange (times)	8	18	0.025
Duration of hospitalization (days)	19.42	41.75	0.094
Total PRC received (units)	8.67	10.75	0.573
Total FFP received (units)	115.42	311.50	0.008
Total platelet concentrate received (units)	7.58	3.62	0.408
Received dexamethasone	7 (58.3)	6 (75)	0.216

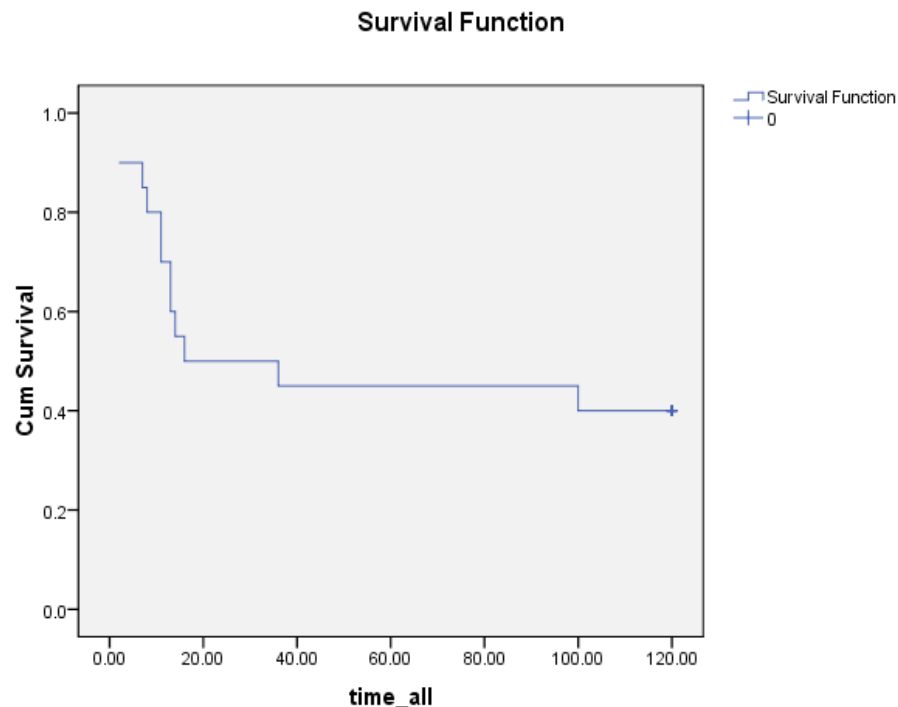


Figure 1 Kaplan-Meier analyses of survival of TTP patients (time = days)

ตามตัวถึงร้อยละ 90 ดังนั้นในกรณีผู้ป่วยมาด้วยอาการทางระบบประสาท หรืออาการเลือดออกผิดปกติ ร่วมกับตรวจพบอาการชัตและจุดจ้ำเลือดตามตัว ที่ไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่น ก็ควรคิดถึงโรค TTP แม้จะไม่พบอาการใช้ก็ตามเนื่องจากพบได้ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเท่านั้น

จากข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีภาวะซีดระดับปานกลางถึงรุนแรงและเกล็ดเลือดต่ำมาก โดยที่ระดับเม็ดเลือดขาว ค่า prothrombin time (PT) และ activated partial thromboplastin time (aPTT) อยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลการตรวจหน้าที่ของตับมักพบว่า มีระดับ AST มีค่าสูงกว่า ALT เล็กน้อย indirect bilirubin สูงขึ้น ร่วมกับระดับ LDH มีค่ามากกว่า 1,000 U/L ซึ่งเข้าได้กับภาวะเม็ดเลือดแดงแตกซึ่งเป็นลักษณะสำคัญที่พบในผู้ป่วย TTP ในการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของ liver enzyme ทั้ง AST และ ALT ค่อนข้างสูงซึ่งนอกเหนือจากจะอธิบายจากภาวะเม็ดเลือดแดงแตกร่วมกับ liver injury จากการขาดเลือดของตับ¹⁸ แล้วยังมีผู้ป่วย 1 รายที่ถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลจังหวัดที่มีอาการรุนแรงและความดันโลหิตต่ำจึงเป็นผลให้มี liver enzyme สูงขึ้น มากกว่าผู้ป่วย TTP รายอื่นๆ แต่เมื่อพิจารณาตามมาตรฐานแล้วจะพบว่า liver enzyme ไม่ได้สูงมากนักกล่าวคือ 65 U/L และ 26 U/L สำหรับ AST และ ALT ตามลำดับ ส่วนระดับ creatinine พบว่าสูงขึ้นเล็กน้อยเฉลี่ย 1.69 mg/dL สำหรับภาวะ proteinuria ที่พบถึงร้อยละ 80 นั้นใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งพบได้ร้อยละ 85

โดยวิธีการตรวจ dipstick ซึ่งการศึกษาดังกล่าวพบว่าผู้ป่วย TTP ซึ่งมีระดับ ADAMTS13 ต่ำจะมี proteinuria ในระดับต่ำและมีเพียงชั่วคราว¹⁹ จากข้อมูลดังกล่าวทำให้พบ classic pentad ทั้ง 5 ข้อเพียงร้อยละ 20 ของผู้ป่วยเท่านั้น ดังนั้นการวินิจฉัย TTP ควรอาศัยการมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำและมีภาวะซีดที่พบลักษณะของ MAHA blood picture โดยไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยการทำ plasma exchange โดยระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยจนได้รับการรักษาด้วย plasma exchange ค่อนข้างเร็ว เฉลี่ย 2 วัน จำนวนครั้งที่ได้รับการรักษาด้วย plasma exchange เฉลี่ย 11 ครั้งซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้¹⁴ สำหรับการรักษาคorticosteroids พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้¹⁵

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตจากการศึกษาครั้งนี้ได้แก่ ภาวะซีดมากและระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000 ตัว/ลบ.มม. ตั้งแต่แรกวินิจฉัยนั้น^{14,16} ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญในการศึกษา แต่พบว่าปัจจัยที่มีผลได้แก่จำนวนครั้งของการทำ plasma exchange และปริมาณการได้รับ FFP ทั้งนี้เป็นไปได้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการทำ plasma exchange จนอาการดีขึ้น และผู้ป่วยที่เสียชีวิตส่วนใหญ่มักจะเสียชีวิตในช่วง 1-2 สัปดาห์แรก จึงทำให้ได้รับการทำ plasma exchange และ ปริมาณการได้รับ FFP น้อยกว่ากลุ่มที่รอดชีวิต อีกปัจจัยหนึ่งที่น่าสนใจคือระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ผู้ป่วยมีอาการจนได้รับการทำ plasma exchange ในกลุ่มที่เสียชีวิตจะมีแนวโน้มนานกว่ากลุ่มที่รอดชีวิตกล่าวคือ 12 วัน

และ 9 วันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 60 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งพบว่าอัตราการเสียชีวิตเพียงร้อยละ 10-30¹¹⁻¹³ ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากปัจจัยด้านผู้ป่วยเองซึ่งบางรายมาพบแพทย์เมื่อมีอาการมากแล้วและปัจจัยที่เกี่ยวกับการรักษาทั้งการรักษาเฉพาะโรคและการรักษาประคับประคอง โดยสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญพบว่าจากภาวะเลือดออกในอวัยวะสำคัญและการติดเชื้อในโรงพยาบาล ดังนั้นการป้องกันและรักษาภาวะดังกล่าวอย่างเหมาะสมน่าจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้น

เมื่อนำข้อมูลจากการศึกษานี้มาเปรียบเทียบกับการศึกษาขนาดใหญ่จากประเทศญี่ปุ่น²⁰ ซึ่งได้รวบรวมผู้ป่วย acquired TTP ซึ่งมีระดับ ADAMTS13 ต่ำจำนวน 180 ราย พบว่าได้ผลใกล้เคียงกันมากในเรื่องของอายุเฉลี่ย 54 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 55 มีระดับ hemoglobin เหลือ 7.3 กรัม/ดล. จำนวนเกล็ดเลือดแรกรับเฉลี่ย 10,000 ตัว/ลบ.มม. ระดับ creatinine ในเลือดเฉลี่ย 0.9 มก./ดล. และมีอาการทางระบบประสาทร้อยละ 79 แต่ที่แตกต่างกันคือพบไข้ได้ถึงร้อยละ 72 และมีอัตราการรอดชีวิตสูงถึงร้อยละ 84 ส่วนเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาจากอเมริการวมทั่วประเทศทางตะวันตกพบว่าอายุของผู้ป่วยในการศึกษานี้จะมากกว่าประมาณ 10 ปีและสัดส่วนเป็นเพศหญิงน้อยกว่า^{12,20}

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการได้แก่เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้การเก็บข้อมูลในบางส่วนมีความไม่สมบูรณ์หรือขาดความชัดเจนและเป็นการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยไม่มากนักจึงทำให้ประเมินปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตได้ไม่ชัดเจน นอกจากนี้การวินิจฉัย TTP ในการศึกษานี้อาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานเพื่อแยกโรคอื่นซึ่งทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำและ MAHA เป็นหลักดังที่ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไปโดยไม่ได้ตรวจระดับ ADAMTS-13 ระดับ complement และการกลายพันธุ์ของยีนของ complement regulatory protein จึงอาจไม่สามารถแยกผู้ป่วย hemolytic uremic syndrome (HUS) และ atypical HUS ออกไปได้ทั้งหมด

สรุป

ผู้ป่วย TTP อาจมาพบแพทย์ด้วยอาการและอาการแสดงได้หลากหลาย แต่สิ่งที่ควรคำนึงถึงคือการคิดถึงโรคนี้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกล็ดเลือดต่ำ ร่วมกับพบ MAHA blood picture โดยไม่มีโรคอื่นที่อธิบายอาการได้ เพราะการพบ pentad พบได้เพียงร้อยละ 20 ของผู้ป่วยโรคนี้เท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Torok TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States: analysis of national mortality data. *Am J Hematol* 1995;50:84-90.
2. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995;70:319-23.
3. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307:1432-5.
4. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578-84.
5. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585-94.
6. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158:323-35.
7. Lammle B, Kremer Hovinga JA, Alberio L. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2005;3:1663-75.
8. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1966;45:139-59.
9. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488-94.
10. Morrison DM, Tyrell DL, Jewell LD. Colonic biopsy in verotoxin-induced hemorrhagic colitis and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am J Clin Pathol* 1986;86:108-12.
11. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:393-7.
12. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;116:4060-9.
13. George JN. Clinical practice: Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927-35.
14. Sarode R, Gottschall JL, Aster RH, McFarland JG. Thrombotic thrombocytopenic purpura: early and late responders. *Am J Hematol* 1997;54:102-7.
15. Perotti C, Torretta L, Molinari E, Salvaneschi L. Cryoprecipitate-poor plasma fraction (cryosupernatant) in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura at onset. A report of four cases. *Haematologica* 1996;81:175-7.
16. Rock G, Kelton JG, Shumak KH, et al. Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*

- 1998;103:1031-6.
17. Wanpen S. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): 4 case reports and review of the literature. *J Med Assoc Thai* 1995;78:322-31.
 18. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin S. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003;120:556-73.
 19. Dopson SJ, Ullian ME. Proteinuria in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nephrol Rev* 2011;3:e1.
 20. Matsumoto M, Bennett CL, Isonishi A, et al. Acquired idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan. *PLoS ONE* 2012;7:e33029.

Clinical Manifestations of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital

Ponrungsid Krudpoo¹, Ekarat Rattarittamrong², Lalita Norasetthada², Adisak Tantiworawit²,
Chatree Chai-adisaksopha² and Weerasak Nawarawong²

¹Patong Hospital, Phuket; ²Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Objective: To study the clinical manifestations consisting of symptoms, signs, and laboratory data of TTP patients in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. **Materials and methods:** Collecting data retrospectively from TTP patients who were treated in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital from 1 January 2005 to 31 October 2011. **Results:** There were 20 TTP patients composing of 9 males (45%) with mean age of 53.6 years. Mean duration from onset to visit hospital was 10 days. Although common presenting symptoms were neurological symptom (55%) and abnormal bleeding (25%), the physical examination revealed petechiae (90%) and anemia in all patients. Causes of TTP were idiopathic in 85% and secondary TTP including SLE, stomach cancer and drug (tacrolimus). Laboratory data showed mean hematocrit levels of 22.75%, mean platelet count of 27,135/mm³, and mean serum creatinine levels was 1.69 mg/dL. Only 20% of patients had complete 5 points of clinical classic pentad of TTP. Ninety percent of patients received plasma exchange with mean treatment cycle of 11 times. Sixty five percent received corticosteroids plus plasma exchange. Forty percent of patients survived and major cause of death was hospital acquired infection and bleeding. **Conclusions:** Patients with TTP can present with varied clinical symptoms and signs. Complete classic clinical pentad of TTP can be found in only 20% of patients.

Key Words : ● Thrombotic thrombocytopenia purpura ● Clinical manifestations

J Hematol Transfus Med 2013;23:217-26.