

บทความพื้่นวิชา

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Current Pathophysiology and Treatment

จรรยา เอื้อวรากล

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิด TTP และ HUS ที่เกี่ยวข้องกับ endothelial cell injury และ vWF-cleaving metalloprotease (ADAMTS13)
2. เพื่อให้สามารถให้การรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มาด้วย TTP หรือ HUS

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) เป็นโรคในกลุ่ม thrombotic microangiopathy (TMA) ที่มีลักษณะอาการทางคลินิกที่สำคัญ 5 อย่าง (clinical pentad) ได้แก่ ไข้ ภาวะเลือดออกจากเกร็ดเลือดถูกทำลาย ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกชนิด microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) อาการทางระบบประสาท และอาการทางไต การตรวจพบทางพยาธิวิทยาที่สำคัญคือ การพบ hyaline thrombi จำนวนมากในหลอดเลือดแดงเล็กและหลอดเลือดฝอย ในอดีตผู้ป่วย TTP มีอัตราตายเกินร้อยละ 90 แต่ในปัจจุบันเมื่อมีการค้นพบวิธีการรักษาด้วย plasma exchange ก็พบว่าผู้ป่วย TTP สามารถรอดชีวิตได้เป็นส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วย TTP จำนวนมากที่มาพบแพทย์ด้วยอาการและอาการแสดงที่ไม่ครบทั้งหมดหรืออาจมีเพียง 2-3 อย่างเมื่อแรกมาพบแพทย์ ต่อมาจึง

มีอาการและอาการแสดงเพิ่มมากขึ้นจนครบ classic clinical pentad ในภายหลัง นอกจากนี้ ยังมีภาวะหรือโรคอีกหลายอย่างที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับ TTP หรือแยกจากกันได้ค่อนข้างยาก ทำให้ผู้ป่วย TTP หลายรายไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมทันช่วงที่มีโอกาสเสียชีวิตได้ ดังนั้นจึงจำเป็นที่แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป อายุรแพทย์และโลหิตแพทย์ จะต้องมีความรู้ความเข้าใจถึงหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรครวมทั้งแนวทางการรักษาที่จำเพาะในโรคนี้

ประวัติการค้นพบโรค¹⁶

ในปี 1924 Moschowitz เป็นคนแรกที่รายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 16 ปีที่มาด้วยเรื่องไข้ ซีด จุดเลือดออกตามตัวและอาการแขนขาอ่อนแรงครึ่งซีก¹ การตรวจศพหลังผู้ป่วยเสียชีวิตพบว่า มี hyaline thrombi จำนวนมากในหลอดเลือดแดงเล็กๆ และหลอดเลือดฝอย ในปี 1936 Baehr ได้รายงานผู้ป่วยเพิ่มเติม 4 ราย และเสนอว่า hyaline thrombi น่าจะเกิดจากการที่เกร็ดเลือดมาเกาะกลุ่มกัน (platelet agglutination) ต่อมา Symmers ในปี 1947 เสนอให้ใช้คำว่า thrombotic

ได้รับต้นฉบับ 30 มกราคม 2546 และให้ตีพิมพ์ 8 กุมภาพันธ์ 2546
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ ผศ.พญ. จรรยา เอื้อวรากล สาขา
โลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

microangiopathy² เรียกผู้ป่วยที่มีอาการดังที่ Moschowitz รายงานไว้ครั้งแรกพร้อมกับมีการตรวจพบพยาธิสภาพของหลอดเลือดดังกล่าว ในขณะที่ Gasser ในปี 1955 ใช้คำว่า hemolytic uremic syndrome (HUS)³ เพื่อบรรยายกลุ่มโรคที่มีโลหิตจางแบบ Coombs-negative hemolytic anemia เกร็ดเลือดต่ำ ร่วมกับมีไตวายเฉียบพลัน หลังจากนั้นได้มีรายงานผู้ป่วยอีกหลายรายที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับทั้งของ Moschowitz หรือ Gasser โดยมีทั้งที่ไม่ทราบสาเหตุ⁴ หรือมีสาเหตุร่วมชัดเจน เช่น ในปี 1970 มีรายงานการเกิด TTP ในผู้ป่วยที่มี mucin-forming adenocarcinoma⁵ หรือ ในปี 1983 เป็นครั้งแรกที่มีรายงานความสัมพันธ์ของ HUS กับการระบาดของเชื้อ *E. coli* ในประเทศแคนาดา⁶ เป็นต้น

การเรียกโรคกลุ่มนี้ยังมีความสับสนอยู่ บางตำราใช้คำว่า Thrombotic microangiopathy (TMA) แทน TTP ในกรณีที่พบสาเหตุชัดเจน เช่น pregnancy-associated TMA, HIV-associated TMA และเรียก TTP เฉพาะเมื่อเป็น Idiopathic TMA⁷ อย่างไรก็ตามโลหิตแพทย์โดยทั่วไปยังคงคุ้นเคยที่จะใช้คำว่า TTP เมื่อผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับ clinical pentad ที่กล่าวไว้ข้างต้นไม่ว่าจะมีสาเหตุจากอะไร หลายตำราวมเรียก TTP และ hemolytic uremic syndrome (HUS) ไปด้วยกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ใหญ่ เนื่องจากอาการและอาการแสดง และพยาธิสภาพของทั้งสองโรคในผู้ใหญ่ อาจไม่แตกต่างกันนัก ยกเว้นแต่ความรุนแรงของภาวะไตวาย รวมทั้งการรักษาเบื้องต้นในผู้ใหญ่ก็คล้ายคลึงกัน จึงมีการใช้ศัพท์ TTP-HUS ให้เห็นได้บ่อย อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ใหม่ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระดับโปรตีน พบว่าทั้งสองโรคมีความแตกต่างกันดังจะได้อธิบายต่อไป รวมทั้งในเด็กถ้าเป็น epidemic form ที่เกี่ยวข้องกับ *E. coli* hemorrhagic gastroenteritis ก็จะถูกเรียกว่าเป็น HUS⁹ มากกว่าที่จะเรียกว่า TTP

ระบาดวิทยาและสาเหตุ¹⁰⁻¹⁶

กลุ่มโรค TTP-HUS พบได้ไม่บ่อย ถ้าแบ่งตามอายุผู้ป่วย อาจแบ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยในเด็ก เรียกว่า childhood epidemic HUS⁶ และ ชนิดที่พบในผู้ใหญ่ (adult form) ซึ่งอาจมีหรือไม่มีสาเหตุร่วม

สาเหตุร่วมที่พบมีได้หลากหลาย (ดังตารางที่ 1) ไม่ว่าจะเป็นการติดเชื้อแบคทีเรียโดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิดที่สร้างทอกซิน เช่น เชื้อ *E. Coli* สายพันธุ์ O157:H7⁹ หรือ เชื้อ *Shigella dysenteriae* หรือการติดเชื้อไวรัส เช่น human immunodeficiency virus (HIV)¹⁰ หรือจากยา¹¹ เช่น quinine, simvastatin, cyclosporin A, tacrolimus, ticlopidine¹² และล่าสุดที่พบ คือ clopidogrel¹³ นอกจากนี้ยังพบ TTP-HUS ร่วมกับมะเร็งที่แพร่กระจายเช่น adenocarcinoma ของทางเดินอาหาร¹⁴, การใช้ยาเคมีบำบัด เช่น mitomycin-C, gemcitabine, โรคคออโตอิมมูน เช่น systemic lupus erythematosus (SLE), scleroderma, การปลูกถ่ายอวัยวะ เช่น ไต ตับ หรือไขกระดูก¹¹ หรือในผู้ป่วยตั้งครรภ์และหลังคลอด

นอกจากสาเหตุภายนอกแล้ว ยังมีรายงานความสัมพันธ์ของพันธุกรรมกับการเกิด TTP-HUS ด้วย ตัวอย่างเช่น การตรวจพบอุบัติการณ์ของ HLA-B40, B60, 61, 41 และ 47 บ่อยในผู้ป่วยที่เป็น TTP-HUS รวมทั้งมีรายงานการเกิดโรคในผู้ป่วยหลายคนในครอบครัวเดียวกัน (familial TMA)¹⁵ โดยมักเป็นในพื้นที่ระบาดของเชื้อ *E. coli* ที่สามารถสร้าง verocytotoxin (หรือ Shiga toxin) ลักษณะของ familial TMA มีสองแบบคือ แบบที่หนึ่ง ได้แก่ การพบโรคในครอบครัวเดียวกันที่อายุต่างกันในระดับของ *E. coli* มักหายขาดได้เอง และอัตราการตายต่ำ หรือแบบที่สอง ได้แก่ การเกิดโรคในพื้นที่ครอบครัวเดียวกันที่อายุเท่าๆ กัน แม้จะไม่เกิดพร้อมกัน มักมีความสัมพันธ์กับการตั้งครรภ์หรือหลังคลอด การใช้ยาคุมหรือมีประวัติแต่งงานในครอบครัวในครอบครัว ลักษณะการถ่ายทอดในแบบที่สอง พบว่า ถ้า

ตารางที่ 1 สาเหตุของ TMA (TTP-HUS)

ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic TMA) เช่น TTP, sporadic HUS

กรรมพันธุ์ (familial TMA ทั้งแบบ AR และ AD)

ทอกซินหรือโรคติดเชื้อ

- Enteric pathogens
- Verocytotoxin-producing *Escherichia coli*
- *Shigella dysenteriae*
- *Campylobacter*
- *Yersinia*
- *Streptococcus pneumoniae*
- Human immunodeficiency virus and Human T-cell leukemia virus type I

ยา

- *Acute, immune-mediated toxicity*: quinine, ticlopidine, clopidogrel
- *Insidious, dose-related toxicity*: mitomycin C, alpha-interferon, cyclosporin, tacrolimus (FK506), gemcitabine, deoxycoformycin

การตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด

มะเร็งระยะแพร่กระจาย

การเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ

- ไต ตับ ไชกรกระดูก

โรคอโตอิมมูน

- SLE, scleroderma, polyarteritis nodosa, anti-phospholipid syndrome

เริ่มเป็นในผู้ป่วยที่เป็นทารกหรืออายุน้อยๆ มักเป็นการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive¹⁶ ในขณะที่ถ้าอายุที่เริ่มเป็นไม่แน่นอน มักเป็น autosomal dominant

ในต่างประเทศอุบัติการณ์ของ Idiopathic TTP เท่ากับ 3.7 ต่อแสนคนต่อปี⁷ โดยพบเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (3:2) อายุที่พบบ่อยอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ โดยร้อยละ 10 พบร่วมกับ การตั้งครรภ์ และ ร้อยละ 10-40 จะมีอาการทางระบบหายใจหรือใช้หัวใจใหญ่นำมาก่อน ประมาณ 2 สัปดาห์ก่อนมีอาการของโรค สำหรับ childhood HUS นั้นพบสูงสุดในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 5 ปี โดยมีอุบัติการณ์ ประมาณ 1:100,000 คน¹⁷ โดยเพศชายพอๆ กับหญิง และสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *E.coli* สาย

พันธุ์ O157:H7 ที่พบบ่อยสุดมักเกิดจากการรับประทานเนื้อวัวที่ไม่สุกและมีการปนเปื้อน เนื่องจากวัวเป็นสัตว์ที่มีเชื้อนี้ในลำไส้ได้บ่อย นอกจากนั้นก็พบได้เช่นกันว่าการเกิดโรคระบาดจากการรับประทานสัตว์ปีก ผักผลไม้ หน่ยแข็ง หรือน้ำดื่มที่ไม่สะอาด โดยมีหลายรายงานที่พบการระบาดในสถานเลี้ยงเด็กเล็กหรือบ้านคนชรา มักเกิดในช่วงฤดูร้อน จากการดื่มน้ำจากภาชนะที่ปนเปื้อนของผู้น่วยติดเชื้อ *E.coli* ชนิดนี้ จะเกิด HUS ตามมาได้ โดยอาจเกิดอาการไตวายได้ตั้งแต่ 2 วันถึง 2 สัปดาห์หลังมีอาการท้องเสีย^{7,8}

สำหรับอุบัติการณ์ของ TTP-HUS หลังการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ พบว่าเท่ากับร้อยละ 3-5 หลังการเปลี่ยนไต

และร้อยละ 4 หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก^{7,11} ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับการใช้ยา cyclosporin A หรือปัจจัยร่วมอื่นๆ เช่น การได้รับยาเคมีบำบัด การฉายแสง เป็นต้น

พยาธิกำเนิด¹⁸⁻³¹

Endothelial cell injury¹⁸⁻²⁰

กลไกการเกิด TTP ในระยะแรกๆ เชื่อว่าพยาธิสภาพใน TTP เกิดจากการรบกวนการทำงานของ endothelial cells หรือมี endothelial cell injury โดยอาจเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ การติดเชื้อ, ได้รับสารเคมี หรือ oxidant stress เช่น nitric oxide หรือมีปัจจัยทางภูมิคุ้มกัน เช่น มีการสร้าง anti-endothelial cell autoantibodies ผลจาก endothelial damage ทำให้มีการสร้าง prostacyclin ลดลง ร่วมกับมี fibrinolytic activity ของผนังหลอดเลือดลดลง (abnormal fibrinolysis) โดยพบมี plasminogen activator ลดลงและมีระดับ PAI-1 เพิ่มขึ้นอย่างมากในพลาสมาของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพบปัจจัยบางอย่างในเลือดผู้ป่วยที่ทำให้ microvascular endothelial cells เกิดการตายแบบ apoptosis ทำให้พบ endothelial microparticles เพิ่มขึ้นในไตและสมองของผู้ป่วย²⁰ การเกิด TTP-HUS ตามหลัง HIV infection ก็เชื่อว่าเป็นผลจากการทำลาย endothelial cell ด้วยเชื้อไวรัส²¹ และในกรณีของยาเคมีบำบัด เช่น mitomycin C ก็เป็นกลไกการทำลาย endothelial cell เช่นเดียวกัน

สำหรับกลไกการเกิด TTP-HUS ตามหลังการติดเชื้อที่สร้างทอกซินนั้น ส่วนหนึ่งเชื่อว่าเป็นผลตามมาจากการที่เชื้อหรือทอกซินไปกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลปล่อยเอนไซม์ออกมาซึ่งนอกจากจะทำให้ endothelial cell injury แล้วยังมีกระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดกับนิวโทรฟิลด้วย²² นอกจากนี้จากการศึกษาพลาสมาของผู้ป่วย TTP ยังพบว่ามีปัจจัยที่ทำให้เกร็ดเลือดเกาะกลุ่มกันง่ายด้วย (platelet-aggregating factors) เช่น 37 KD protein (PAF p37) ซึ่งจับกับโปรตีน GPIV(CD36) บนผนังเกร็ดเลือด²³ หรือ calcium-dependent cyto-

solic protease เช่น calpain²⁴ เป็นต้น ในกรณีของ *E.coli*-associated HUS พบว่า Shiga toxin ที่สร้างจาก *E.coli* มี 2 ส่วนย่อย คือ subunit A มีลักษณะเหมือน ricin เป็นพิษต่อเซลล์และ subunit B ซึ่งจะจับกับ glomerular endothelial cells ที่มี receptor ต่อทอกซิน หลังจากจับกัน ก็จะมีการหลั่งสารที่ทำให้เกิดหลอดเลือดหดตัว และตามมาด้วย ไตวายเฉียบพลัน นอกจากนี้ Shiga toxin ยังจับกับ glycosphingolipid receptors บนเกร็ดเลือด การทดลองฉีด Shiga toxin เข้าถึงบางหนู สามารถทำให้เกิดเกร็ดเลือดต่ำ hemolytic anemia และ หลอดเลือดฝอยในไตอุดตัน คล้ายในผู้ป่วย HUS¹⁸ ใน familial HUS ยังพบว่ามี การสร้างที่น้อยลงของ complement factor H²⁵ ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง alternative pathway ของ complement เป็นไปได้ว่า ความผิดปกติของ complement อาจส่งเสริมการเกิด endothelial cell injury หลังจากที่มีการกระตุ้นให้มีการรบกวนการผิดปกติในหลอดเลือดฝอยเกิดขึ้นแล้วใน HUS

vWF-cleaving metalloprotease²⁶⁻³⁵

ในปี 1982 Moake และคณะได้ศึกษา ผู้ป่วย chronic relapsing TTP พบว่ากว่าครึ่งหนึ่งมี von Willebrand factor (vWF) ที่ขนาดใหญ่ผิดปกติเรียกว่า unusually large von Willebrand factor (ULvWF) multimers ในพลาสมา²⁶ เชื่อว่า ULvWF อาจถูกกระตุ้นให้ออกมาจาก injured endothelial cells และสามารถคงอยู่ได้ในพลาสมาเนื่องจากมีความผิดปกติในกระบวนการย่อยสลาย vWF (altered vWF processing)²⁷ โดยผู้ป่วยอาจขาดเอนไซม์บางอย่าง ในระยะแรกๆ เชื่อว่าเป็นเอนไซม์ vWF depolymerase หรือ disulfide reductase ในทางตรงข้ามอาจมีตัวยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ (inhibitor) การที่มี ULvWF ในกระแสเลือดมากๆ จะกระตุ้นให้เกิดการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด และตามมาด้วยการอุดตันในหลอดเลือดฝอย

vWF เป็นโปรตีนที่อยู่ในพลาสมาโดยจะไหลเวียนใน

ขนาดที่แตกต่างกันได้ตั้งแต่ 500 kD ถึง 20,000 kD โดยประกอบด้วยหน่วยย่อยขนาด 250 kD ต่อเชื่อมกันด้วย disulfide bonds ในคนปกติจะมีขบวนการย่อยสลาย vWF โดยเอนไซม์ protease ใน ปี 1996 ได้มีการค้นพบ protease ตัวใหม่ที่แตกต่างจากตัวอื่นโดยจะแยก vWF ที่ตำแหน่ง Tyr842 และ Met843 ของ A2 domain ซึ่งปกติจะไม่ถูกย่อยได้ด้วย protease อื่น Furlan และ Lammle²⁸ ในปี 1998 เสนอว่า protease ตัวนี้อาจทำหน้าที่ย่อย ULvWF ภายใต้ภาวะ high shear stress เช่น ในการไหลเวียนของหลอดเลือดฝอย คณะผู้วิจัยกลุ่มนี้ได้วัด vWF-cleaving metalloprotease activity ในผู้ป่วย TTP 53 ราย พบว่า ในผู้ป่วย acute non-familial TTP 24 ราย มีเอนไซม์ vWF-cleaving protease น้อยกว่าร้อยละ 5 ของคนปกติถึง 20 ราย และในพลาสมาของทุกคนมี unusually large vWF อีก 4 รายมีเอนไซม์ร้อยละ 5-25 ของคนปกติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี circulating inhibitor to protease โดยพบเป็น IgG สำหรับ familial TTP ที่ศึกษาซึ่งมีการถ่ายทอดแบบ AR นั้น ไม่พบ vWF-cleaving protease activity เลยในพลาสมาและทุกคนไม่มี circulating inhibitor ส่วนใน non-familial HUS 13 ราย พบว่ามีระดับ protease มากกว่าร้อยละ 50 ของคนปกติ และใน familial HUS 10 รายก็ไม่พบความผิดปกติของ protease activity เช่นกัน ในขณะเดียวกัน Tsai และ Lian ก็ได้ตีพิมพ์ผลการวิจัยในวารสารฉบับเดียวกันกับ Furlan และคณะ โดยรายงานการค้นพบ autoantibody ที่จำเพาะต่อ vWF-cleaving protease ในผู้ป่วยที่มาด้วย acute TTP²⁹ ในปี 1998 และในผู้ป่วยที่เป็น TTP ตามหลังยา ticlopidine¹² ในปี 2000 เมื่อมีการทดลองให้ fresh frozen plasma (FFP) แก่ผู้ป่วยที่เป็น familial chronic relapsing TTP ก็พบว่าอาการจะดีขึ้นได้ โดยจะตรวจพบ vWF-cleaving protease activity ได้ในเลือดพร้อมกับที่มีการหายไปของ ULvWF

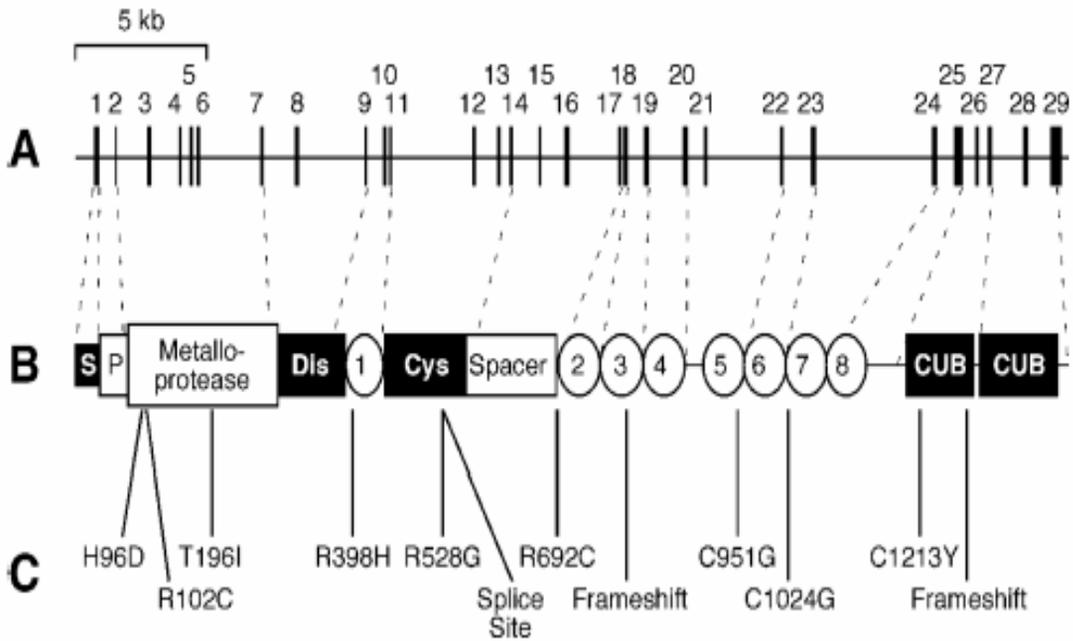
ในปี 2001 Fujikawa และ Zheng ได้ทำการแยก

vWF-cleaving protease ให้บริสุทธิ์จากพลาสมา³⁰⁻³¹ และทำการศึกษาลักษณะของโครงสร้างของกรดอะมิโน ซึ่งเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับโปรตีนอื่นที่มีอยู่แล้ว พบว่า ลักษณะของกรดอะมิโนของ vWF-cleaving protease มีความคล้ายคลึงกับโปรตีนในกลุ่ม ADAMTS (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) family of metalloprotease โดยนับว่าเป็นโปรตีนตัวใหม่ และได้รับการตั้งชื่อว่า ADAMTS13 ในขณะเดียวกัน Levy และคณะได้ใช้อีกแนวทางหนึ่งในการค้นหา vWF-cleaving protease โดยใช้วิธีศึกษาทางโครโมโซมและยีน (genome-wide positional cloning) ของผู้ป่วยที่เป็น autosomal recessive congenital TTP (Upshaw-Schulman syndrome)³² 4 ครอบครัว พบว่ามีความผิดปกติ (mutation) ของยีนที่อยู่บนโครโมโซม 9q34 โดยยีนดังกล่าวมีขนาด 37 Kb และเป็นยีนที่มีทำหน้าที่สร้างโปรตีน ADAMTS13 นั้นเอง ทั้งนี้ความผิดปกติที่พบมีได้หลายรูปแบบ ดังรูปที่ 1 ตัวอย่างเช่น frameshift mutation, splice site mutation เป็นต้น การค้นพบดังกล่าวนับเป็นการยืนยันถึงความสำคัญของ vWF-cleaving metalloprotease หรือ ADAMTS13 ในกลไกการเกิด TTP³³

จากการศึกษา พบว่าตับเป็นแหล่งสำคัญในการสร้าง ADAMTS13 โดยมีระดับ plasma ADAMTS13 ประมาณ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ และมีอายุครึ่งชีวิตนานประมาณ 2-3 วัน³⁴ การทำงานของ ADAMTS13 ต้องอาศัย metal ion ได้แก่ Zn และ Ca ดังนั้นการให้ metal chelator ก็จะสามารถยับยั้งการทำงานของ ADAMTS13 ได้

ความจำเพาะของ ADAMTS13 ในการเกิด TTP³⁵⁻³⁶

ในปี 2001 Mannucci และคณะ³⁵ ได้ศึกษาระดับ ADAMTS13 ในคนปกติและผู้ป่วยที่เป็นโรคต่างๆ ที่ไม่ใช่ TTP-HUS พบว่า ระดับจะแปรผันตามอายุโดยมีระดับต่ำมากในทารกแรกเกิดและสูงขึ้นเป็นปกติภายในอายุ 6 เดือน หลังจากนั้นอาจต่ำลงในระยะตั้งครรภ์ช่วง



รูปที่ 1 โครงสร้างของยีน ADAMTS-13 และโปรตีน (รูป A และ B ตามลำดับ) ชนิดของ mutation ที่พบดังแสดงใน รูป C. จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 33 โดย Zheng X, Majerus EM, Sadler JE. ADAMTS13 and TTP. *Curr Opin Hematol* 2002;9:389-94.

6 เดือนหลังและในคนที่อายุน้อยกว่า 65 ปีขึ้นไป นอกจากนั้นยังพบว่าระดับยังต่ำลงได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง โรคไตวาย โรคที่มีการอักเสบเฉียบพลัน และระยะหลังผ่าตัดใหม่ๆ การลดลงของ ADAMTS13 ในภาวะเหล่านี้ อาจเป็นจากการสร้างน้อยลง หรือมีการใช้มากขึ้น แต่ยังไม่พบว่า มี autoantibody ต่อ protease ในโรคเหล่านี้ ดังนั้น Mannucci จึงไม่เชื่อว่า ADAMTS13 มีความจำเพาะกับ TTP อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Mannucci พบว่าระดับ ADAMTS13 ในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ TTP จะไม่ต่ำมาก โดยมีค่าระหว่างร้อยละ 20-50 ของคนปกติ และไม่มีรายใดมีระดับ ADAMTS13 ที่ต่ำกว่าร้อยละ 10 การศึกษาระดับ ADAMTS13 ในบิดาหรือมารดาของผู้ป่วยที่มีบุตรเป็น autosomal recessive TTP ยังพบว่า แม้ว่าค่า ADAMTS13 ในบิดาหรือมารดาจะต่ำเพียงร้อยละ 5-10 ของระดับปกติ ก็ไม่ทำให้บิดาหรือมารดามีอาการแต่อย่างใด แสดงว่าระดับดังกล่าวน่าจะเพียงพอที่จะป้องกันการเกิด TTP ได้³⁶ ในทางตรงข้ามผู้ป่วยที่เป็น TTP ส่วน

ใหญ่จะตรวจไม่พบ ADAMTS13 activity เลย หรือถ้าพบ ก็จะมีอยู่ในระดับที่ต่ำมาก คือ น้อยกว่า ร้อยละ 5

ในเดือนกุมภาพันธ์ ปี 2003 Reiter และคณะ³⁷ ได้รายงานการศึกษาความสัมพันธ์ของ desmopressin (DDAVP) กับระดับของ vWF และ ADAMTS13 activity ในเลือดคนปกติ 10 รายและผู้ป่วย type 1 VWD 3 ราย พบว่าหลังฉีด DDAVP 1 ครั้ง vWF จะสูงขึ้นและจะเริ่มตรวจพบ ULvWF multimer ในขณะที่เดียวกัน ADAMTS13 activity จะลดลงเหลือร้อยละ 50 แต่สามารถกลับเป็นปกติได้ใน 24 ชั่วโมงต่อมา แสดงว่าต้องมีการใช้ ADAMTS13 protease ไปในการกำจัด vWF ที่ถูกปล่อยออกมาจากการกระตุ้นโดย DDAVP แต่การที่ระดับ ADAMTS13 ลดลงไม่ได้ทำให้เกิด TMA แต่อย่างใด ไม่ว่าจะเป็นคนปกติหรือผู้ป่วย vWD ที่ได้ DDAVP

โดยสรุป เชื่อว่า vWF-cleaving metalloprotease หรือ ADAMTS13 มีความสำคัญในการลดขนาดของ

vWF multimers ให้เป็นปกติ เมื่อมีการขาดอย่างรุนแรง ในผู้ป่วย TTP จนเหลือ ADAMTS13 activity น้อยกว่าร้อยละ 5 จะเกิด ULvWF ซึ่งมีขนาดใหญ่ผิดปกติในกระแสเลือด ซึ่งสามารถจับกับเกร็ดเลือดได้ดียิ่งและกระตุ้นให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด จนในที่สุดเกิดการอุดตันขึ้นในการหมุนเวียนของหลอดเลือดฝอย ซึ่งเป็นจุดตั้งต้นของพยาธิสภาพที่เราพบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (ดังรูปที่ 2)

พยาธิสภาพในอวัยวะต่างๆ^{8,38-39}

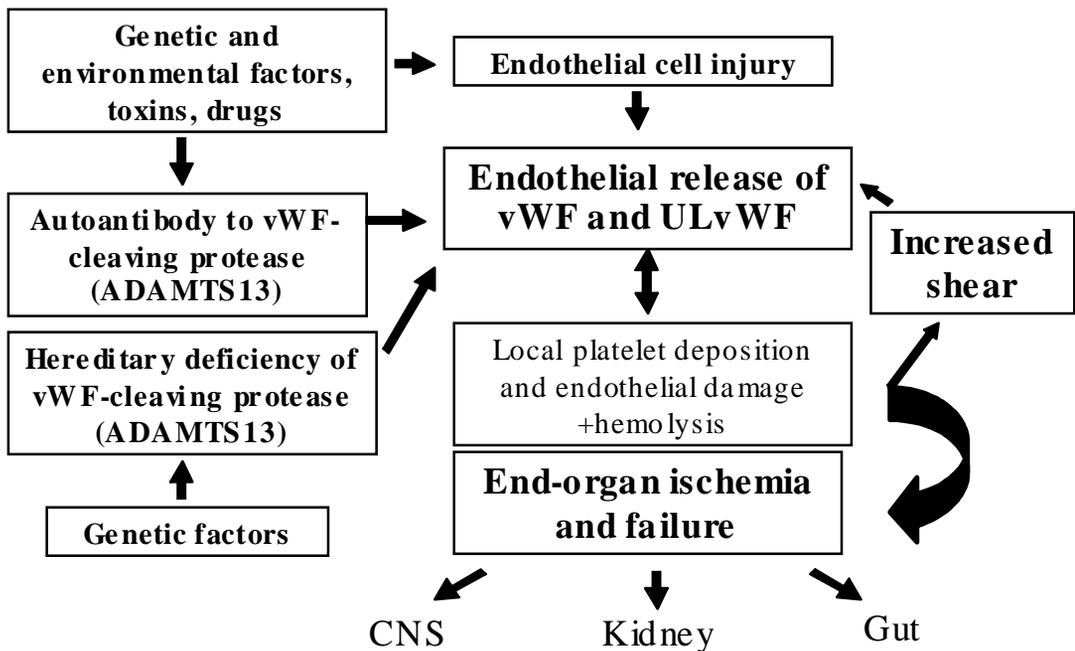
พยาธิสภาพของ TTP ได้แก่ การเกิดอุดตันในหลอดเลือด terminal arterioles และ capillaries โดยที่ thrombi ประกอบไปด้วย platelets, vWF, และ fibrin จำนวนน้อย ลักษณะ thrombi อาจเป็น platelet aggregates ที่จับกันหลวมๆ หรือเป็น platelet plug ที่จับกันอย่างแน่นหนา มักพบ nonspecific microaneurysm และ hyaline deposits ที่ subendothelial layers ของหลอดเลือด พยาธิสภาพที่ขึ้น subendothelium ถือว่าค่อนข้างจำเพาะสำหรับ TTP เข้าใจว่าเกิดจาก

การที่ platelet thrombi ฝังตัวเข้าไปเป็นส่วนหนึ่งของหลอดเลือดและมีการสร้าง endothelial cells ใหม่มาคลุม ที่สำคัญในโรคนี้จะไม่พบ fibrinoid necrosis หรือ vascular inflammation และ perivascular inflammation การศึกษาโดย Asada และคณะพบว่าใน TTP ส่วนของ subendothelial hyaline deposit จะพบ vWF antigen แต่ไม่พบ fibrin ในขณะที่ใน HUS จะเป็นในทางตรงข้าม³⁸

ในผู้ป่วย HUS จะพบความผิดปกติในไตเป็น preglomerular และ glomerular thrombotic microangiopathy โดยพบ hyaline thrombi จำนวนมาก และมักไม่มีการอักเสบให้เห็น นอกจากนี้ อาจตรวจพบพยาธิสภาพในลำไส้ใหญ่ในกรณีที่มีการติดเชื้อมาก โดยพบมีเลือดออกและเยื่อบุวม โดยไม่มีการอักเสบหรือเป็นแผล

อาการทางคลินิก^{5,7,39-43}

อาการโดยทั่วไปของผู้ป่วยจะเกิดจากการที่มีการใช้เกร็ดเลือดไปในการเกิด platelet thrombi และมีการอุดตัน



รูปที่ 2 กลไกการเกิด TTP โดยมี vWF-cleaving protease (ADAMTS13) เป็นปัจจัยหลัก

ต้นบางส่วนหรือทั้งหมดของหลอดเลือดในอวัยวะต่างๆ ทำให้เกิดการอุดตันที่ผิดปกติของอวัยวะต่างๆ นอกจากนี้เม็ดเลือดแดงจะเกิดการแตกเป็นชิ้นเล็กๆ จากการที่ต้องไหลผ่านบริเวณที่มี microthrombi ทำให้เกิดเม็ดเลือดที่มีลักษณะแตกเป็นเสี่ยง (schistocytes หรือ helmet cells) ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างได้ไม่เต็มจะถูกทำลายอย่างรวดเร็วที่ม้าม และในระบบหมุนเวียนของหลอดเลือดฝอย

ใน idiopathic TTP ผู้ป่วยมักเป็นเพศหญิง อายุที่พบบ่อยสุดในช่วง 30-40 ปี ร้อยละ 10-40 มีอาการ URI หรือ flu-like symptoms นำมาก่อนประมาณ 2 สัปดาห์ ก่อนการวินิจฉัย TTP อาการ classic pentad พบได้เพียงร้อยละ 40 และพบว่าร้อยละ 75 จะมีแค่ triad ได้แก่ MAHA อาการระบบประสาทและ เกร็ดเลือด (ตารางที่ 2)^{5,7} อาการไข้มักจะไม่มีอาการหนาวสั่น ถ้ามีจะต้องพิจารณาแยกโรคอื่นๆ ด้วย อาการไข้พบได้ค่อนข้างน้อยในรายงานการศึกษาใหม่ๆ เข้าใจว่าเป็นเพราะปัจจุบันมีการวินิจฉัยและเริ่มรักษาได้เร็วขึ้นกว่าแต่ก่อน อาการสำคัญอื่นๆ ได้แก่

1. อาการทางสมอง^{7,40}

มีได้ตั้งแต่ ปวดศีรษะ (ร้อยละ 34) ซึมสับสน ชัก พุดไม่ได้ หรือกระทั่งไม่รู้สึกตัว (20%) อาการอาจไม่คงที่ ขึ้นกับการเกิดและการสลาย microthrombi ใน cerebral microcirculation การศึกษาทางรังสีวิทยา จะพบบริเวณที่ขาดเลือดไปเลี้ยงสมอง

2. อาการเลือดออกจากเกร็ดเลือดต่ำ⁴¹

ผู้ป่วย TTP มักไม่ค่อยมีเลือดออกรุนแรงแม้จะมี

เกร็ดเลือดต่ำร้อยละ 25 ของผู้ป่วยมีระดับเกร็ดเลือดน้อยกว่า 20,000/mm³ และจะพบ petechial hemorrhage ตามผิวหนัง ในผู้ป่วยที่มีเลือดออก อาการอาจไม่สัมพันธ์กับระดับเกร็ดเลือด เนื่องจากผู้ป่วยมีการทำลายของหลอดเลือดฝอยด้วยสำหรับ PT, PTT และ fibrinogen จะปกติผู้ป่วยเกือบครึ่งอาจตรวจพบ FDP ได้ เข้าใจว่าอาจมีการกระตุ้น coagulation และ fibrinolytic pathway ได้บ้าง แต่โดยทั่วไป coagulogram ควรจะปกติซึ่งจะช่วยแยก TTP-HUS ออกจากภาวะ disseminated intravascular coagulopathy (DIC)^{5,7}

3. อาการจาก MAHA⁴¹

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการซีดอ่อนเพลียเกิดจากการแตกของเม็ดเลือดแดงที่ต้องพาดผ่าน platelet thrombi ในกระแสเลือด ทำให้เกิด schistocyte และพบระดับ LDH ขึ้นสูงมากๆ ในเลือด นอกจากนี้ไขกระดูกจะพยายามสร้างเม็ดเลือดแดงใหม่ๆ ออกมามากขึ้น จึงพบ polychromasia และ nucleated red cells (NRC) ได้บ่อย ในบางครั้ง NRC จะออกมาในสัดส่วนที่มากกว่า reticulocytes เชื่อว่าเกิดจากมี marrow injury ร่วมด้วย นอกจากนี้ยังพบ ลักษณะทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึง hemolysis อื่นๆ เช่น free plasma hemoglobin การลดลง plasma haptoglobin และ unconjugated hyperbilirubinemia

การตรวจสำคัญที่ใช้แยกจาก autoimmune hemolysis คือ Coombs test ควรจะต้องเป็นลบใน TTP-HUS เนื่องจากโรคนี้ไม่ใช่ immune hemolysis ผู้ป่วยบางรายในระยะแรกอาจไม่ซีด หรืออาจไม่พบเม็ด

ตารางที่ 2 อาการทางคลินิกของ TTP^{5,7}

ไข้	ร้อยละ 24-100
อาการทางระบบประสาท	ร้อยละ 52-100
ไตทำงานผิดปกติ	ร้อยละ 18-89
Triad (ซีด+เกร็ดเลือดต่ำ+ไตทำงานผิดปกติ)	ร้อยละ 63-100
Pentad (triad+ไข้+อาการทางระบบประสาท)	ร้อยละ 30-77

เลือดแดงแตกเป็นเสี่ยง แต่จะพบระดับ LDH สูงมากๆ ซึ่งนอกจากเป็นผลจาก hemolysis แล้ว ยังเป็นผลตามมาจากที่มีขาดเลือดไปเลี้ยงในเนื้อเยื่อทั่วไป⁴²

4. อาการทางไต⁸

ที่พบบ่อย คือ hematuria, proteinuria และ mild azotemia ส่วน oliguria และ ไตวายอย่างรุนแรง พบน้อยใน TTP แต่พบบ่อยใน HUS

นอกจากนี้ ผู้ป่วยอาจมีอาการปวดท้อง ปวดเอว คลื่นไส้ อาเจียน เชื่อว่าอาจเกิดจาก ขาดเลือดไปเลี้ยงลำไส้ จากการอุดตันของหลอดเลือด บางรายมีถ่ายเป็นเลือด

จากการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วย idiopathic TTP ร้อยละ 70 เป็นผู้หญิง และร้อยละ 10 จะเป็นหญิงตั้งครรภ์ โดยอาการส่วนใหญ่ จะเกิดในระยะ second trimester คือประมาณ 23-24 สัปดาห์ และมีอัตราการสูงมากถ้าไม่ได้รับการทำ plasma exchange การยุติการตั้งครรภ์ไม่ช่วยให้มารดามีอาการดีขึ้นและไม่แนะนำให้ทำ ในผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งจะเกิดอาการของ HUS หลังคลอด ซึ่งในอดีตเรียกว่า postpartum renal failure หรือ malignant nephrosclerosis โดยเกิดในผู้ป่วยครรภ์แรก ในระยะหลังคลอดจะมีความดันโลหิตสูง ไตวายและ MAHA blood picture โดยมักไม่ค่อยมีอาการทางระบบประสาท หรือถ้ามีก็ไม่รุนแรง อาการมักจะเริ่มเป็นประมาณ 1 เดือนหลังคลอดแต่ก็มีรายงานการเป็นโรคแม้กระทั่ง 48 ชั่วโมงหลังคลอด^{7,43}

ในผู้ป่วยที่เป็น TMA จากยา แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ แบบเฉียบพลัน (acute, immune-mediated) และแบบค่อยๆ เกิด (insidious, dose-related toxicity) แบบแรก ที่พบบ่อย ได้แก่ quinine, ticlopidine, clopidogrel ในกรณีของ quinine อาการมักจะเริ่มทันทีโดยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย หลังได้รับยา ซีด เพ็ลียและเกร็ดเลือดต่ำ อาจมีอาการทางระบบประสาทร่วมกับอาการทางไต การทำ plasma exchange จะได้ผลค่อนข้างดี ในกรณีของ ticlopidine อาการส่วน

ใหญ่จะเกิดภายใน 2 สัปดาห์ถึง 1 เดือน¹² และใน clopidogrel จะเกิดใน 3-14 วันหลังได้ยา¹³ สำหรับแบบที่สอง มักเป็นจากยาเคมีบำบัดหรือยากดภูมิคุ้มกัน อาการเริ่มเป็นช้าๆ และอาจเพิ่งมีอาการหลังหยุดยาไปตั้งนานแล้วก็ได้ ตัวอย่างเช่น การเกิด TMA หลังได้ยาเคมีบำบัด mitomycin C พบว่ามักเกิดหลังได้ยาตั้งแต่ 60 มก. ขึ้นไป และส่วนใหญ่จะมีอาการภายในไม่เกิน 4 เดือนหลังได้ยา อาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้คืออาการทางสมอง ไต และ noncardiogenic pulmonary edema ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว การทำ plasma exchange อาจไม่ได้ผล¹¹

ในผู้ป่วยที่เป็น TMA จาก cyclosporin A อาการที่สำคัญคือ ไตวายเพิ่มขึ้นโดยอธิบายสาเหตุไม่ได้ โดยพบ MAHA และเกร็ดเลือดต่ำแค่ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยและมักไม่รุนแรง การวินิจฉัยที่ถือเป็นมาตรฐานคือการทำ kidney biopsy เพื่อแยกจากสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้ไตวาย ในบางราย การหยุดยาหรือปรับขนาดยา ก็จะทำให้มีอาการดีขึ้นได้

การวินิจฉัย^{5,7,44-45}

ผู้ป่วย TTP สามารถวินิจฉัยได้ง่ายถ้ามีอาการครบดัง classic clinical pentad ในการศึกษาปี 1966 พบความผิดปกติได้ในอัตราที่สูงมาก แต่เมื่อเริ่มมีการตระหนักถึงโรคนี้ ก็เริ่มทำให้แพทย์ได้พยายามที่จะให้การวินิจฉัยให้เร็วที่สุด เพื่อที่จะได้ให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่จำเพาะคือ plasma exchange การศึกษาผู้ป่วย TTP ที่มี severe ADAMTS13 deficiency พบว่า ประมาณครึ่งหนึ่งมีระดับ BUN, Cr ที่ปกติ และร้อยละ 25 ไม่มีอาการทางระบบประสาท ดังนั้นจึงมีผู้เสนอว่าไม่ต้องรอให้ครบ pentad ก่อนจะเริ่มการรักษา ให้ใช้ dyad แทนคือให้มีเกร็ดเลือดต่ำ และ Coombs-negative microangiopathic hemolytic anemia โดยต้องไม่มีสาเหตุอื่นที่จะอธิบายทั้งสองภาวะได้ (ตารางที่ 3-4) ก็เพียงพอที่จะให้การวินิจฉัยและควรเริ่มการรักษาได้เลย ในกรณีที่มีสาเหตุอื่นที่ชัดเจนขึ้นมากหลังจากให้การรักษาด้วย plasma

ตารางที่ 3 สาเหตุของการทำลายของเกร็ดเลือดแบบ nonimmune^{7,45}

Diffuse thrombotic microangiopathy

- TTP
- HUS

Abnormal and artificial vascular surfaces

- Stenosed or artificial heart valves
- Catheter or artificial vascular grafts
- Coronary artery bypass
- Extracorporeal or implanted circulatory pumps

Others

- Burns
- Hypothermia
- Hyperbaric exposure
- Drugs

ตารางที่ 4 สาเหตุของการพบ schistocytic hemolysis ร่วมกับเกร็ดเลือดต่ำ⁴⁵

- DIC
- TTP-HUS
- Vasculitis including SLE and PAN
- Preeclampsia and eclampsia
- Disseminated carcinoma
- Malignant hypertension
- Primary pulmonary hypertension
- Dysfunctional prosthetic heart valves or Infective endocarditis

exchange ไปแล้ว ก็ให้พิจารณาหยุดการรักษาด้วย plasma exchange และให้การรักษาอื่นที่เหมาะสมต่อไป

จากการศึกษารวบรวมโดย George ในปี 2000⁴⁴ แสดงให้เห็นว่าการทำ plasma exchange โดยเร็วโดย

ไม่ครอบคลุม clinical pentad criteria จะมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งในภายหลังจากไม่ใช่ TTP-HUS โดยอาจเป็นโรคใดโรคหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- Preeclampsia/eclampsia/HELLP syndrome
- Autoimmune disorders เช่น SLE, scleroderma, anti-phospholipid syndrome
- Sepsis
- Disseminated malignancy เช่น pancreas, lung CA
- Malignant hypertension
- Heparin-induced thrombocytopenia

การรักษา⁴⁶⁻⁵¹

1. Plasma therapy

ในปี 1959 ได้มีการทำ fresh blood exchange เป็นครั้งแรกในผู้ป่วย TTP⁴⁶ และทำให้ผู้ป่วยสามารถมีโรคสงบ (CR) ได้ หลังจากนั้นได้มีการทดลองใช้ FFP infusion และในที่สุดเปลี่ยนมาเป็น plasma exchange⁴⁷ จากการศึกษา prospective trial ในปี 1991 พบว่า plasma exchange ได้ผลดีกว่า plasma infusion อย่างเดียว โดยพบ CR ที่ 6 เดือนสูงร้อยละ 78 ในกลุ่มที่ได้ plasma exchange เมื่อเทียบกับร้อยละ 31 ในกลุ่มที่ได้ plasma infusion⁴⁴ อย่างไรก็ตามจากการที่พบว่าใน familial TTP มีการขาด vWF-cleaving protease โดยที่ไม่มี autoantibody ทำให้มีผู้เสนอว่า การให้ plasma infusion อย่างเดียวน่าจะเพียงพอเพื่อทดแทนการขาด ADAMTS13 protease ในร่างกายผู้ป่วย¹⁶ ซึ่งจะช่วยลดค่าใช้จ่ายและภาวะแทรกซ้อนจากการทำ plasma exchange ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มที่มีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมชัดเจน จึงแนะนำให้ FFP ทุก 2-3 สัปดาห์ ซึ่งจะเพียงพอที่จะป้องกันการกระตุ้นให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดโดย ULvWF นอกจากนี้ ในกรณีของผู้ป่วย HUS การทำ plasma infusion หรือ exchange ก็อาจไม่จำเป็นเช่นเดียวกัน

ถ้าเชื่อในทฤษฎีที่กล่าวมาแล้วว่า ผู้ป่วย HUS มีระดับ ADAMTS13 protease ที่ปกติ และไม่มี autoantibody รวมทั้งยังไม่มี randomized clinical trial ที่แสดงถึงประโยชน์ของ plasma infusion หรือ plasma exchange ใน HUS แต่ก็เป็นสิ่งที่ยังทำกันอยู่ในทางปฏิบัติในหลายสถาบัน

การทำ plasma exchange ควรทำครั้งละ 1-1.5 เท่าของ plasma volume (40-60 mL/kg)⁴⁹ การตอบสนองต่อ plasma exchange จะพยากรณ์ได้ยากในแต่ละคน ส่วนใหญ่อาการทางระบบประสาทจะดีขึ้นก่อน อาจวันที่ที่เริ่มทำ plasma exchange ไม่กี่ชั่วโมงหรือเป็นวัน บางรายที่เป็นโคมาอาจฟื้นขึ้นมาได้หลังทำ plasma exchange เพียงครั้งแรก โดยทั่วไป เกร็ดเลือดและระดับ LDH ในเลือดจะดีขึ้นใน 1-2 สัปดาห์ โดย LDH จะลดลงร้อยละ 50 ใน 3 วัน และเกร็ดเลือดจะเริ่มขึ้นในเวลา 5 วัน แต่อาจใช้เวลาเป็นหลายสัปดาห์กว่าจะกลับคืนสู่ระดับปกติ เกร็ดเลือดขึ้นช้าแต่ถือว่าเป็นตัวสำคัญที่สุดในการติดตามการรักษา

ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อ FFP อาจใช้ cryosupernatant (cryoprecipitate-poor) plasma⁵⁰ ซึ่ง คือ FFP ที่เอา vWF, fibrinogen, factor XIII และ fibronectin ออกไปแล้ว ผู้ป่วยที่ระดับเกร็ดเลือดไม่ตอบสนอง แพทย์จะต้องเพิ่มการรักษาโดยเพิ่ม volume หรือครั้งของการทำ plasma exchange ให้ดีขึ้น อาการทางระบบประสาทมักกลับมา หลังจากเกร็ดเลือดเริ่มลดระดับลงอีก อาการชืดอาจไม่ดีขึ้นทันที บางรายต้องรับเลือดในระยะแรกๆ ที่เริ่มทำ plasma exchange อาการทางไตมักจะดีขึ้นช้า โดยอาจใช้เวลาถึง 3 เดือน และมักบอกยากว่าผลระยะยาวจะเป็นอย่างไร การทำ plasma exchange หลังจากเกร็ดเลือดขึ้นปกติและไม่มีอาการทางสมองแล้วอาจไม่มีผลต่ออาการทางไต อย่างไรก็ตามพบว่าโอกาสรอดชีวิตระยะยาวไม่ต่างกันนักในผู้ป่วย TTP ที่มีหรือไม่มีอาการทางไต

Plasma exchange ต้องทำต่อเนื่องจนกว่าอาการ

ทางระบบประสาทจะกลับสู่ปกติ และระดับ LDH ปกติ ร่วมกับระดับเกร็ดเลือดที่คงที่ไม่ต่ำลงอย่างน้อย 3 วันติดต่อกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะตอบสนองดีใน 10 วันถึง 3 สัปดาห์ การตัดสินใจหยุด plasma exchange ขึ้นกับพิจารณาของแพทย์ผู้ดูแล ไม่มีเกณฑ์ที่ตายตัว แต่ต้องติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด พบว่าระดับเกร็ดเลือดจะลดลงก่อนถ้าหากผู้ป่วยมีโรคกลับเป็นใหม่และจะต้องรีบให้ plasma exchange อีกโดยเร็ว โดยทั่วไปจะไม่หยุด plasma exchange ทันที แต่จะค่อยลดความถี่จากทุกวัน เป็น วันเว้นวัน หรือ ทุก 2-3 วัน จนเป็นสัปดาห์ละ 1-2 ครั้งแล้วหยุด ผู้ป่วยร้อยละ 20 จะกลับเป็นใหม่โดยครั้งหนึ่งเกิดขึ้นใน 6 สัปดาห์

ภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบได้จากการทำ plasma exchange⁵¹ ได้แก่ การแพ้ plasma, volume overload รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการใส่สาย catheter เช่น การติดเชื้อ เลือดออก มีลมในช่องทรวงอก เป็นต้น

การรักษาที่ถือเป็นข้อห้าม คือ การให้เกร็ดเลือด เพราะจะทำให้เกิด เกร็ดเลือดเกาะกลุ่มกัน มากขึ้นและทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลวลง⁵²

2. การรักษาอื่นๆ

การใช้ steroid ตัวเดียวได้ประโยชน์น้อย การศึกษาส่วนใหญ่ไม่แสดงว่าการให้ steroid มีประโยชน์กว่าการให้ plasma exchange อย่างเดียว⁵³ อย่างไรก็ตาม Bell และคณะรายงานประโยชน์ของการใช้ prednisone ขนาด 200 mg/day ในผู้ป่วย TTP บางรายที่ไม่ได้ทำ plasma exchange⁵⁴ นอกจากนั้น ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อ plasma exchange แต่แรกและอาการหนัก ในบางตำราแนะนำให้ลองใช้ prednisone 1 mg/kg/day หรือ methylprednisolone 125 mg IV วันละ 2 ครั้ง ทั้งนี้เป็นไปได้ว่า steroid จะช่วยกุดการทำงานของ autoantibody ต่อ vWF-cleaving protease แต่ไม่ควรใช้ติดต่อกันเป็นเวลานานๆ เนื่องจากจะเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก steroids

การให้ antiplatelet เช่น ASA, dipyridamole, dextran ไม่เพิ่มการตอบสนองต่อ plasma exchange และอาจทำให้มี bleeding มากขึ้น แต่มีผู้นิยมใช้หลังผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้วเพื่อป้องกันการกลับเป็นของโรค แม้ว่าไม่มีข้อมูลสนับสนุน การรักษาวินิจฉัยอื่น เช่น splenectomy, IVIG, immunosuppressive drugs (vincristine, azathioprine, cyclophosphamide), staphylococcal protein A immunoadsorption, rituximab มีการทดลองใช้แต่การตอบสนองค่อนข้างแตกต่างกันไปตามแต่ละสถาบัน

ในกรณีของ HUS ในเด็ก การรักษาหลักคือการรักษาประคับประคอง⁹ เช่น การควบคุมน้ำและอิเล็กโทรลัยท์ การควบคุมความดันโลหิต การให้เลือดถ้าซีดมาก และการทำ dialysis เมื่อจำเป็น นอกจากนี้อาจใช้สารที่สามารถจับกับ Shiga toxin ในลำไส้ โดยทั่วไปจะไม่ทำ plasma exchange ในเด็กที่เป็น epidemic diarrhea-associated HUS เนื่องจากอาการมักจะดีขึ้นเองได้ ในทางตรงข้ามผู้ใหญ่ที่เป็น HUS อาจจำเป็นต้องให้ plasma infusion หรือทำ exchange^{49,55} แม้จะไม่มีข้อมูลสนับสนุนมากนักดังได้กล่าวแล้วข้างต้น

พยากรณ์โรค⁵⁴⁻⁵⁵

อัตราการเสียชีวิตจาก TTP ในปัจจุบันเท่ากับร้อยละ 25 ผู้ป่วยที่มี CR ประมาณ 1 ใน 3 สามารถจะมีการกลับเป็นใหม่ได้ใน 10 ปี การตอบสนองต่อการรักษาขึ้นกับสาเหตุ ในรายที่มีสาเหตุชัดเจน เช่นจากยา quinine หรือ ticlopidine, การตั้งครรภ์ หรือ จากการติดเชื้อทางลำไส้ การตอบสนองมักจะดีและหายขาด ถ้าเป็นจากการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือยาเคมีบำบัด การทำ plasma exchange อาจไม่ได้ผลดีนัก¹¹ ในราย idiopathic TTP-HUS มักต้องรักษานาน โดยมักมีอัตราการกลับเป็นของโรคได้บ่อยเมื่อหยุดการทำ plasma exchange ในราย

ที่มี severe ADAMTS13 deficiency อาจมีโอกาส การกลับเป็นใหม่มากกว่าร้อยละ 50 ใน 5 ปี โดยมักเกิดการกลับเป็นใหม่ภายใน 1 ปีแรก การให้ maintenance therapy เช่น aspirin หรือ plasma infusion เป็นระยะ ไม่มีประโยชน์ในการป้องกันโรคกลับเป็นใหม่ สำหรับโรคไตวายเรื้อรังพบได้ใน ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยหลังการติดตามการรักษาครบ 1 ปี ในกรณีของเด็กที่เป็น HUS ร้อยละ 10 จะเสียชีวิตจากโรค ร้อยละ 10 จะมีการเสียหายของไตอย่างรุนแรง และร้อยละ 10 จะยังคงมีไตผิดปกติได้เล็กน้อย⁹ ในทางตรงข้ามอัตราการตายจะสูงมากในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็น HUS⁵⁵

สรุป

TTP เป็นโรคที่มีอัตราการตายสูงมากถ้าไม่ได้รับการรักษาด้วย plasma exchange therapy ในปัจจุบันเราสามารถรักษาผู้ป่วย TTP ให้หายขาดได้ แต่ปัญหาที่พบบ่อยได้แก่ การที่ผู้ป่วย TTP จำนวนมากมาพบแพทย์ด้วยอาการและอาการแสดงที่ไม่ครบ classic clinical pentad ทั้งหมด ร่วมกับการที่มีภาวะ/โรคอีกหลายอย่างที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับ TTP หรือแยกจากกันได้ค่อนข้างยาก ทำให้การวินิจฉัยทำได้ล่าช้า นอกจากนี้ การตรวจวัด ADAMTS13 vWF-cleaving protease ยังเป็นการตรวจที่ไม่สามารถทำได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป และขณะนี้ ยังไม่ถือเป็น gold standard ในการวินิจฉัย ดังนั้นการวินิจฉัย TTP ยังถือเป็นการวินิจฉัยทางคลินิก แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและอายุรแพทย์ควรต้องคิดถึง TTP เสมอเมื่อผู้ป่วยมีภาวะซีดที่เป็น Coombs-negative schistocytic hemolysis ร่วมกับภาวะเกร็ดเลือดต่ำและการตรวจ coagulogram ได้ผลปกติ แพทย์ทั่วไปควรสามารถให้การรักษาเบื้องต้นด้วย plasma infusion ก่อนที่จะส่งต่อผู้ป่วยเข้าโรงพยาบาลที่สามารถทำ plasma exchange ได้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med.* 1925;36:89-93.
2. Symmers WSC. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia (thrombotic microangiopathy) *BMJ* 1952;2:897.
3. Gautier E, Siebenmann RE. The Birth of the Hemolytic-uremic syndrome. In: BS Kaplan, RS Trompeter, JL Moake, eds. *Hemolytic uremic syndrome and Thrombotic thrombocytopenic purpura.* Marcel Dekker: New York. 1992:19-27.
4. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966;45:139-59.
5. Eldor A: Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnosis, pathogenesis and modern therapy. *Baillieres Clinical Haematology* 1998;11:475-95.
6. Karmali MA, Steele BT, Petric M, et al. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983;1:619.
7. McCrae KR, Cines D. Thrombotic thrombocytopenia and Hemolytic uremic syndrome. In: R Hoffman, EJ Benz, SJ Shattil, et al, eds. *Hematology. Basic Principles and Practice*, 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000:2126.
8. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura: Perspectives in basic science. *Kidney Int* 2001;60:831-46.
9. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996. Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet* 1999;354:1327.
10. Assanasen J, Auewarakul C. Human Immunodeficiency Virus Infection and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med J Thai.* 2003 (in press).
11. Moake JL, Byrnes JJ. Thrombotic microangiopathies associated with drugs and marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:485-95.
12. Tsai H-M, Rice L, Sarode R, Chow T, Moake JL. Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2000; 132:794-9.
13. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773-6.
14. Gordon LI, Kwann HC. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25:217-21.
15. Hogewind BL, Brutel de La Riviere G, van ES LA, et al. Familial occurrence of the haemolytic uraemic syndrome. *Acta Med Scand* 1980;207:73-6.
16. Barbot J, Costa E, Guerra M, et al. Ten years of prophylactic treatment with fresh frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result of a congenital deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol* 2001;113:649-51.
17. Tarr PI, Neill MA, Allen J, et al. The increasing incidence of the hemolytic-uremic syndrome in King County, Washington: lack of evidence for ascertainment bias. *Am J Epidemiol* 1989;129:582.
18. Dang CT, Magid MS, Weksler B, et al. Enhanced endothelial cell apoptosis in splenic tissues of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1999;93:1264-70.
19. Laurence J, Mitra D, Steiner M, Jaffe E. Plasma from patients with idiopathic and human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura induced apoptosis in microvascular endothelial cells. *Blood* 1996;87:3245-54.
20. Jiminez JJ, Jy W, Mauro LM, et al. Elevated endothelial microparticles in thrombotic thrombocytopenic purpura: findings from brain and renal microvascular cell culture and patients with active disease. *Br J Haematol* 2001;112:81-5.
21. Thomson C, Daman LE, Ries CA, Linker CA. Thrombotic microangiopathies in the 1980's: Clinical features,

- response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood* 1992;80:1890-5.
22. Murphy WG, Moore JC, Kelton JG. Calcium-dependent cysteine protease activity in the sera of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1987;70:1683-9.
 23. Lian EC, Harkness DR, Byrnes JJ. Presence of a platelet-aggregating factor in the plasma of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and its inhibition by normal plasma. *Blood* 1979;53:333-9.
 24. Moore JC, Murphy WG, Kelton JG. Calpain proteolysis of von Willebrand factor enhances its binding to platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa: an explanation for platelet aggregation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1990;74:457-61.
 25. Ying L, Katz Y, Schlesinger M, et al. Complement factor H gene mutation associated with autosomal recessive atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;65:1538-41.
 26. 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.
 27. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellums JD. Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 1986;78:1456-61.
 28. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578-84.
 29. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585-94.
 30. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001;98:1662-6.
 31. Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von-Willebrand-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001;276:41059-63.
 32. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488-9.
 33. Zheng X, Majerus EM, Sadler JE. ADAMTS13 and TTP. *Curr Opin Hematol*. 2002;9:389-94.
 34. Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lammle B. Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999;81:8-13.
 35. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001;98:2728-33.
 36. Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD, et al. Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2001;74:101-8.
 37. Reiter RA, Knobl P, Varadi K, Turecek PL. Changes in von Willebrand-cleaving protease (ADAMTS13) activity after infusion of desmopressin. *Blood* 2003;101:946-8.
 38. Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, et al. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 1985;38:469-72.
 39. Kwann HC. Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1987;24:71-81.
 40. Gruber O, Wittig I, Wiggins CJ, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: MRI demonstration of persistent small cerebral infarcts after clinical recovery. *Neuroradiology* 2000;42:616-9.
 41. Crowley JP, Metzger JB, L'Europa RA. The blood counts and lactic dehydrogenase levels in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Clin Pathol* 1983;80:700-2.
 42. Cohen JD, Brecher ME, Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients

- with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apheresis* 1998;13:16-9.
43. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apheresis* 2001;16:202-9.
 44. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;96:1223-9.
 45. Lee GR, Foerster J, Lukens J, eds. *Wintrobe's Clinical Haematology*, 10th edition. Williams and Wilkins: Maryland. 1999:1612.
 46. Rubinstein MA, Kagan BM, MacGillviray MH, et al. Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome following fresh blood exchange transfusions. *Ann Intern Med* 1959;51:1409.
 47. Bukowski RM, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1977;50:413-6.
 48. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenia purpura. *N Engl J Med* 1991;325:393-7.
 49. Bandarenko N, Brecher ME, Members of the US TTP ASG. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group: Multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis*. 1998; 13:133-41.
 50. Rock G, Shumak KH, Sutton DMC, et al. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996;94:383-6.
 51. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, et al. Plasma exchange complications in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2000;40:896-901.
 52. Gordon LI, Kwaan HC, Rossi EC. Deleterious effects of platelet transfusions and recovery thrombocytosis in patients with thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987;24:184.
 53. de la Rubia J, Lopez A, Arriaga F, Cid AR, Vicente AI, Marty ML, et al. Response to plasma exchange and steroids as combined therapy for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1999;102:12-6.
 54. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398-403.
 55. 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.

CME Credit

จงเลือกข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงข้อเดียวลงในแบบส่งคำตอบ CME Credit ท้ายเล่ม

1. Shiga toxin เป็นสาเหตุสำคัญของโรคเกิดโรคไตเฉียบพลัน
 - A. Pregnancy-associated TMA
 - B. HIV-associated TMA
 - C. Childhood epidemic HUS
 - D. Drug-induced TMA
 - E. Familial TMA
2. ในการศึกษาผู้ป่วยที่มาด้วย dyad ของ TMA รายหนึ่ง พบว่า เอนไซม์ vWF-cleaving protease ต่ำกว่าร้อยละ 5 และไม่พบ circulating inhibitor ผู้ป่วยรายนี้ น่าจะเป็น
 - A. Familial HUS
 - B. Non-familial HUS
 - C. Familial TTP
 - D. Acute non-familial TTP
 - E. DIC
3. การรักษาที่เหมาะสมที่สุดในหญิงตั้งครรภ์ ~24 สัปดาห์ ที่มาด้วย TTP โดยผู้ป่วยมีอาการซีดมาก สับสน และมีจุดเลือดออกตามตัว CBC: WBC 12,000/mm³, Hb 6 g/dL, plt 15,000/mm³, Coombs test-negative, normal coagulogram, BUN 60 mg/dL, Cr 3.5 mg/dL, LDH 3,000 IU
 - A. BUN, cr
 - B. Hb/Hct and schistocytes
 - C. Platelet count and LDH
 - D. Coagulogram
 - E. Coomb's test
4. การใช้ cryosupernatant plasma ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็น refractory TTP เนื่องจากต้องการหลีกเลี่ยงการให้สิ่งต่อไปนี้เข้าไปในผู้ป่วย
 - A. Factor VIII
 - B. Factor IX
 - C. vWF
 - D. Fibronectin
 - E. Factor XIII
5. สิ่งที่ใช้ในการติดตามผลการรักษาผู้ป่วย TTP ที่สำคัญที่สุด คือ
 - A. PRC and platelet transfusion
 - B. termination of pregnancy
 - C. hemodialysis
 - D. high dose steroids
 - E. plasma exchange