

บทบรรณาธิการ

Coagulation Abnormalities in HIV-Infected Patients

บุญสม ชัยมงคล

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ความผิดปกติใน coagulation ของผู้ป่วย AIDS มีได้หลายประการ

1. Platelet มีทั้งจำนวนที่ลดน้อยลง และคุณสมบัติในการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) ที่ผิดปกติ กลไกของการที่ทำให้เกร็ดเลือดลดต่ำลงนั้น อาจเกิดจาก

1.1 Immune mechanism¹⁻³ โดยพบว่าในซีรัมของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) specific antibody ต่อ platelet antigen และเกาะเกี่ยวกันโดย F(ab)₂ portion ของ IgG เกิดการทำลายเกร็ดเลือดโดย macrophage โดย RE system ซึ่งจะทำลายมากที่ม้าม⁴

1.2 เกิดจากความผิดปกติของ megakaryocyte ในไขกระดูก⁵ ไม่สามารถสร้างเกร็ดเลือดได้ปกติ

1.3 Platelet aggregation ในผู้ป่วย HIV จะถูก inhibit ด้วย lupus anticoagulant ที่เป็น IgG^{6,7}

2. การตรวจพบ lupus anticoagulant (LA) ในผู้ป่วย AIDS จะตรวจพบ LA ได้ร้อยละ 20-73 และในผู้ป่วย AIDS-related complex (ARC) พบได้ร้อยละ 43⁸⁻¹¹ สำหรับ LA นั้นเป็น acquired coagulation inhibitor ซึ่งพบได้ในผู้ป่วย SLE⁸ รวมทั้งในผู้ป่วยมะเร็งบางชนิด ผู้ป่วยที่ใชยาบางอย่าง เป็นต้น LA เป็น anticoagulant ที่เป็น immunoglobulin ชนิด IgG หรือ

IgM immunoglobulin จะ interfere ต่อ phospholipid-dependent coagulation ทำให้มี prolonged clotting time, APTT, PT และ Russel's viper venous time (RVVT)

LA จะ interfere ทั้ง intrinsic & extrinsic pathway โดย LA จะ inhibit coagulation ที่ระดับของ prothrombin activator complex ซึ่งประกอบด้วย calcium, F Va, F Xa และ phospholipid ผู้ป่วยที่ตรวจพบ LA จะไม่พบว่ามีเลือดออกผิดปกติ นอกจากผู้ป่วยมีเกร็ดเลือดต่ำร่วมด้วย มี prothrombin ต่ำ หรือมี functional platelet abnormality จะพบมีเลือดออกผิดปกติ นอกจาก LA แล้วยังสามารถตรวจพบ anti-cardiolipin antibody (ACA) ในผู้ป่วย AIDS ได้ร้อยละ 84 และใน ARC พบได้ร้อยละ 50 สำหรับผู้ป่วย hemophilia ที่เป็น AIDS และผู้ป่วย hemophilia ที่ไม่เป็น AIDS จะพบ ACA ได้เท่าๆ กัน⁸⁻¹¹

3. ACA เป็น autoantibody ที่ทำปฏิกิริยากับ membrane anionic phospholipid ACA นั้น ตรวจพบได้ในผู้ป่วย SLE และ autoimmune diseases อื่นๆ⁸ หรือจากการใช้ยาบางชนิด เช่น chlorpromazine ในผู้ป่วย chronic infection เช่น TB, leprosy ฯลฯ¹⁰ สำหรับ ACA ในผู้ป่วย SLE จะทำปฏิกิริยากับ cardiolipin ได้เมื่อมี cofactor β_2 -glycoprotein-I (β_2 -GPI)^{11,12} โดยไป inhibit intrinsic pathway ของ coagulation, ADP mediated platelet aggregation, prothrombinase activity การมี ACA ใน SLE เป็นสาเหตุที่ทำให้พบมี arterial และ venous thrombosis,

ได้รับต้นฉบับ 15 พฤศจิกายน 2541 และให้ตีพิมพ์ 30 พฤศจิกายน 2541
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ.บุญบุญสม ชัยมงคล หน่วยโลหิตวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่
50000

thrombocytopenia มีอาการทางสมอง (CNS) หรือเกิด abortion

ACA ใน HIV เชื่อว่าเป็นการสร้าง phospholipid จาก endogenous หรือ exogenous source เชื้อ HIV จะทำลาย membrane และปล่อย phospholipid เป็น immunogen ในทางกลับกัน secondary infection จะสร้าง exogenous phospholipid ในขณะเดียวกัน infection ไปทำลาย tissue ปล่อย endogenous phospholipid ผลรวมจาก 2 กลไกทำให้เกิดเป็น ACA และ LA จากรายงานของ Conoso พบว่า ในผู้ป่วย HIV ที่ตรวจพบ HTLV-III จะตรวจพบ ACA ทุกราย แม้ในคนปกติที่ตรวจพบมี HTLV-III ก็ตรวจพบ ACA ได้ 5 ใน 10 คน¹³ ACA จะเพิ่มมากขึ้นเมื่อผู้ป่วย HIV มีอาการเลวลง แสดงถึง virus HTLV-III ที่แพร่กระจาย ในผู้ป่วยจะลดอัตราของ helper/suppressor ratio¹⁴

ACA ที่พบในผู้ป่วย SLE เป็น IgM⁷ ส่วน ACA ในผู้ป่วย AIDS เป็น IgG และการเกิดปฏิกิริยาของ ACA-IgG นี้ไม่เกี่ยวข้องกับ cofactor β_2 -GPI จึงไม่พบว่า ACA และ LA ในผู้ป่วย AIDS เป็นสาเหตุของ thrombosis ในผู้ป่วย AIDS¹⁵

IgG-ACA จะสัมพันธ์อยู่กับระดับของ serum IgG และ antiendothelial cell antibody (AECA) AECA นี้สร้างมาจาก HIV ที่มี viral gene ไปกระตุ้น B cell clone ให้ตอบสนองต่อไวรัสและไปกระตุ้น endothelial cell ให้สร้าง AECA ซึ่งเป็น natural autoantibodies¹⁶ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV จะพบ IgG-ACA ได้ 46.8 % และไม่พบว่า relate กับระดับ CD4 lymphocyte IgG-ACA จะมี cross reactivity กับ cardiolipin และ surface antigen ของ PCP¹⁷ ทำให้อธิบายได้ว่าผู้ป่วย AIDS เป็น PCP จะมีระดับ ACA สูงขึ้น และเมื่ออาการ PCP ดีขึ้นระดับ ACA ก็ลดลงได้

เดิมเชื่อว่า ACA นั้น relate อยู่กับ PCP แต่ Zon และคณะ ไม่พบว่าการเกิด ACA เกี่ยวข้องกับการเกิด PCP¹⁸ การตรวจพบ LA และ ACA ในผู้ป่วย HIV

ทำให้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมี prolonged clotting time, PT, APTT, RVVT ได้ ซึ่งไม่สามารถ correct ด้วย normal plasma

4. ตรวจพบระดับของ protein S ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ลดลง protein S สร้างโดย endothelium, hepatocyte และ megakaryocytes เป็น vitamin K-dependent plasma protein ทำหน้าที่เป็น cofactor protein C การขาด protein S เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด thrombosis ในคนปกติจะตรวจพบ protein S ที่เป็น free form ใน plasma ได้ 30-40% ส่วนอีก 60-70% จะจับอยู่กับ C4b-binding protein ส่วนที่จับอยู่กับ C4b-binding protein จะไม่มีฤทธิ์กระตุ้น protein C ส่วน free protein S เมื่อจับกับ membrane phospholipid บนผิวของ platelet หรือ endothelium จะทำหน้าที่เป็น cofactor ไปกระตุ้น protein C ในส่วนของ proteolytic degradation ของ factor Va และ factor VIIIa¹⁹⁻²²

การที่มี protein S ลดต่ำลงนั้นยังอธิบายไม่ได้ชัดเจน แต่สันนิษฐานว่าอาจเป็นเพราะ endothelial cell สร้าง protein S น้อยลง ระดับของ protein S ที่น้อยลงพบว่าลดต่ำทั้ง bound และ unbound-form ถ้าผู้ป่วยเป็น HIV อยู่ยาวนาน จะพบ protein S ลดต่ำลงตามลำดับ แต่ไม่พบว่าเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของโรคหรือ IgG - ACA หรือจำนวนของ CD4 lymphocyte

ผู้ป่วย HIV ที่มี thrombosis นั้นน่าจะมีสาเหตุจากการที่ระดับของ protein S ลดลง²²⁻²⁴

5. การตรวจพบ hyperviscosity ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV จะพบมี globulin สูงในเลือด ซึ่งเกิดจากการสร้าง immune ที่ผิดปกติของ B และ T lymphocyte^{27,30} ทำให้มีการสร้าง globulin จำนวนมาก เป็น paraproteinemia บางรายอาจพบเป็น monoclonal pattern แต่ส่วนใหญ่จะเป็น polyclonal gammopathy ภาวะที่มี paraprotein ในผู้ป่วย HIV จะไม่แสดงอาการผิดปกติในผู้ป่วย แต่เป็นสาเหตุที่ตรวจ peripheral

blood smear แล้วทำให้พบ rouleaux formation ได้บ่อยๆ การเกิดภาวะที่มี prolonged hyperproteinemia เป็นผลให้เกิด hyperviscosity²⁸⁻³¹ อาจเป็นสาเหตุของ ischemic stroke ได้อีกสาเหตุหนึ่ง นอกจากการที่มี protein S deficiency และมี anticardiolipin

6. ตรวจพบ prolonged thrombin time (TT), prolonged reptilase time (RT) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่มีระดับของ serum albumin ต่ำกว่าปกติ 30.0 g/L เมื่อเพิ่ม serum albumin ให้สูงเกิน 45.0 g/L จะพบว่าค่าของ TT และ RT กลับเป็นปกติ²⁵ Galanakis และคณะ ได้รายงานไว้ในปี 1987 ว่า albumin ในเลือดเป็นส่วนประกอบของ fibrin polymer ที่ทำให้เกิด fibrin polymerization ใน blood clotting³² fibrin ที่เกิดขึ้นเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดกลไกของ antithrombosis เช่น ทำให้เกิด thrombin binding หรือเกิด fibrinolysis³³ ดังนั้นเมื่อ albumin ลดต่ำลงจึงขาดตัวกระตุ้นให้เกิด fibrinolysis เป็นสาเหตุของ thrombosis ได้ การที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV มีระดับของ albumin ลดต่ำลง เชื่อว่าเกิดจากสาเหตุหลายประการ เช่น ภาวะ protein losing enteropathy³⁴ ภาวะทุพโภชนาการ รวมทั้งมีผู้รายงานว่า albumin ที่ลดต่ำลงนั้น อาจเกิดจากการสร้าง interleukin-1 (IL-1) เพิ่มมากขึ้น³⁵ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่มีระดับของ serum albumin ต่ำกว่าปกติจึงพบว่าเกิด deep vein thrombosis ได้

เอกสารอ้างอิง

1. van der Lelie J, Lange JMA, Vos JJE, et al. Autoimmunity against blood cells in human immunodeficiency virus infection. *Br J Haematol* 1987;67:109-11.
2. Walsh CM, Nardi MA, Karparkin S. On the mechanism of thrombocytopenic purpura in sexually active homosexual men. *N Engl J Med* 1984;311:635-41.
3. Stricker RB, Abrams DI, Corash L, et al. Target platelet antigen in homosexual men with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1985;313:1375-8.
4. Bel-Ali Z, Dufour V, Najean Y. Platelet kinetics in immunodeficiency virus induced thrombocytopenia. *Am J Haematol* 1987;26:299-310.
5. Stella CC, Ganser A, Hoelzer D. Defective in vitro growth of the hemopoietic progenitor cells in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Invest* 1987;80:286-90.
6. Perkocha LA, Rodger GM. Hematologic aspects of human immunodeficiency virus infection : Laboratory and clinical considerations. *Am J Haematol* 1988;29:94-104.
7. Cohen AJ, Phillip TM, Kessler CM. Circulating coagulation inhibitors in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:175-80.
8. Bloom EJ, Abrams DI, Rodger G. Lupus anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1986;256:491-3.
9. Conley CL, Hartman RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952;31:621-6.
10. Conoso RT, Oliveria RM. Characterization and specificity of Chlorpromazine induced antinuclear antibodies. *J Lab Clin Med* 1986;108:213-6.
11. Gali M, Comfurios P, Maassen C. Anticardiolipin (ACA) directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;335:1544-7.
12. Le Frere JJ, Gozin D, Modal J, et al. Circulating anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987;107:429-34.
13. Conoso RT, Zon Li, Groopman JE. Anticardiolipin antibodies associated with HTLV-III infection. *Br J Haematol* 1987;65:495-8.
14. Fauci AS. The acquired immunodeficiency syndrome :an update. *Ann Intern Med* 1985;102:800-13.
15. Thirumalai S, Kirshner HS. Anticardiolipin antibody and stroke in an HIV positive patient. *AIDS* 1994;8:1019-20.
16. Weiss L, You JF, Giral P, et al. Anticardiolipin antibodies are associated with anti-endothelial cell antibodies but not with anti- β_2 -glycoprotein-I antibodies in HIV infection. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;77:69-74.

17. Stimmler MM, Quismorio FP, McGehee WG, et al. Anticardiolipin antibodies in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1989;149:1833-5.
18. Zon LI, Groopman JE. Hematologic manifestation of the human immunodeficiency virus (HIV). *Semin Hematol* 1988;25:208-16.
19. Stern D, Brett J, Harris K, et al. Participation of endothelial cells in the protein C protein S anticoagulant pathway : the synthesis and release of protien. *J Cell Biol* 1986;102:1971-4.
20. Stahl CP, Wideman CS, Spira TJ, et al. Protien S deficiency in men with long term immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:175-80.
21. Hassel KL, Kressin DC, Neumann A, et al. Correlation of antiphospholipid antibodies and protein S deficiency with thrombosis in HIV-infected men. *Blood Coag Fibrin* 1994;5:455-62.
22. Pulik M, Kionnet F, Couderc LI, et al. Thromboembolic disease and human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1993;82:2931.
23. Toulon P, Lamine M, Ledjev I, et al. Heparin cofactor II deficiency in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Thromb Haemost* 1993;70:730-5.
24. Toulon P, Frere E, Bachmeyer C, et al. Fibrin polymerization defect in HIV infected patients: Evidence for a critical role of albumin in the prolongation of thrombin and reptilase clotting times. *Thromb Haemost* 1995;73:345-55.
25. Abuaf N, Laperche S, Rajoely B, et al. Autoantibodies to phospholipids and to the coagulation protiens in AIDS. *Thromb Haemost* 1997;77:850-61.
26. Sugerman RW, Church JA, Goldsmith JC, Ens GE. Acquired protien S deficiency in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:106-11.
27. Lane HC, Masur H, Edgar LC, et al. Abnormalities of B cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983;309:453-8.
28. Seligmann M, Chess L, Fahey J, et al. AIDS-an immunologic reevaluation. *N Engl J Med* 1984;311:1286-92.
29. Lane HC, Masur H, Gelman ER, et al. Correlation between immunologic function and clinical subpopulation of patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1985;78:417-22.
30. Pahwa SG, Quilop MT, Lange M, et al. Defective B lymphocyte function in homosexual men in relation to the acquired immunodeficiency syndrome. *Intern Med* 1984;101:757-83.
31. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AI, et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1981;193:265-75.
32. Galanakis DK, Lane BP, Simon SR. Albumin modulates lateral assembly of fibrin polymers : evidence of enhanced fine fibril formation and of unique synergism with fibrinogen. *Biochemistry* 1987;26:2389-400.
33. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, et al. Kinetics of the activaiton of plasmin plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of firin. *J Biol Chem* 1982;257:2912-9.
34. Laine L, Garcia F, McGilligan K, Malinko A, et al. Protien-losing enteropathy and hypoalbuminemia in AIDS. *AIDS* 1993;7:837-40.
35. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991;77:1627-52.