

Congenital abnormalities

of platelet membrane glycoproteins

ปริยานาก วงศ์จันทร์* ■

บทนำ

เกล็ดเลือดทำหน้าที่สำคัญในการห้ามเลือดเมื่อมีการฉีกขาดของหลอดเลือดขนาดเล็กที่อยู่ในชั้น mucocutaneous ลักษณะที่ผิดปกติของการห้ามเลือด คือมีจุดเลือดออก หรือเลือดออกแล้วหยุดยาก เลือดที่ออกอยู่ใต้ผิวหนังตื้นๆ เลือดอาจออกเอง หรือถูกกระแทกแล้วทำให้เลือดออก ความผิดปกติทางคลินิกที่แสดงออกเมื่อมีความผิดปกติของเกล็ดเลือดได้แก่ purpura, petechia, มีเลือดออกระดับต่ำถึงปานกลางในชั้นผิวของอวัยวะต่างๆ เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร ทางช่องคลอด ทางเดินหายใจ หรือมีเลือดกำเดาออกบ่อยๆ นอกจากนี้ยังพบร่วมกับมีประวัติเลือดออกง่าย เลือดออกตามไรฟัน หรือขณะแปรงฟัน เป็นต้น

ความผิดปกติของเกล็ดเลือดและทำให้เกิดอาการทางคลินิก มีสาเหตุ 2 แบบใหญ่ๆ คือ เกล็ดเลือดน้อย หรือเกล็ดเลือดไม่ทำงาน ดังนั้น จึงต้องมีการประเมินเพื่อหาสาเหตุสำหรับการรักษาที่ถูกต้อง การซักประวัติจึงมีความสำคัญมาก เพราะจะช่วยระบุว่าความผิดปกตินั้นเป็นมาแต่กำเนิดหรือไม่ ประวัติของครอบครัวและเพศจะช่วยบอกว่าการถ่ายทอดพันธุกรรมนั้นเป็นลักษณะใด รวมถึงประวัติการใช้ยา เพราะยาหลายชนิดรบกวนการทำงานของเกล็ดเลือดได้เช่น aspirin, non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ถ้าเป็นความผิดปกติของหลอดเลือดไม่ใช่จากเกล็ดเลือด เลือดมักออกเฉพาะที่ ดังนั้นการซักประวัติเกี่ยวกับลักษณะของเลือดที่ออก ตำแหน่ง ความถี่ ความรุนแรง จึงช่วยหาสาเหตุของความผิดปกติและช่วยวินิจฉัยเพื่อให้การรักษาที่ถูกต้อง

บทความนี้จะกล่าวถึงความผิดปกติทางคลินิกซึ่งเกิดจากเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ อันเป็นผลมาจากความผิดปกติของยีนที่กำหนดการสร้างไกลโคโปรตีนบนผิวเกล็ดเลือดและถ่ายทอดทางพันธุกรรม ผู้ป่วยแสดงอาการแต่กำเนิด โดยเฉพาะชนิดที่สำคัญและมีบทบาทต่อหน้าที่และการทำงานของเกล็ดเลือด ได้แก่ $gpIIb/IIIa$ และ $gpIb/IX$ และทำให้เกิด

ความผิดปกติทางคลินิกเรียกว่า Glanzmann's thrombasthenia และ Bernard-Soulier syndrome (BSS) ตามลำดับ ในด้านของพยาธิกำเนิดพยาธิสภาพ อาการทางคลินิก การวินิจฉัยโรคและการรักษา

โรคเลือดออกง่ายแต่กำเนิด เป็นผลจากการที่เกล็ดเลือดมีความผิดปกติ ไม่สามารถทำงานได้ แบ่งออกเป็น 3 ลักษณะคือ

1. Thrombopathy ได้แก่ Glanzmann's thrombasthenia, Storage pool disease และ Gray platelet syndrome พยาธิสรีรวิทยาเกิดจากเกล็ดเลือดทำหน้าที่ไม่ได้ จึงไม่สามารถห้ามหรือหยุดการไหลของเลือดได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำนวนเกล็ดเลือดเป็นปกติ
2. Thrombocytopenia and thrombopathy ได้แก่ Bernard-Soulier syndrome (BSS) ความผิดปกติพบได้ทั้งการที่เกล็ดเลือดทำงานไม่ได้และ / หรือมีปริมาณเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติแต่ต่ำไม่มาก
3. Thrombocytopenia and thrombopathy with inherited systemic disease ได้แก่ Wiskott-Aldrich syndrome และ Hermansky-Pudlak syndrome ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีเลือดออกง่ายแต่กำเนิด เป็นผลจากมีปริมาณเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับเกล็ดเลือดไม่ทำงาน นอกจากนี้ยังมีความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่นร่วมด้วย

Glanzmann's thrombasthenia (GT)

เป็นโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรม และเป็นชนิดที่พบบ่อยมากที่สุด มีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive พบได้น้อยและมักถ่ายทอดในกลุ่มชาติพันธุ์บางกลุ่มซึ่งมีการแต่งงานกันในครอบครัว เช่น ชาวตะวันออกกลาง ชาวฮิปปี้ในแถบฝรั่งเศส ชนพื้นเมืองในประเทศนอร์ว และชนพื้นเมืองในเกาะกวม ลักษณะเฉพาะที่พบคือมีเลือดออกตามเยื่อ เป็นมาแต่กำเนิด เป็นๆ หายๆ เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบความผิดปกติในสเปียร์เลือดคือไม่พบการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet clumping) มี prolonged bleeding time และไม่เกิด clot retraction หรือเกิดแต่น้อยกว่าปกติ1 และเนื่องจากเป็นผลจากความผิดปกติของยีน ดังนั้นอาจพบร่วมกับโรคอื่นที่เกิดจากยีนผิดปกติได้ เช่น Von Willebrand's disease

Pathogenesis and pathophysiology

เกิดจากยีนที่กำหนดการสร้าง gpIIb/IIIa บกพร่องหรือขาดหายไป^{2,3} ทำให้ไม่มีการแสดงออกของ gpIIb/IIIa บนผิวเกล็ดเลือด ดังนั้นจึงไม่เกิดการกระตุ้นเกล็ดเลือดเนื่องจากขาด fibrinogen receptor พยาธิสภาพมีระดับความรุนแรงขึ้นกับปริมาณไกลโคโปรตีนที่ขาดหายไป แบ่งออกเป็น Type 1 และ Type 2 และมีกลุ่ม Variant ซึ่งปริมาณไกลโคโปรตีนลดลงแต่ไม่มากนักเมื่อเทียบกับคนปกติจากการศึกษาปริมาณการแสดงออกของ gpIIb/IIIa ในทั้งสองกลุ่มด้วยเทคนิค Binding assay โดยใช้ monoclonal antibody จำเพาะต่อ gpIIb/IIIa พบว่ามีปริมาณ gpIIb/IIIa น้อยมากหรือไม่มีเลยในบางราย และในสถานะที่เกล็ดเลือดอยู่ใน EDTA พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงได้ทั้งสองแบบคือ ปริมาณการแสดงออกไม่เปลี่ยนแปลงเลยหรือลดลงบ้าง ในขณะที่ Type 1 และ Type 2 พบว่าการแสดงออกของ gpIIb/IIIa ไม่เปลี่ยนแปลงเลยแม้ว่าเกล็ดเลือดจะอยู่ในสถานะที่มี EDTA อยู่ก็ตาม ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 4-1 การแสดงออกของ gpIIb/IIIa ในผู้ป่วย GT ชนิดต่างๆ

ตัวอย่าง/classification	Number of binding sites* (per platelet)	Effect of EDTA
Normal (N=27)	37,100 ± 8,600	Unchanged
Type 1		
รายที่ 1	<2%	ND
รายที่ 2	<2%	ND
Type 2		
รายที่ 1	7,300	ND
รายที่ 2	5,200	ND
Variant		
รายที่ 1	38,900	2,540
รายที่ 2	17,200	unchanged

หมายเหตุ ND: not determined
การใช้ EDTA มีสถานะดังนี้คือ 5mM EDTA นาน 30 นาที ที่อุณหภูมิห้อง
*การทดสอบใช้เทคนิค Binding assay⁴

ลักษณะอาการและการตรวจพบทางคลินิก

ผู้ป่วยโรคนี้มีความรุนแรงต่างกัน ขึ้นอยู่กับปริมาณการแสดงออกของ gpIIb/IIIa บางรายอาการน้อยบางรายอาการมาก ลักษณะคล้ายกับผู้ที่มีปริมาณเกล็ดเลือดต่ำเรื้อรัง (chronic thrombocytopenia) คือมีเลือดออกตามผิวหนัง มีจ้ำเขียวเกิดขึ้นได้ง่ายตามผิวหนัง เป็นตั้งแต่อายุน้อย และมีลักษณะเป็นๆ หายๆ หรือมีเลือดออกจากรูขี้ผึ้งหรือบ่อยกว่าคนปกติ เช่น เลือดกำเดาไหลบ่อยๆ หรือผ่าตัด มีบาดแผลแล้วเลือดหยุดยาก หรือเลือดออกมากกว่าปกติ มีรายงานบ้างที่พบว่าทารกแรกเกิดมีเลือดออกในตับ⁵ ส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง มีน้อยมากที่มีเลือดออกจนเสียชีวิต ในสตรีวัยเจริญพันธุ์สังเกตได้จากการมีประจำเดือนมากผิดปกติ (menorrhagia)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและความผิดปกติของเกล็ดเลือด

ผู้ป่วยอาจมีซีดถ้ามีการเสียเลือดมาก หรือเสียเลือดเรื้อรัง การตรวจสภาวะการแข็งตัวของเลือด (coagulation test) อยู่ในเกณฑ์ปกติ ปริมาณเกล็ดเลือดปกติ แต่ไม่พบ platelet clumping ซึ่งควรพบใน blood smear ของคนปกติ ที่สำคัญคือหน้าที่ของเกล็ดเลือดมีความผิดปกติหลายอย่างได้แก่ prolonged bleeding time, clot retraction มีความผิดปกติ (poor หรือ no clot) เกล็ดเลือดไม่จับกลุ่มเมื่อทดสอบด้วยสารกระตุ้นประเภท colla-



gen, epinephrine, thrombin, ADP แต่การจับกลุ่มเป็นปกติเมื่อกระตุ้นด้วย Ristocetin

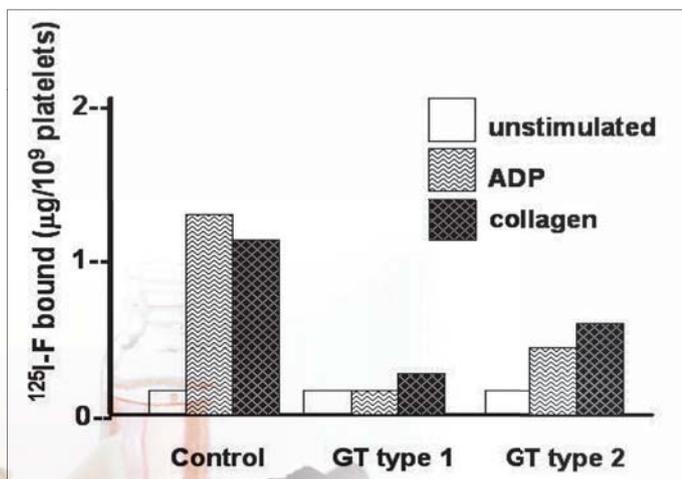
การวินิจฉัยเพื่อการรักษานอกจากใช้การตรวจปริมาณเกล็ดเลือด การเกาะกลุ่มเมื่อได้รับสารกระตุ้นและความผิดปกติในการเกิด clot retraction แล้ว ยังมีการตรวจพิเศษทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยัน เพื่อระบุความรุนแรงหรือชนิด หรือเพื่อหาสาเหตุสำหรับการแนะนำในกลุ่มครอบครัว อาศัยการวิเคราะห์ปริมาณการแสดงออกของ gpIIb/IIIa บนผิวเกล็ดเลือด โดยใช้แอนติบอดีที่จำเพาะ และอาศัยเทคนิค cross-immunoelectrophoresis (CIE) โดยการแตกสลายเกล็ดเลือดก่อนนำไปแยกด้วยกระแสไฟฟ้าในตัวกลางเจลที่มีส่วนผสมของแอนติบอดีต่อ gpIIb/IIIa สังเกตแถบโปรตีนเมื่อย้อมด้วยสี Coomassie blue R250

Platelet immunology

เมื่อมีการขาดหายไปหรือมีการแสดงออกของ gpIIb/IIIa น้อยกว่าปกติ จะส่งผลให้เกล็ดเลือดนั้นๆ ไม่มีการแสดงออกของ platelet-specific alloantigens ซึ่งปรากฏอยู่บนโมเลกุลดังกล่าวได้ด้วยเช่นกัน ได้แก่ Baka ซึ่งอยู่บน gpIIb และ PIA1 ซึ่งอยู่บน gpIIIa⁶ ดังนั้นเมื่อตรวจสอบด้วยแอนติบอดีที่จำเพาะจะให้ผลเป็นลบ นอกจากนี้ยังเป็นเรื่องต้องพึงระวังสำหรับการรักษาด้วยส่วนประกอบของเลือด เนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสที่จะสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนทั้งสองได้มากกว่าคนปกติทั่วไป

สำหรับผู้ป่วยในกลุ่ม Type 2 ซึ่งยังคงมีการแสดงออกของ gpIIb/IIIa บ้าง แม้ว่าจะไม่เท่ากับคนปกติ สามารถตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค Rocket immunoelectrophoresis เพื่อศึกษาปริมาณ gpIIb/IIIa บนผิวเกล็ดเลือดเมื่อแตกสลายด้วย Triton X-1007 พบว่ายังคงมีการแสดงออกบ้างแต่ปริมาณน้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ

หรือเมื่อตรวจสอบด้วยเทคนิค indirect immunofluorescent พบว่าปริมาณที่แสดงออกน้อยกว่า เมื่อเทียบกับคนปกติ ยกตัวอย่าง



รูปที่ 1 Binding of fibrinogen to stimulated platelets of Glanzmann's thrombasthenia

ในผู้ป่วยรายหนึ่งซึ่งได้รับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมจากพ่อแม่ซึ่งเป็นพาหะ (heterozygous) โดยพ่อและแม่ไม่แสดงอาการ ปริมาณแสดงออกของ gpIIb/IIIa ของพ่อและแม่มคิดเป็น 57% และ 48% ของคนปกติตามลำดับ ผู้ป่วยแสดงอาการผิดปกติและมีการแสดงออกของ gpIIb/IIIa ในปริมาณ 12% ของคนปกติ

นอกจากการวัดปริมาณการแสดงออกของ gpIIb/IIIa บนผิวเกล็ดเลือดแล้ว ยังสามารถวิเคราะห์ความผิดปกติของโมเลกุลดังกล่าวในการจับกับ ligand จำเพาะได้อีกด้วย เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค จากการศึกษาดูให้เกล็ดเลือดทำปฏิกิริยากับ ¹²⁵I-fibrinogen ร่วมกับสารกระตุ้น (ADP และ/หรือ collagen) จากนั้นแตกสลายเกล็ดเลือดและวัดปริมาณรังสีที่เกิดขึ้น ซึ่งพบว่าเกล็ดเลือดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความสามารถในจับกับ fibrinogen ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ ดังแสดงในรูปที่ 1

นักวิจัยยังสนใจศึกษาความแตกต่างระหว่างเกล็ดเลือดของคนปกติเปรียบเทียบกับผู้ป่วยในด้านสารหลั่งที่ปล่อยจากแกรนูลของเกล็ดเลือด (platelet secretion) โดยการวิเคราะห์ปริมาณสารหลั่งทั้งที่อยู่บนผิวเกล็ดเลือดหลังได้รับการกระตุ้น (membrane form) และที่อยู่เป็นโมเลกุลอิสระ (secreted form) วิธีการศึกษาทำได้หลายแบบอย่างแรกคือศึกษา membrane bound molecules โดยการกระตุ้นเกล็ดเลือดด้วย thrombin หรือ collagen จากนั้นตรึงด้วย glutaraldehyde ก่อนย้อมด้วย rabbit anti-fibrinogen ตามด้วย gold conjugated goat anti-rabbit IgG และตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ ซึ่งพบว่าปริมาณ membrane bound fibrinogen ในเกล็ดเลือดผู้ป่วย Type 1 ต่ำกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับโมเลกุลอื่นๆ ใน α -granule เช่น vWF และ Fibronectin ซึ่งพบว่ามีปริมาณน้อยเช่นกันในเกล็ดเลือดของผู้ป่วย สำหรับการศึกษากการแสดงออกของโมเลกุลชนิดอื่นที่หลังจาก α -granule ด้วย เช่น thrombospondin (TSP), fibrinogen, PF-4 และ β -TG ด้วยเทคนิค electrophoresis โดยกระตุ้นเกล็ดเลือดด้วย Thrombin ก่อนจากนั้นเติม Hirudin ลงไป แล้วจึงแตกสลายเกล็ดเลือดแยกเก็บส่วน membrane fraction และ supernatant แยกผ่านด้วยกระแสไฟฟ้า ย้อมดูแถบโปรตีนด้วยสี Coomassie Blue R250⁶ นักวิจัยให้ข้อสังเกต

ว่าแม้ไม่มี gpIIb/IIIa แต่ก็ยังสามารถถูกกระตุ้นเกล็ดเลือดได้ เนื่องจากพบปริมาณของ inducible receptors ปกติบนผิวเกล็ดเลือดเพิ่มมากขึ้น แสดงว่าเกล็ดเลือดมีตัวรับอื่นๆ นอกเหนือจาก gpIIb/IIIa สำหรับปริมาณสารที่หลั่งออกสู่ภายนอกเกล็ดเลือด มีความแตกต่างกัน กล่าวคือปริมาณของ fibrinogen ลดน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย Type 1

ผู้ป่วย Glanzmann's thrombasthenia disease ยังมีความหลากหลายซึ่งกันและกัน โดยมีความแตกต่างกันในแต่ละครอบครัว ซึ่งเรียกว่า Variants เช่น Variant Guam Family, Variant Lilli I และ Variant Paris I เป็นต้น แต่ละ Variants มีความแตกต่างในการแสดงออกของ gpIIb/IIIa ต่างกันไปด้วย⁹

การรักษา

ปกติไม่ต้องการรักษาเนื่องจากอาการไม่รุนแรง ยกเว้นในรายที่มีอาการรุนแรง เช่น เลือดออกบ่อยหรือออกมากกว่าปกติจนทำให้ชีวิตการรักษาต้องให้เกล็ดเลือดเข้มข้น (platelet concentrate) ซึ่งในกรณีนี้ต้องพึงระวังในเรื่องของการกระตุ้นให้ผู้ป่วยสร้าง platelet specific และ common alloantibodies โดยเฉพาะ HLA ทำให้การรักษาไม่ได้ผล จากที่กล่าวแล้วข้างต้นว่าโอกาสที่ผู้ป่วยจะสร้างแอนติบอดีต่อ platelet specific antigen มีสูงโดยเฉพาะ Bak^a และ PI^{A1} เนื่องจากขาด gpIIb และ/หรือ gpIIIa ตามลำดับ ทำให้ผู้ป่วยขาดแอนติเจนดังกล่าวไปด้วย บางครั้งหากไม่ได้ผลในการรักษา จำเป็นต้องมีการตรวจความเข้ากันได้ของเกล็ดเลือดเสียก่อน ในการรักษาครั้งแรกด้วยเกล็ดเลือดเข้มข้น จึงควรเลือกใช้เกล็ดเลือดที่มี HLA match จะดีที่สุด การรักษาเฉพาะที่ในกรณีที่มีเลือดออกในช่องปากหรือเยื่อหู สามารถทำได้เช่นให้ Tranexamic acid ร่วมกับการรักษาเฉพาะที่จะช่วยห้ามเลือดได้เร็วขึ้น ปัจจุบันพบว่ามีแนวโน้มในการให้การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้บริจาคที่มี HLA ตรงกัน พบว่าสามารถรักษาหายขาดได้¹⁰

Bernard-Soulier syndrome

พบผู้ป่วยรายแรกโดย Bernard และ Soulier ในปี 1948 ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ลักษณะที่พบเฉพาะคือจำนวนเกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อย (mild thrombocytopenia) เกล็ดเลือดมีขนาดใหญ่กว่าปกติ (giant platelets) และทำหน้าที่ผิดปกติไป¹¹ (platelet dysfunction) ความผิดปกติเกิดจากขาดการแสดงออกของ gpIb, gpIX และ gpV¹²

Pathogenesis and pathophysiology

เกิดจากความผิดปกติของยีนที่กำหนดการสร้าง gpIb เกิด deletion¹³ และ point mutation¹⁴ และยีนที่กำหนดการสร้าง gpIX เกิด mutation¹⁵ มีผลทำให้ gpIb/IX ไม่มีการแสดงออก หรือแสดงออกในระดับต่ำมาก ส่วน gpV มีระดับต่ำกว่าปกติ¹⁵ และเนื่องจากความหลากหลาย

หลายของความผิดปกติของยีนนี้ ทำให้เกิดความหลากหลายของโรคด้วยเช่นกัน (Variants) และให้ชื่อเรียกตามตระกูลที่พบนั้นเช่น Bernard-Soulier syndrome Nancy และ Bernard-Soulier syndrome Kagoshima นอกจากความผิดปกติในการแสดงออกของ gpIb/IX แล้ว ยังพบว่า phospholipase C activity ในเกล็ดเลือดของผู้ป่วยมีระดับต่ำมาก¹⁶ ทำให้เกล็ดเลือดทำงานไม่ได้ตามปกติโดยเฉพาะการเกาะติดผนังหลอดเลือด

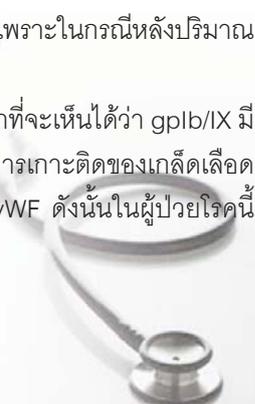
ลักษณะอาการและการตรวจพบทางคลินิก

ผู้ป่วยมักมีจ้ำเขียวเกิดขึ้นได้ง่ายตามร่างกาย หากได้รับการผ่าตัดหรือมีบาดแผลจะมีเลือดออกมากผิดปกติ ตรวจพบ giant platelet ได้ใน blood smear หน้าที่ของเกล็ดเลือดผิดปกติ โดยพบมี prolonged bleeding time และเมื่อกระตุ้นด้วย ristocetin เกล็ดเลือดไม่เกิด adhesion และ aggregation เนื่องจากอาการโดยทั่วไปคล้ายกับผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำเรื้อรัง (chronic ITP)¹⁷ ดังนั้นควรตรวจสอบให้แน่ชัดว่าเป็น Bernard-Soulier syndrome โดยตรวจหาระดับ gpIb/IX บนผิวเกล็ดเลือด หากพบว่ามีน้อยมากหรือไม่มีเลย แสดงว่าอาการนั้นเกิดจาก Bernard-Soulier syndrome เพราะหากเป็น ITP ระดับ gpIb/IX ต้องปกติ¹⁸

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและความผิดปกติของเกล็ดเลือด

นอกจากการตรวจพบเกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อยมี giant platelet และระดับ gpIb/IX บนผิวเกล็ดเลือดต่ำแล้ว เพื่อยืนยันความผิดปกติทางพันธุกรรมให้ชัดเจน สามารถตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิคอื่นๆ ร่วมด้วย โดยเฉพาะการวิเคราะห์ glycoproteins บนผิวเกล็ดเลือดด้วยเทคนิค Single dimension SDS-PAGE ตัวอย่างเช่น การพบ giant platelet นั้นสามารถพบได้ในความผิดปกติชนิดอื่น ได้แก่ May-Hegglin anomaly ดังนั้นการวัดระดับการแสดงออกของ glycoproteins จึงช่วยแยกวินิจฉัยความผิดปกติทั้งสองชนิดได้เป็นอย่างดี เพราะในกรณีหลังปริมาณ gpIb/IX เป็นปกติ

สำหรับการศึกษาหน้าที่จะเห็นได้ว่า gpIb/IX มีส่วนเกี่ยวข้องโดยตรงต่อการเกาะติดของเกล็ดเลือดบนผนังหลอดเลือดผ่าน vWF ดังนั้นในผู้ป่วยโรคนี้



ซึ่งขาด gpIb/IX หรือมีการแสดงออกน้อย ย่อมส่งผลให้ไม่เกิดการเกาะติดผนังหลอดเลือด หรือทำได้น้อยไปด้วย นอกจากนี้ไม่เกิด adhesion แล้วยังพบว่าแม้จะเกิดการเกาะกลุ่มได้เมื่อได้รับการกระตุ้น แต่การตอบสนองของเกล็ดเลือดต่อสารกระตุ้นนั้น ต้องการปริมาณของสารกระตุ้นมากกว่าปกติ โดยเฉพาะ thrombin¹⁹ ข้อมูลเหล่านี้จึงใช้เป็นประโยชน์สำหรับการตรวจวินิจฉัยแยกโรคได้เป็นอย่างดี

Platelet immunology

gpIb เป็นตำแหน่งของ platelet specific antigen ชนิด P1E¹ ดังนั้นผู้ป่วย Bernard-Soulier syndrome จึงโอกาสการสร้างแอนติบอดีจำเพาะต่อแอนติเจนดังกล่าว หากได้รับเกล็ดเลือดเข้มข้นที่มี P1E¹ และจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักเกิดภาวะ drug-induced thrombocytopenia ได้สูงเนื่องจากบริเวณดังกล่าวเป็นตำแหน่งจำเพาะของ quinine- และ quinidine-dependent antibodies²⁰

การรักษา

เนื่องจากผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดต่ำ และเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ ดังนั้นการรักษาคือการให้เกล็ดเลือดเข้มข้น ซึ่งจะใช้ในกรณีที่มีเลือดออกมากจนเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต ทั้งนี้เพราะหากให้เกล็ดเลือดเข้มข้นบ่อยๆ จะทำให้ร่างกายสร้าง isoantibodies ต่อ gpIb/IX และ gpV ได้และแอนติบอดีเหล่านี้จะทำลายเกล็ดเลือดที่แก่ผู้ป่วย หรือแอนติบอดีจับบนผิวเกล็ดเลือดและส่งผลให้เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติหรือไม่ทำงาน (platelet refractoriness)

สรุป

จะเห็นได้ว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนที่กำหนดการสร้าง glycoproteins บนผิวเกล็ดเลือด ส่งผลให้เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ ร่างกายไม่สามารถห้ามเลือดได้ หรือทำได้น้อยกว่าปกติ การเรียนรู้สมมุติฐานของโรค การวินิจฉัยแยกโรค จะช่วยในการให้การรักษาช่วยเหลือผู้ป่วยและช่วยให้คำแนะนำแก่ครอบครัวต่อไป การศึกษาและการใช้เทคนิคต่างๆ ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคมีหลายวิธี ขึ้นกับความพร้อม ความเหมาะสมของผู้ปฏิบัติการและห้องปฏิบัติการนั้นๆ และในการวินิจฉัยแยกโรค บางครั้งจำเป็นต้องใช้เทคนิคมากกว่าหนึ่งอย่างประกอบกัน เพื่อให้ได้คำตอบที่ถูกต้อง อันจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย แพทย์ ตลอดจนเจ้าหน้าที่เตรียมส่วนประกอบของเลือด

เอกสารอ้างอิง

1. Beardsley DS. Platelet abnormalities in infancy and childhood: Congenital disorders of platelet function. In: Nathan DG, Oski FA (Eds), Hematology of infancy and childhood. 4th Edition. Philadelphia, W.B. Saunders, 1993: 1591
2. Bray PF. Inherited diseases of platelet glycoproteins: Considerations for rapid molecular characterization. Thromb Haemost 1994; 72: 492
3. Nomura S, Komiyama Y, Murakami T, et al. Flow cytometric analysis of surface membrane proteins on activated platelets and platelet-derived microparticles from healthy and thrombasthenic individuals. Inter J Hematol 1993; 58: 203
4. Pidard D, Didry D, Kunicki TJ, Nurden AT. Temperature-dependent effects of EDTA on the membrane glycoproteins gpIb-IIIa complex and platelet aggregability. Blood 1986; 67: 604
5. Boussemart T, Marechaud M, Van Ditzhuzen O, et al. Hepatic haematoma related to Glanzmann's thrombasthenia in a newborn infant. Br J Obst Gynecol 1996. 103: 179
6. Kunicki TJ, Aster RH. Deletion of the platelet-specific alloantigen P1A1 from platelets in Glanzmann's thrombasthenia. J Clin Invest 1978; 61: 1225
7. Kunicki TJ, Nurden AT, Pidard D, Russell NR and Caen JP. Characterization of human platelet glycoprotein antigens giving rise to individual immunoprecipitates in crossed-immunoelectrophoresis. Blood 1981; 58: 1190
8. Stenberg PE, Shuman MA, Levine SP and Bainton DF. Redistribution of alpha granules and their contents in thrombin-stimulated platelets. J Cell Biol 1984; 98: 748

9. Nurden AT, Rosa-JP, Fournier D, Legrand C, Didry D, Parquet A and Pidard D. A variant of Glanzmann's thrombasthenia with abnormal glycoprotein IIB-IIIa complexes in the platelet membrane. *J Clin Invest* 1987; 79: 962
10. Johnson A, Goodall AH, Downy CJ, et al. Bone marrow transplantation for Glanzmann's thrombasthenia. *Bone Marrow Transplantation* 1994; 14: 147-50
11. Hathaway WE, Goodnight Jr SH. Disorders of hemostasis and thrombosis: Hereditary platelet function defects. New York, McGraw-Hill, 1993: 95
12. Bussel JB, Corrigan Jr JJ. Platelet and vascular disorders: Inherited thrombocytopathies. In: Miller DR, Baehner RL (Eds), *Blood diseases of infancy and childhood*. 7th Edition. St. Louis, Mosby, 1995: 907
13. Simsek S, Admiraal LG, Modderman PW, et al. Identification of a homozygous single base pair deletion in the gene coding for the human platelet glycoprotein Ib alpha causing Bernard-Soulier syndrome. *Thromb Haemost* 1994; 72: 444
14. Simsek S, Noris P, Lozano M, et al. Cys209 Ser mutation in the platelet membrane glycoprotein Ib alpha gene is associated with Bernard-Soulier syndrome. *Br J Haematol* 1994; 88: 839
15. Clemenson JM, Kyrle PA, Brenner B and Clemenson KJ. Variant Bernard-Soulier syndrome associated with a homozygous mutation in the leucine-rich domain of glycoprotein IX. *Blood* 1994; 84: 1124
16. Mc Nicol A, Drouin J, Clemenson KJ and Gerrard JM. Phospholipase C activity in platelet from Bernard-Soulier syndrome patients. *Arteriosclerosis Thromb* 1993; 13: 1567-71
17. Korte W, Baumgartner C, Feldges A, et al. Coincidence of familial platelet glycoprotein Ib/IX deficiency (Bernard-Soulier syndrome), idiopathic autoantibody against platelet glycoprotein Ib/IX, familial appearance of antiphospholipid antibodies, and familial factor XII deficiency. *Ann Hematol* 1993; 97: 149
18. Bray PF. Inherited diseases of platelet glycoproteins considerations for rapid molecular characterization. *Thromb Haemost* 1994; 72: 492
19. Jamieson GA and Okumura T. Reduced thrombin binding and aggregation in Bernard-Soulier platelets. *J Clin Invest* 1978; 61: 861
20. Kunicki TJ, Russell N, Nurden AT, Aster RH, Caen JP. Further studies of the human platelet receptor for quinine- and quinidine-dependent antibodies. *J Immunol* 1981; 126: 398

