

ปกิณกะ

Problem-Based Learning :

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

นุชนาถ นนทรีย์*

ประสิทธิ์ ชนะรัตน์**

ประวัติผู้ป่วย

หญิงไทย เชื้อสายจีน อายุ 28 ปี เมื่อ 2 ปีที่แล้วแท้งบุตรขณะตั้งครรภ์ได้ 4 เดือน มาโรงพยาบาลเพื่อฝากครรภ์ เมื่อตั้งครรภ์ได้ 4 เดือน พบมี mild anemia (Hb 9 gm/dL) ได้รับการเสริมด้วยเหล็กและวิตามิน แต่ 2 เดือนต่อมา มาโรงพยาบาลอีกครั้งด้วยไข้ อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ และบวมเล็กน้อยทั่วไป

การตรวจร่างกาย

ผู้ป่วยซีด ไม่เหลือง บวมเล็กน้อย ความดันโลหิต 140/90-180/100 mmHg. มีไข้ 38.2 °C อัตราการเต้นของหัวใจ 88 ครั้ง/นาที มีจ้ำเลือดตามใบหน้าและแขนขา ตั้งครรภ์ได้ 6 เดือน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Hb 5.7 g/dL, Hct 20%, reticulocyte count 5.8%, WBC 6,900/ μ L, 82% PMN, 1% Band

form, 2% Eosinophil, 15% Lymphocyte, Platelet 35,000/ μ L.

Bleeding time (Dukes' method) 17 นาที, Coagulation time (Lee-White's method) 6 นาที, PT 13 sec (100%), PTT 80 sec., Plasma fibrinogen 275 mg/100 dL., Plasma protamine paracoagulation test negative, Antithrombin III normal, Direct Coomb's test negative

Blood smear : many fragmented RBC, microspherocytes, polychromasia, occasional NRBC

Urinalysis : 3⁺ albuminuria, RBC 5-8/hpf, WBC 3-5/hpf

Chemistry : BUN 27 mg/dL, creatinine 1.5 mg/dL.

รายละเอียดของผลทางห้องปฏิบัติการ ดังตารางที่ 1-5

* นักศึกษาปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ ชั้นปีที่ 2

** อาจารย์ ภาควิชาจุลทรรศน์ศาสตร์คลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ตารางที่ 1 Coagulation studies

Date	BT	CT	PT	PTT	PPP	Fibrinogen
30-1-96	17	6	14(100%)			
31-1-96			13(100%)	80	Negative	278
2-2-96					Negative	
3-2-96	8 1/2	19 1/2	50+ (less than 10%)		Negative	
4-2-96	4 1/2		17(83%)		Negative	
5-2-96			14(100%)			
7-3-96			13(100%)		Negative	300
11-4-96			13(100%)			

BT = Bleeding time, Duke's method (normal 1-5 minutes)

CT = Coagulation time, Lee-White method (normal 5-15 minutes)

PT = Prothrombin time, second, percentage of normal control

PTT = Partial thromboplastin time (normal 25-50 seconds)

PPP = Plasma Protamine Paracoagulation test

Fibrinogen = Plasma fibrinogen (normal 250-300 mg/dL)

ตารางที่ 2 Renal function studies

Date	Urine						Blood	
	pH	Albumin	Glucose	RBC/hpf	WBC/hpf	Sp.Gr.	Urea Nitrogen	Creatinine
2-12-96	6.0			0-1	1-2	1.025		
29-1-96	6.0	3+		5-8	3-5	1.016	27	
31-1-96							25	1.5
2-2-96	9.0			0-1	0-1	1.016	19.5	1.2
3-2-96							12	1.2
4-2-96							16.7	1.2
5-2-96	6.0			0-1	0-1	1.015		
6-2-96	6.0	trace.		0-1	0-1	1.024		
12-2-96	6.0	1+		10-15	10-20	1.024		
5-3-96	6.0	2+		50	few	1.021	25	1.0
6-3-96	6.0				3-5	1.015		
9-3-96	6.0			0-1	0-1	1.012	21	1.0
10-4-96							20.5	1.0
5-8-96							15.0	1.0

ตารางที่ 3 Liver function studies

Date	Albumin g/dL	Globulin g/dL	D.Bilirubin mg/dL (0.05)	T.Bilirubin mg/dL (0-1.5)	ALP U/L (9-35)	AST U/L (9-35)
30-1-96	3.5	1.1	0.03	0.32	28	54
6-2-96	3.4	2.1	0.16	0.54	24.8	160

ตารางที่ 4 Immunologic studies

Date	Albumin %	Globulin (%)				IgG	IgA	IgM	C ₃
		Alpha-1	Alpha-2	Beta	Gamma				
6-2-96	46	7.2	10.8	15.5	20.5	13.4	2.78	1.34	
7-3-96									3,608
5-8-96	56.1	3.8	9.7	7.1	22.9	12.5	1.47	1.54	

Normal Value :

Serum Protein Electrophoresis :

Albumin	40.3-62.3%	Immunoglobulin G	7.7-11.3 mg/mL
Alpha-1-globulin	7.0-10.3%	Immunoglobulin A	0.8-2.0 mg/mL
Alpha-2-globulin	8.11-11.3%	Immunoglobulin M	0.9-1.7 mg/mL
Beta globulin	10.3-13.4%	C ₃	1200-1500 µg/mL
Gamma globulin	20.9-26.7%		

ตารางที่ 5 Miscellaneous studies

Date	FBS	Cholesterol	VDRL	L.E Preparation	ANF	Rheumatoid Factor	Direct Coomb's Test
30-1-96	94	232	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
31-1-96							Negative
4-3-96		229	Negative				Negative
7-3-96							Negative
10-4-96	136	252	Negative				
5-8-96				Negative	Negative		

Culture of pus from perianal abscess grows *Proteus mirabilis*, sensitive to Cotrimoxazole, Gentamicin and Carbenicillin

วิจารณ์

พิจารณาประวัติและการตรวจร่างกายของ
ผู้ป่วยพอสรุปได้ดังนี้

1. ผู้ป่วยตั้งครรถ์ได้ 6 เดือน (~24 อาทิตย์)
และบวมเล็กน้อย

2. มีไข้

3. ผู้ป่วยซีด ไม่เหลือง และอ่อนเพลีย

4. ผู้ป่วยมีจุดจ้ำเลือดออกตามตัว บน
ใบหน้าและแขนขา

5. มีอาการทางระบบประสาท ได้แก่
อาการปวดศีรษะ

6. มีความดันโลหิตสูง

ผลการตรวจทางโลหิตวิทยา พบว่า ผู้ป่วยมี Hb 5.7 g/dL และ Hct เพียง 20% ถือว่าผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจาง เนื่องจาก WHO ให้คำจำกัดความของโลหิตจางขณะตั้งครรภ์ว่าหมายถึงระดับ Hb <11 g/dL การพบเม็ดเลือดแดงมีลักษณะเป็น fragmented red blood cell, microspherocytes, polychromasia และ NRBC นั้น บ่งบอกถึงความผิดปกติในการไหลเวียนของเลือด มีบางอย่างไปขัดขวางภายในหลอดเลือด เมื่อเม็ดเลือดแดงไหลเวียนผ่านเข้าไปในหลอดเลือด จึงเกิดการกระทบถูกฉีกตัดเป็นชิ้น ทำให้มีการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงเกิดเป็น hemolytic anemia สอดคล้องกับการพบภาวะ reticulocytosis ที่บ่งบอกถึงการที่ไขกระดูกมีการสร้างและปล่อยเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเข้าสู่กระแสเลือดมากขึ้น ร่วมกับการมี thrombocytopenia จึงคาดว่าสาเหตุน่าจะเกิดมีพยาธิสภาพของหลอดเลือดเล็กๆ ในระดับหลอดเลือดฝอย arterioles และ

capillaries มีเกร็ดเลือดมาเกาะติดอยู่จนเกิดการขวางทางเดินของเม็ดเลือดแดง ทำให้เกร็ดเลือดในกระแสเลือดลดลงสอดคล้องกับการพบจ้ำเลือดตามใบหน้าและแขนขา จัดอยู่ในกลุ่มอาการของ Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) Red cell fragmentation สามารถพบได้ในหลายภาวะตามตารางที่ 1

การตรวจ coagulogram เพื่อดูว่ามีความผิดปกติของ coagulation factor หรือมี DIC หรือไม่ พบว่าการทดสอบให้ผลปกติ ยกเว้น bleeding time ที่มีค่านานกว่าปกติ ซึ่งจะเกิดขึ้นได้ในภาวะที่มีเกร็ดเลือดต่ำ การตรวจ plasma protamine paracoagulation ซึ่งให้ผลลบนั้นเป็นการตรวจหา fibrinogen monomer ในพลาสมา โดยที่ระดับ antithrombin III (AIII) มีระดับปกติ จากผลการตรวจในกลุ่มนี้สามารถบอกได้ว่า ไม่มีความผิดปกติของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดใดๆ และไม่มีภาวะ DIC เกิดขึ้นในร่างกาย

ตารางที่ 1 สาเหตุที่พบเม็ดเลือดแดงมีรูปร่างเป็นชิ้นแหวน (fragmented red blood cells)

Hemolytic uremic syndromes (HUS)	
Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)	
Disseminated carcinoma ในกระเพาะอาหาร เต้านม ตับอ่อน เป็นต้น	
เคมีบำบัด เช่น mitomycin C, cisplatin, bleomycin เป็นต้น	
การตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด	
-	Pre-eclampsia และ eclampsia
-	TTP
-	Postpartum HUS
Malignant hypertension	
Disseminated intravascular coagulation (DIC)	
โรคติดเชื้อ	
กลไกทางภูมิคุ้มกัน เช่น	
-	Lupus erythematosus (SLE)
-	Hemograft rejection
-	Scleroderma
-	Systemic amyloidosis
-	Acute glomerulonephritis
-	Micropolyarteritis nodosa
-	Weener's granulomatosis
Hemangiomas	
-	Giant hemangioma (Kasabach - Merritt syndrome)
-	Hemangioendothelioma of the liver
-	Plexiform lesions in pulmonary hypertension

ผลการตรวจปัสสาวะพบ albuminuria ร่วมกับ hematuria ซึ่งบ่งชี้ว่าอาจจะมี glomerulonephritis ที่ไต อาจจะมีแผลหรือรอยร้าวที่ใหญ่พอให้เลือดและโปรตีนออกมาในปัสสาวะได้นอกจากนี้ในหญิงตั้งครรภ์เองสามารถที่จะพบภาวะการมีโปรตีนออกมาในปัสสาวะได้ โดยเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย จะมีการลดลงของ glomerular permeability ต่อโปรตีนในพลาสมา ปล่อยให้มีการขับโปรตีนออกมา ผลการทดสอบหน้าที่ของไตโดยการวัดระดับ serum BUN และ creatinine บ่งชี้ว่าการทำงานของไตยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผลการตรวจสอบหน้าที่ของตับ พบว่า สารต่างๆ ไม่มีความผิดปกติจากระดับที่ควรพบ ผู้ป่วยมีระดับ A/G ratio ลดลงจากวันแรกรับแต่ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยกเว้นมีเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) เพิ่มขึ้น ซึ่งเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hemolytic anemia เนื่องจาก AST เป็นเอนไซม์ที่พบได้ในหลายอวัยวะ เช่น ตับ หัวใจ และโดยเฉพาะในเม็ดเลือดแดง เมื่อผู้ป่วยมีการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงจะทำให้ระดับ AST สูงขึ้น (ระดับของ AST ในเม็ดเลือดแดงเท่ากับ $0.306 \pm 0.081 \mu\text{mol/mL}$)

จากการตรวจโปรตีนในซีรัม โดยการแยกด้วย electrophoresis พบว่าโปรตีนทุกชนิดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยกเว้นระดับของ IgG และ C₃ สูงกว่าปกติ แสดงถึงการที่เกร็ดเลือดถูกทำลาย จึงมีการดูดซึมโปรตีนต่างๆ ในซีรัมมากขึ้น นอกจากนี้ระดับของ IgG ที่สูงขึ้นอาจเป็น total platelet IgG ที่ไม่ใช่ antiplatelet antibody ซึ่งเกิดจากการทำลายเกร็ดเลือดเนื่องจากกลไกอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน

ผลการตรวจ FBS และ cholesterol พบว่าระดับ cholesterol อยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่วน FBS สูงกว่าปกติเล็กน้อย ซึ่งพบได้ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความดันโลหิตสูง การที่หญิงตั้งครรภ์จะได้รับการ

วินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานหรือไม่ โดยจะใช้เกณฑ์คือ ถ้ามี FBS มากกว่า 105 mg/dL ให้สงสัยว่าน่าจะเป็นเบาหวาน ให้ดูผลการทำ glucose challenge โดยให้รับประทานกลูโคส 50 กรัม ถ้าเจาะเลือดตรวจพบน้ำตาลในเลือดเกิน 140 mg/dL ที่เวลา 1 ชม. ถือว่ามีภาวะเบาหวาน หรือทำ glucose tolerance test หลังให้รับประทานกลูโคส 100 กรัม ถ้าพบระดับมากกว่า 190, 165 และ 145 mg/dL ในชั่วโมงที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ ถือว่าเป็น gestational DM.

การวินิจฉัยแยกโรค

จากตารางที่ 1 พบลักษณะเม็ดเลือดแดงแตกเป็นชิ้น (fragmented RBC) ร่วมกับภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุและสามารถใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการแยกโรคได้ดังนี้

1. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) – Hemolytic uremic syndrome (HUS)
2. Disseminated intravascular coagulation (DIC)
3. Pregnancy with pre-eclampsia
4. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) รวมทั้ง autoimmune diseases เช่น SLE, Autoimmune hemolytic anemia, Evans syndrome

DIC

เป็นกลุ่มอาการทางคลินิก เนื่องจากมี procoagulation มากกระตุ้นในกระแสเลือดจนเกิดเป็น intravascular coagulation กระจายทั่วร่างกาย ทำให้อวัยวะที่มี thrombi ไปอุดตันมีการขาดเลือด และมีเลือดออกเนื่องจากมีการใช้ coagulation factor และเกร็ดเลือดไปมาก การตรวจทางห้อง

ปฏิบัติการจะพบ coagulation test ผิดปกติทุกตัว โดยเฉพาะการตรวจ plasma protamine paracoagulation ซึ่งเป็น screening test ของ DIC จะให้ผลลบ แต่ผู้ป่วยรายนี้พบว่า coagulation test ให้ผลปกติ และ PPP test ให้ผลลบ จึงไม่ใช่ DIC

ITP, SLE, AIHA และ Evans syndrome

เป็นกลุ่มอาการที่มีภาวะ hemolytic anemia และ/หรือ thrombocytopenia ที่มีสาเหตุจาก immune mechanism เช่น Autoimmune จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในโรคกลุ่มนี้ เช่น การตรวจ LE preparation, antinuclear factor (ANF), rheumatoid factor และ direct Coombs' test จะให้ผลลบ แต่ผู้ป่วยมีผลการตรวจเป็นผลลบ จึงทำให้ตัดสาเหตุจากโรคในกลุ่มนี้ออกได้

Pregnancy with pre-eclampsia

ในหญิงตั้งครรภ์ที่พบภาวะ pre-eclampsia ร่วมด้วยนั้น จะพบว่ามีความดันโลหิตสูง (hypertension), proteinuria, edema จะพบในหญิงมีอายุครรภ์ >20 สัปดาห์ขึ้นไป และพบส่วนใหญ่หลังอายุครรภ์ 36 สัปดาห์ ตรวจพบการทำงานของตับบกพร่อง และระดับของ antithrombin III ลดลง แต่ผู้ป่วยมีการทำงานของตับเป็นปกติและระดับ Antithrombin III ปกติ ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้ไม่ใช่ภาวะ pre-eclampsia

TTP-HUS

ลักษณะของโรคประกอบด้วย ไข้ อาการทางระบบประสาท ไตทำหน้าที่ผิดปกติ ตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็น hemolytic anemia และ thrombocytopenia มีพยาธิสภาพเป็นแบบการอุดตันของ thrombus ใน microcirculation รายงานครั้งแรกโดย Moschcovitz ในปี 1924 พบในเพศหญิงมากกว่าชาย ในอัตราส่วน 3:2 พบในช่วงอายุ

30-40 ปี

พยาธิกำเนิด

พยาธิสภาพเกิดที่ terminal arterioles และ capillaries โดยอวัยวะที่พบพยาธิสภาพ ได้แก่ สมอง อวัยวะในช่องท้องและหัวใจ การเกิดพยาธิสภาพนี้ เชื่อว่าในภาวะปกติ endothelial cell จะสร้าง large vWF multimers และจะเปลี่ยนรูปเป็นขนาดปกติ แต่ในผู้ป่วย TTP จะมีการผิดปกติของ proteolytic degradation หรือมีการยับยั้งกระบวนการ depolymerase โดย TTP factor เช่น platelet aggregation factors (PAF) ทำให้มี large vWF multimers จะไปกระตุ้นให้มี platelet aggregation และเกิด platelet clump บน endothelium จนในที่สุดเกิด platelet-fibrin-thrombi ขึ้นในหลอดเลือด ทำให้ lumen ของหลอดเลือดแคบลง เมื่อเม็ดเลือดแดงไหลเวียนผ่านเข้าไปในหลอดเลือด จึงเกิดการกระทบกับผนังหลอดเลือด หรือ fibrin thrombi ทำให้มีการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงขึ้นในกระแสเลือด (intravascular hemolysis) เป็น MAHA

เกณฑ์สำหรับวินิจฉัย TTP

พบลักษณะ

- MAHA
- Thrombocytopenia และ bleeding
- Neurologic symptoms เช่น การปวดศีรษะ
- การทำงานของไตบกพร่อง เช่น พบภาวะ proteinuria
- มีไข้

อาการของ TTP กับ HUS มีสิ่งที่คล้ายกันมาก แต่ลักษณะที่พอจะช่วยแยกนั้น ได้แก่ TTP จะพบอาการทางประสาท และ HUS มักพบในเด็ก มี severe renal failure และพบหลังมีการติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ TTP

1. anemia พบเป็นแบบ MAHA
2. blood smear จะพบ RBC fragmentation, schistocytes, polychromasia, nucleated red cells และ microspherocytes
3. thrombocytopenia จำนวนเกร็ดเลือดจะอยู่ประมาณ $8-44 \times 10^9/L$
4. การตรวจ coagulation test ให้ผลปกติ ระดับ Antithrombin III ปกติ
5. การตรวจทาง biochemistry อื่น ๆ พบการทดสอบที่บ่งชี้ภาวะ intravascular hemolysis เช่น ระดับ haptoglobin ในเลือดต่ำลง และ LDH เพิ่มขึ้น
6. Direct Coombs' test ให้ผลลบ

TTP ในหญิงมีครรภ์

ส่วนใหญ่ประมาณ 80% จะเกิดขึ้นในช่วงอายุครรภ์ประมาณ 24 สัปดาห์ การเกิด TTP ในระหว่างตั้งครรภ์มีอันตรายต่อแม่และเด็กมาก เพราะลูกอาจมี growth retardation เนื่องจากมี placental infarction การรักษาโดยการทำ plasma exchange เชื่อว่าเป็นการกำจัด vWF multimers หรือ PAF ส่วนที่ผิดปกติออกไปและแทนที่ด้วย vWF multimers และ prostacyclin ที่ปกติร่วมกับการใช้ยา เช่น corticosteroid และ aspirin ซึ่งทำให้อัตราตายของแม่ลดลงจาก 40% เหลือ 10%

สรุป

ผู้ป่วยรายนี้น่าจะเกิดจากภาวะ thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) ร่วมกับการมีความดันโลหิตสูงจากภาวะตั้งครรภ์

เอกสารอ้างอิง

1. Bantner E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, (eds), Williams Hematology. 5th eds, 1995, New York : McGraw-Hill, 1290-314.
2. Bitthell TC. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Other Forms of Nonimmunologic Platelet Destruction. In : Wintrobe's Clinical Hematology. 9th eds, 1993, Lea and Febiger, 1356-62.
3. Amorosi EL, Ultman JE. Thrombotic thrombocytopenic Purpura : Report of 16 cases and review of the literature. Medicine 1966; 45: 139-59.
4. Ravel R. Clinical Laboratory Medicine : Clinical Application of Laboratory. 6th eds, 1995, Mosby-Year Book, Inc, 85-112.
5. Weiner C. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and post-partum period. Semin Hematol 1987; 24: 119-29.
6. อีระ ทองสง, จตุพล ศรีสมบูรณ์. ภาวะแทรกซ้อนทางอายุรศาสตร์ในสตรีตั้งครรภ์. (ฉบับเรียบเรียงครั้งที่สอง), 2538, โรงพิมพ์ พี.บี. ฟอเรนบุคส์-เซนเตอร์, 39-76.
7. ถนอมศรี ศรีชัยกุล, แสงสุรีย์ จุฬา. ตำราโลหิตวิทยา. กรุงเทพฯ, กรุงเทพฯเวชสาร, 2527, 178-201.
8. Myers KA, Marrie TJ, Thrombotic microangiopathy associated with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia : Case report and review. Clin Infect Dis 1993; 17: 1037-40.