

รายงานผู้ป่วย

Antithrombin III Deficiency: A Case Report and Review of Literature

จิตติมา ศิริจิระชัย, กาญจนา จันทร์สูง และ สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ*

หน่วยโลหิตวิทยา; *หน่วยประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ: Hereditary thrombophilia หมายถึงภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม ควรจะต้องสงสัยภาวะนี้ในผู้ป่วยอายุน้อยที่มาด้วยเรื่อง thrombosis หรือมี thrombosis ในตำแหน่งที่พบไม่บ่อย หรือมีประวัติลิ่มเลือดอุดตันในครอบครัว ผู้เขียนรายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 26 ปี ตั้งครรภ์ได้ 17 สัปดาห์ มีอาการปวดศีรษะมาก 2 วัน ซึมลงเรื่อยๆ ตรวจพบมี global aphasia ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบว่ามี hemorrhagic infarction ที่บริเวณ temporoparietal ด้านขวา ร่วมกับมีสมองบวม หลังผ่าตัดเอาก้อนเลือดออกผู้ป่วยรู้สึกดีขึ้น ผลการผ่าตัดพบมี thrombosis ของ vein of Labbe's หลังผ่าตัดผู้ป่วยเกิด deep vein thrombosis ที่ขาขวา แพทย์ให้การรักษาด้วย low molecular weight heparin ผู้ป่วยอาการดีขึ้น จากการตรวจเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด thrombosis พบว่าผู้ป่วยขาด antithrombin III โดยแม่ผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยเป็นผื่นผื่นผื่นผื่น ผู้ป่วยมีพี่สาวและน้องชายที่มีความผิดปกติเช่นเดียวกัน แม่และพี่สาวผู้ป่วยไม่เคยเกิดลิ่มเลือดอุดตัน แต่น้องชายเกิด deep vein thrombosis และ pulmonary embolism หลังจากผู้ป่วยมารับการรักษาประมาณ 1 เดือน ขณะนี้ผู้ป่วยยังได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอยู่ ไม่เคยเกิด thrombosis ขึ้นมาอีก ปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันอาจเนื่องมาจากภาวะตั้งครรภ์ หรือได้รับการผ่าตัด

Key Words : ● Hereditary ● Thrombophilia ● Antithrombin III deficiency

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2545;12:219-26.

ภาวะ hypercoagulable หรือ thrombophilia หมายถึง ภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายกว่าปกติ อาจเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (hereditary) หรือเกิดขึ้นมาภายหลัง (acquired) ในกลุ่มที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมส่วนใหญ่เกิดจากขาดโปรตีนที่มีหน้าที่ยับยั้ง

การเกิดลิ่มเลือด (natural anticoagulant protein) เช่น antithrombin III, protein C และ protein S ซึ่งส่วนใหญ่มีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant

ผู้ป่วยที่เป็น hereditary thrombophilia อาจไม่เคยเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันเลยตลอดชีวิต ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดที่เกิดขึ้นนั้น อาจเกิดขึ้นมาเองหรือเกิดเมื่ออยู่ในภาวะที่ส่งเสริมการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเช่น หลังการผ่าตัด หรืออยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์

ผู้เขียนรายงานผู้ป่วยหญิงที่เกิดลิ่มเลือดอุดตันที่เส้น

ได้รับต้นฉบับ 10 กรกฎาคม 2545 และให้ตีพิมพ์ 31 กรกฎาคม 2545
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ พญ.จิตติมา ศิริจิระชัย ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40000

เลือดดำในสมอง (venous sinus thrombosis) ในขณะตั้งครรภ์ และตรวจพบว่าขาด ATIII และนอกจากนี้ได้พบท่อนวรัณกรรมเกี่ยวกับ AT III deficiency และการดูแลรักษา

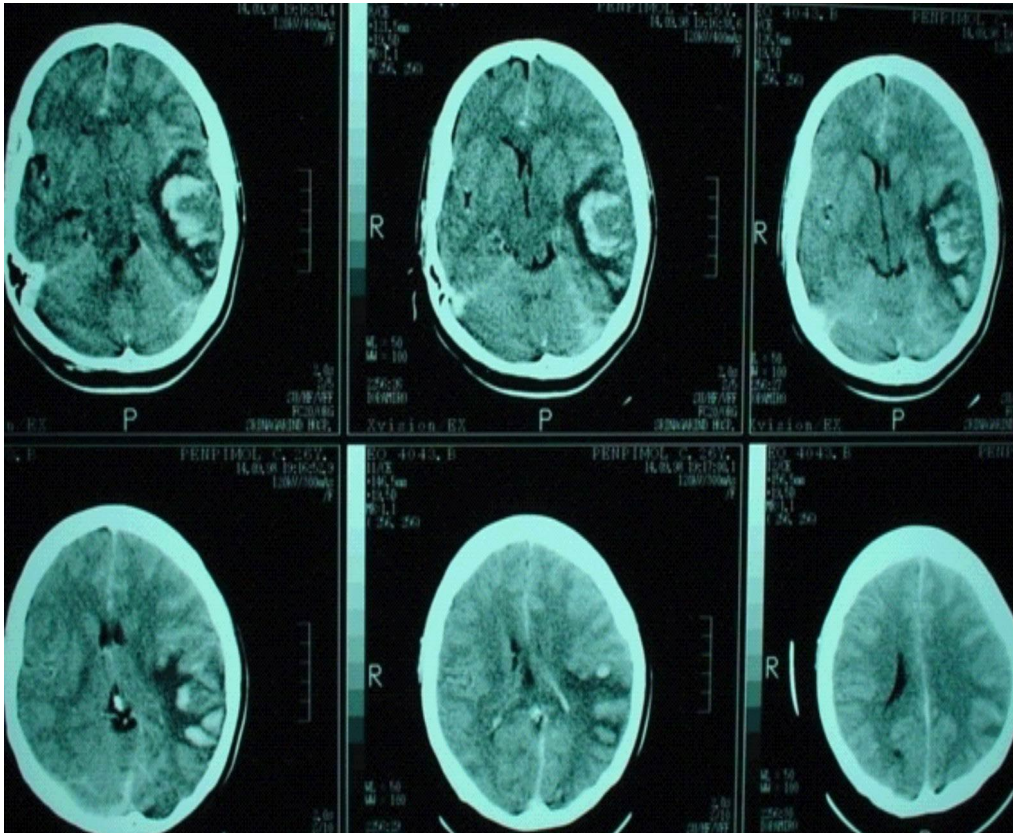
รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงอายุ 26 ปี สมรสแล้ว ตั้งครรภ์ได้ 17 สัปดาห์ มีอาการปวดศีรษะมากมา 2 วันและมีอาเจียนพุ่ง อาการปวดศีรษะเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ผู้ป่วยซึมลง ไม่พูดญาติจึงนำส่งโรงพยาบาล ตรวจร่างกายพบ BP 120/60 mm Hg, PR 98 /min, RR 24/min, BT 37.8°C, confused, global aphasia, pupil 2 mm react to light both, no other neurological deficit

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC: Hb 11.3 g%,

Hct 35%, WBC 17,000 /mm³ platelet adequate, N 88%, L 5%, M 4%, E 1%, B 2 % UA: sp. gr. 1.038, albumin 2 +, cell 0 BUN 7.2 mg%, Cr 0.5 mg%, Na 135 meq /L, K 3.4 meq/L, HCO₃ 12.6 meq/L, Cl 115 meq /L Cholesterol 198 mg/dL, albumin 3.8 g/dL, globulin 3.0 g/dL, total bilirubin 0.8 mg/dL, direct bilirubin 0.1 mg/dL, ALT 14 U/L, AST 12 U/L, alkaline phosphatase 61 U/L, VDRL-negative, Lupus anticoagulant -negative, CT scan brain: hemorrhagic infarction at left temporoparietal region with brain edema (ดังรูปที่ 1)

แพทย์ให้การรักษาเบื้องต้นด้วยการใส่ endotracheal tube และ hyperventilation ปรีกษาคัลยกรรม



รูปที่ 1 แสดงผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยวันแรกที่มาโรงพยาบาล พบว่ามี hemorrhagic infarction ที่บริเวณ left parietotemporal lobe และมีสมองบวมทั่วๆ ไป

เพื่อผ่าตัดเอาก้อนเลือดออก ผลการผ่าตัดพบว่า มี thrombosis ของ vein of Labbe's ซึ่งเป็นเส้นเลือดดำที่ต่อกับ superior sagittal sinus หลังผ่าตัดผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทดีขึ้นเรื่อยๆ แต่ในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด ผู้ป่วยมีขาชาวม ตรวจพบ Homans' sign ทำ doppler ultrasound พบ deep vein thrombosis ที่ femoral vein และ common iliac vein ด้านขวา แพทย์ให้ low molecular weight heparin เพื่อรักษาภาวะ thrombosis

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีอายุน้อย เกิด thrombosis ในตำแหน่งที่พบไม่บ่อย มีประวัติว่าน้องสาวเสียชีวิต เพราะมีเส้นเลือดในสมองอุดตัน ดังนั้นจึงคิดถึงความผิดปกติที่เป็นมาแต่กำเนิด และถ่ายทอดทางพันธุกรรม จึงได้ตรวจหาระดับ protein C, protein S และ antithrombin III ในผู้ป่วยและครอบครัว (ตารางที่ 1) พบว่าผู้ป่วยมีระดับ AT III ต่ำกว่าปกติแต่ protein C และ protein S อยู่ในเกณฑ์ปกติ และตรวจพบว่า แม่ พี่สาว และน้องชายผู้ป่วยมีความผิดปกติเช่นเดียวกับผู้ป่วย แม่ และพี่สาวผู้ป่วยไม่เคยเกิด Venous thromboembolism (VTE) แต่ น้องชายผู้ป่วยเกิด deep vein thrombosis และ pulmonary embolism หลังจาก que ผู้ป่วยมารับการรักษาประมาณ 1 เดือน

ตารางที่ 1 แสดงผลการตรวจระดับ antithrombin III ของผู้ป่วยและครอบครัว

Antithrombin III (%)	
normal 75-125%	
ผู้ป่วย	59
พ่อ	138
แม่	59
พี่สาว	59
น้องชาย	55

วิจารณ์

VTE หมายถึงภาวะที่มีการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis - DVT) โดยอาจจะ มีหรือไม่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism - PE) รวมด้วย ภาวะนี้เป็นภาวะที่ต้องการการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็ว เนื่องจากอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจนถึงกับเสียชีวิตได้ และหลังจากให้การรักษาภาวะ VTE ในเบื้องต้นแล้ว มีความจำเป็นที่จะต้องหาปัจจัยที่ทำให้เกิด เพื่อที่จะพิจารณาแก้ไขและวางแผนการรักษาในระยะยาวต่อไป

ในปี ค.ศ. 1845 Virchow ได้ตั้งสมมุติฐานว่ามีปัจจัย 3 ประการที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด ได้แก่ มีความผิดปกติในการไหลเวียนโลหิต มีความผิดปกติของผนังหลอดเลือด และมี hypercoagulable state

สำหรับ hypercoagulable state หรือ thrombophilia นั้นหมายถึงภาวะที่เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ง่ายกว่าปกติ ซึ่งอาจเป็นความผิดปกติที่มีมาแต่กำเนิด (hereditary thrombophilia) หรือเกิดขึ้นมาภายหลัง (acquired thrombophilia) ดังแสดงในตารางที่ 2

Hereditary thrombophilia เป็นภาวะผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้มีการแข็งตัวของเลือดได้ง่ายกว่าปกติ ส่วนมากเกิดจากการที่มีโปรตีนที่ห้ามการแข็งตัวของเลือดน้อยกว่าปกติ จากรายงานของต่างประเทศพบว่าเกิดจาก factor V Leiden บ่อยที่สุดโดยพบมากถึงร้อยละ 40-50¹ แต่ความผิดปกติชนิดนี้พบน้อยในกลุ่มชาวเอเชีย²⁴ สำหรับในประเทศไทยก็เช่นกัน^{5,6}

Antithrombin III (AT III) เป็นโปรตีนที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดโดยไปจับกับ thrombin ในผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยปัญหา DVT ในครั้งแรก จะตรวจพบว่าสาเหตุเกิดจากการขาด AT III มาแต่กำเนิด ประมาณ 0.5-1%⁷ Egeberg ได้รายงานการเกิด VTE

ตารางที่ 2 แสดงถึงโรคหรือภาวะที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด

Hereditary disorders	Acquired disorders
<p>Deficiency or qualitative abnormalities of activated coagulation factors</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Activated protein C Resistance (factor V Leiden) ● Protein C deficiency ● Protein S deficiency ● Thrombomodulin deficiency ● AT III deficiency ● Heparin cofactor II deficiency <p>Abnormality of coagulation zymogens</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Prothrombin mutation <p>Impaired clot lysis</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dysfibrinogenemia ● Plasminogen deficiency ● T-PA deficiency ● Excess PAI-1 activity <p>Metabolic defect</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Homocysteinemia (homocystinuria) 	<p>Vascular disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Atherosclerosis ● Diabetes ● Vasculitis ● Prosthetic material <p>Abnormal rheology</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Stasis ● Hyperviscosity <p>Platelet dysfunction</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Myeloproliferative disorders ● Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria <p>Other disorders associated with hypercoagulability</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cancers ● Oral contraceptives ● Pregnancy ● Nephrotic syndrome ● Antiphospholipid antibody syndrome ● Inflammatory bowel diseases

ในครอบครัวที่มีภาวะขาด AT III เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1945⁵ ผู้ป่วยที่ภาวะขาด AT III มาแต่กำเนิดมีอยู่ 2 แบบด้วยกัน แบบแรกเป็นชนิดที่มีปริมาณ AT III ลดลง ส่วนแบบที่ 2 เป็นแบบที่มีการสร้างปริมาณ AT III ได้ปกติแต่ทำงานได้ลดลง ทั้ง 2 แบบนี้มีอาการทางคลินิกคล้ายกันมาก แยกจากกันไม่ออก หากตรวจหาปริมาณของ AT III โดยใช้วิธี immunoassay พบว่า prevalence ของภาวะขาด AT III ในประชากรทั่วไปประมาณ 1:2000-1:5000⁹ แต่ถ้าตรวจ functional assay เพื่อวัด AT III-heparin cofactor activity จะพบ prevalence ของภาวะขาด AT III เพิ่มขึ้นเป็น 1:250-1:500^{10,11} สำหรับในประเทศไทย วิชัย ประยูรวิวัฒน์ และคณะได้รายงาน

สาเหตุของ hereditary thrombophilia ในผู้ป่วย 54 รายที่เกิด thrombosis พบว่าเกิดจากการขาด anti-thrombin III (AT III) เพียงร้อยละ 1.8 เท่านั้น⁶

ภาวะขาด AT III เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมถ่ายทอดแบบ autosomal dominant จากการตรวจเลือดของผู้ป่วยรายนี้และครอบครัวพบว่า แม่เป็นผู้ที่มียีนผิดปกติเนื่องจากบิดาผู้ป่วยปกติ และถ่ายทอดมายังลูก ทั้ง 4 คนโดยลูก 3 คนมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันและ 1 ใน 3 คนนั้นเสียชีวิตไปเนื่องจากมีลิ่มเลือดอุดตัน แต่แม่และลูกสาวอีก 1 คนไม่เคยเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

ผู้ที่ขาด AT III แต่กำเนิดมักเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดครั้งแรกได้ตั้งแต่วัยรุ่นจนถึงวัยกลางคน โดย

เกิดในช่วงอายุเฉลี่ย 26 ปี ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีภาวะขาด AT III จะเกิดหลอดเลือดดำใหญ่อุดตันโดยไม่มีอาการใดนำมาก่อน และอีกร้อยละ 50 เกิดหลอดเลือดดำอุดตันหลังจากผ่าตัดหรือในขณะตั้งครรภ์¹² ตำแหน่งที่เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้บ่อยได้แก่ หลอดเลือดดำชั้นลึกที่ขา iliofemoral^{13,14} และ mesenteric vein¹⁵ ¹⁹ น้อยมากที่จะเกิด arterial thrombosis²⁰ และพบว่าเกิด cerebral venous sinus thrombosis ได้ไม่บ่อยนัก²¹

โดยทั่วไปสตรีที่กำลังตั้งครรภ์มีโอกาสที่จะเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้เพิ่มขึ้นประมาณ 5 เท่า เนื่องจากมีปัจจัยที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายขึ้นเช่น มีระดับของปัจจัยที่ทำให้เลือดแข็งตัวเพิ่มขึ้น มีระดับของ coagulation inhibitor ลดลง มี venous stasis และมี resistance ต่อโปรตีน C เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ผู้ที่ขาด AT III แล้วตั้งครรภ์จะมีโอกาสเกิด VTE สูงขึ้นเป็น 8 เท่าของสตรีตั้งครรภ์ทั่วไป ซึ่งส่วนมากจะเกิดในช่วงหลังคลอดมากกว่าในระหว่างการตั้งครรภ์^{22,23} ผู้ป่วยที่รายงานนี้เกิดภาวะ venous sinus thrombosis ขณะตั้งครรภ์ โดยที่ไม่เคยเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันมาก่อน นอกจากนั้นยังเกิด deep vein thrombosis แทรกซ้อนหลังจากการผ่าตัด เนื่องจากผู้ป่วยมีเลือดออกที่สมอกร่วมด้วย (hemorrhagic infarction) แพทย์ที่ดูแลจึงไม่กล้าให้ heparin เพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดในระยะแรก อย่างไรก็ตามหลังจากที่ผู้ป่วยเกิด DVT แพทย์ได้ให้ยาเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดเป็น fraxiparin ซึ่งเป็น LMWH และไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนใดๆ ตามมา ในขณะที่นั้นยังไม่ทราบว่าคุณขาด AT III

โดยทั่วไปในการรักษาภาวะ VTE ในผู้ป่วยที่ขาด AT III นั้นจะให้ heparin ในช่วง 5-7 วันแรก แต่ผู้ป่วยอาจไม่ตอบสนองต่อการให้ heparin หรือต้องการ heparin ในขนาดที่สูงกว่าคนทั่วไปเนื่องจากการออกฤทธิ์ของ heparin ต้องอาศัย AT III เป็น heparin cofactor และการให้ heparin จะทำให้ระดับของ AT III ต่ำลงไป

อีกประมาณร้อยละ 30 ดังนั้นอาจมีความจำเป็นต้องให้ AT III concentration ในกรณีที่ภาวะ VTE อย่างรุนแรง หรือยังเกิดภาวะ VTE ทั้งที่ยังได้รับ heparin อยู่^{24, 25} และอาจใช้ LMWH แทน heparin ได้²⁶

หลังจากให้การรักษภาวะ VTE ในระยะแรกแล้ว โดยทั่วไปต้องให้ยากันเลือดแข็งตัวไปอีกประมาณ 6 เดือนเป็นอย่างน้อยเพื่อป้องกันการเกิด VTE ซ้ำ แต่จะให้ยาต่อไปนานเพียงใด ขึ้นอยู่กับอัตราเกิด VTE ซ้ำว่ามากเพียงใด เพราะผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจากยากันเลือดแข็งตัว จากการศึกษาอื่นหลังในครอบครัวผู้ป่วยที่ขาด AT III เพื่อหาอัตราการเกิด VTE ซ้ำพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิด VTE ซ้ำมากในช่วง 1 ปีแรกและลดลงเรื่อยๆในระยะ 5 ปีถัดมา^{13,14,27-29} แพทย์ต้องพิจารณาถึงประโยชน์และผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดอย่างรอบคอบว่าผู้ป่วยควรได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดไปนานเท่าใด ผู้ป่วยที่สมควรได้รับยาป้องกันการเกิด VTE ไปตลอดชีวิตได้แก่ ผู้ป่วยที่เคยเกิด spontaneous VTE ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป ผู้ป่วยที่เคยเกิด VTE ที่รุนแรง ผู้ป่วยที่เกิด thrombosis ในตำแหน่งที่พบไม่บ่อย เช่นที่ หลอดเลือดดำ mesenteric หรือ cerebral และผู้ป่วยที่เกิด VTE ตั้งแต่ 1 ครั้งโดยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม 2 ตำแหน่งขึ้นไป

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้เกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำในสมองและมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงดังนั้นควรได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดไปตลอดชีวิตเช่นเดียวกับน้องชายของผู้ป่วยซึ่งเกิด pulmonary embolism ขึ้นมาก แต่สำหรับพี่สาวของผู้ป่วยนั้นเนื่องจากไม่เคยเกิดภาวะ VTE ดังนั้นจึงไม่ได้ให้ยาเพื่อเป็นการป้องกัน แต่ได้ให้คำแนะนำว่าไม่ควรกินยาคุมกำเนิดและหากต้องการตั้งครรภ์อาจพิจารณาให้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดระหว่างตั้งครรภ์ และหากผู้ป่วยเองมีความประสงค์ที่จะมีบุตร คงจะต้องพิจารณาอย่างรอบคอบเนื่องจากอาจเกิดภาวะ thrombosis ขึ้นมาใหม่ในระหว่างการตั้งครรภ์ แต่ไม่มีตัวเลขที่แน่นอนที่บอกถึงอัตราเสี่ยงของการเกิด

VTE ข้ำในสตรีตั้งครรภ์ที่มีประวัติว่าเคยเกิด VTE เนื่องจากการศึกษาที่มีอยู่เป็นการศึกษาแบบ retrospective และไม่ได้แยกตามปัจจัยเสี่ยงหรือโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่^{22,23} แต่ในกรณีของผู้ป่วยที่ขาด AT III และได้รับยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอยู่และมีความประสงค์ที่จะมีบุตร ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ และผลข้างเคียงของยาเนื่องจาก warfarin สามารถผ่านรกได้ ดังนั้นอาจทำให้เกิดความพิการแก่ทารกได้โดยเฉพาะถ้าให้ระหว่างการตั้งครรภ์ได้ 6-12 สัปดาห์ หากผู้ป่วยตัดสินใจที่จะตั้งครรภ์ ก็มีทางเลือกได้ 2 ทาง ทางแรกคือให้ heparin หรือ LMWH ก่อนการตั้งครรภ์และให้ไปตลอดการตั้งครรภ์ เนื่องจากยาทั้ง 2 ตัวนี้ไม่ผ่านรกดังนั้นไม่ทำให้เกิดความผิดปกติแก่ทารก ทางเลือกที่ 2 คือให้กิน warfarin ต่อแต่ตรวจการตั้งครรภ์บ่อยๆ หากพบว่าตั้งครรภ์แล้วจึงเปลี่ยนเป็น heparin หรือ LMWH เนื่องจากการได้รับ warfarin ในช่วง 6 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ไม่ทำให้เกิดทารกพิการ³⁰

สรุป

ผู้ป่วยที่มีปัญหา antithrombin III deficiency อาจไม่เคยเกิดปัญหาลิ่มเลือดอุดตันเลยตลอดชีวิต หรืออาจมาพบแพทย์ด้วยปัญหาลิ่มเลือดอุดตันในอวัยวะที่สำคัญและเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงตามมาได้ ผู้เขียนรายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 26 ปีที่มาพบแพทย์ครั้งแรกด้วยเรื่อง cerebral vein thrombosis ในขณะที่ตั้งครรภ์ และเกิด deep vein thrombosis หลังจากการผ่าตัดจากการตรวจพบว่าผู้ป่วยขาด antithrombin III

เอกสารอ้างอิง

- Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism - results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMETStudy). *Thromb Haemost*, 1997;77:444-51.
- Chan LC, BC, Lam CK, Liu HW, Brookes S, Jenkins V, Pasi J. Lack of activated protein C resistance in healthy Hongkong Chinese blood donors-correlation with absence of Arg 506-glu mutation of factor V gene. *Thromb Haemost* 1996;75:522.
- Ho C. Prevalence of activated protein C resistance in the Chinese population. *Thrombosis research. Thrombosis research* 1997;88:409-12.
- Rees D, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133.
- Angchaisuksiri P, Pingsuthiwong S, Aryuchai K, Busabaratana M, Sura T, Atichartakarn V, Sritara P. Prevalence of the G1691A mutation in the factor V gene (factor V leiden) and the G20210A prothrombin gene mutation in the thai population. *Am J Hematol* 2000;65:119-22.
- Prayoonwiwat W, Amutti P, Hiyoshi M, Nathalang O, Suwanasophon C, Kokaseam R, Krutvecho T, Tatsumi N. Detection of factor V Leiden in Thai patients with venous thrombosis. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2000;18:105-8.
- Lane D, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Bouvienkov V, Chandy M, Dahlback B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seilgsohn U. Inherited thrombophilia: Part I. *Thromb Haemost*, 1996;76:651.
- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13516.
- Odegard OR AU. Antithrombin III: Critical review of assay methods. Significance of variations in health and disease. *Haemostasis* 1978;7:127.
- Tait R, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, Conkie JA, Carrell RW. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994;87:106.
- Meade T, Dyer S, Howarth DJ, Imeson JD, Stirling Y. Antithrombin III and procoagulant activity: Sex differences and effects of the menopause. *Br J Haematol* 1990;74:77.
- Thaler F, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol* 1981;10:369-90.

13. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Handerson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin-III-deficient persons. Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med* 1992;116:754-61.
14. Cosgriff TM BD, Hershgold EJ, Skolnick MH, Martin BA, Baty BJ, Carlson KS. Familial antithrombin III deficiency: Its natural history, genetics, diagnosis and treatment. Baltimore: Medicine 1983;62:209-20.
15. Grewal HP, WW Barrie. Congenital antithrombin III deficiency causing mesenteric venous infarction: a lesson to remember-a case history. *Angiology* 1992; 43:618-20.
16. Gruenberg JC, RC Smallridge, RD Rosenberg. Inherited antithrombin-III deficiency causing mesenteric venous infarction: a new clinical entity. *Ann Surg* 1975;181:791-4.
17. Maung R, et al., Mesenteric venous thrombosis due to antithrombin III deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:37-9.
18. Pokorney BH, ME Eyster, GH Jeffries. Antithrombin III deficiency appearing as mesenteric vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 1981;76:534-7.
19. Wilson C, Walker ID, Davidson JF, Imrie CW. Mesenteric venous thrombosis and antithrombin III deficiency. *J Clin Pathol* 1987;40:906-8.
20. Candrina R, Goppini A, Salvi A, Zuccato F, Giustina G. Arterial thrombosis in antithrombin III deficiency. *Clin Lab Haematol* 1986;8:267-8.
21. Daif A, Awada A, al-Rajeh S, Abduliabba M, al Tahan, AR, Obeid T, Malibary T. Cerebral venous thrombosis in adults. A study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke* 1995;26:1193.
22. Friederich P, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, Prandoni P, et.al. Frequency of Pregnancy-related venous thromboembolism in anti-coagulant factor-deficient women:implication for prophylaxis. *American College of Physician* 1996;125: 955-60.
23. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C and protein 5: Study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990;63:319-20.
24. Bucur S, Levy JH, Despotis GJ, Spiess BD, Hillyer CD, Use of antithrombin III concentrate in congenital and acquired deficiency states. *Transfusion* 1998;38:481.
25. Schwartz R, Bauer KA, Rosenberg RD, et al. Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. The antithrombin III study group *Am J Med* 1989;87:53s.
26. Nelson-Piercy C LE, de Swiet M. Low-molecular-weight-heparin for obstetric thromboprophylaxis: Experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176: 1062.
27. Freedman MD. Clinical therapeutic conference: recurrent venous thrombotic and thromboembolic disease [clinical conference]. *Am J Ther* 1998;5:51-6.
28. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, Paciaroni K, Leone FG, EM. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: A study of 150 families. *Blood* 1998;92:2353-8.
29. van den Belt A, Sanson BJ, Simioni P, Prandoni P, Buller HR, Girolami A, Prins MH. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997;157:2227-32.
30. Ginsberg J, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998;114:524s-530s.

Antithrombin III Deficiency: A Case Report and Review of Literature

Chittima Sirijerachai, Kanchana Chansung, and Suthipun Jitpimolmard*

Hematology Unit; *Neurology Unit, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khonkaen University

Abstract: Hereditary thrombophilia is a genetic tendency to venous thromboembolism. Clinical features suggesting this condition include thrombosis occurring at young age, a positive family history of thrombosis, thrombosis at unusual sites, or recurrent thrombosis. We report a 26-year-old female with 17 weeks of pregnancy presented with severe headache for two days, then developed alteration of consciousness and global aphasia. Brain CT scan revealed hemorrhagic infarction at temporoparietal region with brain edema. Surgery was performed to remove blood clot and thrombosis of vein of Labbe's was detected with good recovery. Three days after operation, she developed deep vein thrombosis of right leg and was treated with low molecular weight heparin. Hereditary thrombophilia was suspected and so blood samples were obtained from her and her family for evaluation. The diagnosis was antithrombin III deficiency due to her low plasma antithrombin III level. Her mother, sister and brother also carry this abnormal gene but her father does not. Her mother and sister are asymptomatic but her brother developed deep vein thrombosis and pulmonary embolism 1 month after this event. The thrombosis in this case may be precipitated by pregnancy and surgery.

Key Words : ● Hereditary ● Thrombophilia ● Antithrombin III deficiency

Thai J Hematol Transf Med 2002;12:219-26.