

รายงานผู้ป่วย

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยคูแผลที่มีภาวะพร่อง Protein C

ชนิดรุนแรงมาก

นนงช ลิระชัยนันท์, อ่ำไพบรรณ จวนลัมฤทธิ์ และ ภฤศ หาญอุตสาหะ*

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็ง ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, *ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ : ผู้ป่วยฝาแฝดเกิดเมื่ออายุครรภ์ 33 สัปดาห์ มาพบแพทย์ด้วยอาการ purpuric lesion ที่ขาทั้ง 2 ข้าง การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่เส้นเลือดในปอดและสมองร่วมด้วย ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น double heterozygous protein C deficiency การรักษาที่สำคัญคือการให้พลาสมาสดเชย โดยเลือกใช้พลาสมาที่มีความปลอดภัยและลดการเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากผู้บริจาคประจำในขณะที่ยังไม่มี protein C concentrate ในประเทศไทย

Key Words : ● Severe protein C deficiency ● Thrombosis

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2547;14:109-13.

Protein C เป็น anticoagulant ที่มีบทบาทที่สำคัญอย่างยิ่งในการควบคุมการเกิด thrombin และป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน โดยเฉพาะในหลอดเลือดขนาดเล็กและขนาดกลาง ภาวะพร่อง protein C โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เป็น homozygote หรือ double heterozygote มักจะแสดงอาการลิ่มเลือดอุดตันในช่วงขวบปีแรก ซึ่งแตกต่างจากภาวะ heterozygous protein C deficiency ซึ่งมักจะมียาอาการแสดงในช่วง adulthood อาการแสดงที่พบได้บ่อยคือ purpura fulminans ที่ผิวหนังและลิ่มเลือดอุดตันที่สมอง¹⁶ ส่วนอาการทางคลินิกอื่นที่พบบ่อยคือ การสูญเสียการมองเห็นซึ่งเกิดจาก

ภาวะ vitreous hemorrhage และ retinal detachment โดยที่ยังไม่มีผู้ใดสามารถอธิบายถึงพยาธิกำเนิดได้อย่างแน่ชัด แต่เชื่อกันว่าจะเกิดตั้งแต่ในครรภ์ในช่วง third trimester⁴

การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง protein C คือการให้ protein C concentrate หรือการให้ fresh frozen plasma (FFP) เพื่อชดเชย protein C เมื่อมีอาการของลิ่มเลือดอุดตัน ร่วมกับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของลิ่มเลือดให้กับผู้ป่วย⁷⁸ รายงานนี้เป็นรายงานผู้ป่วยฝาแฝดเกิดก่อนกำหนดที่มีอาการของ purpura fulminans และตรวจพบภาวะลิ่มเลือดอุดตันของอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย

ได้รับต้นฉบับ 23 กันยายน 2546 ให้ลงตีพิมพ์ 16 ตุลาคม 2546
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ พญ.นนงช ลิระชัยนันท์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยแฝดพี่ เพศชาย เกิดเมื่ออายุครรภ์ 33 สัปดาห์

น้ำหนัก 2,030 กรัม มาตรวจที่โรงพยาบาลด้วยเรื่องจำแดงที่ขาขวา ร่วมกับอาการบวมแดงเมื่ออายุ 4 ปี ผู้ป่วยเคยมีอาการแบบเดียวกันเมื่ออายุ 1 ขวบ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเกล็ดเลือดออกง่าย ตรวจร่างกายที่บริเวณขาทั้ง 2 ข้างพบลักษณะ purpuric lesion ขาข้างขวาบวมและกดเจ็บ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC: Hb 12 g/dL, Hct 36%, WBC 10,900/ μ L, platelet 161,000/ μ L, N 53%, L 40%. coagulogram: APTT 59 sec (N 30-38 sec), PT 13 sec (N 12-14 sec), TT 9 sec (N 9-12 sec), protein C activity 2% (N 64-140%), protein S activity 90% (N 61-127%), antithrombin III activity 111% (N 80-128%), ไม่พบ factor V Leiden และ prothrombin 20210 mutation การตรวจ Doppler ultrasound พบ superficial vein thrombosis ที่ right great saphenous vein ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น severe protein C deficiency ได้รับ FFP ในขนาด 10 มล./กก./ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับ low molecular weight heparin (Fraxiparin[®]) ในขนาด 450 ยูนิต/กก./วัน นาน 1 สัปดาห์ แล้วจึงเปลี่ยนเป็น warfarin ชนิดกิน วันที่ 15 ของการรักษา ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะ ได้ทำการตรวจ MRA ของสมองพบ old lacunar infarct of right frontal white matter, subacute infarct of both posterior parieto-occipital white matter เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่อวัยวะอื่นสูง จึงได้ทำการตรวจ lung perfusion scan พบว่ามี multiple periphery subsegmental defects involving at LUL, superior segment and anterior basal segment of the LLL, apicoposterior segment and posterior segment of RUL เข้าได้กับภาวะ pulmonary embolism ผู้ป่วยยังคงได้รับการรักษาด้วย FFP นาน 24 วัน จนอาการดีขึ้น ได้ประเมินการรับ FFP เพื่อเป็นการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันพบว่า FFP ในขนาด 10 มล./กก. (มีระดับ protein C

ตารางที่ 1 แสดงระดับของ protein C activity หลังจากผู้ป่วยได้รับ FFP ในขนาด 10 มล./กก.

ชั่วโมงที่ (หลังได้รับ FFP)	Protein C activity (%) (N 64-160%)
1	11
6	2
12	4
18	2
24	0
48	1
72	0

activity 87% ต่อ มล.) สามารถระดับ protein C ในเลือดให้สูงกว่า 1% ได้นาน 48 ชั่วโมง ดังแสดงในตารางที่ 1

หลังจากให้ยา warfarin คงระดับ INR ให้อยู่ในช่วง 3-4 ในระยะ 2 เดือนต่อมาผู้ป่วยเริ่มมี purpuric lesion ขึ้นที่บริเวณขาอีก หลังจากให้การรักษาด้วย FFP จนอาการดีขึ้น จึงให้ prophylaxis ด้วย FFP (เตรียมจาก quarantine plasma) ขนาด 10 มล./กก./ครั้ง สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ต่อจากนั้นผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของภาวะลิ่มเลือดอุดตันอีก ติดตามการรักษาด้วย MRA อีก 2 ปี ถัดมาไม่พบว่ามี infarction เพิ่มขึ้น และทำการตรวจตา พบ corrected visual acuity ตาขวา 20/30² ตาซ้าย 20/40² fundus และ vitreous ปกติ

ผู้ป่วยแฝดน้อง เพศชาย เกิดเมื่ออายุครรภ์ 33 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิด 1,600 กรัม มาโรงพยาบาลด้วยเรื่องจำแดงที่ขาเมื่ออายุ 4 ปี ผู้ป่วยมีปัญหา neonatal meningitis ทำให้มี delayed development เมื่ออายุ 1 ปี มารดาเริ่มสังเกตว่ามีอาการขาชาบบวม และเป็นรอยสีแดงเป็นๆ หายๆ รักษาที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง สงสัยเส้นเลือดแดงอุดตัน ทำผ่าตัดแต่ไม่พบลิ่มเลือด ผู้ป่วยมีอาการจำแดงๆ ที่ขาเป็นๆ หายๆ มา 3 ปี ตรวจร่างกาย พบ purpuric lesion ที่ขาทั้ง 2 ข้าง ขาขวาบวมกว่าขา

ช่วย ตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC: Hb 14 g/dL, Hct 44%, WBC 14,300/ μ L, platelet 30,000/ μ L, N 75%, L 20%, coagulogram: APTT, PT และ TT no clot, fibrinogen level 16 mg/dL, FDP 2-4 μ g/dL, protein C activity 3% (N 64-140%), protein S activity 100% (N 61-127%), antithrombin III activity 107% (N 80-128%) ไม่พบ factor V Leiden และ prothrombin 20,210 gene mutation และ lung perfusion scan พบ multiple segmental defects เข้าได้กับภาวะ pulmonary embolism การตรวจ Doppler ultrasound ไม่พบ deep vein thrombosis ได้ให้การรักษาด้วย FFP ขนาด 10 มล./กก. ทุก 12 ชั่วโมง ติดตามผล coagulogram หลังการรักษาพบว่ากลับมาปกติหลังจากให้ FFP เริ่มให้ warfarin ชนิดกินวันที่ 7 ของการรักษา ปรับจนได้ระดับ INR เท่ากับ 3-4 หยุดให้ FFP ในวันที่ 22 ของการรักษา หลังจากนั้น 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีอาการบวมแดงที่ขาทั้ง 2 ข้างอีก จึงตัดสินใจให้ prophylaxis ด้วย FFP (เตรียมจาก quarantine plasma) ขนาด 10 มล./กก./ครั้ง สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ไม่พบว่ามีอาการของลิ่มเลือดอุดตันอีก ตรวจการมองเห็นของตาทั้ง 2 ข้างเท่ากับ 20/300² retina และ vitreous ปกติ

ได้วัดระดับของ protein C ในบิดาเท่ากับ 62% (N 64-140%) มารดาเท่ากับ 19% (N 64-140%) ทำการตรวจ anti HCV และ anti HIV ในผู้ป่วยทั้ง 2 ราย เมื่ออายุ 6 ปี หลังได้รับ FFP prophylaxis เป็นเวลา 2 ปี ยังคงเป็นผลลบ

วิจารณ์

ภาวะพร่อง protein C ชนิดรุนแรงมากในผู้ป่วยที่เป็น homozygous หรือ double heterozygous protein C deficiency มักมีอาการของ life threatening thrombosis ในช่วงสัปดาห์แรกของชีวิต อาการแสดงที่พบบ่อยคือ purpuric และ necrotic lesion ลิ่มเลือด

อุดตันที่สมอง และการสูญเสียการมองเห็น ซึ่งเชื่อว่าเกิดขึ้นในช่วง third trimester แต่ยังไม่มีความสามารถพิสูจน์ได้ ในผู้ป่วยทั้ง 2 ราย เนื่องจากเกิดก่อนกำหนดเมื่ออายุครรภ์ 33 สัปดาห์ และมีผลการตรวจตาที่พบว่า retina และ vitreous ปกติสนับสนุนว่าหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงที่จะมีบุตรมีภาวะพร่อง protein C ชนิดรุนแรงมาก อาจเลือกวิธีการคลอดก่อนกำหนดและให้ protein C ซดเซย นอกเหนือไปจากการวินิจฉัยก่อนคลอดโดยการตรวจหา mutation ซึ่งทำได้ในโรงพยาบาลบางแห่งเท่านั้น^{9,10} น่าจะช่วยลดความเสี่ยงของการสูญเสียการมองเห็นของผู้ป่วยได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันอย่างกว้างขวางในร่างกาย อาจพบว่ามีลักษณะคล้ายกับภาวะ DIC คือมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ มีการลดของระดับ fibrinogen อย่างมาก ตรวจ coagulogram อาจมี prolongation ของ APTT, PT และ TT เหมือนดังตัวอย่างในผู้ป่วยแฝดน้อง การวินิจฉัยอาจล่าช้า ถ้าไม่ได้คิดถึงภาวะพร่อง anticoagulant ชนิดรุนแรงมาก

การรักษาที่มีความสำคัญอย่างยิ่งคือการทดแทน protein C ซึ่งอาจจะอยู่ในรูปของพลาสมาหรือ protein C concentrate โดยทั่วไปการให้ FFP ในขนาด 8-12 มล./กก. ทุก 12 ชั่วโมง จะเพิ่ม protein C ในเลือดได้ 15-32% ที่ 30 นาที และ 4-10% ที่ 12 ชั่วโมง⁸ ในผู้ป่วยแฝดพี่ได้ทำการตรวจวัดระดับ protein C พบว่าได้ผลใกล้เคียงกันกับที่เคยมีผู้รายงานไว้⁹ แต่ทั้งนี้ขึ้นกับระดับ protein C activity ในเลือดผู้บริจาคด้วย การรักษาในระยะยาวคือการให้ยา warfarin โดยให้คงระดับ INR อยู่ในช่วง 3-4 แต่บางกรณี warfarin อย่างเดียวอาจไม่สามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซ้ำ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอัตราตายและอัตราการเพิ่มขึ้น ดังนั้น การให้พลาสมาในขนาด 10 มล./กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง สามารถป้องกันการภาวะลิ่มเลือดอุดตันในอวัยวะที่สำคัญ พลาสมาที่ใช้มีความปลอดภัยเพราะเป็น quarantine plasma เตรียม

จากผู้ป่วยโรคเลือดประจำ จะนำพลาสมาให้แก่ผู้ป่วย เมื่อผู้ป่วยโรคเลือดมีผลการตรวจ anti HIV เป็นผลลบ ติดต่อกัน 2 ครั้ง ในระยะห่าง 3 เดือน เป็นการหลีกเลี่ยง window period ของการติดเชื้อ HIV จึงเป็นทางเลือกที่เหมาะสมสำหรับประเทศที่ยังไม่มี protein C concentrate

สรุป

ภาวะพร่อง protein C ชนิดรุนแรง ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันอย่างรุนแรงในหลายอวัยวะ รวมทั้งมีผลต่อการมองเห็นในผู้ป่วย ซึ่งเกิดขึ้นในช่วง trimester สุดท้ายก่อนเกิด การรักษาที่สำคัญที่สุดคือการทดแทน protein C ให้กับผู้ป่วย ในรูปพลาสมาหรือ protein C concentrate

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณแพทย์หญิงรัชณี โอเจริญ ผู้อำนวยการศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย เจ้าหน้าที่สภากาชาดไทย ที่ให้ความอนุเคราะห์เตรียม quarantine plasma ให้กับผู้ป่วย และขอขอบคุณผู้บริจาคเลือดประจำที่บริจาคพลาสมาให้แก่ผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

เอกสารอ้างอิง

- Churchill AJ, Gallagher MJ, Bradbury JA, Minford AM. Clinical manifestations of protein C deficiency: a spectrum within one family. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:241-2.
- Kirkinen P, Salonvaara M, Nikolajev K, Vanninen R, Heinonen K. Antepartum findings in fetal protein C deficiency. *Prenat Diagn* 2000;20:746-9.
- Seligsohn U, Berger A, Abend M, Rubin L, Attias D, Zivelin A, Repaport SI. Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med* 1984;310:559-62.
- Banes C, Newall F, Higgins S, Carden S, Monagle P. Perinatal management of patients at high risk of homozygous protein C deficiency. *Thromb Haemost* 2002;88:370-1.
- Ergenekon E, Solak B, Ozturk G, Atalay Y, Koc E. Can leucocoria be the first manifestation of protein C deficiency? *Br J Ophthalmol* 2000;84:120-1.
- Charles E. The protein C pathway. *Cri Care Med* 2000;28:44-8.
- Sanz-Rodriguez C, Gil-Fernandez JJ, Zapater P, Pinilla I, Grannados E, Gomez-G de Soria V, Cano J, Sala N, Fernandez-Ranada JM, Gomez-Gomez N. Long term management of homozygous protein C deficiency: Replacement therapy with subcutaneous purified protein C concentrate. *Thromb Haemost* 1999;81: 887-90.
- Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Report on the diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the working party on homozygous protein C deficiency of the ICTH-Subcommittee on protein C and protein S. *Thromb Haemost* 1989;61:529-31.
- Millar DS, Allgrove J, Rodeck C, Kakkar VV, Cooper DN. A homozygous deletion/insertion mutation in the protein C (PROC) gene causing neonatal purpura fulminans: prenatal diagnosis in an at-risk pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:647-9.
- Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, Gandrille S, Greengard JS, Ireland H, Krawczak M, Lind B, Long GL, Poort SR, et al. Protein C deficiency: a database of multions, 1995 update. *Thromb Haemost* 1995;73: 876-89.
- Chuansumrit A, Pandhawong S, Tardtong P, Isarangkura P. The safe blood component for a hemophilia patient: a case report. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24(Suppl 1):198-200.

Multiple Organs Thrombosis in Twin Children with Severe Protein C Deficiency

Nongnuch Sirachainan, Ampaiwan Chuansumrit, Prut Hanutsaha*

*Division of Hematology and Oncology; *Department of Pediatrics, Ophthalmology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University*

Abstract : 33 week-twin-children presented with purpuric lesion and were found to have multiple organ thrombosis. They were diagnosis as double heterozygous protein C deficiency. Quarantine plasma is another option to replace protein C while protein C concentrate is not available in Thailand.

Key Words : ● Severe protein C deficiency ● Thrombosis

Thai J Hematol Transf Med 2004;14:109-13.

ศติธรรมนำกำฉัตตฤตถ่อข

ขนะฉิตต้วขถถน

ขนะฉนต้วขถถม

พระครูปริขัติปัญญาสุต
วัดโศภนงาม อ.ต่านชัย จ.เลย