บทบรรณาธิการ

Lupus Anticoagulant : An Update

พลภัทร โรจน์นครินทร์

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Antiphospholipid antibody เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของ thrombosis นอกจากนี้ยังช่วยพยากรณ์ได้ว่า ผู้ป่วยที่เคยเป็น thrombosis แล้วถ้าตรวจพบ antibody นี้ มีโอกาสเป็นซ้ำได้มากขึ้นกว่าธรรมดา โดย thrombosis ในผู้ป่วยเหล่านี้เห็นได้ทั้งในหลอดเลือดแดง หลอดเลือดดำ หลอดเลือดฝอย และหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงรกในหญิงมีครรภ์ ทำให้เกิดการแท้งซ้ำๆ และตายคลอดได้ นอกจากนี้ การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดพบว่าสามารถช่วยเหลือผู้ป่วยเหล่านี้ได้ การตรวจหา antiphospholipid antibody จึงมีความสำคัญทั้งในการพยากรณ์โรค และการรักษา

Antibody ต่อ phospholipid ความจริงเป็น antibody ต่อโปรตีนที่จับกับ phospholipid ที่มีประจุลบ (protein-anionic phospholipid complex) สารเชิงซ้อนประเภทนี้นี้มีความสำคัญทั้งในกลไกการแข็งตัวของเลือดโดยปัจจัยการแข็งตัวของเลือด และต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น activated protein C ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่า antibody ไปจับกับสารใดในร่างกายคน ทำให้เกิด thrombosis นอกจากนี้ antibody นี้มีลักษณะเป็นกลุ่มของ antibody ต่อโปรตีนต่างๆ หลายชนิด (heterogeneous) มีทั้งที่ก่อโรค และไม่ก่อโรค และในผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีเป้าหมายของ antibody ที่ต่างกัน ปัจจุบันจึงแนะนำให้ตรวจหลายวิธีร่วมกัน เพื่อเพิ่มความไวในการตรวจ โดยวิธีที่ทำได้แพร่หลายคือ การตรวจหา anticardiolipin โดยวิธี ELISA และ การตรวจหา lupus anticoagulant ซึ่งวิธีหลังมีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะ thrombosis มากกว่าวิธีแรก[1] แต่มีวิธีการตรวจที่ค่อนข้างยุ่งยาก และอาจมีความแปรปรวนได้มาก โดยหลักการวินิจฉัย lupus anticoagulant ที่ยอมรับในปัจจุบันประกอบด้วย 4 ขั้นตอน[2] ได้แก่

1. การที่มี prolongation ของการตรวจการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัย phospholipids โดยการตรวจที่มีความไวมาก ได้แก่ การตรวจที่มี phospholipid อยู่น้อย เช่น Kaolin clotting time (KCT), diluted APTT เป็นต้น และเพื่อเพิ่มความไวในการตรวจ ควรใช้อย่างน้อย 2 การตรวจร่วมกัน[3] โดยเป็นการตรวจคนละส่วนของการแข็งตัวของเลือด เช่น KCT (ตรวจ intrinsic pathway) ร่วมกับ Russell's viper venom time ตรวจ common pathway เป็นต้น

2. พิสูจน์ว่าเป็น antibody โดยผสมกับพลาสม่าปกติ (mixing study) แล้วผลการตรวจ clotting time ยังยาว แต่มีข้อจำกัด คือ ถ้าพลาสมาที่นำมาผสมไม่ได้ผ่านการกรองเอาเกล็ดเลือดออก เมื่อผ่านการแช่แข็ง และละลาย เกร็ดเลือดแตกปล่อย phospholipid ออกมาทำให้ได้ผลลบเทียมได้[4] การศึกษาเร็วๆ นี้พบว่า อาจตัดขั้นตอนนี้ไม่ได้ โดยไม่ลดความจำเพาะของการตรวจ[5]

3. สามารถแก้ไขการแข็งตัวของเลือดได้โดยใส่ phopholipid ลงไป ซึ่งขั้นตอนนี้มีความผันแปรได้มากขึ้นกับชนิดของ phospholipid ที่ใส่ลงไป นอกจากนี้การเตรียม phospholipids ในแต่ละครั้งอาจให้ส่วนประกอบ และโครงสร้างต่างกัน ทำให้ได้ผลต่างกันได้

4. ในรายที่สงสัยควรส่งตรวจหา inhibitor ต่อปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

เนื่องจากการตรวจ lupus anticoagulant มีความผันแปรมากในแต่ละห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะในรายที่มี antibody ในระดับต่ำ จึงมีผู้คิดแยกเอา antibody จากเลือดผู้ป่วย แล้วมาเจือจางด้วยพลาสมาปกติ เพื่อเป็นมาตรฐานในการตรวจ การทำ quality control ในอนาคต[6] ห้องปฏิบัติการต่างๆ จึงต้องอาศัย พลาสมามาตรฐานเหล่านี้ แต่ในปัจจุบันยังไม่ได้มีจำหน่ายทั่วไป

ปัจจุบันเชื่อว่ากลไกการเกิด lupus anticoagulation เกิดจาก antibody ต่อ β_2 glycoprotein I หรือต่อ prothrombin ทำให้เกิด dimerization ของโปรตีนเหล่านี้ ผลที่ตามมาคือ โปรตีนเหล่านี้จับ phospholipids ที่มีประจุลบได้ดีขึ้น และแย่งจับกับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่างๆ จนเกิด prolonged clotting time[7] อย่างไรก็ตาม การศึกษาหา antibody ต่อ β_2 glycoprotein I และ/หรือ prothrombin โดยตรง กลับไม่พบว่าสัมพันธ์กัน thrombosis ได้ดี กล่าวคือมีการศึกษาทั้งที่สนับสนุน และคัดค้านว่าพยากรณ์ภาวะ thrombosis ได้[8] ซึ่งอาจเกิดจากการที่ antibody เหล่านี้ มีทั้งก่อโรคและไม่ก่อโรครวมอยู่ด้วยกัน

เร็วๆ นี้มีผู้ค้นพบว่า antibody เฉพาะต่อ domain ที่ 1 ของ β_2 glycoprotein I ที่ตำแหน่งกรดอะมิโน 40-43 น่าจะเป็น antibody ที่สัมพันธ์กับภาวะ thrombosis[9] โดยที่ antibody ต่อส่วนอื่นของโมเลกุล พบว่าไม่สัมพันธ์กับ thrombosis ซึ่งคงต้องรอการศึกษาอื่นๆ เพื่อยืนยันต่อไป ดังนั้นในอนาคต ถ้าเราสามารถตรวจได้แน่ชัดว่า antibody ที่ก่อโรคว่าเป็นตัวใดแน่ การตรวจ lupus anticoagulation ก็อาจไม่จำเป็นอีกต่อไป โดยน่าจะตรวจหา antibody ต่อ antigen นั้นได้โดยตรง

เอกสารอ้างอิง

1. *1. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. Blood. 2003;101:1827-32.*
2. *Brant JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. Thromb Haemost 1995;74:1185-90*
3. *Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002;346:752-63.*
4. *Chantarangkul V, Tripodi A, Clerici M, Bressi C, Mannucci PM. Laboratory diagnosis of lupus anticoagulants-effect of residual platelets in plasma, assessed by Staclot LA and silica clotting time. Thromb Haemost 2002;87:854-8.*
5. *Akkawat B, Chantarangkul V, Rojnuckarin P, Juntiang J. Laboratory identification of lupus anticoagulants using the combination of activated partial thromboplastin time and Russell's viper venom at two phospholipid concentrations. J Med Assoc Thai 2003;86(Suppl 2):S451-8.*
6. *Tripodi A, Biasiolo A, Chantarangkul V, Pengo V. Lupus anticoagulant (LA) testing: Performance of clinical laboratories assessed by a national survey using lyophilized affinity-purified immunoglobulin with LA activity. Clin Chem 2003;49:1608-14.*
7. *de Groot PG, Derksen RH. Antiphospholipid antibodies: update on detection, pathophysiology, and treatment. Curr Opin Hematol 2004;11:165-9.*
8. *Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. Blood 2003;102:2717-23.*
9. *de Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. Blood 2005;105:1540-5.*