

ลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำหลายเส้นในสมองของผู้ป่วยชายที่เป็น เบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

สลิลทิพย์ คุณาศิร, พ.บ.*,
สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ.**

บทคัดย่อ: หนึ่งในภาวะแทรกซ้อนของ เบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่พบได้น้อยคือการมีลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ โดยเฉพาะหลอดเลือดดำในสมองที่พบในผู้ป่วยรายนี้ซึ่งเป็นชายไทยอายุ 28 ปี ปวดศีรษะมา 1 เดือนแขนขาอ่อนแรงและชา 1 วัน และชักเกร็งกระตุกทั้งตัวประมาณ 15 นาที ประวัติเดิมเป็นเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ตั้งแต่ยังเป็นเด็กเล็ก ได้รับการตัดม้ามเมื่ออายุ 8 ขวบ ผู้ป่วยต้องรับเลือดประจำประมาณปีละ 6 หน่วยตลอดผู้ป่วยกิน oxymetholone เพื่อกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง, ยาเม็ดคุมกำเนิดเพราะต้องการแปลงเพศ แต่ไม่ได้กินแอสไพรินตรวจร่างกายพบโครมโซ่เป็นลักษณะจำเพาะแบบธาลัสซีเมียชนิดดับโตมาก กล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรง เกรด III ผลเลือด Hb 7.2 กรัม%, WBC 54,800/มม³, platelet 864,000/มม³, NRBC 200/100 WBC, โปรตีนเอส ในเลือด 51.7 % ตรวจสมองด้วยเครื่องเอกซเรย์ CTA, MRI และ MRA พบ subacute thromboses of the left cortical vein, superior sagittal sinus and right sigmoid sinus and subarachnoid hemorrhage at the left central and postcentral sulci อาการผู้ป่วยหายเป็นปกติใน 1 สัปดาห์หลังจากได้รับการรักษาด้วย enoxaparin, warfarin, และ phenytoin ปัจจัยที่อาจจะมีส่วนส่งเสริมให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำของสมองรายนี้ได้แก่ การกินยาคุมกำเนิด, androgen การตัดม้ามโปรตีนเอสต่ำเกล็ดเลือดสูง และเม็ดเลือดแดงมีนิวเคลียสในเลือดจำนวนมาก

คำสำคัญ: เบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี, ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำของสมอง

*หน่วยประสาทวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชธานี จังหวัดนครราชสีมา 30000

**หน่วยโลหิตวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชธานี จังหวัดนครราชสีมา 30000

Abstract: A man with beta thalassemia / hemoglobin E complicated by multiple cerebral venous sinus thromboses: A case report

Salintip Kunadison, M.D.*, Somchai Insiripong, M.D.**

*Neurology Unit, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000

**Hematology Unit, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000

Nakhon Racth Med Bull 2017; 39: 193-7.

One of rare complications of beta thalassemia/hemoglobin E is the venous thrombosis particularly the cerebral venous thrombosis. Herein, we reported the case of a 28-year-old Thai man presenting with a chronic headache for a month and weakness, rightupper limb numbness for one day and tonic clonic convulsion for 15 minutes. Since early childhood, he had been diagnosed as severe beta thalassemia/Hb E. Splenectomy was performed at 8 years of age. He was regularly transfused around 6 units a year and he took oxymetholone for stimulation of erythropoiesis, and oral contraceptive pills for the future sexual conversion, without aspirin. The physical examination revealed typical thalassemicfacy, pallor, huge hepatomegaly, the motor power grade III at the rightupper limb. The blood tests were: Hb 7.2 g%, WBC 54,800/mm³, platelet 864,000/mm³, NRBC 200/100 WBC, protein S 51.7 %. The CTA, MRI and MRA of the brain showed subacute thromboses of the left cortical vein, superior sagittal sinus and right sigmoid sinus and subarachnoid hemorrhage at the left central and postcentral sulci. He fully recovered within a week after the treatment with enoxaparin, warfarin and phenytoin. The factors that might contribute the formation of cerebral venous sinus thromboses in our case included the oral pill, androgen, splenectomy, low protein S, thrombocytosis and numerous nucleated red blood cells in the peripheral blood.

Key words: Beta thalassemia/hemoglobin E, Cerebral venous sinus thromboses

บทนำ

เบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี เป็นโรคในกลุ่มธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่พบบ่อยในผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ของไทย และก็เช่นเดียวกับโรคธาลัสซีเมียอื่น ๆ ที่มีอาการหลัก ๆ คือ โลหิตจางแบบ microcytic hypo-chromic และถ่ายทอดได้ทางพันธุกรรม ส่วนความรุนแรงของภาวะโลหิตจางนั้นจะแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ความเข้มข้น ฮีโมโกลบินเฉลี่ยเริ่มตั้งแต่ร้อยละ 3 กรัม% ถึง 11 กรัม%(¹)

ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำของสมอง เป็นภาวะผิดปกติในสมองที่เลือดจับกันเป็นลิ่ม แล้วอุดตันในเส้นเลือดดำในสมอง พบได้บ่อยที่สุดที่เส้น superior sagittal sinus ผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะ เป็นหลัก อาจพบความบกพร่องทางระบบประสาท เฉพาะที่ อย่างอื่นร่วมด้วย เช่น อ่อนแรงครึ่งซีก, aphasia รวมถึงชักก็ได้(²) พบได้น้อยกว่าภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดแดงของสมอง เช่น พบเพียงร้อยละ 0.5-1 ของ stroke ทั้งหมด(³) ภาวะนี้พบได้ในโรคต่าง ๆ ทั้ง

จากความผิดปกติโดยกำเนิด เช่น การขาดโปรตีน เอส, การขาด โปรตีน ซี และความผิดปกติที่เกิดในภายหลัง เช่น SLE, การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีเอสโตรเจน มะเร็ง เป็นต้น ส่วนที่เกี่ยวข้องกับโรคในกลุ่มโลหิตจางที่มีเม็ดเลือดแดงผิดปกติโดยกำเนิด อาจพบภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตันในผู้ป่วย sickle cell เป็นส่วนใหญ่ เนื่องจากเม็ดเลือดแดงชอบจับกันเป็นกลุ่ม จนอุดตันเส้นเลือดเพราะภาวะ sickling ส่วนที่พบในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ซึ่งเป็นความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงเนื่องจากการลดการสร้างฮีโมโกลบินนั้น พบเพียงรายงานผู้ป่วยจากการอุดตันของเส้นเลือดแดงในสมองบ้างเท่านั้น⁽⁴⁾ ไม่มีรายงานการอุดตันของเส้นเลือดดำในสมองผู้ป่วย เบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี จึงเขียนรายงานฉบับนี้

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 28 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ตั้งแต่วัยเด็กเล็ก เพราะญาติสังเกตเห็นว่าซีดมาก และตรวจ hemoglobin (Hb) electrophoresis พบ Hb E 59.3%, Hb F 33.7% ต้องได้รับเลือดบ่อย ๆ และ ได้รับการตัดม้ามเมื่ออายุได้ 8 ขวบ หลังจากตัดม้ามผู้ป่วยยังคงต้องรับเลือดประมาณปีละ 6 ครั้งมาตลอด ไม่ได้รับประทานยาแอสไพรินแต่ที่กินประจำทุกวันได้แก่ยาเม็ดคุมกำเนิด ตั้งแต่เริ่มวัยรุ่น เพราะต้องการแปลงเพศในอนาคตกิน oxymetholone 150 มก. ต่อวัน เพื่อช่วยกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง กินมาได้ประมาณ 1 ปี และ deferiprone สำหรับบรรเทาภาวะเหล็กเกินกินมาได้หลายปี

มาพบแพทย์ด้วยอาการปวดศีรษะแบบค่อยเป็นค่อยไปประมาณ 1 เดือน ปวดคือ ๆ ปวดทั่ว ๆ ไป แต่ชัดบริเวณขมับขวา วันที่มีอาการแขนขาไม่มีแรงเป็น ๆ หาย ๆ ร่วมกับ ชาที่มือขวา กำมือได้ไม่แน่น มุมปากขวากระตุกเป็นระยะ ๆ ได้ 1 วันสุดท้ายมีอาการชักทั้งตัวแบบเกร็งกระตุกประมาณ 15 นาที ระหว่างชักรู้สึกตัวตลอดแต่ควบคุมตัวเองไม่ได้

ญาติสังเกตว่ามีอาการตาเหลืองค้าง ปากเขียวด้วย ไม่มีไข้ ไม่คลื่นไส้ อาเจียน ตรวจร่างกาย ความดันโลหิต 125/82 มม.ปรอท อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส รู้สึกตัวดี ไคร่งไปหน้าและ ศีรษะเปลี่ยนแปลงแบบลักษณะธาลัสซีเมียชัดเจน ซีด มีติชานเล็กน้อย ตับโตมากถึง iliac crest คำนวณตรวจระบบประสาทพบเพียงกล้ามเนื้ออ่อนแรงประมาณเกรด III ที่ right upper limb

ผลตรวจเลือดครั้งล่าสุด Hb 7.2 กรัม%, Hct 24.7 %, WBC 54,800/มม³, corrected WBC 18,300/มม³, platelet 864,000/มม³, NRBC 200/100 WBC, MCV 76.4 เฟมโตลิตร, MCH 22.1 พิโคกรัม MCHC 29.0 กรัม%, RDW 35.8%

PT 13.2 วินาที, INR 1.06, aPTT 37.4 วินาที, TT 16.3 วินาที

FBS 101 มก.%, BUN 13.0 มก.%, creatinine 0.59 มก.%, albumin 4.1 กรัม%, globulin 2.8 กรัม%, LDL 68 มก.%, HDL 14 มก.%, triglyceride 54 มก.%, direct bilirubin 0.7 มก.%, total bilirubin 3.1 มก.%, AST 28 U/L, ALT 36 U/L, alkaline phosphatase 143 U/L, Ca 9.0 มก.%, P 5.0 มก.%, Mg 2.1 มก.g%, ferritin 1,860.0 นาโนกรัม/มล.

HIV Ag/Ab ให้ผลลบ, โปรตีน เอส 51.7 % (ปกติ 64.4-128.8) โปรตีน ซี 94.38 % (ปกติ 70.0-140.0), แอนติธรอมบิน III 125.6 % (ปกติ 83.0-128.0), lupus anticoagulant-ให้ผลลบ, anti-cardiolipin IgG 2.54 (ปกติ <40)

ตรวจสมองด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์: Intraluminal filling defect at superior sagittal sinus, right transverse sinus and sigmoid sinus: venous thrombosis cannot be excluded.

CTA: Venous sinus thromboses along left superior cortical vein, entire superior sagittal, right transverse and right sigmoid sinuses.

MRI and MRA: Subacute thrombosis of the left cortical vein, superior sagittal sinus and right

sigmoid sinus and subarachnoid hemorrhage at the left central and postcentral sulci.

ตรวจน้ำหล่อสมองและไขสันหลัง: RBC 100/มม³, WBC 0, โปรตีน 48.0 มก.%, น้ำตาล 72.1 มก.% ให้การวินิจฉัยว่าเป็นลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำใหญ่ ในสมองหลายเส้น แพรกซ็อนโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี หลังตัดม้าม และมีภาวะเหล็กสะสมเกิน ให้การรักษาด้วยยา enoxaparin ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ร่วมกับการให้รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด warfarin, และยากันชัก phenytoin อาการปวดศีรษะและการอ่อนแรงดีขึ้นเป็นลำดับจนเป็นปกติและได้รับอนุญาตให้กลับบ้านได้ใน 1 สัปดาห์ 6 เดือน ต่อมาผู้ป่วยไม่ชักอีกเลย ไม่มีอาการปวดศีรษะ ไม่อ่อนแรง ผู้ป่วยยังคงรับประทานยา oxymetholone, phenytoin, warfarin อยู่อย่างต่อเนื่อง แต่หยุดยาเม็ด คุมกำเนิดแล้ว

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการปวดศีรษะมาเป็นเดือน ซึ่งเป็นอาการที่พบมากที่สุดของภาวะเส้นเลือดดำอุดตัน⁽⁵⁾ ได้รับการตรวจยืนยันว่าเป็นลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำของสมองหลายเส้น ทั้ง left cortical vein, superior sagittal sinus และ right sigmoid sinus ด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองทั้งเครื่อง CTA, MRI และ MRA ซึ่งมีความถูกต้องสูง⁽⁶⁾ ส่วนเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี นั้น วินิจฉัยได้แน่นอนโดยการตรวจ Hb electrophoresis แล้วพบเพียง Hb E และ Hb F เท่านั้น⁽⁷⁾

มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี มี hypercoagulable state มากกว่ากลุ่มควบคุมที่ประกอบด้วยโปรตีนซีต่ำกว่า (65.7 vs 118.5%), โปรตีนเอส ต่ำกว่า (46.8 vs 78.4%), แอนตี้ทรอมบิน ต่ำกว่า (95.7 vs 105.7%) ระดับเกล็ดเลือดมากกว่าปกติ ส่วน maximum clot firmness (MCF) พบทั้งใน ผู้ป่วยที่ซีดปานกลางและได้รับการตัดม้าม และในผู้ป่วยที่ซีดรุนแรง⁽⁸⁾ ผู้ป่วยของเรามีทั้งภาวะเกล็ดเลือดสูงหลังตัดม้าม (864,000/มม³) และโปรตีนเอสต่ำ

(ร้อยละ 51.7) นอกจากนี้คือหลังตัดม้าม เกล็ดเลือดมักเกาะกลุ่มกันง่ายขึ้น มี metabolite ของ prostacyclin และ thromboxane A² มากกว่าคนปกติ 4-10 เท่า⁽⁹⁾ อาจจะเป็นปัจจัยให้ผู้ป่วยมีเส้นเลือดดำอุดตันได้ ทั้งที่ผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่ได้รับการตัดม้ามมีมาก แต่กลับไม่ค่อยมีรายงาน ผู้ป่วยเส้นเลือดดำอุดตันในสมองมาก่อน⁽¹⁰⁾ มีเพียงรายงานผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดดำอุดตันที่ขา ปอด และ portal vein รวมกันกว่า ร้อยละ 95 และมี stroke เพียงร้อยละ 5 โดยมีปัจจัยเสี่ยงหลักคือ เม็ดเลือดแดงมีนิวเคลียสมากกว่า 300/มม³ และเกล็ดเลือดกว่า 500,000/มม³⁽¹¹⁾ ผู้ป่วยของเราเริ่มทั้ง เม็ดเลือดแดงมีนิวเคลียสมากกว่า 30,000/มม³ และเกล็ดเลือดถึง 864,000/มม³

ผู้ป่วยของเราเป็นชาย ที่กินยาคุมกำเนิดเป็นลิปปีแต่เพียงกิน oxymetholone ซึ่งเป็นฮอร์โมนเพศชายสังเคราะห์ได้ประมาณ 1 ปี ยาเม็ดคุมกำเนิดถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำสมอง ซึ่งในการทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบพบว่ายาคูกุมกำเนิด เพิ่มความเสี่ยงให้เพศหญิง 7.59 เท่าเมื่อเทียบกับหญิงที่ไม่ใช่ยาคุม⁽¹²⁾ แต่ไม่มีกรพบพูดถึงเพศชายว่า ถ้าใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดจะเพิ่มความเสี่ยงหรือไม่ ส่วนการใช้ androgen ไม่ว่าจะเป็ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ⁽¹³⁾ หรือใช้ร่วมกันระหว่างชนิดฉีดกับชนิดรับประทาน⁽¹⁴⁾ เคยมีรายงานเป็นกรณีศึกษาว่าทำให้เพศชายเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำของสมองได้เช่นกัน ในการทบทวนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำสมองที่เกี่ยวข้องกับโรคทางโลหิต ในปี 2012 ได้แก่ factor V Leiden mutation, การให้ยาเคมีแก่ acute lymphoblastic leukemia, HIV+ protein S deficiency, sickle-cell disease, polycythemia, type I antithrombin deficiency และโลหิตจาง จากการขาดธาตุเหล็ก⁽¹⁵⁾ ผู้ป่วยของเรามีปัจจัยที่เข้าข่ายเพียงโปรตีนเอสต่ำเท่านั้น ไม่พูดถึงเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี เลย

สรุป

รายงานผู้ป่วยชายอายุ 28 ปี เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำสมอง โดยมีโรคประจำตัวคือ เบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ชนิดรุนแรง และปัจจัยที่อาจจะสนับสนุนได้แก่การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดนาน ๆ การรับประทาน androgen การตัดม้าม โปรตีนเอสในเลือดต่ำเกล็ดเลือดสูง และเม็ดเลือดแดงมีนิวเคลียสในเลือดจำนวนมาก

เอกสารอ้างอิง

1. Fucharoen S, Weatherall D. The hemoglobin E thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a011734.
2. Allroggen H, Abbott R. Cerebral venous sinus thrombosis. *Postgrad Med J* 2000; 76: 12-5.
3. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown Jr. RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2011; 42: 1158-92.
4. Wong V, Yu YL, Liang RH, Tso WK, Li AM, Chan TK. Cerebral thrombosis in beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Stroke* 1990; 21: 812-6. doi: 10.1161/01.STR. 21.5.812
5. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005; 352: 1791-8.
6. Ferro JM, Canhó P. Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management. *CurrCardiol Rep* 2014; 16: 523. doi: 10.1007/s11886-014-0523-2.
7. Vichinsky E. Hemoglobin E syndromes. *ASH Education Book* 2007; 2007: 79-83.
8. Natesirinilkul R, Charoenkwan P, Nawarawong W, Boonsri S, Tantivate P, Wongjaikum S, et al. Hypercoagulable state as demonstrated by thromboelastometry in hemoglobin E/beta-thalassemia patients: Association with clinical severity and splenectomy status. *Thromb Res* 2016; 140: 125-31.
9. Succar J, Musallam KM, Taher AT. Thalassemia and thromboembolism. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3: e2011025.
10. Cappellini MD, Musallam KM, Marcon A, Taher AT. Coagulopathy in beta-thalassemia: Current understanding and future perspectives. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009; 1(1): e2009029. Published online 2009 Dec 29. doi: 10.4084/MJHID.2009.029.
11. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2152-8.
12. Amoozegar F, Ronksley PE, Sauve R, Menon BK. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2015; 6: 7. Published online 2015 Feb 2. doi: 10.3389/fneur.2015.00007.
13. Sahraian MA, Mottamedi M, Azimi AR, Moghimi B. Androgen-induced cerebral venous sinus thrombosis in a young body builder: case report. *BMC Neurol* 2004; 4: 22 doi: 10.1186/1471-2377-4-22.
14. Jaillard AS, Hommel M, Mallaret M. Venous sinus thrombosis associated with androgens in a healthy young man. *Stroke* 1994; 25: 212-3.
15. Meng R, Ji X, Wang X, Ding Y. The etiologies of new cases of cerebral venous sinus thrombosis reported in the past year. *Intractable Rare Dis Res* 2012; 1: 23-6.