

# Gastrointestinal Manifestation of Antiphospholipid Syndrome

สุภาภรณ์ ศักดาพันธุ์ไพศาล  
เพ็ชรี พลมณี

หน่วยทางเดินอาหาร กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ในกลุ่มโรคที่พบมีการอุดตันของหลอดเลือดนั้น มีสาเหตุที่พบได้คือ เกิดจากภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ซึ่ง antiphospholipid syndrome (APS) เป็นหนึ่งในสาเหตุของภาวะนี้

Antiphospholipid antibodies (aPL) เป็น immunoglobulins ที่อยู่ในกระแสเลือด จะมีปฏิกิริยาต่อ cell membrane phospholipids ส่งผลให้เกิดภาวะ hypercoagulable states

aPL มี 2 ชนิด ประกอบด้วย anticardiolipin antibody (aCL) และ lupus anticoagulant (LA) โดย antibodies เหล่านี้สามารถพบได้ในคนปกติประมาณ 2% แต่พบได้ในผู้ป่วย SLE ถึง 30-40%<sup>1</sup>

ส่วนคำว่า antiphospholipid syndrome ใช้อธิบายถึงภาวะที่มีการอุดตันของหลอดเลือดโดยมีสาเหตุจาก antibodies เหล่านี้ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีการอุดตันซ้ำของหลอดเลือดดำหรือแดง และพบว่าผู้ป่วยมักมาด้วยอาการแห่งซ้ำๆ และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

## เกณฑ์การวินิจฉัย

อาศัยอาการทางคลินิก ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>29</sup>



## 1. Clinical criteria

### 1.1 Vascular thrombosis

- One or more clinical episodes of arterial, venous, or small-vessel thrombosis, occurring within any tissue or organ

### 1.2 Complications of pregnancy

- One or more unexplained deaths of morphologically normal fetuses at or after the 10th week of gestation; or

- One or more premature births of morphologically normal neonates at or before the 34<sup>th</sup> week of gestation; or

- Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation

## 2. Laboratory criteria

### 2.1 Anticardiolipin antibodies

- Anticardiolipin IgG or IgM antibodies present at moderate or high levels in the blood on two or more occasions at least six weeks apart

### 2.2 Lupus anticoagulant antibodies

- Lupus anticoagulant antibodies detected in the blood on two or more occasions at least six weeks apart, according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Hemostasis

## อาการและอาการแสดงในระบบทางเดินอาหารและตับ

Antiphospholipid syndrome พบครั้งแรกในผู้ป่วย SLE โดยเรียกว่า secondary APS แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็น APS ไม่พบว่ามีโรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และเรียกกลุ่มนี้ว่า primary APS อาการของโรคมักมาด้วยหลอดเลือดอุดตัน<sup>2</sup>



อาการแสดงของ APS ที่พบบ่อยคือหลอดเลือดดำอุดตัน โดยเฉพาะที่ขา (deep venous thrombosis) พบได้ประมาณ 29-55% และครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีหลอดเลือดดำที่ปอดอุดตัน (pulmonary embolism) ตามมา ส่วนหลอดเลือดแดงอุดตันพบได้น้อยกว่า โดยอาจมีอาการที่เกิดจาก ischemia หรือ infarction หลอดเลือดแดงของสมองเป็นตำแหน่งที่พบบ่อยโดยอาจทำให้ผู้ป่วยมาด้วย stroke หรือ transient ischemic attack ก็ได้ หลอดเลือดอื่นที่พบการอุดตันได้อีก เช่น หลอดเลือด coronary, subclavian, renal, retinal, pedal arteries

สำหรับอาการและอาการแสดงของภาวะนี้พบได้หลายอย่าง ขึ้นอยู่กับอวัยวะที่เป็น ซึ่งพบว่าอาการทางตับพบได้บ่อยที่สุด ในที่นี้จะกล่าวถึงอาการแสดงของ antiphospholipid syndrome ที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหารและตับ (ตารางที่ 1)

## 1. Hepatic manifestations

อาการทางตับนั้นอาจเกิดจากการเกิดหลอดเลือดอุดตันในตับ ซึ่งเกิดได้กับทั้งหลอดเลือดแดงใหญ่ หลอดเลือดดำ หรือกับหลอดเลือดเล็กๆ ในลักษณะ microthrombosis รวมถึงที่ไม่ได้เกิดการอุดตันของหลอดเลือด (non-thrombotic liver disease)

### 1.1 Thrombotic liver disease

#### 1.1.1 Budd-Chiari syndrome (BCS)

เป็นภาวะที่เกิดการอุดตันของ hepatic vein มีอาการปวดท้อง ตับโต ตรวจพบ ascites พบอาการได้หลากหลาย ตั้งแต่ไม่มีอาการจนกระทั่งถึงตับวาย

มีการรายงานความสัมพันธ์ของ BCS กับ APS ครั้งแรกโดย Pomeroy<sup>4</sup> ในปี 1984 จากนั้นจึงมีรายงานเพิ่มเติมของ Espinosa ในผู้ป่วย 43 รายที่มี BCS จากภาวะ APS ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ (67%) เป็นเพศหญิง มีอายุเฉลี่ยประมาณ 31 ปี และสาเหตุของ APS นั้น 74% เป็น primary APS พบว่ามีผู้ป่วย 65% มีอาการเนื่องจาก BCS เป็นอาการแสดงแรกของ APS ผู้ป่วย 21% เคยมีการอุดตันของหลอดเลือดที่อื่นมาก่อน



**ตารางที่ 1** อาการแสดงทางช่องท้องที่สัมพันธ์กับ antiphospholipid syndrome<sup>3</sup>

Abdominal organ	Manifestations
Hepatic	Budd–Chiari Syndrome Hepatic–veno–occlusive disease and occlusion of small hepatic veins Nodular regenerative hyperplasia Hepatic infarction Cirrhosis Portal hypertension Autoimmune hepatitis Biliary cirrhosis Liver transplantation
Intestine	Acute intestinal infarction Intestinal angina Intestinal bleeding High prevalence of aPL but no increased vascular thromboses in inflammatory bowel disease
Spleen	Splenic infarction Autosplenectomy or functional asplenia
Pancreas	Acute pancreatitis

การรักษาในส่วนใหญ่ได้รับยา anticoagulant (84%) และยาอื่นๆ ได้แก่ steroids (37%), aspirin (11%), cyclophosphamide (8%) และ plasmapheresis (3%) ผู้ป่วยบางส่วน (19%) เสียชีวิตจากตับวาย เลือดออกในทางเดินอาหาร ติดเชื้อในกระแสเลือด หรือเลือดออกมากในปอด<sup>5</sup>

1.1.2 Hepatic-veno-occlusive disease (HVOD)

ส่วนใหญ่พบภาวะนี้ในผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก โดยตรวจพบตับโต มี ascites มีรายงานครั้งแรกโดย Pappas<sup>6</sup> ในผู้ป่วย SLE จากนั้นจึงมีรายงานประปรายในผู้ป่วย APS<sup>7,8</sup>

1.1.3 Hepatic infarction

ภาวะนี้พบได้น้อย เนื่องจากตับรับเลือดจากสองระบบ มีการรายงานผู้

ป่วยโดย Mor<sup>9</sup>, Kinoshita<sup>10</sup> และ Millan-Mon<sup>11</sup> ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ทั้งสิ้นที่มาด้วย hepatic infarction ร่วมกับตรวจพบ APS เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย APS 215 ราย พบ abdominal thrombosis 42 ราย และมีเพียง 1 รายเป็น hepatic infarction<sup>12</sup>

#### 1.1.4 Hepatic artery thrombosis and retransplantation

Vivarelli<sup>13</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 24 รายที่ทำ retransplantation ของตับจากสาเหตุ hepatic artery thrombosis ในจำนวนผู้ป่วยที่ทำ liver transplantation ทั้งหมด 624 ราย พบมี aPL เป็นบวก 3 ราย แต่ก็มีการศึกษาที่พบ ข้อมูลต่างออกไปโดย Van Thiel ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 12 รายที่มี aPL เป็นบวกก่อนทำ liver transplantation และติดตามไปเป็นเวลา 1 ปี พบว่าผู้ป่วย 2 รายมีค่า aPL ต่ำ และอีก 10 รายตรวจไม่พบ aPL นอกจากนี้ยังไม่พบว่ามีการอุดตันของหลอดเลือดซ้ำ<sup>14</sup>

### 1.2 Non-thrombotic liver disease

#### 1.2.1 Nodular regenerative hyperplasia (NRH)

เป็นภาวะที่ liver parenchyma มีการเปลี่ยนแปลงเป็น nodule โดยมีการขยายขนาดของเซลล์ตับ (hyperplastic hepatocytes) ซึ่งภาวะนี้ในเนื้อตับไม่มี fibrosis พยาธิวิทยาของการเกิด NRH นั้น เชื่อว่าเกิดจาก thrombosis ของ hepatic microcirculation ในระดับที่ยังไม่ทำให้เซลล์ตาย<sup>15</sup>

Perez-Ruiz<sup>16</sup> พบว่า ผู้ป่วย rheumatic disorder ที่มี NRH จำนวน 4 ใน 7 คน ตรวจเลือดพบ LA เป็นบวก มีการศึกษาอัตราการตรวจพบ aPL ในผู้ป่วย NRH โดยเปรียบเทียบกับผู้ป่วย autoimmune liver disease และคนปกติ พบว่าผู้ป่วย NRH มี aPL เป็นบวก 77% ส่วนผู้ป่วย autoimmune liver disease และ คนปกติ มี aPL เป็นบวกเท่ากันคือ 14% ( $p < 0.05$ )<sup>17</sup>

มีรายงานผู้ป่วยที่มาด้วยอาการอาเจียนเป็นเลือดซึ่งเกิดจาก isolated gastric varices โดยไม่พบมีการอุดตันของหลอดเลือดในช่องท้อง และ liver biopsy พบมี NRH พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้เคยมีประวัติ recurrent venous thrombosis จาก APS มาก่อน<sup>15</sup> แต่ทั้งนี้ความสัมพันธ์ระหว่าง aPL กับ NRH ยังไม่เป็นที่สรุป



แน่นชัด

### 1.2.2 Cirrhosis

Talenti ได้รายงานผู้ป่วย thrombotic vascular occlusion ร่วมกับตรวจพบ aCL ในผู้ป่วย cryptogenic cirrhosis เมื่อปี 1994 จากนั้นมีหลายรายงานที่เสนอความสัมพันธ์ระหว่าง aPL กับ severity of alcoholic liver cirrhosis รวมถึง degree of histological damage ใน alcoholic liver disease<sup>18-21</sup> ความสัมพันธ์ระหว่าง aPL กับ cirrhosis ยังไม่ชัดเจน โดย aPL อาจไม่ใช่สาเหตุของการเกิด cirrhosis แต่การตรวจพบ antibodies ดังกล่าวบ่งบอกถึง immunologic dysfunction มากกว่า true thrombotic potential

### 1.2.3 Idiopathic portal hypertension

มีรายงานค่อนข้างน้อย Bayraktar<sup>22</sup> ได้รายงานผู้ป่วย primary APS ที่มี porto-pulmonary hypertension ซึ่งสันนิษฐานว่าเกิดจาก microthrombi ที่สัมพันธ์กับ aPL

### 1.2.4 Autoimmune hepatitis (AIH)

Liaskos<sup>23</sup> พบอุบัติการณ์ของการตรวจพบ aCL ใน AIH มากกว่าที่พบในผู้ป่วยโรคตับอื่น ๆ และในคนปกติ โดยพบถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย AIH (IgG และ/หรือ IgM) และพบว่าสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค (disease severity and activity) ด้วย อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการของ APS

ส่วนการศึกษาของ Larranaga<sup>24</sup> พบมี aPL เป็นบวกเพียง 3% ในผู้ป่วย AIH มีการอุดตันของหลอดเลือด คาดว่าความแตกต่างนี้อาจเกิดจากวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการออกแบบการวิจัย

โดยทั่วไปคาดว่า การตรวจพบ aPL นั้นน่าจะเกิดจากการกระตุ้นที่มากเกินไปของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ตรวจพบ antibodies ต่างๆ มากมาย ซึ่งเป็นลักษณะของโรคนี้

### 1.2.5 Biliary cirrhosis

กลุ่มโรคที่พบ ได้แก่ primary biliary cirrhosis (PBC) และ primary sclerosing cholangitis (PSC) ซึ่งมีสาเหตุเกี่ยวข้องกับ immune-medi-

ated ทำให้เกิด chronic cholestatic liver disease

Zacchou<sup>25</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย PBC 99 รายและ PSC 41 ราย พบว่ามี aPL บวก (IgG และ/หรือ IgM) 40% ในขณะที่คนปกติพบเพียง 2.25% ( $p < 0.05$ ) ใน PBC นั้นพบว่าคนที่ มี aPL บวกมีความสัมพันธ์กับการเกิด cirrhosis ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ Mayo risk score ซึ่งเป็นคะแนนที่ใช้ประเมินอายุขัยของผู้ป่วยและประเมินความจำเป็นในการทำ liver transplantation ส่วนใน PSC พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคนานกว่าจะพบ aPL บวกได้มากกว่า และการตรวจพบ aPL มีความสัมพันธ์กับ biochemical activity อย่างไรก็ตาม แม้จะตรวจพบ aPL แต่ก็ยังไม่พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการทางคลินิกของหลอดเลือดอุดตัน

## 2. Intestinal manifestations

อาการทางลำไส้ทำให้เกิดลำไส้ขาดเลือด ซึ่งสามารถพบเป็นอาการแสดงของ autoimmune disease ได้หลายโรค เช่น rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Behcet's disease, polyarteritis nodosa และ antiphospholipid syndrome

พยาธิวิทยาของการเกิดลำไส้ขาดเลือดจากโรคกลุ่ม autoimmune disease นั้น เกิดจากการอักเสบเรื้อรังของหลอดเลือดและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ภาวะลำไส้ขาดเลือดเฉียบพลันรุนแรงมักเกิดจาก mesenteric vasculitis และ thromboembolism

อาการทางลำไส้ของ APS ที่เกิดจาก mesenteric artery thrombosis ส่วนมากผู้ป่วยจะมาด้วยอาการปวดท้องเฉียบพลัน อาการอื่นๆ ที่พบได้น้อยกว่าได้แก่ ถ่ายเป็นเลือด และท้องอืด ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยจะมีอาการไม่รุนแรง และหายเองได้ ผู้ป่วยน้อยรายอาจเกิดภาวะลำไส้ตาย (infarction) ซึ่งต้องได้รับการผ่าตัด

ต่างจากผู้ป่วยที่เกิดภาวะ mesenteric vein thrombosis ซึ่งมักมีอาการรุนแรง ผู้ป่วยอาจมาด้วยเลือดออกในทางเดินอาหาร ลำไส้อุดตัน ลำไส้ทะลุ หรือการอักเสบในช่องท้อง (peritonitis) ซึ่งอาจอันตรายถึงแก่ชีวิตได้

การศึกษาของ Kim<sup>26</sup> ในผู้ป่วย 14 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น primary



APS และมีอาการปวดท้อง ท้องอืด ขาบวม พบว่ามี 10 ราย (72%) ที่มีการอุดตันของ venous system มี 2 ราย (14%) มีการอุดตันของ arterial system และอีก 2 ราย (14%) มีการอุดตันทั้ง arterial และ venous system โดยการอุดตันของ venous system นั้น เป็นที่ inferior vena cava, hepatic vein, superior mesenteric vein, splenic vein, adrenal vein และ renal vein ซึ่งการอุดตันอาจเป็นหลายตำแหน่งพร้อมกันได้ ส่วนการอุดตันของ arteries พบที่ hepatic artery, aorta, renal artery, pancreatic arcade และ splenic artery

สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการและทางรังสี มีการศึกษาของ Shaifali ในผู้ป่วย 1,218 คนที่สงสัยภาวะ hypercoagulable state, SLE หรือในรายที่มี prolonged aPTT และตรวจเลือดพบ aPL ซึ่งหลังจากคัดแยกกลุ่มที่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด hypercoagulable state ออกไป (ได้แก่ โรคมะเร็ง โรค sickle cell anemia ภาวะ hemoglobinopathy ภาวะ protein S, protein C หรือ antithrombin III deficiency) แล้ว และนับเฉพาะที่อายุน้อยกว่า 65 ปี ร่วมกับมีอาการต่อไปนี้ อย่างน้อย 2 ข้อได้แก่ การเป็นซ้ำของ deep vein thrombosis การเกิด early stroke or TIA ภาวะเท้าช้ำ และ livedo reticularis คงเหลือผู้ป่วยในกลุ่มที่ศึกษาทั้งหมด 215 คน Shaifali พบว่ามีผู้ป่วย 42 ราย (19.5%) มีอาการของอวัยวะในช่องท้องขาดเลือด โดยผู้ป่วยทั้ง 215 คน ได้รับการทำ abdominal CT ซึ่งพบการอุดตันของหลอดเลือดได้หลายตำแหน่ง ทั้งที่ inferior vena cava, portal vein, superior mesenteric vein, splenic vein และ aorta ส่วนอาการขาดเลือดนั้นพบได้หลายอวัยวะ เช่น ไต ลำไส้ ม้าม ตับอ่อน และตับ

ภาวะขาดเลือดของอวัยวะในช่องท้องได้รับการวินิจฉัยเมื่อพบลักษณะ wedge-shaped, nonenhancing, capsular-based area ซึ่งมีขอบเขตแยกกัน ได้ชัดเจนจากบริเวณที่ไม่ขาดเลือด ส่วนลำไส้ขาดเลือดได้รับการวินิจฉัยเมื่อพบการหนาตัวของผนังลำไส้มากกว่า 3 มม. ร่วมกับมี submucosal edema or hemorrhage, pneumatosis, mesenteric infiltration หรือ ileus

การศึกษานี้พบผู้ป่วยทั้งสิ้น 22 คน ที่มีการอุดตันของหลอดเลือดในช่องท้อง โดยเป็นการอุดตันที่ inferior vena cava 10 คน ที่ portal และ superior mesen-



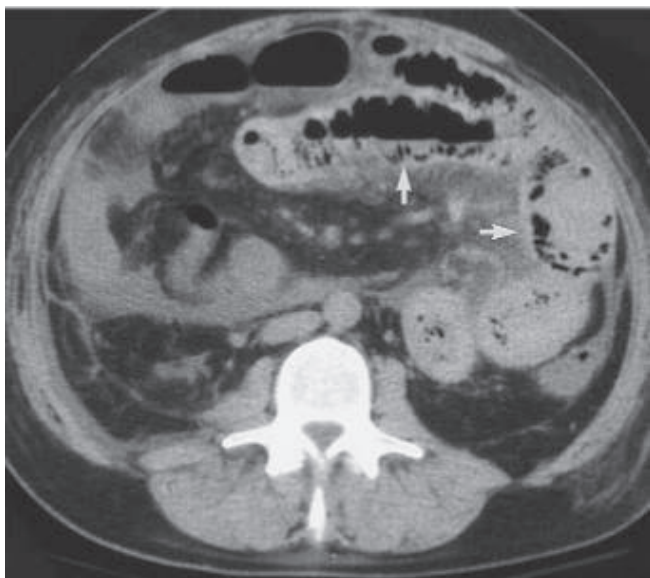


teric vein 7 คน ที่ splenic vein 4 คน และที่ aorta 1 คน

อวัยวะในช่องท้องที่ขาดเลือด พบที่ไต 22 คน ลำไส้ 13 คน (พบที่ตำแหน่งลำไส้เล็ก 8 คน ลำไส้ใหญ่ 6 คน โดยมี 1 คนที่มีการขาดเลือดทั้งลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่) ม้าม 6 คน ตับอ่อน 3 คน และตับ 2 คน

ลักษณะที่พบจาก CT ในผู้ป่วยที่มีลำไส้ขาดเลือด คือ intestinal wall thickening (edema or hemorrhage) dilated bowel, mesenteric infiltration, abnormal bowel wall enhancement (double halo or target sign), pneumatosis, mesenteric edema, engorged mesenteric vessel และ ascites

บางครั้งอาการแสดงที่รุนแรงอาจทำให้สับสนกับอาการแสดงของภาวะอื่นเช่น sepsis, thrombotic thrombocytopenic purpura หรือ disseminated intra-



**ภาพที่ 1** Bowel infarction due to APS in a 48-year-old man. Transverse nonenhanced CT section demonstrates extensive infiltration of the mesentery with bowel wall thickening and pneumatosis (arrows).<sup>1</sup>



**ภาพที่ 2** Abdominal CT scan shows circumferential wall thickening and target sign in small and large bowels. Mesenteric change is also noted with engorged mesenteric vessels and haziness.<sup>27</sup>

vascular coagulation<sup>1</sup> อย่างไรก็ตามลักษณะดังกล่าวอาจพบได้ในภาวะอื่นเช่น pancreatitis, mechanical bowel obstruction, peritonitis และ inflammatory bowel disease<sup>27</sup>

### 3. Splenic manifestations

มีการรายงานผู้ป่วยที่มี splenic infarction จำนวนน้อย ส่วนใหญ่มักมีการอุดตันของหลอดเลือดอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น mesenteric and renal vessels<sup>28,29</sup>

### 4. Pancreatic manifestations

Bird<sup>30</sup> ได้รายงานผู้ป่วยที่มี aPL บวก และมาด้วย acute severe intravascular coagulation ของตับ ตับอ่อน ไต และ ischemic necrosis ของแขนขา นอกจากนี้ ยังมีรายงานผู้ป่วยที่มาด้วย acute severe pancreatitis ซึ่งผล autopsy พบ chronic inflammation with thrombi ใน pancreatic arteries และมีรายงานผู้ป่วย primary APS, SLE ที่มี ระดับ aPL สูงมาด้วย acute hemorrhagic pancreatitis<sup>31-33</sup>



ดังนั้นในผู้ป่วย SLE และ APS ที่มาด้วยอาการปวดท้อง ควรมองหาภาวะ acute pancreatitis ด้วย ปัจจุบันการเกิดโรค pancreatitis ยังไม่ชัดเจนในกลุ่มนี้ แต่จากการทำ autopsy สันนิษฐานว่าเป็นจาก thrombotic มากกว่า inflammation

## 5. Gall bladder disease

ภาวะที่เกี่ยวข้องกับ APS พบได้น้อยมาก มีรายงานผู้ป่วยที่เป็น SLE ร่วมกับ APS มาด้วยอาการปวดท้องบริเวณชายโครงขวา ร่วมกับ Murphy's sign positive ได้รับการวินิจฉัยเป็น acalculous cholecystitis โดยการตรวจทางพยาธิวิทยาพบ vasculitis with thrombotic microangiopathy<sup>34</sup>

## 6. The catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS)

เป็นภาวะที่อันตรายเนื่องจากมีการอุดตันของหลอดเลือดหลายตำแหน่งในวงกว้าง ซึ่งพบ GI ischemia 14-38%<sup>35-38</sup> มีรายงานผู้ป่วย 250 รายที่เป็น CAPS ซึ่งมีการอุดตันของหลอดเลือดหลายตำแหน่ง ได้แก่ ที่ตับ 34% ที่ลำไส้ 24% ที่ม้าม 18% ข้อมูลจากการทำ autopsy พบการอุดตันของหลอดเลือดที่ลำไส้ 30.5% ที่ม้าม 28.8% และที่ตับ 20.3%<sup>39</sup>

การศึกษาในผู้ป่วย classic APS 37 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วย CAPS 60 รายที่มาด้วยอาการทางลำไส้ พบว่า อาการปวดท้องที่เกิดจาก intestinal ischemia พบในผู้ป่วย classic APS มากกว่า (76% vs 37%,  $p < 0.005$ ) โดย histopathologic finding พบลักษณะ microthrombi ในผู้ป่วย CAPS มากกว่า (55% vs 17%,  $p < 0.005$ )<sup>40</sup>

## การรักษา

ผู้ป่วยที่มี aPL แต่ไม่เคยมีการอุดตันของหลอดเลือดมาก่อน มีโอกาสเกิดหลอดเลือดอุดตันต่ำ คือ น้อยกว่า 1% ต่อปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการติดตามไปก่อน ส่วนผู้ป่วยหญิงที่เคยแท้งโดยไม่เคยมีหลอดเลือดอุดตันมาก่อน มีโอกาสเกิดหลอดเลือดอุดตัน 10% ต่อปี และผู้ที่เคยมีหลอดเลือดอุดตันแล้วหยุดยา antico-



agulant มีโอกาสเกิดหลอดเลือดอุดตันซ้ำ มากกว่า 10% ต่อปี

## 1. การเฝ้าระวังและป้องกันการเป็นซ้ำของการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่

แนะนำให้ใช้ aspirin ในหญิงที่มีประวัติแท้งจาก APS และสามารถให้ aspirin หรือ anticoagulant ในรายที่มีหลอดเลือดสมองอุดตันร่วมกับตรวจพบ aPL 1 ชนิด<sup>41</sup> ส่วนผู้ป่วย SLE ที่มี secondary APS มีข้อมูลที่แสดงว่าการให้ hydroxychloroquine ได้ประโยชน์ โดยทั้งนี้ต้องแก้ไขภาวะส่งเสริมอื่นๆ ที่อาจทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดด้วย

## 2. การรักษาภาวะหลอดเลือดอุดตันเฉียบพลัน

กรณีลำไส้ขาดเลือด พิจารณาให้ anticoagulation ร่วมกับการผ่าตัดเมื่อมีข้อบ่งชี้เช่นการตรวจพบ peritoneal signs แนะนำให้ systemic heparin หลังการผ่าตัด 5,000 IU bolus ต่อด้วย infusion drip โดยให้ค่า PTT มากกว่า 2 เท่าของปกติ เมื่ออาการคงที่ จึงเปลี่ยนเป็น oral anticoagulant ต่อไป<sup>42-44</sup>

การให้ยา warfarin โดยให้ INR อยู่ในช่วง 2-2.9 จะลดการเกิดหลอดเลือดอุดตันซ้ำได้ และบางรายอาจต้องการระดับ INR ค่อนข้างสูง (INR>3) จึงจะป้องกันการเป็นซ้ำได้ แต่ความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกผิดปกติก็ย่อมสูงขึ้นด้วย<sup>45</sup> ผู้ป่วย antiphospholipid syndrome ที่ได้รับยา oral anticoagulant อยู่แล้วแต่ยังมาด้วยอาการลำไส้ขาดเลือดซ้ำอีก มีรายงานการให้ aspirin 100 mg เพิ่มเข้าไปด้วย ซึ่งพบว่าไม่มีผลข้างเคียง<sup>46</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Kaushik S, Federle MP, Schur PH, Krishnan M, Silverman SG, Ros PR. Abdominal thrombotic and ischemic manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome: CT findings in 42 patients. *Radiology*. 2001;218:768-71.
2. Gaya DR, Oien KA, Stanley AJ, Morris AJ. Bleeding gastric varices and antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:156-9.



3. Uthman I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1641-7.
4. Pomeroy C, Knodell RG, Swaim WR, Arneson P, Mahowald ML. Budd-Chiari syndrome in a patient with the lupus anticoagulant. *Gastroenterology*. 1984;86:158-61.
5. Espinosa G, Font J, Garcia-Pagan JC, Tassies D, Reverter JC, Gaig C, et al. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:345-54.
6. Pappas SC, Malone DG, Rabin L, Hoofnagle JH, Jones EA. Hepatic veno-occlusive disease in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1984;27:104-8.
7. Morio S, Oh H, Hirasawa A, Aotsuka N, Nakamura H, Asai T, et al. Hepatic veno-occlusive disease in a patient with lupus anticoagulant after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1991;8:147-9.
8. Rio B, Andreu G, Nicod A, Arrago JP, Dutrillaux F, Samama M, et al. Thrombocytopenia in venoocclusive disease after bone marrow transplantation or chemotherapy. *Blood*. 1986;67:1773-6.
9. Mor F, Beigel Y, Inbal A, Goren M, Wysenbeek AJ. Hepatic infarction in a patient with the lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum*. 1989;32:491-5.
10. Kinoshita K. Hepatic infarction during pregnancy complicated by antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:199-202.
11. Millan-Mon A, Porto JL, Novo C, Garcia-Martin C, Guitian D. Hepatic infarction in a pregnant patient with the 'primary' antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1993;2:275-9.
12. Kaushik S, Federle MP, Schur PH, Krishnan M, Silverman SG, Ros PR. Abdominal thrombotic and ischemic manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome: CT findings in 42 patients. *Radiology*. 2001;218:768-71.
13. Vivarelli M, La Barba G, Legnani C, Cucchetti A, Bellusci R, Palareti G, et al. Repeated graft loss caused by recurrent hepatic artery thrombosis after liver



- transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:629-31.
14. Van Thiel DH, George M, Brems J, Holt D, Zhu Q, Edelstein S, et al. Antiphospholipid antibodies before and after liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:460-5.
  15. Gaya DR, Oien KA, Stanley AJ, Morris AJ. Bleeding gastric varices and antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:156-9.
  16. Perez Ruiz F, Orte Martinez FJ, Zea Mendoza AC, Ruiz del Arbol L, Moreno Caparros A. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in rheumatic diseases: report of seven cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21:47-54.
  17. Klein R, Goller S, Bianchi L. Nodular regenerative hyperplasia (NRH) of the liver—a manifestation of 'organ-specific antiphospholipid syndrome'? *Immunobiology.* 2003;207:51-7.
  18. Talenti DA, Falk GW, Carey WD, Marchant K. Anticardiolipin antibody-associated cerebral infarction in cirrhosis: clearance of anticardiolipin antibody after liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:785-8.
  19. Chedid A, Chadalawada KR, Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Hammond JB, et al. Phospholipid antibodies in alcoholic liver disease. *Hepatology.* 1994;20:1465-71.
  20. Gervais A, Czernichow B, Grunebaum L, Wiesel ML, Auperin A, Rivalland D, et al. Serum cardiolipin antibodies in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol.* 1996;20:736-42.
  21. Perney P, Biron-Andreani C, Joomaye Z, Fabbro-Peray P, Quenet F, Schved JF, et al. Antiphospholipid antibodies in alcoholic liver disease are influenced by histological damage but not by alcohol consumption. *Lupus.* 2000;9:451-5.
  22. Bayraktar Y, Tanaci N, Egesel T, Gokoz A, Balkanci F. Antiphospholipid syndrome presenting as portopulmonary hypertension. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:359-61.
  23. Liaskos C, Rigopoulou E, Zachou K, Georgiadou S, Gatselis N, Papamihali R, et al. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin antibodies in patients



- with type 1 autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2005;24:251-60.
24. de Larranaga GF, Harris N, Pierangeli SS, Alonso BS, Schroder T, Fainboim H. [Low prevalence of autoimmune antiphospholipid antibodies in hepatic diseases]. *Medicina (B Aires).* 2000;60:919-22.
  25. Zachou K, Liaskos C, Rigopoulou E, Gabeta S, Papamichalis P, Gatselis N, et al. Presence of high avidity anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune cholestatic liver diseases. *Clin Immunol.* 2006;119:203-12.
  26. Kim JH, Ha HK, Yoon KH, Lee YS, Park KB, Lee IJ, et al. CT features of abdominal manifestations of primary Antiphospholipid syndrome. *J Comput Assist Tomogr.* 1999;23:678-83.
  27. Lee CK, Ahn MS, Lee EY, Shin JH, Cho YS, Ha HK, et al. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). *Ann Rheum Dis.* 2002;61:547-50.
  28. Asherson RA, Morgan SH, Harris EN, Gharavi AE, Krausz T, Hughes GR. Arterial occlusion causing large bowel infarction-a reflection of clotting diathesis in SLE. *Clin Rheumatol.* 1986;5:102-6.
  29. Arnold MH, Schrieber L. Splenic and renal infarction in systemic lupus erythematosus: association with anti-cardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol.* 1988;7:406-10.
  30. Bird AG, Lendrum R, Asherson RA, Hughes GR. Disseminated intravascular coagulation, antiphospholipid antibodies, and ischaemic necrosis of extremities. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:251-5.
  31. Wang CR, Hsieh HC, Lee GL, Chuang CY, Chen CY. Pancreatitis related to antiphospholipid antibody syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1992;19:1123-5.
  32. Chang KY, Kuo YC, Chiu CT, Wu SS, Huang CY, Wu CS, et al. Anti-cardiolipin antibody associated with acute hemorrhagic pancreatitis. *Pancreas.* 1993;8:654-7.
  33. Yeh TS, Wang CR, Lee YT, Chuang CY, Chen CY. Acute pancreatitis related to anticardiolipin antibodies in lupus patients visiting an emergency department.



- Am J Emerg Med. 1993;11:230-2.
34. De-Leon-Bojorge B, Zaltzman-Girsevich S, Ortega-Salgado A, Prieto-Patron A, Córdoba-Córdoba R, Yamazaki-Nakashimada M. Thrombotic microangiopathy involving the gallbladder as an unusual manifestation of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2006;12:7206-9.
  35. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:752-63.
  36. Bachmeyer C, Barrier A, Frazier A, Fulgencio JP, Lecomte I, Grateau G, et al. Diffuse large and small bowel necrosis in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:1011-4.
  37. Klestzick HN, McPhedran P, Cipolla D, Berry WA, DiCorato M, Denowitz J. The antiphospholipid syndrome and ischemic colitis. *Gastroenterologist.* 1995;3:249-56.
  38. Jurgensen JS, Kettritz R, Schneider W, Koop H, Hildebrand TS, Frei U, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome masquerading as ischaemic colitis. *Rheumatol Int.* 2003;23:204-6.
  39. Asherson RA. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Immunobiology.* 2005;210:727-33.
  40. Cervera R, Espinosa G, Cordero A, Oltra MR, Unzueta A, Rossinol T, et al. Intestinal involvement secondary to the antiphospholipid syndrome (APS): clinical and immunologic characteristics of 97 patients: comparison of classic and catastrophic APS. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:287-96.
  41. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2006;295:1050-7.
  42. Chang JB, Stein TA. Mesenteric ischemia: acute and chronic. *Ann Vasc Surg.* 2003;17:323-8.
  43. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *New Engl J Med.* 2001;345:1683-8.
  44. Abe S, Takayama T, Ohta H, Takimoto R, Okamoto T, Sato Y, et al. Successful