

# Antiphospholipid syndrome presenting with acute stroke: case series and review of literature

---

อ. นพ. กานน จตุวรพฤษ

หน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์

โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ  
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

**Kanon Jatuworapruk, MD**

Division of Rheumatology,

Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine,

Thammasat University Hospital

Thammasat University

E-mail: kanon@tu.ac.th

## Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) is an uncommon systemic autoimmune disease characterized by venous or arterial thrombosis and pregnancy complications in the context of persistent antiphospholipid antibodies. Clinical presentation of APS patients may vary depending on the organ systems affected. Recognition of APS among patients who present with acute stroke is difficult and often leads to delayed diagnosis or excessive investigations. Three patients who came to Thammasat University Hospital with acute stroke and were eventually diagnosed with APS are presented. The epidemiology, risk factors, clinical features, immunological profiles, radiographic findings, principle of diagnosis, along with treatment and outcomes of APS patients presenting with acute stroke are reviewed. (*J Thai Stroke Soc.* 2017; 16 (1): 5-15.)

**Keyword:** antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, stroke, cerebrovascular disease

## บทนำ

กลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิด (antiphospholipid syndrome, APS) เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่มีลักษณะเฉพาะคือมีหลอดเลือดดำหรือแดงอุดตัน หรือมีภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ซึ่งประกอบด้วยการแท้งบุตร การคลอดก่อนกำหนดจากครรภ์เป็นพิษหรือภาวะรกเสื่อม ร่วมกับการตรวจพบแอนติฟอสโฟลิปิดแอนติบอดี (antiphospholipid antibodies, aPL)<sup>1</sup> หากกลุ่มอาการ APS เกิดขึ้นเดี่ยวจะจัดเป็นชนิดปฐมภูมิ (primary APS) หาก APS เกิดร่วมกับโรคภูมิคุ้มกันตนเองอื่นโดยเฉพาะโรคภูมิแพ้ (systemic lupus erythematosus, SLE) จะจัดเป็นชนิดทุติยภูมิ (secondary APS)<sup>2</sup>

สาเหตุของกลุ่มอาการ APS ยังไม่ทราบแน่ชัด กลไกการเกิดลิ่มเลือดเชื่อว่าเป็นผลจาก aPL ที่มีปฏิกิริยาต่อโมเลกุล phospholipid หรือ phospholipid-binding protein โดยเฉพาะ  $\beta$ 2-glycoprotein I ( $\beta$ 2GPI) บริเวณผิวของเซลล์ vascular endothelium และ monocytes นำไปสู่การกระตุ้น adhesion molecules, tissue factors, complements และเกล็ดเลือด รวมทั้งการยับยั้งสารต้านการแข็งตัวของเลือดเช่น protein C และการยับยั้งกระบวนการ fibrinolysis สุดท้ายจะทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือด (prothrombotic state) ซึ่งอาจเรียกขั้นตอนนี้ว่า 'first hit' ในเวลาต่อมาผู้ป่วยอาจได้รับสิ่งกระตุ้นที่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือดหรือการอักเสบของเนื้อเยื่อทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันในที่สุด เรียกขั้นตอนนี้ว่า 'second hit' อย่างไรก็ตาม สมมุติฐานแบบ 'two-hit' hypothesis นี้ไม่สามารถอธิบายการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ได้ในกรณีดังกล่าว นอกจากการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดของรกแล้ว ยังพบว่า aPL สามารถจับกับโมเลกุล  $\beta$ 2GPI บนเซลล์ trophoblast นำไปสู่การอักเสบและยับยั้งการเจริญของรกได้โดยตรง<sup>3,4</sup>

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย APS มีความหลากหลาย นับตั้งแต่ตรวจพบเฉพาะ aPL โดยไม่มีอาการ (aPL carrier) กลุ่มที่มีหลอดเลือดอุดตัน (thrombotic APS) กลุ่มที่มีภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ (obstetric APS) กลุ่มที่มี aPL ร่วมกับการแสดงอื่นๆที่ไม่ใช่ลิ่มเลือดหรือภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ (non-criteria manifestations) เช่น เกล็ดเลือดต่ำ

ข้ออักเสบ ลื่นหัวใจผิดปกติ และผื่น livedo reticularis เป็นต้น กลุ่มที่มีอาการทางคลินิกแต่ตรวจไม่พบ aPL (seronegative APS)<sup>5</sup> และกลุ่มที่มีอาการแสดงหลายระบบ (catastrophic APS) ซึ่งพบได้น้อยแต่อาจนำไปสู่การทำงานล้มเหลวของอวัยวะสำคัญและทำให้เสียชีวิตได้<sup>6</sup>

APS เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยนัก ในปัจจุบันข้อมูลทางระบาดวิทยายังมีจำกัด อุบัติการณ์โดยประมาณของ APS เท่ากับ 5 คนต่อประชากรแสนคนต่อปี และมีความชุก 40-50 คนต่อประชากรแสนคน<sup>1</sup> การตรวจ aPL ให้ผลบวกได้ในร้อยละ 1-5 ของคนปกติ ความชุกของ aPL ในผู้ที่มีหลอดเลือดแดงอุดตัน หลอดเลือดดำอุดตัน และมีภาวะแท้งบุตรเท่ากับร้อยละ 0.02-9.7, 0.6-24 และ 10.6-29 ตามลำดับ สำหรับกลุ่มผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันตรวจพบ aPL ได้ร้อยละ 10-44<sup>7</sup> ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงอุดตัน ภาวะสมองขาดเลือด (stroke) เป็นอาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์บ่อยที่สุด ในการศึกษานี้จะนำเสนอผู้ป่วยกลุ่มอาการ APS จำนวน 3 รายที่มาด้วยภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลันในสถานการณ์ที่แตกต่างกัน จากนั้นได้ทำการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะสมองขาดเลือดในผู้ป่วย APS โดยให้ความสำคัญแก่เรื่องระบาดวิทยา ปัจจัยเสี่ยง ลักษณะทางคลินิก ลักษณะทางรังสีวิทยา การวินิจฉัย หลักการรักษา และพยากรณ์โรค

## นำเสนอผู้ป่วย

### รายที่ 1

หญิงไทยคู่อายุ 48 ปี ถูกนำตัวส่งโรงพยาบาลหลังจากญาติพบผู้ป่วยที่บ้านมีอาการอ่อนแรงบริเวณแขนและขาซีกขวา ไม่พูดและไม่ทำตามสั่ง โดยญาติพบผู้ป่วยครั้งสุดท้ายขณะที่ยังเป็นปกติเมื่อ 12 ชั่วโมงก่อน ผู้ป่วยมีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูงนาน 2 ปี รับประทานยาตามแพทย์สั่งสม่ำเสมอ รับประทานยาตามแพทย์สั่ง 80 ครั้งต่อวันที่ อัตราหายใจ 18 ครั้งต่อนาที ตรวจร่างกายระบบประสาทพบระดับการรู้ตัวปกติ มีภาวะ global aphasia มีภาวะอ่อนแรงของกล้ามเนื้อใบหน้าด้านขวาชนิด upper motor neuron มีภาวะอ่อนแรงของ

แขนและขาขวา (motor power 4/5 ทั้งสองระยางค์) ตรวจ Babinski sign พบการตอบสนองแบบ dorsiflexion ด้านขวา reflex 3+ ที่ระยางค์ขวา การตรวจจะระบุอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ คิดคะแนน National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ได้ 14 การตรวจทางรังสีวิทยา ด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging and angiography, MRI/MRA) พบ infarction at left frontal lobe and posterior limb of internal capsule, corona radiata and lentiform nucleus and total occlusion of left proximal internal carotid artery (ICA) (รูปที่ 1)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นมีดังนี้ การตรวจนับเม็ดเลือด: hematocrit 32.0%, white blood cells 8,600 cells/mm<sup>3</sup>, platelet 218,000 /mm<sup>3</sup>, fasting blood sugar 110 mg%, hemoglobin A1C 9.9%, cholesterol 161 mg/dl, low-density lipoprotein (LDL) 115 mg/dl, high-density lipoprotein (HDL) 32 mg/dl, erythrocyte sedimentation rate (ESR) 29 mm/hr, C-reactive protein (CRP) 9.5 mg/L ผลตรวจการทำงานของไต การทำงานของตับ ระดับ prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT) และการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ การตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของภาวะสมองขาดเลือด ประกอบด้วยระดับ homocysteine, protein C, protein S และ anti-thrombin III อยู่ในเกณฑ์ปกติ antinuclear antibodies (ANA) ให้ผลบวก (titer 1:320, speckle pattern), anti-cardiolipin (aCL) IgG และ IgM ให้ผลลบ anti-β2-glycoprotein I antibodies (aβ2GPI) IgG และ IgM ให้ผลบวก (titre 141 และ 60 RU/ml ตามลำดับ) และการตรวจ lupus anticoagulant (LAC) ให้ผลบวกจำนวน 2 ครั้งโดยตรวจในเวลาห่างกัน 12 สัปดาห์

ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง เบื้องต้นได้รับยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด คือ aspirin 325 mg และ clopidogrel 75 mg ต่อวัน และยา atorvastatin 40 mg ต่อวัน ผู้ป่วยได้รับยา metformin สำหรับโรคเบาหวาน ต่อมาหลังจากทราบผลการตรวจแอนติฟอสโฟลิปิดแอนติบอดี จึงได้รับการวินิจฉัยเพิ่มเติมว่าเป็นกลุ่มอาการ APS ชนิดปฐมภูมิ และเปลี่ยนยาต้านเกล็ดเลือดเป็นยาต้าน

การแข็งตัวของเลือด warfarin โดยรักษาระดับ INR 3-4 หลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 10 เดือน ไม่พบภาวะสมองขาดเลือดกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยสามารถพูดได้และยังมีภาวะอ่อนแรงซีกขวาเล็กน้อย แต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ปกติ

## รายที่ 2

หญิงไทยคู่อายุ 31 ปี ถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลชุมชนเนื่องจากมีอาการอ่อนแรงแขนและขาซ้าย ร่วมกับมีอาการชาบริเวณแขนซ้ายเป็นเวลา 19 ชั่วโมง อาการเกิดขึ้นฉับพลันขณะนั่งชมโทรทัศน์ ผู้ป่วยตื่นรู้ตัวดีโดยตลอด ผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัว ปฏิเสธประวัติสูบบุหรี่ มีประวัติตั้งครรภ์ 2 ครั้ง ครั้งแรกคลอดปกติ ส่วนครั้งที่สองเมื่อ 1 ปีก่อนมีภาวะตั้งครรภ์นอกมดลูก ได้รับการผ่าตัดบริเวณปีกมดลูกด้านซ้ายเนื่องจากมีเลือดออกในช่องท้อง ผู้ป่วยรับประทานยาคุมกำเนิดไม่ทราบชนิดเป็นประจำมานาน 3 ปี สัญญาณชีพแรกรับ อุณหภูมิ 37.0 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 144/77 มิลลิเมตรปรอท ชีพจร 94 ครั้งต่อนาที อัตราหายใจ 20 ครั้งต่อนาที ผู้ป่วยรูปร่างอ้วน ดัชนีมวลกาย 30.8 ตรวจร่างกายระบบประสาทพบลักษณะ pronator drift บริเวณแขนซ้ายและกำลักริ้วมือบริเวณขาซ้ายลดลง (motor power 4/5) ตรวจพบความรู้สึกแหลมคม (pinprick sensation) ลดลงเล็กน้อยบริเวณแขนซ้าย การตรวจทางระบบประสาทและการตรวจร่างกายระบบอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ การตรวจ MRI และ MRA บริเวณสมองพบ lacunar infarction at subcortical and deep white matter of right posterior frontal lobe, severe stenosis of right ICA bifurcation and origin of right middle cerebral (MCA) and anterior cerebral arteries (ACA) and stenosis of left ACA (รูปที่ 2)

ตรวจ echocardiography ไม่พบความผิดปกติ ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและ Holter monitor ไม่พบภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นมีดังนี้ การตรวจนับเม็ดเลือด: hematocrit 37.8%, white blood cells 12,900 cells/mm<sup>3</sup>, platelet 393,000 /mm<sup>3</sup>, hemoglobin A1C 6.9%, cholesterol 199 mg/dl, LDL 125 mg/dl, HDL 40 mg/dl ผลตรวจการทำงานของไต การทำงานของตับ ระดับ PT, PTT อยู่ในเกณฑ์

ปกติ การตรวจเพิ่มเติม ประกอบด้วย ANA และ anti-dsDNA ให้ผลลบ aCL IgG และ IgM ให้ผลลบ และการตรวจ LAC ให้ผลลบจำนวน 2 ครั้งในเวลาห่างกัน 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย primary APS และได้รับยา warfarin โดยมีเป้าหมายให้ระดับ INR 3-4 ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับประกอบด้วย atorvastatin 40 mg ต่อวัน หลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 11 เดือน ผู้ป่วยมีอาการปกติ ตรวจไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาท หลงเหลืออยู่และสามารถทำงานได้ตามปกติ ผู้ป่วยไม่มีปัญหาแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด และไม่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันกลับเป็นซ้ำ

### รายที่ 3

หญิงไทยโสดอายุ 37 ปี มาโรงพยาบาลเนื่องจากมีอาการชาและอ่อนแรงบริเวณแขนและขาซ้ายนาน 13 ชั่วโมง อาการเกิดขึ้นฉับพลัน ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ไม่มีภาวะหมดสติหรือชักเกร็ง ปฏิเสธการใช้หรือปวดศีรษะ ตรวจร่างกายแรกพบ อุณหภูมิกาย 36.1 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 123/69 มิลลิเมตรปรอท ชีพจร 90 ครั้งต่อนาที อัตราหายใจ 18 ครั้งต่อนาที ตรวจทางระบบประสาทพบกำลังกล้ามเนื้อบริเวณแขนและขาซ้ายลดลง (motor power 4/5) พบภาวะอ่อนแรงของกล้ามเนื้อใบหน้าด้านซ้ายชนิด upper motor neuron ร่วมกับภาวะ dysarthria และตรวจพบความรู้สึกแหละมลดลง บริเวณแขนและขาซ้าย การตรวจทางระบบประสาทและการตรวจร่างกายระบบอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ จากการทบทวนแฟ้มประวัติ พบว่าผู้ป่วยมีประวัติโรคปวดศีรษะไมเกรน และเมื่อ 3 เดือนก่อน ผู้ป่วยมาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอกด้วยอาการปวดข้อโคนนิ้วมือ ข้อมือ และข้อเข่าทั้งสองข้าง ตรวจร่างกายพบว่ากดเจ็บที่ข้อมือทั้งสองข้างโดยไม่พบข้อบวมแดง ในครั้งนั้นแพทย์ยังไม่ได้ให้การวินิจฉัยจำเพาะ ผู้ป่วยซื้อยาแก้ปวดไม่ทราบชนิดรับประทานเอง นอกจากนั้น ผู้ป่วยให้ประวัติเพิ่มเติมว่าในช่วงเวลาดังกล่าวมีผื่นแดงบริเวณใบหน้าเมื่อถูกแสงอาทิตย์ด้วย ผู้ป่วยปฏิเสธประวัติสูบบุหรี่ ประวัติโรคหลอดเลือดสมองในครอบครัว ประวัติการใช้สารเสพติดและยากลุ่ม ergotamine

ผลตรวจ MRI และ MRA บริเวณสมองพบ small foci of acute infarction of right superior cerebella peduncle, midbrain, posterior limb of internal capsule and bilateral thalami and focal stenosis of M2 segment of right MCA (รูปที่ 3) ผลการตรวจนับเม็ดเลือด: hematocrit 35.0%, white blood cells 6,800 cells/mm<sup>3</sup>, platelet 292,000 /mm<sup>3</sup> ค่า ESR เท่ากับ 27 mm/hr ผลตรวจการทำงานของไต การทำงานของตับ ระดับ PT, PTT และตรวจปัสสาวะ (urine analysis) อยู่ในเกณฑ์ปกติ ตรวจ echocardiography คลื่นไฟฟ้าหัวใจและ Holter monitor ไม่พบความผิดปกติ การตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรค ประกอบด้วย ANA ให้ผลบวก (titer 1:1280, homogenous pattern), anti-Sm, anti-dsDNA และ rheumatoid factor ให้ผลลบ ตรวจ aCL IgG และ IgM ให้ผลลบ การตรวจ aβ2GPI IgM ให้ผลบวก (titer 50 RU/ml) ในขณะที่ IgG ให้ผลลบ และการตรวจ LAC ให้ผลบวก

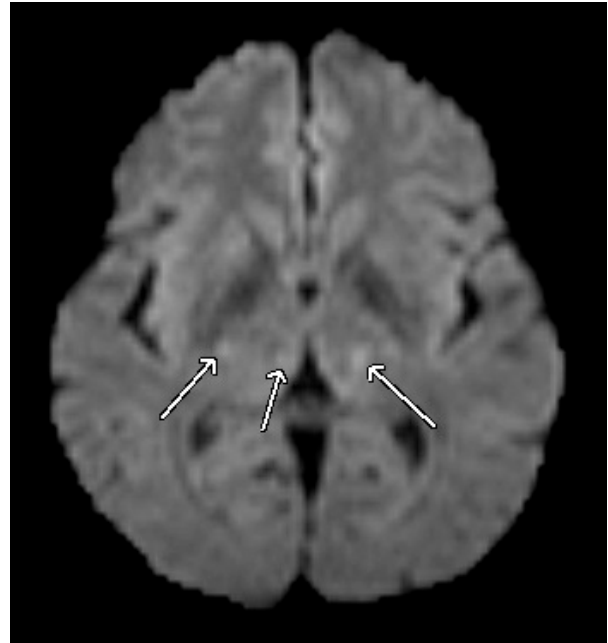
ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (systemic lupus erythematosus, SLE) จากประวัติที่มีภาวะข้ออักเสบ ผื่นแพ้แสง และการตรวจ ANA ให้ผลบวก โดยในขณะที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองนั้นไม่มีหลักฐานของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ในการเจ็บป่วยครั้งนี้ไม่มีอาการ อาการแสดง และลักษณะการดำเนินโรคที่ชวนให้สงสัยภาวะหลอดเลือดสมองอักเสบ (vasculitis of the central nervous system) ภาวะสมองขาดเลือดในผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดจากกลุ่มอาการ APS ซึ่งสัมพันธ์กับโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง การรักษาประกอบด้วย warfarin โดยควบคุมระดับ INR 3-4 ร่วมกับยา hydroxychloroquine 200 mg ต่อวันเพื่อควบคุมโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง หลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1 ปี ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด 1 ครั้งจากระดับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกินขนาด ภาวะเลือดออกไม่รุนแรงและไม่มีความจำเป็นต้องเติมเลือด ผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติทางระบบประสาท หลงเหลืออยู่ และไม่พบการกำเริบของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง การติดตามการรักษา



รูปที่ 1: ผลการตรวจ MRA ของผู้ป่วยรายที่ 1 แสดง occlusion of left proximal ICA (ศรชี้)



รูปที่ 2: ผลการตรวจ MRA ของผู้ป่วยรายที่ 2 แสดง stenosis of right ICA bifurcation (ศรชี้) และ origin of left ACA (หัวลูกศร)



รูปที่ 3: ผลการตรวจ MRI (DWI) ของผู้ป่วยรายที่ 3 แสดง acute infarction of bilateral thalami (ศรชี้)

### อภิปราย

ผู้ป่วย APS ทั้ง 3 รายมาโรงพยาบาลด้วยภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลันคล้ายคลึงกัน ผู้ป่วยรายที่ 1 มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง ประกอบด้วยโรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวาน แต่เนื่องจากผู้ป่วยอายุ 48 ปีซึ่งถือว่าอายุน้อยกว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทั่วไปประกอบกับผลการตรวจทางรังสีวิทยาพบการอุดตันของหลอดเลือดแดง carotid จึงได้ทำการตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติมและพบว่าผู้ป่วยมี aPL ผู้ป่วยรายที่ 2 เป็นผู้ป่วยอายุน้อยเช่นกัน แม้ผู้ป่วยจะมีประวัติรับประทานยาคุมกำเนิดซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ก็ไม่อาจสรุปได้ในทันทีว่าปัจจัยดังกล่าวเป็นสาเหตุหลักของโรคหลอดเลือดสมอง การตรวจเพิ่มเติมนำไปสู่การวินิจฉัยกลุ่มอาการ APS ในที่สุด สำหรับผู้ป่วยรายที่ 3 จัดเป็น APS ที่เกิดร่วมกับโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ในผู้ป่วยรายนี้ การถามประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดทำให้ได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อการวินิจฉัยอย่างมาก ภาวะปวดศีรษะไมเกรนเป็นภาวะที่พบบ่อยทั้งในผู้ป่วย APS และโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ประวัติข้ออักเสบและผื่นแพ้แสงชวนให้คิดถึงโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ออโตแอนติบอดีเพิ่มเติมช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยดังกล่าวและนำไปสู่การรักษาที่มีความจำเพาะ

## ระบบวิทยาและปัจจัยเสี่ยงของภาวะสมองขาดเลือดจากกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิด

aPL สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบหรือลิ่มเลือดอุดตันก็ได้ ความผิดปกติทางระบบประสาทของผู้ป่วย APS จึงมีความหลากหลายทั้งในแง่ของพยาธิวิทยาและอาการแสดง<sup>8</sup> อาการปวดศีรษะไมเกรน ภาวะไขสันหลังอักเสบ (transverse myelitis) เส้นประสาทตาอักเสบ (optic neuritis) การเคลื่อนไหวผิดปกติชนิด chorea และ multiple sclerosis-like syndrome เป็นตัวอย่างของความผิดปกติที่เกิดจากการอักเสบ อย่างไรก็ตาม ความผิดปกติทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วย APS คือภาวะสมองขาดเลือดจากมีลิ่มเลือดอุดตัน จากการศึกษาขนาดใหญ่ในทวีปยุโรป (Euro-phospholipid project) พบความชุกของภาวะสมองขาดเลือดร้อยละ 19.8 และความชุกสูงถึงร้อยละ 30.9 หากนับรวม transient ischemic attack (TIA)<sup>9</sup> ในประเทศแถบอเมริกาใต้รายงานความชุกเท่ากับร้อยละ 15<sup>10</sup> สำหรับในทวีปเอเชียยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ แต่ความชุกที่เคยได้รับการรายงานไว้ค่อนข้างสูงคือร้อยละ 23-61 ของผู้ป่วย APS<sup>11-13</sup>

ในผู้ป่วย APS การตรวจพบ aPL เป็นปัจจัยเสี่ยงหลักต่อการเกิดลิ่มเลือด ในปัจจุบัน aPL ที่ใช้ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการ APS ประกอบด้วย aCL (IgG, IgM), aβ2GPI (IgG, IgM) และ LAC จากการศึกษาในผู้ป่วย 618 ราย พบว่าการตรวจพบ LAC หรือ aβ2GPI ตัวใดตัวหนึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันอย่างมีนัยสำคัญ (odds ratio [OR] 4.5, confidence interval [CI] 1.5-13.3 และ OR 2.9, CI 1.1-7.5 ตามลำดับ) ในกรณีที่ตรวจพบ aPL เป็นบวกทั้งสามตัว (triple-positive) พบว่ามี OR สูงถึง 33.3 (CI 7.0-157.6) ต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน<sup>14</sup> อีกการศึกษาหนึ่งซึ่งทำในผู้หญิงอายุน้อยกว่า 50 ปีที่เกิดภาวะสมองขาดเลือดหรือมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด จำนวน 378 ราย (RATIO study) พบว่าการตรวจพบ LAC เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดอย่างมีนัยสำคัญ (OR 43.1 (CI 12.2-152.0) ส่วนการตรวจพบ aβ2GPI มี OR 2.3 (CI 1.4-3.7)<sup>15</sup> นอกจากนั้นยังมีการศึกษาพบว่าระดับของ aCL IgM ในช่วง 48 ชั่วโมงแรกมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะสมองขาดเลือดเมื่อประเมิน

ด้วย National Institutes of Health Stroke Scale และระดับ aβ2GPI IgG มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาที่ 3 เดือนโดยประเมินจาก modified Rankin Scale score<sup>16</sup>

สำหรับปัจจัยทั่วไป (traditional risk factors) ได้แก่โรคความดันโลหิตสูง การรับประทานยาคุมกำเนิด และการสูบบุหรี่ มีการศึกษาพบว่าปัจจัยเหล่านี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดแดงอุดตันในผู้ป่วย APS ด้วยเช่นกัน<sup>15, 17, 18</sup> เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่นำเสนอในการศึกษาปัจจุบันพบว่าทั้ง 3 รายตรวจพบ LAC ส่วน aβ2GPI นั้นได้ทำการตรวจเฉพาะในรายที่ 1 และ 3 ซึ่งให้ผลบวกทั้งสองราย สำหรับปัจจัยเสี่ยงอื่นที่พบได้แก่โรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยรายที่ 1 และประวัติรับประทานยาคุมกำเนิดในรายที่ 2 จากข้อมูลเหล่านี้ผู้ป่วยทั้งสามรายจึงจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

## ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดจากกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิด

ลักษณะของภาวะสมองขาดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มอาการ APS นั้นไม่มีความจำเพาะ โดยสามารถเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดบริเวณใดของสมองก็ได้ และเกิดได้ทั้งหลอดเลือดขนาดเล็กและใหญ่ อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยจึงขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่เกิดพยาธิสภาพ การศึกษาเกี่ยวกับลักษณะทางรังสีวิทยาบริเวณสมองของผู้ป่วย APS ที่มาด้วยภาวะสมองขาดเลือดนั้นมีจำกัด โดยภาพรวมผู้ป่วยที่มาด้วยอาการทางระบบประสาทตรวจพบลักษณะ cortical และ subcortical infarction ขนาดเล็กได้บ่อย<sup>19, 20</sup> สำหรับกลุ่มที่มาด้วยภาวะสมองขาดเลือดการตรวจ CT หรือ MRI พบ large vessel infarction บ่อยที่สุด (ร้อยละ 72) และเมื่อทำ angiography พบการอุดตันของ MCA (ร้อยละ 21) และ extracranial ICA (ร้อยละ 21) บ่อยที่สุด สำหรับ lacunar infarction พบได้ร้อยละ 12<sup>21</sup> ลักษณะดังกล่าวคล้ายคลึงกับผลการตรวจทางรังสีวิทยาของผู้ป่วยที่รายงานในการศึกษาปัจจุบัน ซึ่งพบพยาธิสภาพที่ ICA ในผู้ป่วยรายที่ 1 และ 2 และพยาธิสภาพที่ MCA ร่วมกับ infarction ขนาดเล็กหลายตำแหน่งในรายที่ 3 ซึ่งบ่งชี้ถึงพยาธิสภาพของหลอดเลือดขนาดเล็ก

ภาวะสมองขาดเลือดในผู้ป่วย APS ส่วนหนึ่ง อาจเกิดจาก cardio-embolic phenomenon โดยเฉพาะ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติบริเวณลิ้นหัวใจ โดยในผู้ป่วย APS มักจะมีพยาธิสภาพของลิ้นหัวใจ mitral valve มากที่สุดเรียกว่า Libman-Sacks endocarditis<sup>22</sup> ดังนั้น การตรวจร่างกายระบบหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้ง การตรวจ echocardiography ในผู้ป่วยที่สงสัยจึงมีความสำคัญ อนึ่ง ผู้ป่วย APS ที่มาด้วยภาวะสมองขาดเลือดร่วมกับการตรวจพบผื่น livedo reticularis หรือ livedo racemosa อาจเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Sneddon's syndrome ผู้ป่วยกลุ่มนี้พบอาการทางจิตเวชและภาวะสมองเสื่อมได้บ่อยและอาจต้องได้รับการรักษาที่ต่างจาก ผู้ป่วย APS ทั่วไป<sup>23</sup>

### การวินิจฉัยกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิดใน ผู้ที่มาด้วยภาวะสมองขาดเลือด

ในปัจจุบันการวินิจฉัยกลุ่มอาการ APS อ้างอิงตาม Revised classification criteria for APS<sup>24</sup> (ตารางที่ 1) โดยในการวินิจฉัย จำเป็นต้องมีลักษณะทางคลินิกอย่างน้อย 1 อย่าง โดยอาจเป็นภาวะลิ่มเลือดอุดตันหรือภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ก็ได้ ร่วมกับผลการตรวจ aPL เป็นบวกอย่างน้อย 1 ชนิด จำนวน 2 ครั้ง ห่างกันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ขึ้นไปโดยต้องเป็น aPL ชนิดเดียวกันเพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยมี aPL เป็นบวกแบบถาวร นอกจากนี้ ไม่ควรแปลผลการตรวจ aPL ที่ตรวจห่างจากเวลาที่เกิดอาการทางคลินิกเกิน 5 ปี และการตรวจพบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันอื่น

ร่วมด้วย เช่น การใช้ยาคุมกำเนิด ประวัติผ่าตัด ภาวะ protein C deficiency หรือ hyperhomocysteinemia ไม่ถือเป็นข้อห้ามในการวินิจฉัยกลุ่มอาการ APS แต่อาจมีผลต่อการประเมินความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดซ้ำและส่งผลกระทบต่อความเข้มข้นในการรักษา

เนื่องจาก aPL มีความสำคัญในการวินิจฉัยอย่างมาก แพทย์ผู้ดูแลควรพิจารณาตรวจ aPL ในผู้ป่วยที่เหมาะสมและทำการแปลผลเลือดอย่างระมัดระวังเพื่อป้องกันการรักษาที่เข้มข้นเกินความจำเป็นและภาวะแทรกซ้อนจากการรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด ลักษณะของผู้ป่วยที่ควรส่งตรวจหา aPL ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2 สำหรับโรคหรือภาวะอื่นที่อาจทำตรวจ aPL ให้ผลบวกโดยที่ผู้ป่วยอาจไม่ได้เป็น APS ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ในการตรวจ LAC มีข้อควรระวังบางประการ โดยควรตรวจ LAC ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดไม่ว่าจะเป็นยากลุ่ม heparin, vitamin K antagonist หรือ non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOACs) เนื่องจากยาเหล่านี้ทำให้เวลาการเกิดลิ่มเลือดยาวนานขึ้นจึงไม่สามารถแปลผลการตรวจ LAC ในขั้นตอน screening และ mixing test ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยรับประทานยา warfarin แนะนำให้หยุดยา 1-2 สัปดาห์ก่อนตรวจ LAC โดย INR ขณะที่ตรวจเลือดควรน้อยกว่า 1.5 โดยระหว่างที่หยุดยา warfarin อาจฉีดยา low-molecular weight heparin และหยุดยาก่อนตรวจเลือดนาน 12 ชั่วโมง<sup>25, 26</sup>

### ตารางที่ 1: เกณฑ์การวินิจฉัย antiphospholipid syndrome<sup>24</sup>

|                                                                                                                                                        |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Requirement:</b> APS is present if at least one clinical and one laboratory criteria are met.                                                       |  |
| <b>Clinical criteria</b>                                                                                                                               |  |
| 1. Vascular thrombosis: one or more episodes of thrombosis affecting arterial, venous, or small vessels                                                |  |
| 2. Pregnancy morbidity                                                                                                                                 |  |
| a. One or more unexplained fetal death beyond the 10 <sup>th</sup> week of gestation, or                                                               |  |
| b. One or more premature birth before the 34 <sup>th</sup> week of gestation due to severe pre-eclampsia, or eclampsia, or placental insufficiency, or |  |
| c. Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10 <sup>th</sup> week of gestation                                           |  |

---

### Laboratory criteria

1. aCL IgG or IgM in medium or high titer (>40 GPL or MPL or >99<sup>th</sup> percentile), on 2 or more occasions, at least 12 weeks apart
  2. LAC on 2 or more occasions, at least 12 weeks apart
  3. a $\beta$ 2GPI (>99<sup>th</sup> percentile) on 2 or more occasions, at least 12 weeks apart
- 

### ตารางที่ 2: ลักษณะของผู้ป่วยที่แนะนำให้ตรวจหา aPL<sup>27</sup>

---

1. Age <50 years with idiopathic venous thromboembolism (VTE) or VTE in uncommon sites
  2. Age <50 years with cryptogenic stroke
  3. Vascular thrombosis associated with suspicious manifestations e.g., dementia, livedo reticularis, epilepsy and valvular heart disease
  4. Vascular thrombosis in patients diagnosed with autoimmune disease
  5. Unexplained recurrent vascular thrombosis
  6. Women with pregnancy loss (especially in case of fetal death)
  7. Unexpected aPTT prolongation in otherwise healthy subjects
- 

### ตารางที่ 3: ตัวอย่างโรคและภาวะต่างๆที่อาจทำให้ตรวจ aPL ให้ผลบวก<sup>1</sup>

---

- Viral infections: HIV infection, mononucleosis, rubella, parvovirus, hepatitis A, B, C, mumps
  - Bacterial infections: syphilis, Lyme disease, tuberculosis, leprosy, infective endocarditis, rheumatic fever, Klebsiella
  - Malignancies: Solid tumors (lung, colon, cervix, prostate, liver, kidney, ovary, breast), hematologic (myeloid and lymphatic leukemias, lymphomas, polycythemia vera, myelofibrosis), paraproteinemias (monoclonal gammopathies, myeloma)
  - Drugs: Procainamide, phenothiazines, ethosuximide, chlorothiazide, quinine, oral contraceptives, anti-TNF $\alpha$  therapies
- 

### การรักษาและพยากรณ์โรคของผู้ป่วยที่มีภาวะ สมองขาดเลือดจากกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิด

หลังจากให้การวินิจฉัยแล้ว การรักษาผู้ป่วย APS ขึ้นกับลักษณะทางคลินิก พยาธิสภาพที่เกิดขึ้น และรูปแบบของ aPL ที่ตรวจพบ ภาวะสมองขาดเลือดจัดเป็นการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดแดง แนวทางการรักษาอ้างอิงจาก 13<sup>th</sup> International Congress on Antiphospholipid Antibodies<sup>28</sup> แนะนำให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด warfarin ตัวเดียว โดยรักษาระดับ INR 3-4 หรือรักษาระดับ INR 2-3 ร่วมกับรับประทานยาต้านเกล็ดเลือด (low-dose aspirin) ก็ได้ และควรให้ตลอดชีวิตเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดซ้ำ (secondary thromboprophylaxis) ในกรณีที่มีภาวะ

สมองขาดเลือดครั้งแรก และตรวจ aPL เป็นรูปแบบที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดซ้ำ กล่าวคือ ตรวจพบเฉพาะ aCL (low to medium titer) หรือ a $\beta$ 2GPI เพียงตัวใดตัวหนึ่ง และ LAC ให้ผลลบ ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอื่นที่สามารถแก้ไขได้ อาจพิจารณาให้เฉพาะยาต้านเกล็ดเลือดเพียงอย่างเดียว

การศึกษาโดย Pengo และคณะ พบว่าร้อยละ 98 ของผู้ป่วยที่ตรวจ aPL เป็นแบบ triple-positive ในรอบแรกจะตรวจได้ผลลบกรูแบบเดิมที่ 12 สัปดาห์ ในขณะที่ร้อยละ 84 และ 40 ของผู้ที่ตรวจ aPL เป็น double-positive และ single-positive ตามลำดับ จะตรวจได้ผลลบกรูเช่นเดิมที่ 12 สัปดาห์<sup>29</sup> ดังนั้น ในการเริ่มการรักษา ควรตัดสินใจให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ตั้งแต่ผู้ป่วยมีอาการครั้งแรกหรือหลังจากทราบผลตรวจ aPL เป็นบวกครั้งแรกเลย ไม่ควรชะลอการรักษาเพื่อรอผลการตรวจยืนยัน aPL ซ้ำที่ 12 สัปดาห์ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ตรวจพบ aPL หลายชนิด ซึ่งถือเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง

ในกรณีผู้ป่วยเป็นโรคมิต้านตนเองร่วมด้วย โดยเฉพาะโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ให้การรักษาคล้ายคลึงกัน แต่ควรพิจารณาให้ยา hydroxychloroquine ร่วมด้วยเนื่องจากยาดังกล่าวมีหลักฐานว่าช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องและยังสามารถควบคุมโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องได้ด้วย<sup>30</sup> หากผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือ primary APS มีอาการแสดงระบบอื่นด้วย เช่น ข้ออักเสบ เกล็ดเลือดต่ำ หรือไซนัสหลังอักเสบ ให้พิจารณาใช้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันตามความเหมาะสม และสำหรับผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันในอวัยวะหลายระบบ (CAPS) นอกจากยาด้านการแข็งตัวของเลือดแล้ว จำเป็นต้องให้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง และทำ plasma exchange ด้วย<sup>6</sup> สำหรับยาด้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (NOACs) เช่น dabigatran และ apixaban มีหลักฐานจากการศึกษาขนาดเล็กบ่งชี้ว่าอาจเป็นตัวเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย APS ที่มีลิ่มเลือดอุดตันบริเวณหลอดเลือดดำ แต่ยังไม่มีการศึกษาเฉพาะสำหรับกลุ่มผู้ป่วย APS ที่มีลิ่มเลือดในหลอดเลือดแดงรวมทั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือด<sup>31</sup>

พยากรณ์โรคของผู้ป่วย APS ยังมีข้อมูลจำกัดและขาดข้อมูลเฉพาะสำหรับกลุ่มที่มีภาวะสมองขาดเลือด โดยภาพรวมพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับความรุนแรงและอวัยวะที่เกิดความผิดปกติอย่างถาวร จากการศึกษาขนาดใหญ่ในทวีปยุโรปพบว่าอัตราการรอดชีวิตในช่วงเวลา 10 ปีเท่ากับร้อยละ 90.7 สาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยที่สุดคือภาวะหลอดเลือดอุดตันอย่างรุนแรงโดยเฉพาะบริเวณหลอดเลือดสมองและหลอดเลือดหัวใจ ตามมาด้วยภาวะติดเชื้อ ในผู้ป่วยกลุ่ม catastrophic APS มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 55.6<sup>32</sup> สำหรับผู้ป่วย APS ที่เกิดร่วมกับโรคมิต้านตนเอง พยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคมิต้านตนเองด้วยส่วนหนึ่ง

จากการศึกษาปัจจุบัน ผู้ป่วยรายที่ 1 และ 2 ตรวจพบ aPL เป็นบวกในรูปแบบที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดลิ่มเลือดซ้ำ จึงเลือกให้การรักษาด้วยยา warfarin

โดยรักษาระดับ INR สูงกว่า 3 สำหรับผู้ป่วยรายที่ 3 ได้รับการวินิจฉัยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง นอกจากยา warfarin แล้วจึงได้รับยา hydroxychloroquine เพิ่มเพื่อควบคุมโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยทั้งสามรายได้รับการติดตามเป็นเวลาประมาณ 1 ปีโดยไม่พบการกลับเป็นซ้ำของโรค และสามารถฟื้นฟูการทำงานของร่างกายได้เกือบสมบูรณ์ซึ่งบ่งชี้ถึงพยากรณ์โรคที่ดี

## บทสรุป

กลุ่มอาการ APS พบไม่บ่อย แต่เป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะทางคลินิก แนวทางการวินิจฉัย และการรักษาที่จำเพาะ การวินิจฉัยที่คลาดเคลื่อนหรือการรักษาที่ล่าช้าอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายถึงชีวิตภาวะสมองขาดเลือดเป็นภาวะที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ได้บ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไปและเป็นอาการนำที่พบบ่อยของกลุ่มอาการ APS ดังนั้นแพทย์ควรสามารถระบุได้ว่าผู้ป่วยรายใดมีลักษณะที่ชวนให้สงสัยภาวะ APS สามารถส่งตรวจและแปลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้อย่างมีประสิทธิภาพ ให้การวินิจฉัยได้อย่างแม่นยำ และให้การรักษาที่เหมาะสมและปลอดภัยแก่ผู้ป่วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:20-5.
2. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68(6):366-74.
3. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nature reviews Rheumatology*. 2011;7(6):330-9.
4. Oku K, Nakamura H, Kono M, et al. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2016.
5. Nayfe R, Uthman I, Aoun J, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1358-67.

6. Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2016.
7. Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A299–304.
8. Muscal E, Brey RL. Antiphospholipid syndrome and the brain in pediatric and adult patients. *Lupus*. 2010;19(4):406–11.
9. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, et al. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):889–93.
10. Garcia-Carrasco M, Galarza C, Gomez-Ponce M, et al. Antiphospholipid syndrome in Latin American patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients. *Lupus*. 2007;16(5):366–73.
11. Yoon KH, Fong KY, Sivalingam P, et al. Antiphospholipid syndrome in Asians: clinical manifestations, serological markers and outcome of the National University of Singapore/National University Hospital antiphospholipid cohort. *APLAR J Rheumatol*. 2003;6:128–36.
12. Tan BE, Thong BY, Shivananda S, et al. Clinical manifestations and outcomes of antithrombotic treatment of the Tan Tock Seng Hospital Singapore antiphospholipid syndrome cohort. *Lupus*. 2009;18(8):752–8.
13. Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O, et al. Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2012;21(14):1506–14.
14. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;93(6):1147–52.
15. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):998–1005.
16. Rodriguez-Sanz A, Martinez-Sanchez P, Prefasi D, et al. Antiphospholipid antibodies correlate with stroke severity and outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity*. 2015;48(5):275–81.
17. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(8):924–9.
18. de Souza AW, Silva NP, de Carvalho JF, et al. Impact of hypertension and hyperhomocysteinemia on arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2007;16(10):782–7.
19. Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, et al. Patients with antiphospholipid antibodies: CT and MR findings of the brain. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;167(6):1573–8.
20. Zhu DS, Fu J, Zhang Y, et al. Neurological antiphospholipid syndrome: Clinical, neuroimaging, and pathological characteristics. *Journal of the neurological sciences*. 2014;346(1–2):138–44.
21. Verro P, Levine SR, Tietjen GE. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke*. 1998;29(11):2245–53.
22. Rodrigues CE, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(4):350–9.
23. Wu S, Xu Z, Liang H. Sneddon's syndrome: a comprehensive review of the literature. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9:215.
24. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
25. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737–40.

26. Pengo V. ISTH guidelines on lupus anticoagulant testing. *Thromb Res.* 2012;130 Suppl 1:S76-7.
27. Pengo V, Banzato A, Bison E, et al. Laboratory testing for antiphospholipid syndrome. *Int J Lab Hematol.* 2016.
28. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011;20(2):206-18.
29. Pengo V, Ruffatti A, Del Ross T, et al. Confirmation of initial antiphospholipid antibody positivity depends on the antiphospholipid antibody profile. *J Thromb Haemost.* 2013;11(8):1527-31.
30. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009;61(1):29-36.
31. Sciascia S, Lopez-Pedrera C, Cecchi I, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2016.
32. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1011-8.

### บทคัดย่อ

กลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิด (antiphospholipid syndrome, APS) เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่พบไม่บ่อย มีลักษณะสำคัญประกอบด้วยการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำหรือแดง และภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ ร่วมกับการตรวจพบแอนติฟอสโฟลิปิดแอนติบอดี ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการที่หลากหลายขึ้นกับอวัยวะที่เกิดพยาธิสภาพ ภาวะสมองขาดเลือดเป็นอาการนำที่พบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มอาการ APS อย่างไรก็ตาม การจำแนกผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดจาก APS ออกจากผู้ป่วยทั่วไปนั้นมีความท้าทาย ในการศึกษานี้ได้นำเสนอผู้ป่วยจำนวน 3 รายที่มาตรวจที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติด้วยอาการและอาการแสดงของภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน โดยท้ายที่สุดแล้วผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการ APS ในส่วนท้ายได้ทำการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวข้องกับระบาดวิทยา ปัจจัยเสี่ยง ลักษณะทางคลินิก ลักษณะทางภูมิคุ้มกันวิทยา ลักษณะทางรังสีวิทยา หลักการวินิจฉัย แนวทางการรักษา และพยากรณ์โรค ของผู้ป่วยกลุ่มอาการ APS ที่มาด้วยภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน