

รายงานผู้ป่วย

ภาวะเลือดออกมากหลังการผ่าตัดสมองในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ

สุรพันธ์ ประปักษ์เป็นจุณ, สามารณ ภคกษมา และ อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ: รายงานผู้ป่วยเด็กชายไทยที่ได้รับยาแอสไพรินเนื่องจาก atypical Kawasaki disease โดยไม่ได้รับการวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลียมาก่อน เกิดอาการของเลือดออกในสมองที่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด หลังผ่าตัดเกิดภาวะสารต้านแฟกเตอร์ในระดับสูง 170 Bethesda unit จำเป็นต้องใช้ bypassing agents หลายชนิดในการรักษาเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วย

Key Words : ● Hemophilia ● Inhibitor

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2547;14:187-94.

โรคฮีโมฟีเลียพบได้ในเพศชาย ประมาณ 1:50,000¹ อุบัติการณ์ของโรคฮีโมฟีเลียในคนไทยเท่ากับ 1:10,000-1:20,000 ของประชากร² ประมาณร้อยละ 80-85 ของผู้ป่วยจะเป็นโรคฮีโมฟีเลีย เอ ซึ่งโรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked recessive ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมามีด้วยอาการของเลือดออกในกล้ามเนื้อและข้อ³

โรคฮีโมฟีเลีย เอ เกิดจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้างแฟกเตอร์ VIII บนแขนยาวของ X โครโมโซม ประกอบด้วย 26 exons และสร้างสาย polypeptides ที่มีความยาว 2,332 amino acids ประกอบด้วย domain 3 ชนิด เรียงตัวกันเป็น A1-A2-B-A3-C1-C2 ซึ่งในส่วนของ B domain จะมีความแตกต่างกันในแต่ละเผ่าพันธุ์ หลังจากนั้น จะมี intracellular cleavage บริเวณ B domain ก่อนที่จะออกมาสู่กระแส

เลือด ในรูปของ heterodimer ซึ่งประกอบไปด้วย heavy chain (A1/A2/B) และ light chain (A3/C1/C2) โดยจับอยู่กับ von Willebrand factor⁴

ปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่งของการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียก็คือ การเกิดภาวะสารต้านแฟกเตอร์ VIII ซึ่งพบร้อยละ 5-25⁵ ส่วนใหญ่เป็น IgG4⁶ โดยสารต้านแฟกเตอร์ที่จับบริเวณ A2, A3 domain จะรบกวนการรวมตัวกันระหว่างแฟกเตอร์ VIIIa กับแฟกเตอร์ IXa ในขณะที่สารต้านแฟกเตอร์ที่จับกับ C2 domain จะรบกวนการรวมตัวระหว่างแฟกเตอร์ VIII กับ phospholipids⁷

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสารต้านแฟกเตอร์ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ได้แก่ ความรุนแรงของโรคฮีโมฟีเลีย อายุผู้ป่วย ความผิดปกติของยีน ชนิดส่วนประกอบของเลือดที่ได้รับ⁸ ซึ่งในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงที่มีความผิดปกติของยีนแบบ stop codon, large deletion, inversion ของ intron 22 จะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสารต้านแฟกเตอร์มากกว่า⁸

ได้รับต้นฉบับ 26 กุมภาพันธ์ 2547 และให้ตีพิมพ์ 30 มิถุนายน 2547
ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ นพ.สุรพันธ์ ประปักษ์เป็นจุณ
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 9 เดือน บ้านอยู่เขตราชวัชรบุรี ฐานะ กรุงเทพฯ มีประวัติไข้สูง 15 วันก่อนมาโรงพยาบาล ชักเกร็งที่แขนซ้าย ถ่ายเหลวเล็กน้อย ตาไม่แดง ต่อมาเริ่มมีมือบวม ลอก ได้รับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในเขตกรุงเทพฯ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น atypical Kawasaki disease with febrile convulsion CBC แกร็บ Hct 20.3%, WBC 13,200/ μ L, N 32%, L 60%, M 4%, E 3%, atypical L 1%, platelet 913,000/ μ L, MCV 71.8 fl, reticulocyte count 4%, Heinz body-negative, inclusion body-negative ได้รับการรักษาโดยให้ IVIG 2 กรัม/กก. ASA 100 มก./กก./วัน 3 วัน แล้วลดลงเป็น 5 มก./กก./วัน กินยาตลอดทุกวัน หลังจากนั้นไข้ลดลงดี

สองวันก่อนมาโรงพยาบาล เด็กเริ่มมีไข้สูง อาเจียน 5-6 ครั้งต่อวัน แขนงอตลอด ไม่ไอ ไม่มีน้ำมูก ปัสสาวะเหลืองใส ถ่ายปกติ พอเล่นได้ มารดาจึงพาไปตรวจที่โรงพยาบาลแห่งเดิม ตรวจพบว่ามีย่อยซ้ำที่บริเวณแก้มขวา หัวตาซ้าย ตรวจ coagulogram APTT 89 sec, PT 14.6 sec จึงส่งผู้ป่วยมารับการรักษาต่อโรงพยาบาลรามธิบดี

ประวัติพัฒนาการ ขณะนี้คลานได้ กำลังเกาะยืน เล่นจะเอ่ได้

ประวัติครอบครัว เป็นบุตรคนแรก ปฏิเสธโรคเลือดออกง่ายในครอบครัว

การตรวจร่างกายแกร็บ T 39.2°C, BP 117/60 mmHg, R 40/min, P 125/min, BW 9,440 g

Stupor, Glasgow coma score E2V3M5

HEENT - head circumference 45.5 cm, AF 1 x 1 cm

Heart & Lung - normal

Abdomen - liver 2 cm below Rt costal margin, spleen-not palpable

Skin - ecchymosis Rt cheek 3 cm in diam-

eter, Lt upper eyelid 1 cm in diameter, Rt hand 2 cm in diameter

Neurology - positive stiffneck, positive Brudzinski sign

- pupils 3 cm in diameter react-to-light both eyes, normal eye movement, no facial palsy, positive gag reflex

- DTR all 3+

- Babinski sign-dorsiflexion both sides

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CT-brain: intracerebral hematoma Rt parietal area 5.4 x 3.8 x 5.5 cm. midline shift to the left, impending right uncal herniation, intracerebral hematoma Rt temporal area 1.2 x 1.3 x 1 cm, thinning subdural hematoma Rt parietal region, intraventricular hemorrhage in the frontal horn of Rt lateral ventricle with moderate hydrocephalus

Bleeding time: 4 min 30 sec

Bedside mixing test: เข้าได้กับโรคฮีโมฟีเลีย (ตารางที่ 1) และวัดระดับแฟคเตอร์ VIII clotting activity (FVIII:C) ในเวลาต่อมา พบว่า FVIII:C เท่ากับ 0.9%

การวินิจฉัย

1. Hemophilia A with intracranial hemorrhage

2. History of atypical Kawasaki disease

การรักษา แกร็บผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยให้แฟคเตอร์ VIII เข็มชั้น 500 unit ทางหลอดเลือดดำต่อด้วย continuous drip 40 unit/h เพื่อเพิ่มระดับ FVIII:C

ตารางที่ 1 Mixing venous clotting time เพื่อการวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลีย เอ

ส่วนผสมของเลือด	Venous clotting time
- เลือดผู้ป่วย 2 มล.	27 นาที
- เลือดผู้ป่วย 1.5 มล. + FFP 0.5 มล.	4 นาที 30 วินาที
- เลือดผู้ป่วย 1.5 มล. + hemophilia A plasma 0.5 มล.	75 นาที
- เลือดผู้ป่วย 1.5 มล. + hemophilia B plasma 0.5 มล.	5 นาที

เป็น 100% ใช้เครื่องช่วยหายใจ dexamethasone IV, manitol IV, LPB 100 มล. dilatin IV เพื่อควบคุมอาการชักและได้ให้ cefotaxime 500 mg IV ทุก 6 ชั่วโมง และ amikacin 150 mg IV drip OD นาน 10 วัน เนื่องจากมีปัญหาเรื่องไขสูง (ผลการเพาะเชื้อในเลือดในเวลาต่อมาพบว่า no growth)

ผู้ป่วยได้รับแฟกเตอร์ VIII เข็มชั้นด้วยวิธี continuous infusion นาน 8 วันติดต่อกัน ในวันที่ 2 ตรวจพบว่า ผู้ป่วยมี clearance ของแฟกเตอร์ VIII เท่ากับ 7.8 ยูนิต/กก./ชม. ซึ่งสูงกว่าระดับปกติในเด็ก (5 ยูนิต/กก./ชม.) หลังจากนั้น เริ่มให้แฟกเตอร์ VIII เข็มชั้น 25 ยูนิต/กก. สัปดาห์ละ 3 ครั้ง แบบ prophylaxis regimen เพื่อป้องกันอาการเลือดออกซ้ำในสมอง

วันที่ 13 ของการรักษา ผู้ป่วยซึมลง ได้ให้ FVIII conc. 500 unit IV push ต่อด้วย continuous drip 40 unit/h ในทันทีเพื่อเพิ่มระดับแฟกเตอร์ VIII เป็น 100% ตรวจ coagulogram ขณะนั้น APTT 36.2 sec (N 30-38 sec), PT 12.3 sec, 93%, INR 1.06 (N 12-14 sec, 70-130%, INR <1.3), TT 9.3 sec (N 9-12 sec), Hct ลดลงจาก 37% เหลือ 34% ได้รับการตรวจ emergency CT-brain พบว่ามี progressive hydrocephalus แต่ไม่พบว่ามีภาวะเลือดออกในสมองเพิ่มมากขึ้น และได้รับการทำ ventriculo-subgaleal shunt ในเวลาต่อมา ได้ให้แฟกเตอร์ VIII เข็มชั้นนาน 14 วัน ตัดไหมที่ศีรษะในวันที่ 14 ของการรักษาพบว่า มี CSF leakage และเริ่มมีไข้ จึงได้ให้ cefotaxime 500 mg IV

ทุก 6 ชั่วโมง และ amikacin 150 mg IV drip OD เปลี่ยนแฟกเตอร์ VIII เข็มชั้นเป็นการฉีดทุก 12 ชั่วโมง

วันที่ 31 ของการรักษาพบว่าบริเวณ subgaleal shunt เริ่มมีก้อนโตขึ้นเรื่อยๆ และผู้ป่วยเริ่มซึมลง ทางศัลยกรรมจึงได้ตัดสินใจทำ ventriculo-peritoneal (VP) shunt ในวันที่ 34 และได้เปลี่ยนแฟกเตอร์ VIII เข็มชั้นเป็น continuous drip 40 unit/h เพื่อเพิ่มระดับแฟกเตอร์ VIII เป็น 100% 6 ชั่วโมงหลังใส่ VP shunt ผู้ป่วยซีดลง Hct ลดลงจาก 37% เหลือ 22% ก่อนบริเวณ subgaleal shunt โตขึ้น และเริ่มขยายมาถึงบริเวณด้านขวาของลำคอ ทำ emergency CT-brain พบว่ามี progressive subgaleal hematoma at Rt fronto-temporal region extended to Rt side of neck ผล coagulogram APTT 73.2 sec, PT 16 sec, 60%, INR 1.4, TT 9 sec จึงได้ให้ LPB 100 mL IV drip x 2 และได้เริ่มให้ rFVIIa 1,200 µg (120 µg/kg) ทุก 2 ชั่วโมง และตรวจพบว่า ผู้ป่วยมีระดับสารต้านแฟกเตอร์เท่ากับ 20 BU

48 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ผู้ป่วยซีดลง ฮีมาโตคริตลดจาก 33% เหลือ 29%, venous clotting time มากกว่า 30 นาที จึงได้เพิ่ม activated prothrombin complex concentrate (APCC, Feiba®) 500 unit (50 unit/kg) ทุก 8 ชั่วโมงร่วมกับ rFVII ทุก 2 ชั่วโมง และเลื่อนเป็นทุก 3 ชั่วโมง ในวันที่ 5 และทุก 4 ชั่วโมง ในวันที่ 7 และเลื่อนเป็นทุก 8 ชั่วโมง และทุก 12 ชั่วโมง จนหยุด rFVIIa ได้ในวันที่ 16 หลังผ่าตัด ระดับสารต้านแฟกเตอร์

ก็ค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนเป็น 170 BU ในวันที่ 47 ของการรักษา ผู้ป่วยได้รับ FVIII concentrate 4,700 ยูนิต, rFVIIa 110.4 มก. และ aPCC 9,500 ยูนิต

การติดตามผู้ป่วย

อายุ 14 เดือน รับไว้รักษาในโรงพยาบาลครั้งที่ 2 ด้วยเรื่อง ไข้สูง 3 วัน ไม่มีประวัติการได้รับอุบัติเหตุมาก่อน ผลการตรวจร่างกาย T 37°C, P 150/min, R 36/min, VP-shunt work ดี, hematoma Lt forearm 3 x 3 cm และ Lt anterior chest wall 2 x 3 cm

CBC: Hct 30.6%, WBC 10,400/ μ L, N 34%, L 56%, M 7%, E 2%, B 1%, MCV 79.5 fl, MCH 26.3 pg, MCHC 33 g/dL, RDW 15%, CXR LUL infiltration ได้รับการรักษาโดยให้ ampicillin 250 mg IV ทุก 6 ชั่วโมง

วันที่ 6 ของการรักษา ผู้ป่วยซึม ชีพจรช้า กระตุกที่แขนขวา ตรวจร่างกาย drowsy, eye-deviated to Rt, muscle power Rt side grade O, Lt side grade III/V, DTR all 3+, Hct 25%, CT-brain พบ subdural hemorrhage and intracerebral hematoma at Lt temporo-parietal lobe

ได้รับการรักษาโดยให้ rFVIIa 1,200 μ g IV stat, LPB 100 มล. dexamethasone IV จากนั้นจึงได้รับการผ่าตัด craniotomy removed blood clot ผลการตรวจ FVIII inhibitor ในขณะนั้นได้ 70 Bethesda unit

หลังผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยให้ rFVIIa 1,200 μ g IV ทุก 2 ชั่วโมง และ prothrombin complex concentrate (PCC, Profilnine®) 500 unit IV ทุก 8 ชั่วโมง

วันที่ 8 ของการรักษา ผู้ป่วยเริ่มมีขาซ้ายบวม หลังจากได้ PCC รวม 6 doses และ rFVIIa 1,200 μ g 29 doses จึงได้หยุดการให้ PCC ผลการตรวจ ultrasound doppler ในเวลาต่อมา พบว่า ไม่มีการอุดตันบนเส้นเลือดที่ขา

วันที่ 12 ของการรักษา เริ่มมีแขนขวาบวม ไม่ขยับ แขน หลังจากได้ rFVIIa 1,200 μ g x 52 doses ผลการตรวจ CT angiogram ในเวลาต่อมา พบว่ามี intramuscular hematoma at Rt scalenus muscle with mild compression and narrowing of Rt subclavian vein หลังจากนั้น ผู้ป่วยเริ่มขยับแขนได้ดี ผู้ป่วยได้รับ rFVIIa 64.5 มก. และ PCC 4,500 ยูนิต

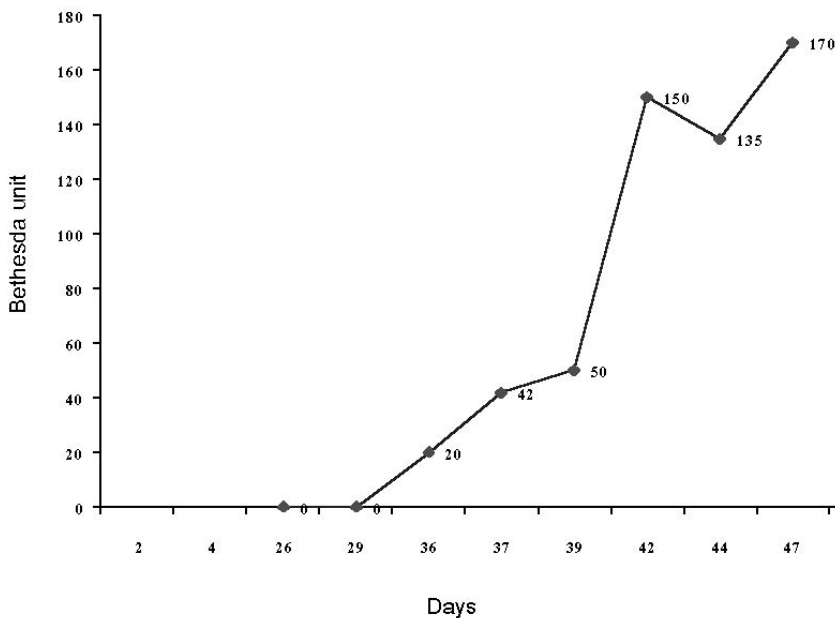
อายุ 15 เดือน รับไว้รักษาในโรงพยาบาล ครั้งที่ 3 ด้วยเรื่องหกล้ม 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเริ่มซึมลงในวันที่พามาพบแพทย์ ผลการตรวจร่างกายแรก T 36.7°C, P 130/mm, R 36%/min, BP 120/65 mmHg, not pale, drowsy, ecchymosis Rt knee, neuro sign-อยู่ในเกณฑ์ปกติ

CBC: Hct 33.7%, WBC 5,890/ μ L, N 46%, L 43%, M 9%, E 1%, B 1%, MCV 80 fl, MCH 26.8 pg, MCHC 33.4 g/dL, RDW 15.5% ผล CT-brain พบ hyperdensity along VP shunt, third ventricle and lateral ventricle

ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยให้ rFVIIa 1,200 μ g (100 μ g/kg) และ PCC unit (75 unit/kg) IV ทันที หลังจากนั้นจึงได้รับการผ่าตัด revise VP-shunt ซึ่งพบว่ามี proximal shunt obstruction จากก้อนเลือดที่แข็งตัวภายใน ventricle หลังจากนั้น ได้รับการรักษาโดยให้ rFVIIa 1,200 μ g ทุก 2 ชั่วโมง และ tranexamic acid 120 mg (10 mg/kg) IV ทุก 6 ชั่วโมง ใน 3 วัน แรกหลังผ่าตัด และเลื่อน rFVIIa เป็นทุก 4 ชั่วโมง ในวันที่ 4 และทุก 6 ชั่วโมง ในวันที่ 8 จนหยุด rFVIIa ในวันที่ 15 ผู้ป่วยได้รับ rFVIIa 86.4 มก. และ PCC 750 ยูนิต

วิจารณ์

ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียรายนี้ได้รับแอลไฟรินมาก่อน ซึ่งแอลไฟรินจะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase อย่างถาวรตลอดอายุของเกร็ดเลือดตัวนั้น ทำให้การสร้าง thromboxane A2 ซึ่งเป็น potent agonist ของ



รูปที่ 1 ระดับสารต้านแฟคเตอร์ของผู้ป่วย

platelet aggregation เสียไป⁹ ดังนั้น โอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยรายนี้จึงมีอยู่สูง

ภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย พบได้ประมาณ 0.0054 รายต่อปี¹⁰ ซึ่งมีอัตราการตายประมาณร้อยละ 20-35 โดยจะมีภาวะพิการทางสมองประมาณร้อยละ 50 ของผู้ที่รอดชีวิต¹¹ การรักษาผู้ป่วยรายนี้ได้เพิ่มระดับของ factor VIII ในเลือดช่วงแรกให้เท่ากับ 100% ต่อจากนั้นจึงให้ factor VIII continuous drip ให้ใช้สูตรคำนวณ¹² ดังนี้

$$\frac{\text{จำนวนแฟคเตอร์ VIII ที่ให้ (ยูนิต/ชม.)} \times \text{Clearance} \times \text{นน. (กก.)} \times \text{ระดับแฟคเตอร์ VIII ที่ต้องการ (\%)}}{100}$$

การให้แฟคเตอร์เข้มข้นแบบ continuous drip ควรผสม standard heparin 2-5 ยูนิต/มล. ป้องกันภาวะ thrombophlebitis โดยที่ไม่มีผลต่อ hemostatic effect¹³ และคำนวณให้ระดับของ factor VIII:C ในเลือดให้มากกว่า 50% การให้ continuous drip นี้จะช่วยลดการใช้แฟคเตอร์เข้มข้นลงประมาณร้อยละ 20-

50¹ ซึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีภาวะเลือดออกในสมองนั้น ใช้เวลาในการรักษานาน 2-3 สัปดาห์⁶ ต่อจากนั้น จึงเริ่มให้การรักษแบบ prophylaxis โดยการให้แฟคเตอร์ VIII เข้มข้น 20-30 ยูนิต/กก. สัปดาห์ละ 3 ครั้ง พบว่า ทำให้มีอัตราการเลือดออกรุนแรงลดลง จาก 15.5 ครั้งต่อปี เหลือ 1.9 ครั้งต่อปี¹⁴

Clearance ของแฟคเตอร์ VIII:C ในเด็กปกติเท่ากับ 4-5 ยูนิต/กก./ชม. ที่น่าสนใจคือ ผู้ป่วยรายนี้มี clearance 7.84 ยูนิต/กก./ชม. ในวันที่ 2 หลังผ่าตัด บ่งบอกถึงโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสารต้านแฟคเตอร์ VIII สูงมาก แต่ในระหว่างที่ให้ factor VIII แบบ continuous drip หรือแบบ bolus injection ถ้าจำนวนแฟคเตอร์ VIII ที่ให้แก่ผู้ป่วยมีมากพอ จะไม่สามารถตรวจพบสารต้านแฟคเตอร์ VIII ในเลือดผู้ป่วยได้

สำหรับการให้ prophylaxis ในต่างประเทศ จะเริ่มให้ primary prophylaxis ตั้งแต่เริ่มมีเลือดออกในข้อครั้งแรก (WHO แนะนำว่าควรเริ่มให้ตั้งแต่อายุ 1-2 ปี) โดยให้ pre-transfused FVIII:C level >1% หรืออาจจะปรับความถี่ของการให้ตามอาการเลือดออกของผู้ป่วย

ก็ได้ โดยอาจให้ถึงอายุ 18 ปี หรือจนเข้าสู่วัยผู้ใหญ่¹⁵ แต่ในผู้ป่วยรายนี้เป็นการให้ secondary prophylaxis ป้องกันอาการเลือดออกหลังจากมีอาการเลือดออกรุนแรงมาแล้ว

ส่วนการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟกเตอร์นั้น¹⁶ เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับ factor VIII inhibitor สูงกว่า 5 Bethesda unit เป็น high responder จึงได้มีการใช้ bypassing agents ซึ่งได้แก่ recombinant activated factor VII (rFVIIa), prothrombin complex concentrate (PCC)/activated prothrombin complex concentrate (APCC)

กลไกการออกฤทธิ์ของ rFVIIa นั้น¹⁶ จะออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งที่มีการจับของหลอดเลือด ซึ่งทำให้โอกาสเสี่ยงต่อภาวะ DIC หรือลิ่มเลือดอุดตันน้อย rFVIIa จะกระตุ้น factor X ที่อยู่บนผิวของ เกล็ดเลือดทำให้เกิด thrombin ซึ่ง thrombin ที่เกิดขึ้นนี้จะไปกระตุ้น factor V และเกล็ดเลือดขยายเป็นวงกว้างต่อไป (ขนาดของ rFVIIa 100 µg/kg จะทำให้มีความเข้มข้นของ FVII:C ในพลาสมาเท่ากับ 50 nM ซึ่งความเข้มข้นขนาดนี้สามารถก่อให้เกิดกลไกการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย)¹⁶ นอกจากนี้ thrombin ที่เกิดขึ้นยังกระตุ้น thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) ยับยั้งการละลายลิ่มเลือด สำหรับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะพบว่า rFVIIa ทำให้มีค่าของ prothrombin time (PT) ลดลง¹¹ แต่ระดับของ FVII:C ในพลาสมาไม่ได้บ่งบอกประสิทธิภาพผู้ป่วยที่มีระดับ FVII:C สูงอาจตอบสนองต่อการรักษาด้วย rFVIIa ไม่ดี¹⁷

กลไกการออกฤทธิ์ของ PCC และ APCC ยังไม่ทราบแน่นอน ซึ่งข้อด้อยของ PCC/APCC พบว่ามีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันโดยมีปัจจัยเสี่ยงดังนี้คือ สภาวะของผู้ป่วยขนาดของ PCC/APCC ที่ใช้¹⁶ ซึ่งภาวะลิ่มเลือดอุดตันจะพบได้ประมาณ 4.05/100,000 ครั้งของการให้ PCC/APCC¹⁸ ดังนั้น การใช้ bypassing agents ชนิด PCC และ APCC ยังขาดผลการตรวจทาง

ห้องปฏิบัติการเพื่อที่จะยืนยันประสิทธิภาพของ bypassing agents ที่เพียงพอ

ในต่างประเทศ มีรายงานถึงการให้ rFVIIa ร่วมกับ APCC ในผู้ป่วยหนึ่งราย ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ โดยที่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอยู่ในเกณฑ์ borderline ของการวินิจฉัยภาวะ DIC แต่มีอาการทางคลินิกดีขึ้น¹⁹ ยังมีรายงานการให้ rFVIIa ร่วมกับแฟกเตอร์ VIII เข้มข้น นอกจากนี้ ยังมีรายงานถึงการให้ rFVIIa คู่กับการให้ tranexamic acid โดยที่ tranexamic acid จะจับกับ plasminogen บริเวณ lysine-binding site ทำให้ไม่สามารถสร้าง plasmin ช่วยลด fibrinolytic activity²¹ และพบว่าไม่มีภาวะ DIC^{11,22,23} เกิดขึ้น

จากการศึกษาถึงค่าใช้จ่ายในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงที่มีภาวะสารต้านแฟกเตอร์พบว่าร้อยละ 98 ของค่ารักษาพยาบาลทั้งหมด จะเป็นค่ายาและค่าส่วนประกอบของเลือด แต่ในขณะเดียวกัน มีการใช้ทรัพยากรบุคคลและอื่นๆ ในด้านการดูแลรักษาพยาบาลผู้ป่วยเหล่านี้อย่างมาก³

สำหรับการทำ immune tolerance นั้น มีการใช้แฟกเตอร์เข้มข้นในขนาดแตกต่างกัน ระยะเวลาที่ใช้ในการทำ immune tolerance ไม่เท่ากัน ซึ่งยังไม่มียูนิฟอร์มที่สรุปเป็นมาตรฐานชัดเจน แต่พบว่ามีอัตราการประสบผลสำเร็จประมาณร้อยละ 50-85²⁴

ดังนั้น จึงต้องให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและผู้ปกครองในการดูแลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟกเตอร์ให้มีความระมัดระวังมากเป็นพิเศษ สำหรับครอบครัวผู้ป่วยรายนี้มารดาได้ดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดตลอดเวลา และมารดาได้รับการตรวจหาภาวะยีนโรคฮีโมฟีเลียแฝง พบว่ามีระดับ FVIII:C 47% และ ratio FVIII:C/vWF:Ag เท่ากับ 0.356 (47/132) แสดงว่ามารดาเป็นผู้ที่มียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝง (โดยใช้ค่าจุดตัดที่น้อยกว่า 0.8) ซึ่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการนี้มี sensitivity ร้อยละ 87.5 และ specificity ร้อยละ 100²⁵⁻²⁶ มารดาได้ถ่ายทอดโรคฮีโมฟีเลีย เอ มาให้แก่ผู้ป่วย จึงต้องให้คำแนะนำทาง

พันธุศาสตร์เกี่ยวกับการมีลูกคนต่อไปแก่ครอบครัว
แนะนำทางเลือกที่ดีที่จะมีลูกสาวหรือการวินิจฉัย
โรคฮีโมฟีเลียแก่ทารกเพศชายในครรภ์ต่อไป²⁷

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคัลยแพทย์ทางระบบประสาท วิสิญญ์
แพทย์ กุมารแพทย์ และพยาบาลที่ให้การ ดูแลผู้ป่วยราย
นี้

เอกสารอ้างอิง

1. Montgomery RR, Scott JP. Hemophilia A and B. In: Nathan DG, Oski: FA, eds. Hematology of infancy and childhood. 5th ed. Philadelphia: WB. Saunders 1998: 1613-59.
2. Isarangkura P, Bintadit P, Hathirat P, et al. Study of prevalence of hereditary bleeding disorders in Thailand. *Vajira Med J* 1980;24:183-90.
3. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM; COCIS Study Group. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood* 2003; 102:2358-63.
4. Thompson AR. Structure and functional of the factor VIII gene and protein. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:11-22.
5. Scharrer I, Bray GL, Neutzing O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients-a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999;5:145-54.
6. Aledort L. Inhibitors in hemophilia patients: current status and management. *Am J Hematol* 1994;47: 208-17.
7. Fijnvandraat K, Bril WS, Vooberg J. Immunobiology of inhibitor development in hemophilia A. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:61-8.
8. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C, Seehafer J, Kirchgresser M, Haack A, et al. Haemophilia A: mutation type determined risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost* 1995;74:1402-6.
9. พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ. New antiplatelet agents.ประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 22 สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

"Hematology 2001" หน้า 37-66.

10. Nuss R, Soucie JM, Evatt B; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2001;63:37-42.
11. Schmidt ML, Garmerman S, Smith HE, Scott JP, DiMichele DM. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) therapy for intracranial hemorrhage in hemophilia A patients with inhibitors. *Am J Hematol* 1994;47:36-40.
12. Hathaway WE, Christian MJ, Clarke SL, Hasiba U. Comparison of continuous and intermittent factor VIII concentrate therapy in hemophilia A. *Am J Hematol* 1984;17:85-8.
13. Martinowitz U, Varon D. Continuous infusion therapy in hemophilia. *Hemophilia* 1998;4:413-35.
14. Panicker J, Warriar I, Thomas R, Lusher JM. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia* 2003;9:272-8.
15. van de Berg HM, Fischer K. Prophylaxis for severe hemophilia: Experience from Europe and the United States. *Semin Thromb Hematol* 2003;29:49-54.
16. Astermark J. Treatment of the bleeding inhibitor patient. *Semin Thromb Hematol* 2003;29:77-85.
17. Ewenstein BM. Continuous infusion of recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 2001;86:942-4.
18. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA®): 10 years complication of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002;8:83-90.
19. Key NS, Christie B, Henderson N, Nelsestuen GL. Possible synergy between recombinant factor VIIa and prothrombin complex concentrate in hemophilia therapy. *Thromb Haemost* 2002;88:60-5.
20. Sheth S, Dimichele D, Lee M, Lamour J, Guaebeur J, Hsu D, et al. Heart transplant in a factor VIII-deficient patient with a high-titre inhibitor: perioperative management using high-dose continuous infusion factor VIII and recombinant factor VIIa. *Haemophilia* 2001;7:227-32.
21. Mannucci PMM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998;339:245-53.

22. Ingerslev J, Feldstedt M, Pedersen SS. Control of haemostasis with recombinant factor VIIa in patients with inhibitor to factor VIII. *Lancet* 1991;338:831-2.
23. Smith OP, Hann IM. rFVIIa therapy to secure haemostasis during central line insertion in children with high-responding FVIII inhibitors. *Br J Haematol* 1996;92:1002-4.
24. Mariani G, Siraghsa S, Kroner BL. Immune tolerance induction in hemophilia A: a review. *Semin Thromb Hematol* 2003;29:69-75.
25. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, ผกายมาศ ปิณฑะดิษ, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา และคณะ. การศึกษาภาวะที่มียีนโรคฮีโมฟีเลีย เอ แฝง. *รามาศิบัติเวชสาร* 2533;13:1-7.
26. Pintadit P, Chuansumrit A, Chotsupakam, et al. Carrier detection in hemophilia A by using the ratio of factor VIII clotting activity and von Willebrand factor antigen. *Thai J of Hematol Transf Med* 1996;6:24-31.
27. Chuansumrit A, Ajjimakorn S, Sasanakul W, Sugkraroek P, Parinayok R, Hongtrakul P, et al. Prenatal diagnosis of hemophilia A in Thailand. *Mahidol J* 1998;5:87-90.

Postoperative Massive Bleeding in a Patient with Hemophilia A Undergoing Brain Surgery: A Case Report

Surapan Proraputpanjun, Samart Pakakasama and Ampaiwan Chuansumrit

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok.

Abstract: A Thai boy with atypical Kawasaki disease receiving aspirin with undiagnosed hemophilia, was reported. He exhibited bleeding in the brain requiring craniotomy. At postoperation, massive bleeding occurred due to high inhibitor of 170 Bethesda units to the factor VIII clotting activity. Several bypassing agents were administered to save his life.

Key Words : ● Hemophilia ● Inhibitor

Thai J Hematol Transf Med 2004;14:187-94.