

รายงานผู้ป่วย

Pulmonary Hypertension in Hemophiliac HIV Positive Patient Receiving Long Term Prothrombin Complex Concentrate Therapy: Report of a Case and Review Literature

ถนอมศรี ศรีชัยกุล, ครรชิต ลิขิตธนสมบัติ*, อภิชัย ลีละสิริ** และ วิเชียร มงคลศรีตระกูล**

โรงพยาบาลวิชัยยุทธ, *ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล,

**ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ: รายงานผู้ป่วย ชายไทย อายุ 35 ปี เป็น hemophilia B และติดเชื้อ HIV ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย prothrombin complex concentration เป็นระยะเวลา 2 ปี จึงเกิดอาการหอบเหนื่อยเรื้อรังจาก right heart failure ในระยะสุดท้ายผู้ป่วยมี severe pulmonary hypertension และหัวใจวายเฉียบพลันเพราะการใช้ prothrombin complex concentrate จำนวนมากในระยะเวลา 7 วัน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย low molecular weight heparin ในขนาดต่ำ ร่วมกับพลาสมาสดแช่แข็ง ปรากฏว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการทุเลาลงโดยควบคุมภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกได้ดี ผู้รายงานมีความเห็นว่า heparin ขนาดน้อยน่าจะมียาช่วยลดความรุนแรงของ thromboembolism ในผู้ป่วย hemophilia และโดยการใช้ FFP ร่วมด้วยเป็นระยะ สามารถควบคุมภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกได้ ได้วิจารณ์สาเหตุของ thromboembolism จาก HIV และ prothrombin complex concentrate ร่วมกับแนวทางการรักษาป้องกันภาวะดังกล่าวตามที่ผู้รายงานไว้

Key Words : ● Hemophilia B ● HIV ● Thromboembolism ● Prothrombin complex concentration

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2543;10:129-36.

การรักษาผู้ป่วย hemophilia ด้วยพลาสมาสดแช่แข็ง (fresh frozen plasma หรือ FFP) เพื่อรักษาภาวะเลือดออกหรือเตรียมผ่าตัดนั้นเป็นที่นิยมน้อย่างแพร่หลาย เพราะได้ผลดี ง่าย และมีความปลอดภัย

ตาม ข้อจำกัดของการใช้ FFP ยังมีอยู่ กล่าวคือ ยังไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสซึ่งแอบแฝงในพลาสมาได้อย่างเด็ดขาด และไม่สามารถใช้จำนวนมากในระยะเวลานานได้เนื่องจากภาวะ volume overload ด้วยเหตุดังกล่าว จึงมีการเตรียม clotting factor concentrate ขึ้นหลายชนิด เช่น factor VIII, factor IX complex concentrate หรือ prothrombin complex concentrate (PCC) และ factor IX concentrate เป็นต้น ใน

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 15 สิงหาคม 2543 และให้ตีพิมพ์ 8 กันยายน 2543
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงถนอมศรี ศรีชัยกุล โรงพยาบาลวิชัยยุทธ 71/3 ถนนเศรษฐศิริ แขวงสามเสนใน เขตพญาไท กรุงเทพฯ 10400

ปัจจุบันความนิยมใช้ concentrated factor VIII, IX และ PCC มีมากขึ้นเพราะได้ผลในการห้ามเลือดดี และการเตรียมทำให้ปลอดภัยจากเชื้อไวรัสได้ อย่างไรก็ตามข้อเสียที่สำคัญคือ ภาวะ thromboembolism ที่เกิดจากการใช้ prothrombin complex concentrate มีรายงานไว้มากและส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักถึงแก่กรรมในระยะอันสั้นหลังเกิด thromboembolism

จุดประสงค์ของการเสนอรายงานนี้เพื่อรายงานผู้ป่วย 1 ราย เป็น hemophilia B ติดเชื้อ HIV และมีภาวะ severe irreversible pulmonary hypertension จากการให้ prothrombin complex concentrate ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย low molecular weight heparin ขนาดต่ำและได้ผลดีสามารถทุเลาความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้

ประวัติ ผู้ป่วยเป็นชายไทย อายุ 35 ปี มีประวัติเป็น hemophilia B ตั้งแต่แรกเกิด ได้รับ FFP มาตลอด โดยในระยะหลังให้เองที่บ้าน เมื่อ 4 ปีที่แล้วผู้ป่วยตรวจพบเชื้อ HIV จึงได้เปลี่ยนมาใช้ prothrombin complex concentration ประมาณเดือนละ 2 ครั้งๆ ละ 1-2 vials (520 U/vials) โดยฉีดเองที่บ้านประมาณ 1 นาทีต่อ vial

ประมาณ 2 ปีก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยเริ่มเหนื่อยง่าย เวลาริขึ้นบันได 2-3 ขั้นจะเริ่มหอบ เมื่อ 3 เดือนก่อนผู้ป่วยได้รับ prothrombin complex concentrate ก่อนนอนวันละ 4 vial และหลังนอนวันให้อีกวันละ 4 vials เป็นเวลา 6 วัน (ทั้งหมด 28 vials = 14,560 unit) หลังจากนั้นอาการเหนื่อยมาก แน่นหน้าอก หอบมากต้องให้ออกซิเจนตลอดเวลา ผู้ป่วย admit ที่โรงพยาบาลดังกล่าวหลายครั้งในเวลา 1 เดือน อาการทรุดลงเป็นลำดับจึงมา admit โรงพยาบาลวิชัยยุทธ เมื่อ 18 กรกฎาคม 2542

ผู้ป่วยได้รับการรักษา HIV infection มาตลอด ได้ยา viracept 3 x 3, Zerit (40) 1 x 2, และ 3TC (150 มก.) 1 x 2 CD4 ครั้งสุดท้าย >100/mm³ ยา

อื่นๆ ที่ได้รับอยู่คือ Nelapine (5 มก.) 1 x 2, dextromethophan 1 x 4, diflucan (100 มก.) x 1, bactrim 2 x 1

ประวัติในครอบครัวมีพี่น้อง 3 คน เป็นชาย ผู้ป่วยเป็นบุตรคนโต น้องชายทั้ง 2 คนเป็น hemophilia B น้องชายได้รับ FFP ไม่ได้ใช้ prothrombin complex concentration

การตรวจร่างกาย BT 36.5 °C, PR 110/min, RR 28/min, BP 130/70 mmHg ลักษณะทั่วไป ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อย orthopnea, ขาบวมกดบุ๋มทั้ง 2 ข้าง, ซีดเล็กน้อย ไม่เหลือง ไม่พบ oral thrush JVP สูงถึงระดับ angle of mandible right ventricular heaving, loud P₂ systolic ejection murmur grade II/VI ที่ left lower parasternal border ม้าม ไม่โต, ตับโต 3 FB, blunt, smooth surface

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 12.3 g/dL, Hct 37%, WBC 8,400/ μ L, PMN 84%, L 12%, M4%, platelet 151,000/ μ L, MVC 98.6 fL, MCH 32.8 pg

Coagulation studies APTT 79.1 (C 31.9 sec), PT 17 (INR 1.319), factor IX activity 0%, anti-thrombin III 100.3%, free protein S 62% (60-100%), Protein C 100%, activated protein C resistance 1.45 (N > 0.8), lupus anticoagulant - negative, anticardiolipin antibody - negative, ANF - negative

CD4 27/ μ L, **CD8** 335/ μ L, ratio 0.08

Blood biochemistry - ปกติ

O₂ saturation 83% (on face mask with bag 10 L/mi.)

Chest PA: cardiomegaly, no pulmonary infiltration nor effusion seen

EKG มี sinus rhythm, right axis deviation bilateral enlargement and RVH enlarged bilateral

pulmonary frontal (รูปที่ 1)

Echocardiogram พบ markedly enlarged right ventricle and right atrium with severe tricuspid regurgitation (peak pressure gradient of 65 mmHg) estimated pulmonary artery systolic pressure of 80 mmHg, low insertion of tricuspid valve. Small left ventricle with good contraction. Normal mitral and aortic valve. Small, circumferential, non re-restricted pericardial effusion. No intracardiac shunt detected.

Impression: severe pulmonary hypertension; rule out : chronic pulmonary emboli. (รูปที่ 2)

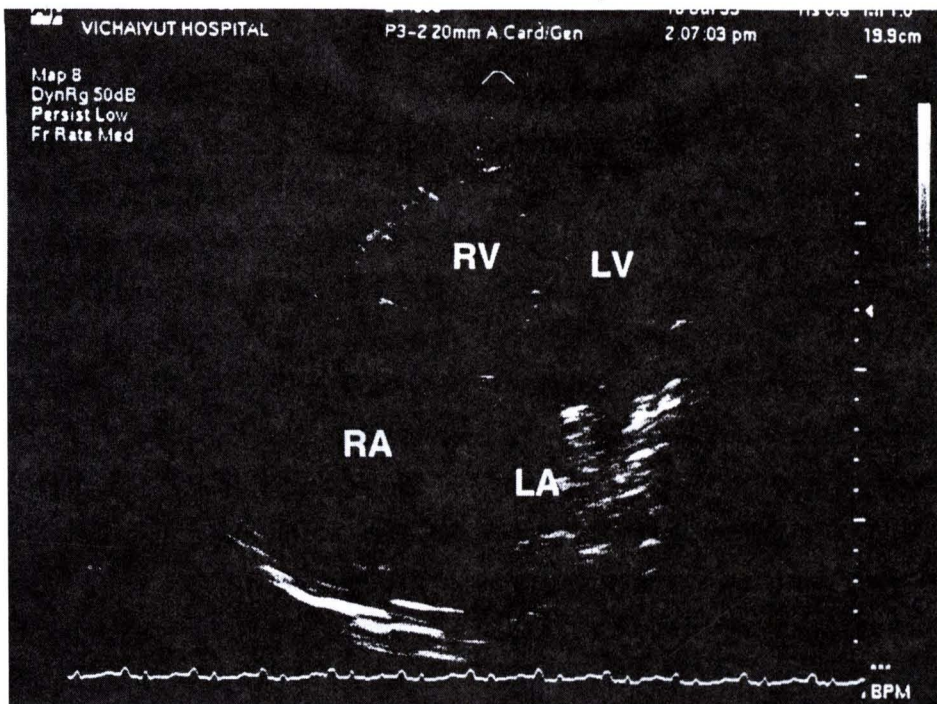
การดำเนินโรค ได้ปรึกษาแพทย์ทางโลหิตวิทยา เรื่อง ปัญหา hemophilia B และเรื่องอาการหอบเหนื่อย มี severe pulmonary hypertension ซึ่งเกิดจาก thromboembolism ของ pulmonary vessel in situ เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถนอนราบและมีปัจจัยเสี่ยงจาก bleeding จึงไม่สามารถทำ pulmonary angiogram ได้ ผู้ป่วยมีอาการปวดข้อจาก hemarthrosis จึงได้ให้

PCC 1,040 units หลังมีอาการปวดข้อดีขึ้น F IX = 16% เนื่องจากผู้ป่วยยังมีอาการเหนื่อยหอบมาก มี orthopnea, O₂ saturation อยู่ระหว่าง 80-83% ต้องให้ morphine เป็นระยะเพื่อให้อาการหอบทุเลาลง ในวันที่ 3 หลังรับไว้จึงได้ให้ enoxaparin (low molecular weight heparin) 40 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ในวันรุ่งขึ้น อาการดีขึ้น พลิกตัวแล้วไม่ค่อยไอ หน้ายุบวามลง สามารถเปลี่ยน O₂ เป็น nasal cannula ได้ ได้ให้ enoxaparin 40 มก. ฉีดใต้ผิวหนังร่วมกับ FFP วันละ 3 unit ทุกวัน อาการเหนื่อยหอบดีขึ้นมาก สามารถ off O₂ ได้บ้างและเดินได้ในระยะสั้นๆ O₂ saturation ขึ้นมาประมาณ 90-95%

ต่อมาผู้ป่วยถ่ายเป็นเลือดแดงจัด 2 ครั้ง จึงได้หยุด enoxaparin ไป 2 วัน หลังหยุด Enoxaparin อาการเหนื่อยหอบมีมากขึ้น O₂ saturation ลดลงเหลือ 85% จึงได้เริ่ม enoxaparin ต่อด้วย warfarin low dose และให้ FFP วันละ 2 unit ผู้ป่วยมีอาการไอเป็นเลือด 1 ครั้ง หลังจากได้ warfarin อยู่ 2 วัน จึงได้หยุด warfarin และให้ FFP 3 unit อาการไอเป็นเลือดหยุดไป



รูปที่ 1 Electrocardiogram on admission



รูปที่ 2 Echocardiogram on admission

ได้ให้ enoxaparin 40 mg ทุกวัน ร่วมกับ FFP 2 units สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ผู้ป่วยสบายดี สามารถลงจากเตียงได้ และ off O₂ ได้ในระยะสั้นๆ O₂ saturation ประมาณ 90-95% จึงให้กลับบ้าน โดยให้ enoxaparin 40 มก. ต่อวัน และให้ FFP 2 units สัปดาห์ละ 3 ครั้ง คงมา attend ที่ OPD สัปดาห์ละครั้งเพื่อดูอาการ

ในวันที่ 4 กันยายน 2542 ผู้ป่วย admit เพื่อทำฟัน ขูดหินปูน ได้ให้ prothrombin complex concentrate 4 vials (2,080 units) drip ใน NSS 1 ชั่วโมงหลังให้ วัดระดับ factor IX = 30% ได้ขูดหินปูน และให้ local transmin บ้วนปากอยู่ 2 วัน รวมด้วย FFP วันละ 3 unit ผู้ป่วยไม่มีอาการ bleeding สบายดี จึงให้กลับบ้าน

ในระหว่างเดือนกันยายน ถึงต้นเดือนธันวาคม 2542 ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกเป็นครั้งคราว แต่ควบคุมได้โดยใช้ FFP 2-3 units ได้พยายามหยุด enoxaparin แต่ไม่สามารถจะหยุดได้เพราะผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยหอบมากขึ้น จึงต้องให้ enoxaparin มาตลอด 40 มก.ต่อวัน ร่วมกับ FFP 2 unit x 5 วัน ใน 1 สัปดาห์

ผู้ป่วยได้รับ fluorimide ตลอด และได้ low dose prednisolon เพื่อรักษาอาการปอดอักเสบ ได้ทำ CD4 count มาเป็นระยะ ครั้งสุดท้าย = 333/mL ในวันที่ 13 ธันวาคม ผู้ป่วย admit ด้วยอาการเหนื่อยหอบมากขึ้น ได้ให้การรักษาด้วย enoxaparin 60 มก.ต่อวัน ให้ FFP, lasix และการรักษาประคับประคองเต็มที่ ผู้ป่วย อาการเลวลงเป็นลำดับ และถึงแก่กรรมเมื่อ 17 ธันวาคม 2542

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาสำคัญคือ อาการเหนื่อยหอบเนื่องจากมี severe hypoxia ซึ่งเกิดจาก pulmonary hypertension เป็นผลให้มี right heart failure ตามมาสาเหตุของ pulmonary hypertension ในรายนี้น่าจะเกิดจากปัจจัยต้นเหตุ 2 ประการ ประการแรกคือ การติดเชื้อ HIV ซึ่งมีรายงานว่าทำให้เกิด pulmonary hypertension ได้ แม้ในผู้ป่วย asymptomatic HIV¹⁻⁷ รายงานจากการตรวจศพพบว่ามี plexogenic pulmo-

nary arterial disease^{3,4} และพบ thrombotic pulmonary arteriopathy^{5,6} ในผู้ป่วย HIV นั้นยังมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด thrombosis กล่าวคือ อาจมี anticardiolipin antibody, มีระดับ free protein S ต่ำลง⁷ จากปัจจัยต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นเป็นสาเหตุทำให้เกิด pulmonary thromboembolism และมี severe pulmonary hypertension ตามมา สำหรับผู้ป่วยรายนี้จากการศึกษาไม่พบว่ามี anticardiolipin antibody ไม่พบความผิดปกติทาง coagulation ซึ่งเป็นสาเหตุของ hypercoagulability แต่ไม่สามารถจะ exclude arteriopathy ซึ่งเกิดจากเชื้อ HIV ได้ ปัจจัยต้นเหตุที่สำคัญมากในรายนี้คือ การใช้ prothrombin complex concentrate ซึ่งมีรายงานว่าทำให้เกิด thromboembolism ในผู้ป่วย hemophilia B และ hemophilia A ที่มี inhibitor⁸⁻²⁵ ลักษณะของ thromboembolism ที่มีรายงานไว้ที่พบบ่อยคือ myocardial infarction ร่วมกับ severe necrosis และ massive bleeding ที่ผนังหัวใจ^{8-13,18-21} disseminated intravascular coagulation^{11,14-15,22-24} pulmonary embolism และ venous thrombosis^{11-18,25} ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ prothrombin complex concentrate มาเป็นเวลานานถึง 4 ปี โดยใช้เองที่บ้าน หลังจากนั้นประมาณ 2 ปีจึงเริ่มมีอาการเหนื่อยหอบ แต่ยังสามารถทำงานได้ จนกระทั่ง 2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยหอบเกิดขึ้นทันทีจนต้องให้ oxygen ตลอดเวลา อาการดังกล่าวเกิดหลังให้ prothrombin complex concentrate เป็นจำนวนมากถึง 28 vials (14,560 units) ในระยะเวลา 7 วัน และให้อย่างรวดเร็วโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จากการดำเนินของโรคในระยะ 2 ปีหลัง แสดงว่า ผู้ป่วยเริ่มมี pulmonary hypertension แล้วซึ่งอาจเกิดจากการติดเชื้อ HIV และการได้รับ prothrombin complex concentrate เป็นระยะๆ อย่างไรก็ดี อาการยังไม่รุนแรงเพราะพยาธิสภาพอาจจะเกิดน้อยสามารถ compensate ได้ อาการที่ทรุดหนักลงอย่างเฉียบพลันในระยะหลังเป็นผลจากการใช้

prothrombin complex concentrate อย่างมากมาย และรวดเร็วในระยะเวลาอันสั้น ซึ่งทำให้เกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงจนไม่สามารถจะแก้ไขได้ (irreversible thrombotic pulmonary arteriopathy)

ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นมากหลังจากได้รับ enoxaparin ขนาดต่ำทุกวันร่วมกับ FFP 2-3 units เป็นครั้งคราว แม้ว่าจะเกิด bleeding บ้างแต่ก็ไม่รุนแรงและสามารถควบคุมได้ทันที ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวมาเป็นเวลา 5 เดือน จึงถึงแก่กรรมเพราะเกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงมากขึ้นในระยะสุดท้าย จากการดำเนินของโรคจึงสรุปได้ว่า การให้ prothrombin complex concentrate อย่างมากมายในระยะสั้นเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเกิด extensive thrombotic pulmonary arteriopathy มีพยาธิสภาพรุนแรงไม่สามารถกลับคืนเป็นปกติได้ การใช้ heparin ขนาดน้อยร่วมกับ FFP ช่วยประคับประคองให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นจนสามารถมีชีวิตอยู่อย่างมีคุณภาพต่อไปได้ จนถึง 5 เดือน

จากรายงานในต่างประเทศ ผู้ป่วย hemophilia B หรือ hemophilia A ที่มี inhibitor มักเกิด thromboembolism รุนแรงและถึงแก่กรรมหลังได้รับ prothrombin complex concentrate เป็นจำนวนมากในระยะเวลาสั้นเพื่อรักษาภาวะเลือดออกรุนแรงหรือได้รับการผ่าตัดใหญ่ เพื่อลดความรุนแรงของ thromboembolism ทาง international society of thrombosis and hemostasis ได้แนะนำให้ใช้ heparin 50-10 units ต่อ prothrombin complex concentrate 1 mL (100 units) ผสมใน NSS หยดให้ช้าๆ ทางหลอดเลือดดำ เท่าที่มีรายงานการรักษาด้วย heparin, gabexate และ purified factor IX ในผู้ป่วย 1 รายที่มี DIC หลังให้ prothrombin complex concentrate ได้ผลดี²³ เท่าที่ผู้ศึกษาไว้ prothrombin complex concentrate มีสารหลายตัวคือ factor II, VII, IX, X, protein C และ protein S ตัวสำคัญที่ทำให้เกิด thrombosis คือ activated factor IX และ activated factor X¹⁴

เนื่องจากภาวะ thrombosis จากการให้ factor IX complex มีมาก จึงได้มีผู้ศึกษา thrombogenicity ของ high purified factor IX concentrate ใน vitro ปรากฏว่ามีผลข้างเคียงต่อการกระตุ้นกลไกการเกิด clot น้อย^{26,27} และเมื่อนำมาใช้ในผู้ป่วย 35 ราย ก็ได้ผลดีมาก เพราะไม่มีภาวะแทรกซ้อนของ thrombosis²⁸ สำหรับการใช้ factor IX concentrate infusion ใน NSS 500 mL ทุก 12 ชั่วโมง (dose 7-8 U/kg/h) มีรายงานว่า ได้ผลดี เพราะสามารถรักษาระดับ factor IX ในเลือดให้ คงที่ได้ 1 unit/mL^{29,30} อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน purefied factor IX concentration ยังไม่มีขายในประเทศไทย

จากรายงานนี้สรุปได้ว่า ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ prothrombin complex concentrate แพทย์ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง ควรฉีดช้าๆ หรือใช้เป็น infusion เพื่อป้องกันภาวะ thrombosis รุนแรงโดยอาจให้ heparin ผสมใน infusion ได้ สำหรับผู้ป่วยที่เป็น hemophilia และเกิดภาวะ thromboembolism จากการให้ prothrombin complex concentration การให้ heparin ขนาดน้อยร่วมกับ FFP จะได้ผลดีโดยลดความรุนแรงของ thromboembolism ลง ในรายที่มี bleeding มาก อาจเปลี่ยนจาก FFP เป็น purified factor IX concentrate ใน form ของ infusion ก็ได้ถ้ามีสารดังกล่าว available ในขณะนั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Speich R, Jenni R, Opravil M, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991;100: 1268-71.
2. Saif MW, Morse EE, Greenberg BR. HIV associated autoimmune hemolytic anemia complicated by pulmonary embolism following a red blood cell transfusion: case report and review of the literature. *Conn Med* 1998;62:67-70.
3. Reiser P, Opravil M, Pfaltz M, et al. Primary pulmonary hypertension and mesangioproliferative glomerulonephritis in HIV infection. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:815-8.
4. Piette AM, Legoux B, Gepner P, Chapman A. Primary pulmonary arterial hypertension associated with HIV infection two cases. *Press Med* 1992;21: 616-8.
5. Maliakkal R, Friedman SA, Sridhar S. Progressive pulmonary thromboembolism in association with HIV disease. *NY State J Med* 1992;92:403-4.
6. Heron E, Lacban JP, Capron F, et al. Thrombotic primary pulmonary hypertension in a HIV + patient. *Eur Heart J* 1994;15:394-6.
7. Becher DM, Saunders TI, Wispelwey B, Schain DC. Case report: venous thromboembolism in AIDS. *Am J Med Sci* 1992;303:395-7.
8. Chavin S, Seigel D, Rocco T, John P. Acute myocardial infarction during treatment with an activated prothrombin complex concentrate in a patient with factor VIII deficiency and a factor VIII inhibitor. *Am J Med* 1988;85:245-9.
9. Sullivan D, Purdy L, Billingham M, Glader B. Fatal myocardial infarction following therapy with prothrombin complex concentrate in a young with hemophilia A. *Pediatrics* 1984;74:279-81.
10. Fuerth J, Mahrer P. Myocardial infarction after factor IX therapy. *JAMA* 1981;245:1455-6.
11. Chistolini A, Mazzucconi MG, Tirindelli MC, et al. Disseminated intravascular coagulation and myocardial infarction in a hemophilia B patient during therapy with prothrombin complex concentrate. *Acta Haematol* 1990;83:163-5.
12. Gruppo RA, Bove KE, Donaldson VH. Fatal myocardial necrosis associated with prothrombin-complex-concentrate therapy in hemophilia A (letter). *N Engl J Med* 1983;309:242-3.
13. Kasper CK. Post-operative thromboses in hemophilia B. *N Engl J Med* 1973;289:160.
14. Lusher J. Thrombogenicity associated with factor IX complex concentrate. *Semin Hematol* 1991;28(suppl 6):3-5.
15. Roddie PH, Stirling C, Mayne EE, Ludham CA. Thrombosis and disseminated intravascular coagulation following treatment with the prothrombin complex

- concentrated, DEFIX. *Thromb Haemost* 1999;81:667.
16. Kohler M, Hellstern P, Lechier E, et al. Thromboembolic complication associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1998;80:399-402.
 17. Lusher JM, Shapera S, Palascals JE. Hazards of prothrombin-complex concentrate in the treatment of hemophilia A (letter). *N Engl J Med* 1981;304:671.
 18. Bossi P, Cabance J, Ninet J, et al. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med* 1998;105:400-8.
 19. Steinberg M, Dretting B. Vascular lesion in hemophilia B. *N Engl J Med* 1973;289:592.
 20. Schimply KL, Zeltsch P. Myocardial infarction complicating activated prothrombin complex concentrate substitution in a patient with haemophilia A (letter). *Lancet* 1982;11:1043.
 21. Agrawal BK, Zeikowits L, Hletko P. Acute myocardial infarction in a young hemophiliac patient during therapy with factor IX concentrate and epsilon aminocaproic acid. *J Pediatr* 1981;95:931-3.
 22. Cederbaum AI, Blatt PM, Roberts HR. Intravascular coagulation with use of human prothrombin complex concentrate. *Ann Int Med* 1976;84:683-7.
 23. Davey RD, Schasbatz GG, Rath CE. Acute coagulopathy following infusion of prothrombin complex concentrate. *Am J Med* 1976;67:719-22.
 24. Ohga S, Saito M, Matsukazi, et al. DIC in a patient with hemophilia B during factor IX replacement therapy. *Br J Haematol* 1993;84:343-5.
 25. Kasper CK. Thromboembolic complications. *Throm Diath Haemorrh* 1975;33:640-4.
 26. Mannucci PM, Baner KA, Gringeri A, et al. No activation of the common pathway of the coagulation cascade after a highly purified factor IX concentrate. *Br J Haematol* 1991;74:606-11.
 27. Scharer I. The need for highly purified product to treat hemophilia B. *Acta Haematol* 1995;94(suppl 1):2-7.
 28. Warrior I, Kasper CK, White GC 2nd, et al. Safety of high dose of monoclonal purified factor IX concentrate. The Monsnne Study Group. *Am J Haematol* 1995;49:92-4.
 29. Bona RD, Weinstein RA, Weisman SJ, et al. The use of continuous infusion of factor IX concentrate in the treatment of hemophilia. *Amer J Haematol* 1989;32:8-13.
 30. Schulman S, Gitel S, Zivelin A, et al. The feasibility of using concentrates containing factor IX for continuous infusion. *Haemophilia* 1995;1:103-10.

Pulmonary Hypertension in Hemophiliac HIV Positive Patient Receiving Long Term Prothrombin Complex Concentrate Therapy: Report of a Case and Review Literature

Tanomsri Srichaikul, Kunchit Likitanasombat*, Apichai Leerasiri**
and Wichean Mongkonsritragoon**

Vichaiyut Hospital, *Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, **Department of Medicine,
Phramongkutklao College of Medicine

Abstract: A case of 35-year-old Thai male patient having severe hemophilia B associated with HIV infection was reported. The patient received prothrombin complex concentrate for the treatment of hemophilia. Two years following the treatment, he developed compensated right heart failure. An acute severe pulmonary hypertension with intractable right heart failure developed following the use of large dose of prothrombin complex concentration within one week. His symptom was marked improved by low dose heparin therapy and fresh frozen plasma. There was no serious bleeding complication. Heparin low dose along with fresh frozen plasma given intervally seem to be helpful in the hemophiliac patient who has severe pulmonary hypertension, right heart failure caused by pulmonary thromboembolism. The mechanism of thromboembolism due to HIV infection and prothrombin complex concentration was discussed. The literature regarding to the incidence, mechanism and guideline of treatment in this complication was reviewed.

Key Words : ● Hemophilia B ● HIV ● Thromboembolism ● Prothrombin complex concentration
Thai J Hematol Transf Med 2000;10:129-36.