

นิพนธ์ต้นฉบับ

Acquired Hemophilia : Report of Three Cases

ธีระ ฤชตระกูล, ศิริลักษณ์ สมัครวงศ์, ยุพา นาคกลิ่นกุล, สมร ตุ่มเลี้ยง และ สุคนธ์ วิสุทธีพันธ์

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล แขวงพรนนท เขตบางกอกน้อย กทม. 10700

บทคัดย่อ : Acquired hemophilia เป็นโรคเลือดออกผิดปกติที่พบได้น้อยมาก กล่าวคือ 0.2-1 ต่อล้านคนต่อปี ทำให้แพทย์ส่วนมากไปคุ้นเคย ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ และเกิดความล่าช้าในการรักษา เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยตามมา การศึกษานี้ได้รายงานผู้ป่วยโรคดังกล่าวจำนวน 3 รายในเวลา 3.5 ปี โดยพบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 รายเป็นเพศหญิง ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ มาก่อน ยกเว้น 1 รายที่เป็นเบาหวาน มีอาการเลือดออกผิดปกติ คือ เลือดออกตามไรฟัน และเลือดออกใต้ผิวหนังเป็นส่วนใหญ่ ตรวจพบว่ามี APTT ยาวผิดปกติแต่เพียงอย่างเดียว โดยแก้ไขความผิดปกติไม่ได้ด้วยพลาสมาของคนปกติ และพบระดับ F VIII:C ต่ำเท่ากับ ร้อยละ 2, 4 และ 0.46 ตามลำดับ และมีระดับความแรงของสารต่อต้าน F VIII เท่ากับ 5, 6.6 และ 512 Bethesda units ตามลำดับ ผู้ป่วยทั้งสามตอบสนองดีต่อยาคดภูมิคุ้มกัน โดย 2 ราย ที่มีระดับความแรงของสารต่อต้าน F VIII ต่ำ (ต่ำกว่า 50 Bethesda units) การให้เพียงแต่กิน prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide พบว่าอาการเลือดออกผิดปกติดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 5-7 วัน ในขณะที่ 1 รายที่มีระดับความแรงของสารต่อต้าน F VIII สูงมาก (สูงกว่า 50 Bethesda units) มีการตอบสนองที่ดีต่อการฉีด dexamethasone 5 มก. เข้าทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง นาน 5 วัน cyclophosphamide 200 มก. เข้าทางหลอดเลือดดำ นาน 5 วัน ร่วมกับ vincristine 2 มก. เข้าทางหลอดเลือดดำ ในวันแรกผู้ป่วยทั้งสามรายไม่มีข้อแทรกซ้อนใดๆ จากการรักษา ไม่ว่าจะเป็นเลือดออกที่รุนแรง หรือภาวะเม็ดเลือดต่ำจากการทำงานของไขกระดูกถูกกด และโรคสงบได้ โดยตรวจไม่พบสารต่อต้าน F VIII อีก ภายในเวลาโดยเฉลี่ย 2 สัปดาห์ และทุกรายสามารถหยุดการรักษาได้ภายใน 3-6 เดือน

Key Words : ● Acquired hemophilia ● Hemophilia ● Factor VIII inhibitor

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2541;8:333-41.

Acquired hemophilia หรือ acquired factor VIII : C autoantibody คือภาวะที่ร่างกายสร้างสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ขึ้นเองโดยไม่ได้ถูกกระตุ้นจากการ

ได้รับน้ำเหลืองมาก่อน ดังเช่นที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอ ที่ได้รับน้ำเหลืองเพื่อการรักษา (alloantibody) แม้ว่าสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ที่เกิดขึ้นเองนี้พบได้บ่อยเป็นอันดับสองรองจาก lupus anticoagulant แต่อุบัติการณ์ของโรคนี้เท่ากับ 0.2-1 ต่อล้านคนต่อปี^{1,2} ซึ่งน้อยมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอ ที่มีโอกาสเกิดสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII สูงถึงร้อยละ 15-25 เนื่องจากโรคนี้

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 16 ธันวาคม 2541 และให้ตีพิมพ์เมื่อ 30 ธันวาคม 2541 ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.ธีระ ฤชตระกูล สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล แขวงพรนนท เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

พบไม่บ่อย ทำให้แพทย์ส่วนใหญ่ไม่คุ้นเคยทั้งอาการและอาการแสดง ทำให้วินิจฉัยได้ล่าช้าและอาจเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจนเป็นอันตรายถึงชีวิต แม้แต่ในต่างประเทศยังพบว่าอัตราตายจากเลือดออกสูงถึงร้อยละ 22-45³⁻⁵

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ที่จะนำเสนอผู้ป่วย acquired hemophilia ทั้งอาการ อาการแสดง วิธีการให้การวินิจฉัยโรค พร้อมทั้งวิธีการรักษาและผล

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ส่งปรึกษาเรื่องเลือดออกผิดปกติที่มีได้เกิดจากเกร็ดเลือดต่ำของสาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ตั้งแต่ 1 มกราคม 2538 - 30 กันยายน 2541 โดยผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยโรค acquired hemophilia จะได้รับการตรวจเลือดดังต่อไปนี้

การตรวจเลือด

1. Complete blood count เมื่อแรกวินิจฉัยและทุกสองสัปดาห์

2. Screening coagulogram : APTT PT โดยวิธีมาตรฐาน (ด้วยน้ำยา CK prest และ Neoplastin ตามลำดับ) และ ระดับ fibrinogen⁶

3. พิสูจน์ว่าเป็น inhibitor ด้วยการทำ mixing study โดยผสมพลาสมาของคนปกติ (ที่ได้จากคนปกติ 5-6 คนขึ้นไป) กับพลาสมาของผู้ป่วยในอัตราส่วน 1:1 แล้วนำมาตรวจ APTT ซ้ำทันที และที่ 2 ชั่วโมง

4. ตรวจระดับ F VIII โดยวิธี one-stage method⁷ เมื่อแรกวินิจฉัย และทุก 1-2 สัปดาห์จนกว่าจะปกติ

5. ตรวจหาระดับของสารต้าน F VIII โดยรายงานผลเป็น Bethesda unit⁸ เมื่อแรกวินิจฉัย และทุก 1-2 สัปดาห์ จนกว่าจะตรวจไม่พบ

6. ตรวจระดับ F IX โดยวิธี one-stage method เมื่อแรกวินิจฉัย

7. ตรวจหา lupus anticoagulant ด้วยวิธี kaolin clotting time (KCT)⁹ และ platelet neutralization procedure¹⁰ (PNP) ในครั้งแรก

8. ตรวจ ANA, anti DNA, rheumatoid factor ในครั้งแรก

การรักษา

ทันทีที่ให้การวินิจฉัยว่าเป็น acquired hemophilia ผู้ป่วยจะได้รับยากดภูมิต้านทานทันที ดังนี้

ถ้าระดับความแรงของสารต่อต้าน F VIII ต่ำกว่า 50 Bethesda units จะให้ prednisolone 1 มก./กก./วัน ร่วมกับ cyclophosphamide 1 มก./กก./วัน เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ถ้าระดับความแรงของสารต่อต้าน F VIII หายไปจะลดขนาดยาและหยุดยาภายใน 6-12 สัปดาห์

ในกรณีที่ระดับความแรงของสารต่อต้าน F VIII สูงกว่าหรือเท่ากับ 50 bethesda units จะให้การรักษาดังนี้

Cyclophosphamide 200 มก. เข้าทางหลอดเลือดดำ นาน 5 วัน

Vincristine 2 มก. เข้าทางหลอดเลือดดำในวันแรก Dexamethasone 5 มก. เข้าทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง นาน 5 วัน

จากนั้นจะให้ prednisolone 0.5 มก./กก./วัน ร่วมกับ cyclophosphamide 1 มก./กก./วัน นาน 3 สัปดาห์ และถ้าระดับความแรงของสารต่อต้าน F VIII หายไปจะลดขนาดยาและหยุดยาภายใน 6-12 สัปดาห์

นอกจากนี้ยังได้ศึกษาย้อนหลังจากบันทึกการงาน ผู้ป่วยที่ถูกส่งมาปรึกษาเรื่องเลือดออกผิดปกติที่มีได้เกิดจากเกร็ดเลือดต่ำย้อนหลังเป็นเวลา 7 ปี (1 มกราคม 2531 - 31 ธันวาคม 2537) พบผู้ป่วยที่สงสัยโรคนี้ 2 ราย (ผู้ป่วยรายที่ 4 และ 5)

ผลการศึกษา

พบผู้ป่วยที่เป็นโรค acquired hemophilia จำนวน 3 ราย (ผู้ป่วยรายที่ 1 2 และ 3) จากผู้ป่วยทั้งหมด 309 รายที่เข้ารับการปรึกษาด้วยปัญหาเลือดออกผิดปกติที่มีได้เกิดจากเกร็ดเลือดต่ำ คิดเป็นร้อยละ 0.97 โดยผู้ป่วย

ทั้ง 3 รายเป็นเพศหญิงสูงอายุ (54 61 และ 74 ปี) ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ ยกเว้นผู้ป่วยรายที่ 3 ซึ่งเป็นเบาหวานมาก่อน ผลการตรวจ LE cell ANA, anti-DNA, rheumatoid factor และ lupus anticoagulant ให้ผลลบทุกราย สำหรับผลจากการศึกษาย้อนหลัง 7 ปี พบผู้ป่วยที่สงสัยโรคดังกล่าว 2 ราย (ผู้ป่วยรายที่ 4 และ 5) จากผู้ป่วยที่เข้ารับการปรึกษาเรื่องเลือดออกผิดปกติที่ไม่ได้เกิดจากเกร็ดเลือดต่ำทั้งสิ้น 813 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.25 ของผู้ป่วยทั้งหมด

ผู้ป่วยรายที่ 1 หญิงไทยอายุ 54 ปี มีปัญหาจำเขี้ยวตามลำตัวและแขนขา ร่วมกับเลือดออกตามไรฟัน ก่อนมาโรงพยาบาล 2 เดือน โดยที่ 8 เดือนก่อนเคยมีอาการเช่นนี้มาแล้ว ขณะนั้นไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน ตรวจเลือดพบ APTT เท่ากับ 90 วินาที PT 12 วินาที ได้ให้ fresh frozen plasma 2 ครั้ง อาการเลือดออกผิดปกติทุเลาลง แต่ยังคงมีเลือดซึมตามไรฟันและพรายย้าตามตัวเรื่อยมา จนกระทั่ง 2 เดือนก่อน อาการเลือดออกผิดปกติเป็นรุนแรงขึ้น ตรวจพบ APTT เท่ากับ 84 วินาที PT 12 วินาที ได้รับ fresh frozen plasma อีก 2 ครั้ง ภายในเวลา 4 วัน อาการเลือดออกผิดปกติไม่ทุเลา จึงส่งตัวมาที่ รพ.ศิริราช

ตรวจร่างกายพบช้ำตามาก มี ecchymoses ขนาดใหญ่ที่แขนขา ลำตัว และเลือดออกตามไรฟัน

ตรวจเลือดพบ Hb 4.5 g/dL, Hct 13% MCV 76 fL, MCH 26 pg/L, MCHC 32 g/dL, WBC 5,600/mm³ (neutrophil 71%, lymphocyte 25%, eosinophil 3%) platelet 201,000/mm³ APTT 86.5 วินาที PT 15.8 วินาที F VIII และ F IX เท่ากับร้อยละ 1 และ 14 ตามลำดับ ตรวจพบสารต่อต้าน F VIII เท่ากับ 512 Bethesda units (และมีสารต่อต้าน F IX เท่ากับ 11.5 Bethesda units)

เนื่องจากความแรงของสารต่อต้าน F VIII สูงมาก ร่วมกับมีปัญหาเลือดออกผิดปกติมาก จึงฉีด dexamethasone 5 มก. เข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน ร่วมกับ cyclophosphamide 200 มก.

ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทุกวัน เป็นเวลา 5 วัน และ vincristine 2 มก. ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในวันแรก พบว่าอาการเลือดออกผิดปกติหยุดได้ภายในเวลา 7 วัน จึงได้เริ่มให้กิน prednisolone 15 มก./วัน ร่วมกับ cyclophosphamide 50 มก./วัน ผู้ป่วยสบายดีด้วยการรักษาเช่นนี้นาน 2 เดือน แม้ว่ายังคงมีสารต่อต้าน F VIII อยู่ (30-80 bethesda units) และระดับ F VIII จะยังต่ำอยู่ก็ตาม (ร้อยละ 10-20) แต่ผู้ป่วยไม่มีจำเลือดใหม่ขึ้นอีก

ผู้ป่วยมารับการรักษามาตามนัดทุกครั้ง ประมาณ 3 เดือนหลังการรักษามีไข้ ไอ เจ็บคอ และมีน้ำมูก และเริ่มมีเลือดออกผิดปกติอีก ผลการตรวจเลือดพบว่า APTT 73 วินาที ระดับ F VIII เท่ากับ ร้อยละ 18.5 ระดับความแรงของสารต่อต้าน F VIII กลับสูงขึ้น เท่ากับ 80 Bethesda units จึงให้การรักษาเช่นเดียวกับในครั้งแรก พบว่าภาวะเลือดออกผิดปกติหายหมดภายในเวลา 1 สัปดาห์ และตรวจระดับความแรงของสารต่อต้าน F VIII ได้ 0.5 Bethesda unit และผู้ป่วยได้รับ prednisolone 15 มก./วัน ร่วมกับ cyclophosphamide 50 มก./วันในเวลาต่อมา และสามารถลดขนาดยาลงและหยุดยาได้ภายในเวลา 3 เดือน

ผู้ป่วยรายที่ 2 หญิงจีนอายุ 74 ปี มีเลือดออกไม่หยุดหลังจากถอนฟันกรามมา 1 เดือน โดยสังเกตว่า มีเลือดออกตามไรฟันง่ายผิดปกติมา 1 เดือน ไปพบทันตแพทย์ ตรวจพบฟันกรามล่างผุ จึงถอนออก ปรากฏว่าเลือดออกไม่หยุด ตลอดระยะเวลา 1 เดือนที่ผ่านมาไม่มีปัญหาเลือดออกจากบริเวณอื่นใดอีก และไม่เคยมีปัญหาเลือดออกผิดปกติมาก่อน ผู้ป่วยได้รับการรักษาเฉพาะที่ด้วย adrenaline และ gel foam packing อาการไม่ดีขึ้น

ตรวจเลือดพบ APTT 97.7 วินาที PT 12.2 วินาที bleeding time 3 นาที ได้รับ fresh frozen plasma 500 มล./วัน นานติดต่อกัน 3 วัน อาการไม่ทุเลา จึงส่งตัวมาที่ รพ.ศิริราช ตรวจเลือดซ้ำพบ APTT 54 วินาที และไม่สามารถแก้ไขให้เป็นปกติได้โดยการผสมพลาสมาของคนปกติ ระดับ F VIII เท่ากับร้อยละ 4 ระดับ F IX

เท่ากับร้อยละ 140 พบ fibrinogen 750 มก./ดล. และตรวจพบสารต่อต้าน F VIII เท่ากับ 5 Bethesda units ให้การรักษาด้วย prednisolone 60 มก./วัน ร่วมกับ cyclophosphamide 50 มก./วัน ไม่มีเลือดออกเพิ่มเติมอีกหลังรับการรักษา 5 วัน และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการกลับสู่ภาวะปกติ กล่าวคือระดับ F VIII เท่ากับร้อยละ 48.5 ระดับสารต่อต้าน F VIII เท่ากับ 0.85 Bethesda units ภายในเวลา 14 วัน และตรวจไม่พบสารต่อต้าน F VIII อีกในสัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา สามารถลดขนาดยาลงและหยุดได้ภายในเวลา 3 เดือน

ผู้ป่วยรายที่ 3 หญิงจีนอายุ 61 ปี ถูกส่งมารักษาเนื่องจากมีพราย้ำ จ้ำเขียวที่ขาทั้งสองข้างก่อนมาโรงพยาบาล 1 สัปดาห์ โดยที่ผู้ป่วยไม่เคยมีโรคประจำตัวใดๆ มาก่อน ยกเว้นเป็นเบาหวานที่รักษาสมาเสมอมานาน 6 ปี โดยกินยา metformin 1,000 มก./วัน amlodipine 7.5 มก./วัน isosorbide-5-mononitrate 30 มก./วัน baby aspirin 1 เม็ด/วัน cilostazol 200 มก./วัน

ตรวจร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยกเว้นมี ecchymoses ที่ขาทั้งสองข้าง ผลการตรวจเลือดพบ APTT 67.4 วินาที และไม่สามารถแก้ไขให้เป็นปกติได้ด้วยพลาสมาของคนปกติ PT 14.8 วินาที ตรวจพบว่ามียะดับ F VIII และ F IX เท่ากับร้อยละ 8.8 และ 121 ตามลำดับ และมีสารต่อต้าน F VIII เท่ากับ 6.5 Bethesda units

ได้ให้การรักษาโดยหยุดยา baby aspirin และ cilostazol และเริ่ม prednisolone 40 มก./วัน ร่วมกับ cyclophosphamide 50 มก./วัน พบว่าอาการเลือดออกผิดปกติและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการกลับสู่ภาวะปกติภายในเวลา 14 วัน และหยุดยาได้ภายในเวลา 8 สัปดาห์

ผู้ป่วยรายที่ 4 ชายไทยอายุ 63 ปี มีจ้ำเขียวขึ้นตามแขนขาและลำตัวประมาณ 3 สัปดาห์ โดยไม่มีกระพกระเทกมาก่อน ไม่มีประวัติไข้ยา เหล้า หรือบุหรี่ ตรวจพบว่าเป็นเบาหวานมา 2 ปี รักษาระดับน้ำตาลในเลือดประมาณ 90-110 มก./ดล. ด้วยการควบคุมอาหาร

ตรวจร่างกายพบช้ำตมมาก ไม่เหลือง ไม่มี petechiae แต่มี ecchymoses ขนาดใหญ่ที่แขนขา และต้นขาซ้าย

ผลการตรวจเลือดพบ Hb 4.3 g/dL, WBC 12,800/mm³ (PMN 89%, band form 5%, lymphocyte 4%, monocyte 2%) NRC 1/100 WBC, platelet 255,000/mm³ APTT 79 วินาที และเมื่อทำ mixing study ได้ 60 วินาที PT 13 วินาที fibrinogen 450 มก./ดล. lupus anticoagulant, ANA, anti DNA และ rheumatoid factor ให้ผลลบ

จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็น acquired inhibitor ต่อ intrinsic pathway factor และเริ่ม prednisolone 40 มก./วัน ร่วมกับ vincristine 2 มก. เข้าทางหลอดเลือดดำในวันแรก จ้ำเขียวตามตัวหายไปภายในเวลา 2 สัปดาห์

ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาสม่ำเสมอ โดยยังคงมีพราย้ำขึ้นบ้าง และค่า APTT ยังคงยาวผิดปกติ ต้องปรับขนาดของ prednisolone เป็นครั้งคราว แต่ไม่เคยมีปัญหาเลือดออกรุนแรง ผู้ป่วยติดตามการรักษาเป็นเวลานาน 3 ปี จึงขาดการติดต่อไป

ผู้ป่วยรายที่ 5 หญิงไทยอายุ 70 ปี มีจ้ำเขียวที่ลำตัวและแขนขาขึ้นง่ายมาประมาณ 2 เดือน ผู้ป่วยไม่เคยมีโรคประจำตัวใดๆ มาก่อน

ตรวจร่างกายพบช้ำตมมาก ไม่เหลือง มี ecchymosis ขนาดใหญ่ ตั้งแต่ต้นขาซ้ายจนถึงหัวเข่า

ตรวจเลือดพบ Hb 5 g/dL, WBC 9,300/mm³ (PMN 87%, lymphocyte 7%, monocyte 2%, eosinophil 4%) platelet 250,000/mm³, APTT 95.7 วินาที และเมื่อทำ mixing study ได้ APTT เท่ากับ 76 วินาที PT 13 วินาที fibrinogen 227 มก./ดล. F VIII ร้อยละ 2 lupus anticoagulant ANA anti DNA และ rheumatoid factor ให้ผลลบ

ให้การวินิจฉัยว่าเป็น acquired F VIII inhibitor เริ่มการรักษาด้วย prednisolone 40 มก./วัน cyclophosphamide 150 มก./วัน ร่วมกับ vincristine 2 มก. ในวันแรก พบว่า 2 สัปดาห์ต่อมา อาการเลือดออก

ตารางที่ 1 แสดงอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในครั้งแรกของผู้ป่วยทั้ง 5 ราย

ผู้ป่วยรายที่	เพศ	อายุ (ปี)	โรคที่พบรวม	ค่าแห่งเลือดออก	Hb (g/dL)	APTT (35-40s)	PT (13-16s)	Fibrinogen (200-400mg/dL)	Factor VIII (50-150%)	Factor VIII inhibitor (Bethesda units)	Factor IX (50-150%)	Factor IX inhibitor (Bethesda unit)
1	หญิง	54	ไม่มี	ผิวหนัง เหนืออก และฟัน	4.5	86.3	12.6	444	0.46	512	3.9	11.5
1*	หญิง	54	ไม่มี	ผิวหนัง	10.7	73.0	13.4	458	18.00	80	124	ไม่มี
2	หญิง	74	ไม่มี	เหนืออก และฟัน	10.3	54.0	16.0	756	4.00	5	140	ไม่มี
3	หญิง	61	เบาหวาน	ผิวหนัง	11.0	67.4	14.8	1,061	8.80	6.6	121	ไม่มี
4	ชาย	63	เบาหวาน	ผิวหนัง	4.3	79.0	13.0	450	ไม่ได้ทำ	ไม่ได้ทำ	ไม่ได้ทำ	ไม่ได้ทำ
5	หญิง	70	ไม่มี	ผิวหนัง	5.0	95.7	13.0	300	2.00	ไม่ได้ทำ	ไม่ได้ทำ	ไม่ได้ทำ

1* เมื่อครั้งที่มีอาการกำเริบ

ตารางที่ 2 แสดงวิธีการรักษาและการตอบสนองของผู้ป่วยทั้ง 5 ราย

ผู้ป่วยรายที่	ระดับของ factor VIII inhibitor (Bethesda units)			การรักษา	ระยะเวลาที่เริ่มเห็นว่าได้ผล (วัน)	หลักฐานที่สนับสนุนว่าได้ผล	ผลการรักษา	
	ระดับที่สูงสุด						ระยะเวลาที่โรคสงบ	การกำเริบ
	ครั้งแรก	512	512					
1	512	512	512	CVP+CP	14	Inhibitor 32 BU และ F VIII 5%	2 เดือน	กำเริบ
1*	80	80	80	CVP+CP	9	Inhibitor 0.5 BU และ F VIII 60%	12 เดือน	ไม่มี
2	5	5	5	CP	10	Inhibitor 0.85 BU และ F VIII 48%	10 เดือน	ไม่มี
3	6.65	6.65	6.65	CP	14	APTT กลับเป็นปกติ	5 เดือน	ไม่มี
4	ไม่ได้ทำ	ไม่ได้ทำ	ไม่ได้ทำ	CP	10	APTT สั้นลง	โรคไม่เคยสงบ	กำเริบ
5	ไม่ได้ทำ	ไม่ได้ทำ	ไม่ได้ทำ	CP	12	APTT สั้นลง	ติดตามได้เพียง 5 เดือน	ไม่มี

1*เมื่อครั้งที่มีอาการกำเริบ

ผิดปกติดีขึ้น แต่ระดับ F VIII ยังคงต่ำ กล่าวคือ เท่ากับร้อยละ 18 จึงให้ prednisolone และ cyclophosphamide ต่อในขนาดเดิม แต่ผู้ป่วยไม่ได้กลับมาติดตามการรักษาอีก

วิจารณ์

Acquired hemophilia เป็นโรคที่พบได้น้อย โดยมีการศึกษาของประเทศทางตะวันตก พบ 0.2-1 ต่อล้านคนต่อปี^{1,2} สำหรับประเทศไทยมีรายงานของ อังชัยสุขศิริ และคณะ¹¹ พบ 3 รายในเวลา 10 ปี จากการศึกษาครั้งนี้พบว่ามีความแตกต่างกันในอุบัติการณ์ของโรคนี้ กล่าวคือ ในช่วง 7 ปีแรก พบเพียง 2 ใน 813 ราย ในขณะที่ 3 ปีหลังที่เริ่มตรวจกรองด้วย mixing study ทุกกรณีที่มีค่า APTT หรือ PT ยาวผิดปกติ ทำให้พบผู้ป่วยถึง 3 ใน 309 ราย ซึ่งให้เห็นชัดถึงความสำคัญของการตรวจกรองด้วย mixing study เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค

ผู้ป่วยทุกรายมีอายุมากกว่า 50 ปี แม้จะจากการศึกษาที่มีผู้ป่วยโรคนี้จำนวนมากที่สุดของ Green D³ พบผู้ป่วยเพศชายและหญิงเท่าๆ กันก็ตาม แต่จากการศึกษานี้พบเป็นหญิงถึง 4 ใน 5 ราย ผู้ป่วยทั้ง 5 รายไม่มีโรคประจำตัวที่ซ่อนเร้นอยู่ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือ SLE แต่มีผู้ป่วย 2 ใน 5 รายที่เป็นเบาหวาน ซึ่งเป็นโรคที่พบร่วมกับโรค acquired hemophilia ได้บ่อย ปัจจุบันยังไม่สามารถบ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคทั้งสอง แต่อาจจะเป็นเพราะโรคทั้งสองนี้พบได้บ่อยในคนสูงอายุเหมือนกัน

อาการแสดงของภาวะเลือดออกผิดปกติที่พบบ่อยคือ เลือดออกใต้ผิวหนังและเลือดออกตามไรฟัน ซึ่งคล้ายคลึงกับรายงานของ Green D³ และเป็นที่น่าสังเกตว่าไม่พบภาวะเลือดออกในข้อเลยในผู้ป่วยทั้ง 5 ราย แพทย์ควรสงสัยโรคนี้เสมอเมื่อพบผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหาเลือดออกผิดปกติดังกล่าวเป็นครั้งแรกโดยที่ไม่เคยมีปัญหาลือดออกผิดปกติมาก่อน และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญที่ถือว่าการตรวจกรองสำหรับโรคนี้คือ

การทำ mixing study ดังจะเห็นได้ว่าเมื่อ ทำ mixing study เป็นประจำทุกครั้งที่พบความผิดปกติของ APTT จะสามารถให้การวินิจฉัยโรคได้มากขึ้น แต่การที่ผสมพลาสมาของคนที่ปกติเข้าไปแล้ว ไม่สามารถแก้ไขความผิดปกติได้นั้น ไม่จำเป็นว่าจะต้องเกิดจากสารต่อต้าน F VIII เท่านั้น จำเป็นต้องตรวจแยกภาวะ lupus anticoagulant ซึ่งพบได้บ่อยกว่าในทางคลินิก หรือแม้แต่สารต่อต้าน F IX หรือ F XI ซึ่งพบได้น้อยกว่ามากก็ตาม แม้ว่าผู้ป่วยที่มี lupus anticoagulant จะไม่ค่อยมีปัญหาเลือดออกผิดปกติก็ตาม การตรวจหา lupus anticoagulant สมควรทำเสมอ และพบว่าการตรวจด้วยวิธี kaolin clotting time นั้นไม่จำเพาะ กล่าวคือภาวะที่มีสารต่อต้าน F VIII F IX และ F XI จะให้ผลบวกเช่นกัน จำเป็นจะต้องใช้วิธีที่จำเพาะกว่า เช่น diluted Russel viper venom time และ platelet neutralization procedure นอกจากนี้จะต้องระวังในการแปลผลถ้ามีระดับสารต่อต้าน F VIII สูงมาก เพราะสารต่อต้าน F VIII ที่สูงมากจะไปทำลาย F VIII ใน deficient factor IX และ XI plasma ที่ใช้ตรวจระดับ F IX และ F XI ทำให้ได้ค่า F IX และ F XI ต่ำกว่าความเป็นจริง รวมทั้งทำให้การตรวจหาสารต่อต้าน F IX และ F XI ให้ผลบวกลงได้ ดังเช่นในผู้ป่วยรายที่ 1 ซึ่งพบสารต่อต้าน F IX ร่วมด้วยในครั้งแรก จึงควรแก้ไขโดยเจือจางพลาสมาของผู้ป่วยก่อนนำมาตรวจซ้ำ ซึ่งพบวาระดับ F VIII จะยังคงต่ำเช่นเดิม ในขณะที่ระดับ F IX และ F XI จะกลับสูงขึ้นได้^{2,12}

ยากดภูมิคุ้มกันจัดเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับโรคนี้ ไม่ว่าจะเป็น prednisolone¹³ อย่างเดียว prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide¹⁴ หรือแม้กระทั่งการใช้ยาหลายขนานร่วมกัน¹⁴ ล้วนแล้วแต่ได้ผลดี จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทุกรายตอบสนองดีต่อ prednisolone และ cyclophosphamide รวมทั้งผู้ป่วยรายที่ 1 ซึ่งมีความแรงของสารต่อต้าน F VIII สูงถึง 512 bethesda units ก็ตาม เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ของ

autoantibody ต่อ F VIII เป็นชนิด complex kinetic reaction¹⁵ กล่าวคือ ยังจะมีระดับ F VIII ให้ตรวจได้เสมอ แม้ว่าจะระดับของสารต่อต้าน F VIII จะสูงมากก็ตาม ดังนั้นจึงไม่ควรจะดูระดับของสารต่อต้าน F VIII แต่เพียงอย่างเดียว ควรดูว่ามีระดับ F VIII ว่าที่เหลือน้อยด้วย

การเพิ่มระดับ F VIII ยังคงจำเป็นในรายที่มีเลือดออกรุนแรงหรือระดับความแรงของสารต่อต้าน F VIII สูงมาก (บางท่านให้เมื่อมากกว่า 10 Bethesda units¹⁶ แต่บางท่านให้เมื่อมากกว่า 100 Bethesda units¹⁷) แม้ว่าจะเป็นการรักษาที่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมากไม่ว่าจะคิดทดแทน F VIII โดยวิธีใดก็ตาม^{15,18,19} ซึ่งเป็นปัญหาแม้แต่ในประเทศที่สามารถผลิต F VIII เข้มข้น หรือ porcine F VIII ได้เองก็ตาม ดังนั้นการรักษาประการแรกคือ ควรให้คำแนะนำในการหลีกเลี่ยงการกระทบกระแทก การฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ และหลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านการทำงานของเกร็ดเลือด และรอให้ยากดภูมิคุ้มกันออกฤทธิ์ซึ่งจะใช้เวลาไม่นาน จากการศึกษา พบว่าทุกรายจะเริ่มเห็นผลที่ 1 สัปดาห์ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะกลับมาเป็นปกติภายในเวลา 2-3 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามถ้ามีเลือดออกรุนแรง ควรเพิ่มระดับของ F VIII ก่อน โดยอย่างน้อยที่สุดควรให้ระดับ F VIII สูงประมาณร้อยละ 30-40 สำหรับข้อแทรกซ้อนจากการรักษาโดยยากดภูมิคุ้มกันพบน้อยมาก มีเพียงผู้ป่วยรายที่ 1 เท่านั้นที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ แต่ไม่มาก และผู้ป่วยไม่มีไข้หรือการติดเชื้อใดๆ

สรุป

ได้รายงานผู้ป่วยโรค acquired hemophilia จำนวน 3 ราย และที่สงสัยว่าจะเป็น โรคดังกล่าว อีก 2 ราย ทุกรายมีอาการครั้งแรกเมื่ออายุมากกว่า 50 ปี ทุกรายไม่มีโรคประจำตัวใดๆ มาก่อน ยกเว้นมี 2 รายที่เป็นเบาหวาน อาการเลือดออกผิดปกติส่วนใหญ่เป็นเลือดออกตามไรฟัน และเลือดออกใต้ผิวหนัง ไม่มีรายใดเลยที่มีเลือดออกในข้อเช่นผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย การตรวจ mix-

ing study ทุกครั้งที่พบ APTT ยาวผิดปกติจะสามารถวินิจฉัยโรคได้มากขึ้น ทุกรายตอบสนองดีต่อยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งเป็นมาตรฐานการรักษา แม้ว่าจะระดับความแรงของสารต่อต้าน F VIII จะสูงมากก็ตาม อย่างไรก็ตามการเพิ่มระดับ F VIII ก่อน ยังมีความจำเป็น ถ้าผู้ป่วยมีเลือดออกรุนแรงมาก

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ คุณ ภริมา สุทธิรักษ์ ที่ช่วยกรุณาพิมพ์ และตรวจทานต้นฉบับให้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Lotterberg R, Kentro TS, Kitchens CS. Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. Arch Intern Med 1987;147:1077-81.
2. Kessler CM. An introduction to factor VIII inhibitors : The detection and quantitation. Am J Med 1991;91: 1S-5S.
3. Green D, Lechuer K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. Thromb Haemost 1981;45:200-3.
4. Herbst KD, Rappaport SI, Kenoyer DG, Stanton W, Feinstein DI. Syndrome of an acquired inhibitor of factor VIII responsive to cyclophosphamide and prednisolone. Ann Intern Med 1981;95:575-8.
5. Green D, Rademakn AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. Thrombos Haemost 1993;70:753-7.
6. Ellis BC, Stransky A. A quick and accurate method for the determination of fibrinogen in plasma. J Lab Clin Med 1961;58:477.
7. Nilsson IM, Kirkwood TBL, Barrowcliffe TW. In vivo recovery of factor VIII: a comparison of one stage and two-stage assay methods. Thromb Haemost 1979;42: 1230-9.
8. Kasper CK. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. Thromb Diath Haemorrh 1975;34: 869-72.

9. Exner T, Richard A, Kronenberg H. A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioral patterns. *Br J Haematol* 1970;40:143-51.
10. Triplett DA, Brandt JT, Kaczor D, Schaeffer J. Laboratory diagnosis of lupus inhibitors: A comparison of tissue thromboplastine inhibition procedure with a new platelet neutralization procedures. *Am J Clin Pathol* 1983;79:678-82.
11. Angchaisuksiri P, Atichartakarn V, Pathepochitwong K, et al. Experience with factor VIII: C inhibitors and acquired von Willebrand's disease in an adult at Ramathibodi Hospital. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health* 1993;24:152-8.
12. Kasper CK. Laboratory diagnosis of factor VIII inhibitors. In : Kessler C, Garvey MB, Green D, Kasper C, Luscher J, eds. *Acquired Hemophilia*. 2nd ed. Princeton, NJ: Excerpta Medica, Inc., 1995:9-25.
13. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Corticosteroid therapy for acquired factor VIII: C inhibitors. *Br J Haematol* 1981;48:635-42.
14. Lian EC-Y, Larcada AF, Chiu AYZ. Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. *Ann Intern Med* 1989;110:774-8.
15. Biggs R, Austen DEG, Denson KWE, Borret R, Rizza CR. The mode of action of antibodies which destroy factor VIII II. Antibodies which give complex concentration graphs. *Br J Haematol* 1972;23:137-55.
16. Kasper CK. Raising factor VIII levels in patients with acquired factor VIII inhibitor. In : Kessler C, Garvey MB, Green D, Kasper C, Lusher J, eds. *Acquired Hemophilia*. 2nd ed. Princeton, NJ: Excerpta Medica, Inc., 1995:41-69.
17. Green D. Acquired factor VIII inhibitors and immunosuppression of autoantibodies. In : Kessler C, Garvey MB, Green D, Kasper C, Lusher J, eds. *Acquired Hemophilia*. 2nd ed. Princeton, NJ: Excerpta Medica, Inc., 1995:25-40.
18. Blatt PM, White II GC, Mc Millan CW, Roberts HR. Treatment of anti-factor VIII antibodies. *Thrombosis Haemost* 1977;38:514-23.
19. Rizza CR, Matthews JM. Effect of frequent factor VIII replacement on the level of factor VIII antibodies in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1982;52:13-24.

Acquired Hemophilia : Report of Three Cases

Threera Ruchutrakool, Siriluk Samakwong, Yupa Nakkinkul,

Samorn Tumliang and Sukon Visudhiphan

Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand 10700

Abstract : Acquired hemophilia is a rare bleeding disorder whose incidence is 0.2-1 per million a year. Familiarity of this disorder is a major problem in managing these patients. This study reports 3 cases of acquired hemophilia in 3.5 years. All of them are old female (more than 50 years old). No underlying disease is found except diabetes mellitus in one patient. The most common presenting symptoms are gingival bleeding and ecchymoses. Screening coagulogram shows isolated APTT prolongation, which cannot be corrected by normal plasma. Their factor VIII:C are 2, 4 and 0.46% and factor VIII inhibitor level are 5, 6.6 and 512 bethesda units respectively. Immunosuppressive is the promising treatment. Although one patient whose factor VIII inhibitor level is as high as 512 bethesda unit, she also response very well to combined immunosuppressives. Bleeding problem is resolved within 5-7 days and the inhibitor cannot be detected within 2-3 weeks in every patient. Complete remission can be achieved by contiual immunosuppressives but no more than 3-6 months. No replacement therapy for raising factor VIII level is needed in all of them. No bleeding complication or myelosuppression are detected.

Key Words : ● Acquired hemophilia ● Hemophilia ● Factor VIII inhibitor

Thai J Hematol Transf Med 1998;8:333-41.

พระธรรมเทศนาของพระพุทธเจ้า ไม่ว่าจะทรงแสดงที่ใดและแก่ใคร ย่อมมีจุดหมายเป็นแนวทางเดียวกัน คือมุ่งให้เกิดความรู้ ความเข้าใจในสภาวะของสิ่งทั้งหลายตามความเป็นจริง แล้วให้มีทัศนคติและปฏิบัติต่อสิ่งเหล่านั้นอย่างถูกต้องในทางที่เป็นประโยชน์ทั้งแก่ตนและบุคคลอื่น แต่เนื้อเรื่องและวิธีการสอน ย่อมยืดหยุ่นต่างกันไป ตามอุปนิสัย ความถนัด และความสนใจของผู้ฟัง สุดแต่เรื่องใด วิธีใด จะช่วยให้เขาเข้าใจธรรมได้ดี

จากหนังสือเรื่อง "พุทธวิธีในการสอน"
พระธรรมปิฎก (ป.อ.ปยุตฺโต)