

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผู้หญิงโรคฮีโมฟีเลีย

อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, วีระศักดิ์ ศาสนกุล*, Anne Goodeve**, ธนิ์นาถ อารีรัตนวีรพงษ์***, รัชณี ปริณายก****, ผกายมาศ ปิณฑะดิษฐ์* และ พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, *สำนักงานวิจัย, ****พยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี, ***หน่วยกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลตากสิน, **Division of Molecular and Genetic Medicine, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK.

บทคัดย่อ : รายงานผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 1 ปี 7 เดือน ป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมาก ($F VIII:C < 1\%$) ผู้ป่วยมีพี่ชาย 2 คน ป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลีย และได้เสียชีวิตด้วยอาการเลือดออกมากตั้งแต่วัยเด็ก ไม่มีญาติคนอื่นป่วยเป็นโรคเลือดออกง่าย บิดามารดาไม่ได้เป็นญาติกัน และได้ตรวจโครโมโซมพบว่า เป็น Turner's syndrome (45, XO) ผู้รายงานได้ศึกษา linkage analysis ของผู้ป่วยและบิดามารดา โดยการศึกษา ยีนที่ควบคุมการสร้าง $F VIII$ ตำแหน่ง intron 18 และ 22 ปรากฏว่าผู้ป่วยได้รับโครโมโซม X จากมารดาเท่านั้น ไม่ได้รับโครโมโซม X จากบิดา และได้ศึกษา inversion ของ intron 22 ของยีนที่ควบคุมการสร้าง $F VIII$ ซึ่งเป็นตำแหน่งยีนที่ผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมาก ปรากฏว่าผู้ป่วยมี inversion ของ intron 22 บนโครโมโซม X ที่มีเพียงอันเดียว ในขณะที่มารดามี inversion ของ intron 22 บนโครโมโซม X อันหนึ่ง และโครโมโซม X อีกอันหนึ่งปกติ แสดงว่าผู้ป่วยที่รายงานนี้เป็น Turner's syndrome และโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมาก เนื่องจากได้รับการถ่ายทอดโครโมโซม X อันที่มี inversion ของ intron 22 ของยีนที่ควบคุมการสร้าง $F VIII$ จากมารดาซึ่งเป็นผู้ที่มียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝง

Key Words : ● Female hemophilia ● Hemophilia ● Turner's syndrome

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2541;8:343-8.

โรคฮีโมฟีเลียเป็นภาวะพร่อง $F VIII$ หรือ $F IX$ ที่ทำให้มีอาการเลือดออกง่ายหยุดยาก ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ sex linked recessive เกิดโรคในชายหญิงเป็นผู้ที่มียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝง ส่วนใหญ่ไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ หญิงที่มีระดับ $F VIII$ หรือ $F IX$ ต่ำมากที่แสดงอาการเลือดออกเหมือนผู้ป่วยชายโรคฮีโม-

ฟีเลียมีรายงานน้อยมาก

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กหญิงไทยอายุ 1 ปี 7 เดือน ภูมิลำเนา จังหวัดศรีสะเกษ ได้รับการส่งต่อจากโรงพยาบาลตากสิน ด้วยอาการเลือดออกมากตามไรฟันมากต้องให้ FFP ผู้ป่วยมีประวัติจำเี่ยวบ่อยๆ ตั้งแต่อายุ 1 ปี และเคยมีเข้าบวมหลังหักหลัก ตรวจพบว่ามี APTT ยาวกว่าปกติมาก ผู้ป่วยเป็นบุตรคนสุดท้อง มีพี่ชาย 2 คนป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลีย มีอาการเลือดออกในข้อและกล้ามเนื้อ เสีย

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 21 ธันวาคม 2541 และให้ตีพิมพ์เมื่อ 30 ธันวาคม 2541
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ศ.พญ.อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
เขตราษฎร์เทพฯ ถนนพระราม 6 กรุงเทพฯ 10400

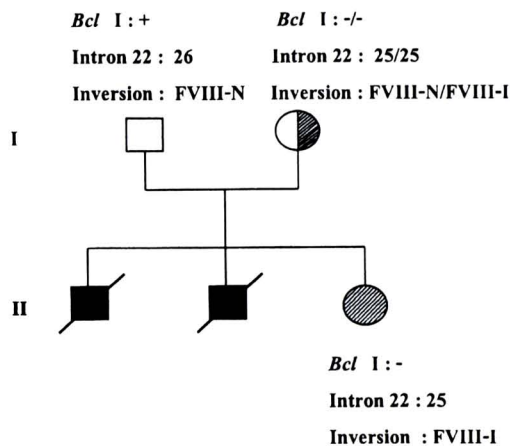
ชีวิตเนื่องจากมีเลือดออกมาก เมื่ออายุ 6 ปี และ 2 ปี ตามลำดับ ไม่มีญาติคนอื่นป่วยเป็นโรคเลือดออกง่าย และบิดามารดาไม่ได้เป็นญาติกัน แพทย์สงสัยโรค วอนวิลลิเบรน จึงส่งต่อมาที่โรงพยาบาลรามธิบดี เพื่อ การตรวจพิสูจน์

การตรวจร่างกาย น้ำหนัก 8.5 กก. สูง 75 ซม. มีจำ เขียวที่ลำตัวและแขนขาหลายแห่ง ขีดเล็กน้อย ตามี epicanthal fold คอสั้นและกว้างโดยมีแผ่นเนื้อเยื่อที่ ต้นคอเพิ่มขึ้น หัวนมมีขนาดเล็กและอยู่ห่างกันมากกว่า ธรรมดา ข้อศอกเมื่อเหยียดตรงจะเบนออกด้านนอกมากกว่าปกติ (cubitus valgus) การตรวจร่างกายระบบ อื่นๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ coagulogram มี APTT 120 วินาที (ค่าปกติ 30-38 วินาที) ระดับ F VIII clotting activity (F VIII:C) < 1%, von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) 98%, ristocetin cofactor activity (Ricof) 105% และจำนวนโครโมโซมเป็น 45, XO และบิดามารดามี APTT, F VIII:C, vWF:Ag และ Ricof อยู่ในเกณฑ์ปกติ

การศึกษา linkage analysis ของผู้ป่วยบิดาและ มารดา โดยการศึกษาพื้นที่ควบคุมการสร้าง F VIII:C ตำแหน่ง intron 18 ด้วยวิธี polymerase chain reaction แล้วนำ DNA product ที่ได้ทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ Bcl I ปรากฏว่าบิดามีโครโมโซม X อันเดียว มี restriction fragment length polymorphisms (RFLP) ของ Bcl I เป็น "+" มารดามีโครโมโซม X สองอัน มี RFLP ของ Bcl I เป็น "-/-" แต่ผู้ป่วยมี RFLP ของ Bcl I เป็น "-" คล้ายคลึงกับมารดา แต่ไม่มีโครโมโซม X ที่มี RFLP ของ Bcl I ที่เป็น "+" ของบิดา และศึกษา variable dinucleotide tandem repeats ที่ intron 22 ซึ่งมี จำนวน repeats ตั้งแต่ 23 ถึง 28 repeats ด้วยวิธี polymerase chain reaction ปรากฏว่าบิดาเท่ากับ "26" มารดาเท่ากับ "25/25" ผู้ป่วยเท่ากับ "25" คล้ายคลึงกับ มารดา และไม่มีโครโมโซม X ที่เป็น "26" ของบิดา ดังนั้น

จากการศึกษา linkage analysis ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ ความสัมพันธ์ภายในครอบครัวจัดเป็น indirect gene analysis แสดงว่าผู้ป่วยได้รับโครโมโซม X จากมารดา เท่านั้น ไม่ได้รับโครโมโซม X จากบิดาเลย (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 การศึกษาพื้นที่ควบคุมการสร้าง F VIII:C ของผู้ป่วย บิดา และมารดา

II.3 คือผู้ป่วย I = inversion, N = normal

ได้ศึกษา inversion ของ intron 22 ของยีนที่ ควบคุมการสร้าง F VIII:C ซึ่งเป็นตำแหน่งยีนที่ผิดปกติ ที่ทำให้เกิดโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมากที่สุด ปรากฏว่าผู้ป่วยมี inversion ของ intron 22 บน โครโมโซม X ที่มีเพียงอันเดียว แต่มารดามี inversion ของ intron 22 บนโครโมโซม X อันหนึ่ง และโครโมโซม อีกอันหนึ่งปกติ แสดงว่าผู้ป่วยได้รับการถ่ายทอดโครโม-โซม X อันที่มี inversion ของ intron 22 ของยีนที่ ควบคุมการสร้าง F VIII:C ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคฮีโม-ฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมาก จากมารดาที่เป็นผู้ที่มียีนโรค ฮีโมฟีเลีย เอแฝง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

วัดระดับ F VIII:C ด้วย one-stage assay¹ ใช้ F VIII deficient plasma จากบริษัท Stago ส่วน vWF : Ag ใช้วิธี ELISA² และใช้ polyclonal antihuman

vWF จากบริษัท Behring และ ristocetin cofactor activity ด้วย macroscopic tube method³

นับจำนวนโครโมโซมโดยวิธี short term culture จาก lymphocyte⁴ และสกัด DNA จาก buffy coat ด้วยวิธีที่ดัดแปลงจาก Nucleon kit⁵ ส่วน RFLP ของ Bcl I ที่ intron 18 และ variable dinucleotide tandem repeats ของ intron 22 ใช้วิธี polymerase chain reaction^{6,7} และ inversion ของ intron 22 ด้วยวิธี Southern blot⁸ โดยมี 0.9 kb Eco RI/Sst fragment ของ intron 22 F8A เป็น probe

วิจารณ์

ผู้ป่วยหญิงโรคฮีโมฟีเลีย มีรายงานน้อยมาก (ตารางที่ 1) พบใน homozygous female ซึ่งมีบิดาป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลียและมารดาเป็นผู้ที่มียีนแฝง^{9,12} อาจมีประวัติแต่งงานในหมู่เครือญาติ และมีรายงานใน heterozygous female ที่มีโครโมโซม X ปกติถูก inactivation (extreme lyonization) ทำให้โครโมโซม X อันที่มียีนโรคฮีโมฟีเลียแสดงอาการของโรค^{13,14} และสาเหตุจาก extreme lyonization¹⁵ จะได้รับการพิสูจน์ได้อย่างชัดเจน เมื่อผู้ป่วยหญิงโรคฮีโมฟีเลียที่มี F VIII หรือ F IX ต่ำมากสามารถมีลูกชายที่ปกติ ไม่ป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลีย หรือผู้ป่วยหญิงรายนั้นมียีนแฝด identical twin ที่มีระดับ F VIII หรือ F IX แตกต่างกันอย่างชัดเจน^{16,18} และยังมีรายงานผู้ป่วยหญิงโรคฮีโมฟีเลีย 3 ราย ในครอบครัวหนึ่ง สันนิษฐานว่ามีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ dominant¹⁹ แต่อาจจะเป็น extreme lyonization ก็ได้ นอกจากนี้ก็มีรายงานในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครโมโซม Turner's syndrome และความผิดปกติอื่นๆ²⁰⁻²⁴

ผู้ป่วยหญิงโรคฮีโมฟีเลียที่รายงานเป็น Turner's syndrome และป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมากเพราะได้รับโครโมโซม X ที่มี inversion ของ intron 22 ของยีนที่ควบคุมการสร้าง F VIII:C จากมารดาที่เป็นผู้ที่มียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝง ซึ่งเป็นตำแหน่งยีนที่ผิดปกติ

ที่พบได้บ่อยที่สุดของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมากถึงร้อยละ 45²⁵ และในครอบครัวที่มีลูกเป็นโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมากที่มีความผิดปกติจำเพาะที่ตำแหน่ง inversion ของ intron 22 โดยไม่มีประวัติโรคเลือดออกง่ายในครอบครัว เกือบร้อยละ 100 ของมารดาจะเป็นผู้ที่มียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝง^{26,27} และความผิดปกติของมารดาคาดว่าเกิดจากความผิดปกติของสเปิร์มของตาที่ถ่ายทอดให้แก่มารดา โดยที่ตาไม่ป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลีย เป็นความผิดปกติของ germinal mosaicism คือมีสเปิร์มบางตัวที่ผิดปกติปะปนกับสเปิร์มปกติ และไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าความผิดปกติของสเปิร์มเกี่ยวข้องกับอายุที่มากของตาในขณะที่ยังมีลูก ผู้ป่วยเกิดปฏิสนธิในครรภ์ของยายผู้ป่วย²⁷

รายงานผู้ป่วยหญิงโรคฮีโมฟีเลียที่เป็น Turner's syndrome นี้ยังมีประโยชน์ต่อการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์แก่หญิงที่มียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝงว่ามีโอกาสเสี่ยงต่อการมีลูกชายเป็นโรคฮีโมฟีเลียร้อยละ 50 ของลูกชายทั้งหมด และมีโอกาสมีลูกสาวมียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝงเหมือนมารดาร้อยละ 50 ของลูกสาวทั้งหมด ซึ่งแพทย์มักจะแนะนำให้หญิงที่มียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝงให้มีลูกสาวดังเช่นครอบครัวที่รายงานนี้ แม้ว่าอุบัติการณ์ของ Turner's syndrome จะต่ำในประชากรทั่วไป แต่หากเกิดขึ้นและได้รับโครโมโซม X ที่มียีนโรคฮีโมฟีเลีย ก็ทำให้เกิดโรคฮีโมฟีเลียได้เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่รายงาน นอกจากนี้การคัดเลือกสเปิร์มเพื่อช่วยให้หญิงที่มียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝงมีลูกสาว²⁸ หากการวินิจฉัยโรคแก่ทารกในครรภ์พบว่า เป็นเพศหญิงและมียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝง ควรจะตรวจนับจำนวนโครโมโซมว่าเป็น 46, XX จึงจะป้องกันโรคฮีโมฟีเลียได้อย่างสมบูรณ์

กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณ ศ.นพ.วิทยา เมฆานันท์ ที่ให้คำแนะนำ และ ศ.พญ.ภัทพร อิศรางกูร ณ อยุธยา ที่ให้การสนับสนุนการศึกษาวิจัย

ตารางที่ 1 ผู้ป่วยหญิงโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีรายงานในวารสารทางการแพทย์

		Age (Yr)	F VIII:C (%)	Family history	Chromosome or genetic defects	Bleeding manifestations
I. Homozygous females						
Morita	1971	60	<2	+	Positive sex chromatin	ecchymosis, dental and intramuscular bleeding, hemarthrosis, postpartum hemorrhage
Joist	1977	53	5	+	46, XX	bruise, epistaxis, gum bleeding, excessive bleeding after trauma and surgery
Pietu	1988	66	3	+	46, XX	ecchymosis, gum and intramuscular bleeding, menorrhagia, postpartum hemorrhage
II. Heterozygous females with extreme lyonization						
Afifi	1974	11	<1	-	46, XX	bruise, hemarthrosis
Lusher	1978	24	1-6	+	46, XX	hemarthrosis, intramuscular hematoma
		5	<1	-	46, XX	bruise, hemarthrosis
		10	2-3	+	46, XX	bruise, hemarthrosis
		26	3-9	+	46, XX	bruise, hemarthrosis
		12	2-8	+	46, XX	bruise, mild hemarthrosis but never received replacement
		40	9	+	46, XX	menorrhagia, single hemarthrosis, excessive bleeding after tooth extraction
		70	<1	+	46, XX	ecchymosis, excessive bleeding after dental procedur and intramuscular injection, spinal cord hemorrhage
Mannucci	1978	4	4*	+	46, XX	excessive bleeding after trauma
III. Dominant inheritance**						
Graham	1975	50	2	-	46, XX	bruise, excessive bleeding after tooth extraction tonsillectomy, hematurian, menorrhagia
		30	4	+	46, XX	mild bleeding episode but never received replacement
		4.5	2	+	46, XX	bruise
IV. Chromosome or genetic abnormalities						
Andrejev	1975	18	1.6	+	46, XY ; testicular feminization	nasal and dental bleeding, hemarthrosis, pseudotumor
Samama	1977	10	<1	+	46, X, del (X) q 21-qter	no data
Gilchrist	1965	6.5	6	+	46, XX / XO mosaicism	bruise, intramuscular and subcutaneous hematoma, hemarthrosis
Windsor	1995	2	<1	-	46, XX, del (X) (q26?) inv (q21? q25) two de novo factor VIII mutations : maternal derived X chromosome deletion and paternal factor VIII inversion mutation	soft tissue and intramuscular bleeding
Nilsson	1959	1 4/12	0.1	+	46, XX	bruise, intramuscular and nose bleeding

* Identical twin's F VIII:C level was 36%

** Possible extreme lyonization of three-generation females from the same family

เอกสารอ้างอิง

1. Hardisty RM, Macpherson JC. A one stage factor VIII (antihemophilia globulin) assay and its use a venous blood and capillary plasma. *Thromb Diath Haemorrh* 1962;7:215-28.
2. Ceijka J. Enzyme immunoassay for factor VIII related antigen. *Clin Chem* 1982;28:1356-8.
3. Brinkhous KM, LeRoy EC, Cornell WP, et al. Macroscopic studies of platelet agglutination nature of thrombocyte agglutination activity of plasma. *Pro Soc Exp Biol Med* 1958;8:379-83.
4. Kangwangpong D. Laboratory technique for prenatal chromosome diagnosis. In : Ajimakorn S, ed. *Prenatal Diagnosis : Practical and Laboratory Guideline*. Bangkok : Arsornsami 1992;71-99.
5. Sasanakul W, Chuansumrit A, Katekasem P, Hathirat P. A comparison of DNA extraction between conventional phenol-chloroform and in house modified method. *Rama Med J* 1997;20:119-24.
6. Kogan SC, Doherty N, Gitschier J. An improved method for prenatal diagnosis of genetic disease by analysis of amplified DNA sequence : application to haemophilia A. *N Engl J Med* 1987;317:985-90.
7. Laloz MRA, Schwaab R, McVey JH, et al. Hemophilia A diagnosis by simultaneous analysis of two variable dinucleotide tandem repeats within the factor VIII gene. *Br J Haematol* 1994;86:804-9.
8. Lakich D, Kazazian H, Antonarakis SE, et al. Inversion disrupting the factor VIII gene as a common cause of severe hemophilia A. *Nature Genetics* 1993;5:236-41.
9. Morita H, Kagami M, Ebata Y, Yoshimura H. The occurrence of homozygous hemophilia in the female. *Acta Haematol* 1971;45:112-9.
10. Joist JH, Bouhasin JD, Roodman S. Classical hemophilia in a female. *Acta Haematol* 1977;58:94-102.
11. Sie P, Caranobe C, Benaloua M, Boneu B. Homozygous hemophilia A in a female. *Thromb Haemost* 1985;54:728.
12. Pietu G, Thomas-Maison N, Sie P, Larrieu M, Meyer D. Hemophilia A in a female : Study of a family using intragenic and extragenic restriction site polymorphisms. *Thromb Haemost* 1988;60:102-6.
13. Affi AM. Spontaneous haemophilia in a genotypically normal female. *Acta Haematol* 1974;52:112-9.
14. Lusher JM, McMillan CW. The Hemophilia Study Group. Severe factor VIII and factor IX deficiency in females. *Am J Med* 1978;65:637-48.
15. Lyon MT. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am J Human Genetics* 1962;14:135-48.
16. Mannucci PM, Coppola R, Lambordi R, Papa M, DeBaisi R. Direct proof of extreme lyonization as a cause of low factor VIII levels in females. *Thromb Haemost* 1978;39:544-5.
17. Holmberg L, Nilsson IM. Healthy son to a woman with severe haemophilia B. First Florence Conference in Haemostasis and Thrombosis. Abstract Book 1977: 111.
18. Revesz T, Schuler D, Goldschmidt B, Elodi S. Christmas disease in one of a pair of monozygotic twin possible the effect of lyonization, *J Med Gene* 1972; 9:396.
19. Graham JB, Barrow ES, Roberts HR, et al. Dominant inheritance of haemophilia A in three generation of women. *Blood* 1975;46:178-88.
20. Andrejev YN, Korenevskaya MI, Rutberg RA, Dukarevitch MZ, Pokrovskiy PI, Tokarev YN. Haemophilia A in a patient with testicular feminization. *Thromb Diath Haemorrh* 1975;33:208-16.
21. Samama MM. Hemophilia in a girl. *N Engl J Med* 1987;316:1028.
22. Windsor S, Lyng A, Taylor SAM, Ewenstein BM, Neufeld E, Lillicrap D. Severe hemophilia A in a female resulting from two *de novo* factor VIII mutations. *Br J Haematol* 1995;90:906-9.
23. Gilchrist GS, Hammond D, Melnyk J. Hemophilia A in a phenotypically normal female with XX/XO mosaicism. *N Engl J Med* 1965;273:1402-6.
24. Nilsson IM, Bergman S, Reitalu J, Waldenstrom. Hemophilia A in a "girl" with male sex-chromatin pattern. *Lancet* 1959;2:264-6.
25. Antonarakis SS & A consortium of 65 International Authors. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A-results of an international consortium study.

- Blood 1995;86:2206-12.
26. Tizzano EP, Domenech M, Baiget M. Inversion of intron 22 in isolated cases of severe hemophilia A. Thromb Haemost 1995;73:6-9.
27. Rossiter JP, Young M, Kimberland ML, et al. Factor VIII gene inversion causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. Human Molecular Genetics 1994;3:1035-9.
28. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, พันธศักดิ์ ศุกระฤกษ์, วีระศักดิ์ ศาสนกุล, พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา. การป้องกันโรคฮีโมฟีเลียโดยการเลือกเพศบุตร. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2539;1:39-42.

Female Hemophilia

Ampaiwan Chuansumrit, Werusak Sasanakul*, Anne Goodeve, Taneenat Treratvirapong***, Rachanee Parinayok****, Pakaimas Pintadit*, and Phongjan Hathirat**

Department of Pediatrics, *Research Center, ****Pathology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital; ***Taksin Hospital, ** Division of Molecular and Genetic Medicine, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK.

Abstract : A one-year and 7-month old girl with severe hemophilia A ($F VIII:C < 1\%$) was reported. She had two elder brothers who succumbed to excessive bleeding in early childhood. No other relative with bleeding disorder or consanguinous marriage was known. The patient was also diagnosed with Turner's syndrome (45,XO). Through the linkage analysis on the intron 18 and 22 of factor VIII gene, she inherited only the maternal X chromosome without the paternal X chromosome. Additionally, Southern blot analysis of the inversion of intron 22 of factor VIII gene, which is commonly found in severe hemophilia A patient, was performed in the patient and her parent. The result demonstrated that the patient had an inversion of intron 22 and her mother was a carrier of inversion of intron 22. Therefore, the reported female hemophiliac patient had a Turner's syndrome and inherited the hemophiliac gene of inversion of intron 22 on the X chromosome from her hemophiliac carrier mother.

Key Words : ● Female hemophilia ● Hemophilia ● Turner's syndrome

Thai J Hematol Transf Med 1998;8:343-8.