

รายงานผู้ป่วย

Acquired Factor VIII Inhibitor : A Case Report

อภิชัย สีสะสิริ, วิเชียร มงคลศรีตระกูล และ วิชัย ประยูรวิวัฒน์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

**บทคัดย่อ :** ผู้ป่วยหญิงอายุ 73 ปี มาด้วยอาการจ้ำเลือด ที่ต้นแขนซ้ายและที่หลังมือทั้ง 2 ข้าง 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ก่อนหน้านั้นผู้ป่วยแข็งแรงดี การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบมี APTT ผิดปกติ และ mixing test พบว่ามี inhibitor เป็นแบบ time-dependent ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น acquired factor VIII inhibitor โดยตรวจพบ factor VIII activity 2.8% และมี factor VIII inhibitor 2.24 Bethesda unit ผู้ป่วยตอบสนองดีต่อ prednisolone โดยที่ไม่ต้องได้รับ replacement therapy

**Key Words :** ● Acquired factor VIII inhibitor ● Ecchymosis ● Hematoma ● Prednisolone

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2541;8:395-8.

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 73 ปี ภูมิลำเนา พิษณุโลก มาโรงพยาบาลด้วยอาการจ้ำเลือดที่ต้นแขนซ้ายและหลังมือทั้ง 2 ข้างมา 2 สัปดาห์ อาการดังกล่าวเกิดขึ้นเอง และผู้ป่วยไม่เคยเป็นมาก่อน ได้ไปตรวจที่โรงพยาบาลเอกชน แพทย์ดูได้เลือด ต่อมาบริเวณที่ดูมีขนาดใหญ่ขึ้น จึงขอย้ายมารักษาต่อที่กรุงเทพฯ ประวัติอดีตผู้ป่วยแข็งแรงดี ไม่เคยเจ็บป่วยรุนแรง ประวัติส่วนตัว ไม่ดื่มเหล้า ไม่สูบบุหรี่ แต่กินยาลูกกลอน วันละ 2 เม็ดมาประมาณ 3 เดือน แต่หยุดได้ 1 เดือนก่อนการเจ็บป่วยครั้งนี้

การตรวจร่างกายแรกพบ ผู้ป่วยไม่มีไข้ ชีพจร ความดันโลหิต และการหายใจปกติ เป็นผู้ป่วยหญิงสูงอายุ รู้สึกตัวดี ชีตเล็กน้อย ไม่เหลือง ตรวจไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต ตรวจระบบหายใจ และหัวใจ อยู่ในเกณฑ์ปกติ ตับม้าม

ไม่โต ที่ผิวหนังพบมี hematoma ที่บริเวณหลังมือทั้ง 2 ข้าง ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 4 ซม. ไม่เจ็บ พบมี ecchymosis ที่บริเวณต้นแขนซ้าย (ดูในรูปที่ 1)

การวินิจฉัยเบื้องต้น bleeding tendency (มี spontaneous ecchymosis และ hematoma) สาเหตุน่าจะมาจาก coagulopathy

ได้ทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้ผลดังนี้

CBC : Hct 33%, Hb 10.5 g/dL, WBC 6,000/mm<sup>3</sup>, PMN 69% L 23%, M 5%, E 3%, platelet 178,000/mm<sup>3</sup> RBC morphology เป็น normo-chronic, normophocytic, urine exam ปกติ coagulogram APTT 93.4 วินาที control 34.9 วินาที PT 11.0 วินาที control 11.3 วินาที TT 6.0 วินาที control 7.1 วินาที BUN, creatinine, LFT อยู่ในเกณฑ์ปกติ chest PA ปกติ, ANA negative, anti HIV negative, U/S abdomen ปกติ

จาก coagulogram พบว่ามี prolonged APTT

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 4 พฤศจิกายน 2541 และให้ตีพิมพ์ 30 พฤศจิกายน 2541  
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ.นพ.อภิชัย สีสะสิริ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400



**รูปที่ 1** แสดง hematoma ที่บริเวณหลังมือทั้ง 2 ข้าง และ ecchymoses ที่ต้นแขนซ้าย

ชัดเจน 193.4 s โดยที่ PT, TT ปกติ ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากความผิดปกติของ intrinsic pathway ได้แก่

1. F VIII, IX, XI deficiency (hemophilia A, B, C)
2. Antibodies ต่อ F VIII, IX, XI (acquired hemophilia)

สาเหตุแรกนึกถึงน้อยเนื่องจากผู้ป่วยเป็นผู้หญิง อายุมาก และไม่เคยมีประวัติเลือดออกง่ายมาก่อน รวมทั้งไม่มีประวัติเช่นนี้ในครอบครัว จึงนึกถึง acquired hemophilia มากที่สุด จึงได้ทำ mixing test เพื่อยืนยันการวินิจฉัยได้ผลดังแสดงในตารางที่ 1 (ค่าเป็นวินาที)

จากผล mixing test เห็นว่าเมื่อนำ plasma ของผู้ป่วยมาผสมกับของคนที่ปกติในอัตราส่วน 1:1 แล้วนำมาตรวจ APTT ซ้ำ ที่ immediate จะปกติ แต่เมื่อ incubate 37 °C ที่ 1 และ 2 ชั่วโมง จะเห็นว่า ค่า APTT ที่

**ตารางที่ 1** แสดง mixing test

| APTT       | Immediate | 1 ชม. | 2 ชม. |
|------------|-----------|-------|-------|
| N+B (1:1)  | 36.5      | 41.4  | 39.0  |
| N+Pt (1:1) | 38.2      | 72.6  | 78.4  |

N = normal plasma B = imidazole buffer

Pt = patient's plasma

ได้สูงผิดปกติ เมื่อเทียบกับค่า control (N+B) แสดงว่ามี antibody ต่อ intrinsic factor ซึ่งเป็น time dependent ได้ตรวจหา F VIII activity ได้ 2.8% (50-200), F IX activity 137.7% (50-200%) และ F VIII inhibitor 2.24 BTU (Betheda unit)

**สรุป** การวินิจฉัยขั้นสุดท้าย acquired hemophilia (F VIII inhibitor)

#### การดำเนินของโรค

ได้เริ่มรักษาด้วย prednisolone 1 มก./กก./วัน หลังได้ยาไป 1 สัปดาห์ อาการจ้ำเลือดและ hematoma ยุบลง ได้ตรวจ APTT ซ้ำ หลังจากรักษาได้ 2 สัปดาห์ ลดลงเหลือ 53.6 วินาที ได้ลดขนาดของ prednisolone ลงเรื่อยๆ จนเหลือ 10 มก./วัน ต่อมาผู้ป่วยเกิดเบาหวานได้คุมด้วยยา glipizide 2 เดือนหลังจากที่วินิจฉัย ผู้ป่วยมีไข้ ตรวจพบมีตับม้ามโต และมี bilateral fine nodular และ interstitial infiltration จากเอ็กซเรย์ปอดทำ liver biopsy ได้เป็น granuloma จึงได้รักษาด้วย antituberculous drugs ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ขณะนี้ยังได้ prednisolone อยู่ 10 มก./วัน และไม่มีปัญหาเลือดออกอีก APTT ครั้งสุดท้ายปกติ (34.9 วินาที)

#### วิจารณ์

สาเหตุของ F VIII inhibitor อาจแยกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ กลุ่มแรกพบในผู้ป่วย hemophilia A ที่ได้รับ replacement บ่อยครั้ง จะเกิดการสร้าง antibodies ต่อ F VIII ทำให้ผลการรักษาครั้งต่อไปไม่ดีเท่าที่ควร

ส่วนกลุ่มที่ 2 พบในกลุ่มที่ไม่ใช่ hemophilia A ในกลุ่มนี้จะมีการสร้าง antibodies ขึ้นมาเอง มักพบในผู้ใหญ่ โดยเฉพาะคนตั้งครรภ์หรือระยะหลังคลอด ผู้ป่วยที่เป็นโรคทางภูมิคุ้มกัน เช่น โรค lupus ข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือในบางคนไม่สามารถหาสาเหตุได้ พบถึง 50%<sup>2</sup> ผู้ป่วยมักมีอายุ 50 ปีขึ้นไป ผู้ป่วยที่พบในช่วงตั้งครรภ์และหลังคลอดอาจพบว่า antibodies หายไปได้เอง<sup>3</sup> ผู้ป่วย acquired F VIII inhibitor มักมาพบแพทย์ด้วยอาการของ large hematomas หรือ ecchymoses เช่นในผู้ป่วยรายนี้ บางรายมี compartment syndrome เนื่องจากเส้นประสาท และหลอดเลือดถูกกด ผู้ป่วยอาจมีเลือดออกมากได้หลังทำหัตถการ เช่น เกิดตามหลัง bone marrow aspiration เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยมักไม่มีอาการเลือดออกในข้อ เหมือนกับผู้ป่วย hemophilia A ทั่วไป

การรักษาผู้ป่วย acquired F VIII inhibitor จะต่างกับในผู้ป่วย hemophilia A เนื่องจากผู้ป่วย acquired F VIII inhibitor จะไม่มี anamnestic response หลังจากรับการรักษาด้วย human F VIII ดังนั้นผู้ป่วยจึงเป็น low responders และผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการตอบสนองต่อ immunosuppressive drugs ต่ำมาก<sup>4</sup> โดยเฉพาะต่อ prednisolone และ cyclophosphamide นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายยังตอบสนองดีต่อ intravenous immunoglobulin<sup>5</sup> การให้ DDAVP ในผู้ป่วยที่มีระดับ inhibitor น้อยกว่า 3 Bethesda units อาจได้ผล<sup>6</sup> ในรายที่มีเลือดออก เนื่องจากผู้ป่วยยังสามารถสร้าง เก็บและปล่อย F VIII และ von Willebrand factor ได้

แต่เนื่องจาก inhibitor เป็น time-dependent จึงอาจจะทำให้ F VIII activity เพิ่มขึ้นได้ในเวลาสั้นๆ

ผู้ป่วยรายนี้ตอบสนองดีต่อ prednisolone จนสามารถลดขนาดลงได้เหลือ 10 มก./วัน แต่มีปัญหาตามมาจากรักษา คือ steroid-induced diabetes และ disseminated tuberculosis ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่ได้ long-term corticosteroids

### เอกสารอ้างอิง

1. Hoyer LW. Acquired anticoagulants. In : Bentler E, Cichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, eds. Williams Hematology. 5<sup>th</sup> ed. New York : McGraw-Hill, Inc. 1995:1485-96.
2. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. Thromb Haemost 1981;45:200.
3. Collier BS, Hultin MB, Hoyer LW, et al. Normal pregnancy in a patient with a prior postpartum factor VIII inhibitor : with observations on pathogenesis and prognosis. Blood 1981;58:69.
4. Green D. Cytotoxic suppression of acquired factor VIII: C inhibitor. Am J Med 1991;91:5A-14S.
5. Sultan Y, Kazatchkine MD, Mydegger V, et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of spontaneously acquired factor VIII:C inhibitors. Am J Med 1991;91:5A.
6. De la Fuente B, Casper CK, Rickles FR, Hoyer LW. Responses of patients with mild and moderate hemophilia A and von Willebrand's disease to treatment with desmopressin. Ann Intern Med 1985;103:6.

## Acquired Factor VIII Inhibitor : A Case Report

Apichai Leerasiri, Wichean Mongkolsritragoon and Wichai Prayoonwiwat

*Division of Hematology, Department of Medicine, Phramonkutklao Hospital*

---

**Abstract :** *An old Thai female present with spontaneous ecchymoses at left upper arm and hematomas on dorsal surface of both hands for 2 weeks. Investigations revealed prolonged APTT with mixing test showed inhibitor of a time-dependent pattern. She was finally diagnosed acquired factor VIII inhibitor with factor VIII activity only 2.8% and factor VIII inhibitor 2.24 Bethesda unit. She had good response to prednisolone and did not require any replacement therapy.*

**Key Words :** ● Acquired factor VIII inhibitor ● Ecchymosis ● Hematoma ● Prednisolone

**Thai J Hematol Transf Med 1998;8:395-8.**