นิพนธ์ต้นฉบับ

Acquired Factor VIII Inhibitor ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ศุภกัญญา วงศ์รักษ์พานิช[1] นภชาญ เอื้อประเสริฐ[2] เบญจพร อัคควัฒน์
ธัญญพงศ์ ณ นคร[2] และ พลภัทร โรจน์นครินทร์[2]

[1]คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย [2]สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ *ภาวะ acquired factor VIII inhibitor หรือ acquired hemophilia A เป็นภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังที่พบน้อยมาก ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะนี้ในประเทศไทยยังมีจำกัด* ***วัตถุประสงค์*** *เพื่อศึกษาข้อมูลพื้นฐาน อาการและอาการแสดง การวินิจฉัย การรักษาและการตอบสนองของผู้ป่วย acquired factor VIII inhibitor ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์* ***วัสดุและวิธีการ*** *เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังของผู้ป่วย acquired factor VIII inhibitor ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2546 ถึงวันที่ 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2555 โดยไม่รวมผู้ป่วยที่เป็นฮีโมฟิเลียแต่กำเนิด* ***ผลการศึกษา*** *ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะนี้ในช่วงเวลาดังกล่าว 14 ราย โดยมีอายุเฉลี่ย 55 ปี (พิสัย 25-86 ปี) ผู้ป่วย 8 ราย (ร้อยละ 57.1) ไม่พบสาเหตุของการเกิด inhibitor ในขณะที่ผู้ป่วย 3 รายได้รับการวินิจฉัยเป็น systemic lupus erythematosus 2 รายเป็น chronic myelomonocytic leukemia และ 1 รายเป็น low grade non-Hodgkin lymphoma อาการและอาการแสดงที่พบบ่อยที่สุด คือ จ้ำเลือด 9 ราย (ร้อยละ 64.2) รองลงมา คือ hematoma 6 ราย (ร้อยละ 42.8) โดยมีผู้ป่วย 9 ราย (ร้อยละ 64.2) ที่มีภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง (major bleeding) ค่ามัธยฐานของ factor VIII inhibitor เท่ากับ 41.8 Bethesda unit (BU) (พิสัย 1.5-2,600 BU) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์เพื่อกำจัด inhibitor และ 5 รายได้รับยากดภูมิอื่นร่วมด้วยตั้งแต่ต้น ผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 85.7) มี aPTT กลับมาเป็นปกติ และ/หรือตรวจไม่พบ inhibitor ในเวลามัธยฐาน 6 สัปดาห์ (พิสัย 3-132 สัปดาห์) โดยมีผู้ป่วยเสียชีวิต 1 ราย (ร้อยละ 7) จากเลือดออกในสมองภายหลังอุบัติเหตุ* ***สรุป*** *ภาวะ acquired factor VIII inhibitor เป็นภาวะที่พบน้อย โดยพบสาเหตุประมาณร้อยละ 43 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน และ มีการพยากรณ์โรคที่ดี*

Key Words : ● *ฮีโมฟิเลียที่เป็นภายหลัง* ● *สารต้านแฟคเตอร์แปด* ● *การรักษา* ● *การพยากรณ์โรค*
วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2555;22:195-201.

บทนำ

ภาวะ acquired factor VIII inhibitor หรือ acquired hemophilia A เป็นภาวะเลือดออกที่เกิดจาก autoantibody ต่อ factor VIII โดยมีอุบัติการณ์ 1.48 รายต่อล้านคนต่อปี[1] รายงานจากต่างประเทศพบว่าผู้ป่วยเกือบร้อยละ 90 มีภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง และพบอัตราตายร้อยละ 9.1[1,2]

เนื่องจากภาวะ acquired factor VIII inhibitor พบได้ไม่บ่อย และมีข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยน้อยมาก การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาข้อมูลพื้นฐานอาการและอาการ แสดง การวินิจฉัย การรักษา และการตอบสนองต่อการรักษาของภาวะ acquired factor VIII inhibitor ของผู้ป่วยไทย

ได้รับต้นฉบับ 17 กรกฎาคม 2555 ให้ลงตีพิมพ์ 3 สิงหาคม 2555
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 e-mail: drnoppacharn@yahoo.com

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย acquired factor VIII inhibitor ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย และการตรวจวินิจฉัย factor VIII inhibitor ที่ห้องปฏิบัติการสาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2546 ถึงวันที่ 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2555 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย โรคประจำตัวและโรคร่วม อาการและอาการแสดง การตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ CBC, PT, aPTT, factor VIII activity, factor VIII inhibitor และการตรวจอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง การรักษาและการตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยจนถึงการติดตามรักษาครั้งสุดท้าย หรือเสียชีวิต จะถูกรวบรวม วิเคราะห์ และนำเสนอโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ (frequency) ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตราฐาน (standard deviation) ค่ามัธยฐาน (median)

ร้อยละ (percent) ค่าต่ำสุด และ ค่าสูงสุด ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกแต่กำเนิด หรือ ภาวะเลือดออกผิดปกติที่เกิดภายหลังอื่นร่วมด้วย จะถูกคัดออกจากการศึกษา

คำนิยามเชิงปฏิบัติการ

ภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง (major bleeding) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในอวัยวะ ที่สำคัญ เลือดออกจนมีฮีโมโกลบินลดลง 05 2 กรัมต่อดล. หรือเลือดออกจนต้องได้รับเลือดเพื่อ แก้ไขภาวะชีดจากการเสียเลือดเฉียบพลัน

ภาวะไม่มีเลือดออกอย่างรุนแรง (minor bleeding) หมายถึง ภาวะเลือดออกอื่นนอกเหนือจากคำนิยามของภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง (major bleeding)

การตอบสนองต่อการรักษาประกอบด้วย การตอบสนองทางคลินิก (clinical response) หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออก และไม่มีจ้ำเลือดเกิดใหม่ในบริเวณอื่นของร่างกาย และการตอบสนองทางห้องปฏิบัติการ (laboratory response) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีค่า aPTT กลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ และ/หรือตรวจไม่พบ inhibitor

การตอบสนองต่อการรักษาด้วย prednisolone หมายถึง ผู้ป่วยมี aPTT กลับมาปกติภายใน 4 สัปดาห์หลังจากเริ่มยา

ยากดภูมิเสริม (additional immunosuppressive) หมายถึง ยากดภูมิอื่นที่ให้ร่วมกับสเตียรอยด์ในการรักษาเบื้องต้นเพื่อกำจัด autoantibody

Second line treatment หมายถึง ยากดภูมิสูตรที่ 2 หลังจากไม่ตอบสนองต่อยากดภูมิสูตรแรก

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรจากการศึกษาย้อนหลัง 10 ปี พบผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายทั้งหมด 14 ราย เป็นเพศชาย 6 ราย และหญิง 8 ราย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 54.9 ปี (พิสัย 25-86 ปี) พบโรคร่วมที่อาจเป็นสาเหตุ หรือ secondary acquired factor VIII inhibitor จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 43) ได้แก่ systemic lupus erythematosus (SLE) 3 ราย chronic myelomonocytic leukemia (CMMoL) 2 ราย และ low grade non-Hodgkin lymphoma (NHL) 1 ราย

อาการและอาการแสดง ผู้ป่วย 9 ราย (ร้อยละ 64.2) มีภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง อาการและอาการแสดงที่พบบ่อยที่สุด คือ จ้ำเลือดที่ผิวหนัง (ecchymosis) พบ 9 ราย (ร้อยละ 64.2) อาการที่พบบ่อยรองลงมา คือ การพบก้อนเลือด (hematoma) 6 ราย (ร้อยละ 42.8) เลือดออกในข้อ (hemarthrosis) 2 ราย (ร้อยละ 14.2) และ การมีประจำเดือนมากผิดปกติ เลือดกำเดาไหล เลือดออกที่เหงือก และ ปัสสาวะปนเลือด อย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 7.1) ดังแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 7.1) ไม่มีอาการเลือดออก แต่วินิจฉัยโรค acquired factor VIII inhibitor จากการตรวจคัดกรองพบค่า aPTT ยาวกว่าปกติขณะตั้งครรภ์

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจ PT, aPTT, INR และ factor VIII inhibitor level โดยมีผู้ป่วย 9 รายได้รับการตรวจ factor VIII activity level

ระดับ factor VIII inhibitor มีค่ามัธยฐาน 41.8 BU (พิสัย 1.5-2,600 BU) โดยผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 28.6) มี factor VIII inhibitor อยู่ในระดับต่ำ (< 10 BU) และผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 71.4) มี factor VIII inhibitor อยู่ในระดับสูง (> 10 BU) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2

การรักษา ผู้ป่วย 2 รายได้รับ factor replacement therapy เพื่อควบคุมภาวะเลือดออก โดยรายแรก (patient number 3) ได้รับ cryoprecipitate รวม 17 unit ในเวลา 27 วัน เนื่องจากมีเลือดไหลไม่หยุด หลังจากตัดไหมที่แผลผ่าตัด open reduction internal fixation ของกระดูกขากรรไกรล่าง หลังจากผู้ป่วยได้รับ

ตารางที่ 1 Clinical manifestations and severity of bleeding in patients with acquired factor VIII inhibitor

Clinical manifestations	Numbers of patients	Percent (%)
Ecchymosis	9	64.2
Hematoma	6	42.8
Hemarthrosis	2	14.2
Hypermenorrhea	1	7.1
Epistaxis	1	7.1
Bleeding per gum	1	7.1
Hematuria	1	7.1
Major bleeding	9	64.2
No bleeding	1	7.1

ตารางที่ 2 Coagulation laboratory profile and severity of bleeding of acquired factor VIII inhibitor patients

Patient Number	Severity of bleeding	aPTT (sec)*	Mixing study	Factor VIII activity (%)	Factor VIII inhibitor (Bethesda unit)
1	Minor	67.7/28.6	ND	17.4	18.2
2	Major	91.0/28.0	Uncorrectable	ND	107.5
3	Major	83.0/27.0	Uncorrectable	1.7	5
4	No	97.7/26.7	ND	10	1.5
5	Major	101.2/27.8	ND	1.5	40
6	Minor	46.2/30.9	ND	ND	2.3
7	Major	40.7/27.8	ND	ND	6.6
8	Major	41.8/24.0	Uncorrectable	<1	53.6
9	Major	86.7/27.0	ND	ND	2,600
10	Major	73.4/28.6	ND	ND	21
11	Major	71.8/28.6	Uncorrectable	<1	102
12	Major	94.2/27.0	ND	<1	104
13	Minor	67.1/27.9	Uncorrectable	<1	118
14	Minor	97.7/30.1	ND	3	43.6

ND- not done; *patient/normal control

cryoprecipitate แล้วเลือดหยุดไหลจากแผลผ่าตัด โดยขณะนั้น aPTT ของผู้ป่วยกลับมาเป็นปกติแล้ว

ผู้ป่วยรายที่สอง (patient number 7) ซึ่งมีโรคประจำตัวเป็น SLE ร่วมกับ lupus nephritis ได้รับ recombinant activated FVII (rhFVIIa) 270 ไมโครกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 3 ชั่วโมง และ cryoprecipitate 10 ถุงทุก 8 ชั่วโมง เนื่องจากมี retroperitoneal hematoma หลังรักษาพบว่า retroperitoneal hematoma มีขนาดเล็กลง ในเวลา 2 ปีถัดมา ผู้ป่วย ได้รับ cryoprecipitate 23 ถุง ทุก 8 ชั่วโมง นาน 3 วัน เนื่องจากมีเลือดไหลไม่หยุดหลังจากถอนฟัน หลังได้รับ cryoprecipitate พบว่าเลือดหยุดดี แต่ 7 วันถัดมา ผู้ป่วยมีเลือดออกจากแผลอีกครั้ง หลังมาพบทันตแพทย์เพื่อตัดไหม จึงได้รับ cryoprecipitate 23 ถุง ทุก 8 ชั่วโมง นาน 2 สัปดาห์ และ cryoprecipitate 12 ถุง ทุก 12 ชั่วโมง ต่ออีก 6 วัน แต่เนื่องจากแผลยังคงมีเลือดออก ผู้ป่วยจึงได้รับ factor VIII concentrate 1000 ยูนิต วันละครั้ง นาน 6 วันและลดขนาดลงเหลือ 500 ยูนิต วันละครั้ง ต่ออีก 3 วัน หลังรักษาพบว่าเลือดหยุดดี

สำหรับการรักษาเพื่อกำจัด autoantibody พบว่าผู้ป่วยทุกรายได้รับ prednisolone 0.5-1 มก./กก./วัน สำหรับการรักษาชนิดอื่นๆ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

การตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วย11 รายตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิก โดยมีระยะเวลามัธยฐานในการตอบสนอง 7 สัปดาห์ (พิสัย 1-140 สัปดาห์) ผู้ป่วย 12 ราย ตอบสนองต่อการรักษาทางห้องปฏิบัติการ โดยมีระยะเวลามัธยฐานในการตอบสนอง 6 สัปดาห์ (พิสัย 3-132 สัปดาห์) โดยผู้ป่วยรายหนึ่งไม่เคยมีอาการเลือดออก แต่พบ aPTT นานจาก factor VIII autoantibody จากการตรวจคัดกรองกลไกห้ามเลือด ระยะเวลามัธยฐานทั้งหมดในการติดตามผู้ป่วย 34.5 สัปดาห์ (พิสัย 5-456 สัปดาห์)

นอกจากนี้ หากพิจารณาการตอบสนองต่อการรักษาด้วย prednisolone และยากดภูมิชนิดอื่นของผู้ป่วยทั้ง 14 ราย สามารถแยกการตอบสนองได้ดังนี้ ผู้ป่วย 9 รายรักษาด้วย prednisolone อย่างเดียว และตอบสนองดี 6 ราย (ร้อยละ 64.3) ผู้ป่วย 5 รายได้รับ prednisolone ร่วมกับยากดภูมิชนิดอื่นตั้งแต่แรก และตอบสนองดี 3 ราย (ร้อยละ 60) ผู้ป่วย 5 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในช่วงแรก ได้รับยากดภูมิสูตรที่ 2 และตอบสนองดี 3 ราย (ร้อยละ 60) ดังตารางที่ 4

ผู้ป่วย 2 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา รายที่ 1 ได้รับการวินิจฉัย chronic myelomonocytic leukemia ซึ่งมีเกล็ดเลือดต่ำและมี alloantibody ต่อเกล็ดเลือดได้รับการรักษาด้วย hydroxyurea และการให้เลือด ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรง

ตารางที่ 3 Treatments of acquired factor VIII inhibitor

Treatment	Numbers of patients	Percent (%)
Eradication of autoantibody		
Prednisolone 0.5-1 mg/kg/day	14	100
Cyclophosphamide 50-100 mg/day	7	50
Vincristine 1-2 mg	2	14.3
Rituximab 500 mg	2	14.3
Azathioprine 50 mg/day	1	7.1
Pulse dexamethasone 40 mg/day for 4 days monthly	1	7.1
Cyclosporine 100 mg/day	1	7.1
Mycophenolate mofetil 2 g/day	1	7.1
Bleeding Control		
Cryoprecipitate	2	14.3
Factor VIII concentrate	1	7.1
recombinant human activated FVII (rhFVIIa)	1	7.1
Additional Treatments		
Packed red cell transfusion	8	57.2
Tranexamic acid 750-1,500 mg/day	6	42.9

ตารางที่ 4 Laboratory responses to prednisolone and other immunosuppressive drugs

	Numbers of patients
Respond to prednisolone monotherapy as the initial treatment	6/9 (64.3%)
Respond to combined therapy with prednisolone and an additional immunosuppressive drug as the initial treatment	3/5 (60%)
Respond to the second line treatment	3/5 (60%)

*Out of two unresponsive patients, one received initial treatment with prednisolone monotherapy and the other received initial treatment with combined immunosuppressive drugs.

พยาบาลด้วยภาวะฝีที่ก้น (gluteal abscess) และได้รับการทำผ่าตัดเพื่อระบายหนองออกหลังทำพบว่าผู้ป่วยมีเลือดไหลจากแผลไม่หยุด และตรวจพบ aPTT นานผิดปกติ รวมทั้งตรวจพบ factor VIII inhibitor 107.5 BU จึงได้รับ prednisolone 30 มก./วัน และ cyclophosphamide 50 มก./วัน ผู้ป่วยเสียชีวิต 2 เดือนหลังจากได้รับการวินิจฉัย acquired factor VIII inhibitor โดยยังมี aPTT นานผิดปกติ สาเหตุการเสียชีวิตสันนิษฐานว่ามีเลือดออกภายในกระโหลกศีรษะ เนื่องจากหลังผู้ป่วยตกเตียง ผู้ป่วยหมดสติ และเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว

ผู้ป่วยอีกรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ได้รับการวินิจฉัยเป็น SLE และมีจ้ำเลือดตามตัว 2 เดือน ตรวจพบ aPTT นานและมี factor VIII inhibitor 2,600 BU ได้รับการรักษาด้วย prednisolone 1 มก/กก/วัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์พบว่าไม่ตอบสนองทั้งทางคลินิกและห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยากดภูมิอื่นๆ ได้แก่ cyclophosphamide, rituximab, cyclosporine และ mycophenolate mofetil ผู้ป่วยไม่ได้มาติดตามการรักษาหลังจากการวินิจฉัย 38 สัปดาห์

วิจารณ์

ภาวะ acquired factor VIII inhibitor เป็นภาวะเลือดออกที่เกิดภายหลังที่พบน้อยมาก โดยมีอุบัติการณ์สูงขึ้นในกลุ่มประชากรที่อายุมากขึ้น[1] และร้อยละ 80 ของผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี[2,3] อย่างไรก็ตาม โรคนี้สามารถพบได้ในกลุ่มคนอายุน้อย คือ หญิงตั้งครรภ์ภายหลังคลอดบุตร[4] สำหรับการศึกษานี้พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 54.9 ± 19.4 ปีซึ่งใกล้เคียงกับที่เคยมีรายงานไว้ คือ 55.3 ปี[2]

อาการและอาการแสดงในผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมี เลือดออกในผิวหนังและกล้ามเนื้อในขณะที่เลือดออกในข้อพบน้อยซึ่งแตกต่าง

จากฮีโมฟิเลียที่เป็นแต่กำเนิด นอกจากนี้ยังพบเลือดออกตามเยื่อบุ ได้บ่อยได้แก่ เลือดกำเดาออก เลือดออกที่เหงือก มีประจำเดือนมาก และ ปัสสาวะเป็นเลือด[4]

จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 71.4 มีระดับ inhibitor สูง (> 10 BU) โดยมีค่ามัธยฐาน 41.8 BU อย่างไรก็ตามระดับของ inhibitor ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงทางคลินิก และความผิดปกติของ aPTT[5-7]

จากผู้ป่วย 14 ราย พบสาเหตุของภาวะ acquired factor VIII inhibitor 6 ราย (ร้อยละ 43) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในอดีตที่ตรวจไม่พบสาเหตุ ร้อยละ 46-63 และสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดคือ autoimmune disease (ร้อยละ 17-18) รองลงมาคือ โรคมะเร็ง (ร้อยละ 7-15)[8] โดยการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่พบสาเหตุร่วมได้แก่ SLE 3 ราย (ร้อยละ 21) และ มะเร็ง 3 ราย (ร้อยละ 21) ประกอบด้วย CMMoL 2 ราย และ low grade NHL 1 ราย ซึ่งมีความแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ เนื่องจาก CMMoL ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเกิด acquired factor VIII inhibitor จากการศึกษาส่วนใหญ่ในอดีต และไม่ได้ถูกกล่าวถึงในทบทวนวรรณกรรมส่วนใหญ่[9-11] จากรายงานผู้ป่วยปัจจุบันเท่าที่สืบค้นได้พบว่ามีรายงานผู้ป่วยเพียง 2 รายที่พบ acquired factor VIII inhibitor ร่วมกับ CMMoL[12,13] ซึ่ง CMMoL เป็นมะเร็งเม็ดเลือดในกลุ่ม myeloproliferative/myelodysplastic neoplasm ที่พบน้อยเช่นกัน ดังนั้นการพบภาวะ acquired factor VIII inhibitor ร่วมกับ CMMoL 2 รายในการศึกษานี้น่าจะชี้บ่งความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของ 2 ภาวะนี้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาแสดงกลไกการเกิดโรคอย่างแน่ชัด โดยมีสมมติฐานของการเกิด factor VIII autoantibody ในผู้ป่วยโรคมะเร็งทั่วไปคือ เซลล์มะเร็งผลิต factor VIII ที่ผิดปกติ เป็นการกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง factor VIII autoantibody[7,14] และ autoimmune dysregulation โดยอาจจะมีการตอบสนองที่ผิดปกติของ T-cell หรือ B-cell ทำให้มีการสร้าง factor VIII autoantibody ในกระแสเลือด[15-17]

มีผู้ป่วย 1 รายที่วินิจฉัยภาวะ acquired factor VIII inhibitor ขณะตั้งครรภ์ 32 สัปดาห์ และพบว่าผู้ป่วยมีโรคร่วมเป็น low grade NHL ซึ่งเพิ่งจะได้รับการวินิจฉัย ผู้ป่วยไม่มีเลือดออกผิดปกติ แต่ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจคัดกรองกลไกห้ามเลือด พบว่า aPTT นานผิดปกติ และตรวจพบ factor VIII inhibitor ในกระแสเลือด ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย prednisolone 0.5 มก./กก./วัน นาน 6 สัปดาห์จนคลอด และได้รับ cyclophosphamide, vincristine และ prednisolone รวม 8 ครั้ง สำหรับรักษา low grade NHL ภายหลังคลอด ผู้ป่วยได้ complete remission และตรวจไม่พบ factor VIII inhibitor หลังรักษา 48 สัปดาห์ นอกจากนี้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย squamous cell carcinoma ที่ vulva 3 ปีก่อน และได้รับการผ่าตัด 10 เดือนก่อนการวินิจฉัย acquired factor VIII inhibitor ภายหลังผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของ squamous cell carcinoma of vulva โดยไม่มีการกลับเป็นซ้ำของ acquired factor VIII inhibitor ดังนั้นภาวะ acquired factor VIII inhibitor ในผู้ป่วยรายนี้น่าจะสัมพันธ์กับ low grade NHL มากที่สุด

การรักษา acquired factor VIII inhibitor ประกอบด้วยวัตถุประสงค์หลักสองอย่าง คือ การควบคุมภาวะเลือดออก และการกำจัด autoantibody สำหรับการควบคุมภาวะเลือดออกใน acquired factor VIII inhibitor นั้น ปัจจุบันการรักษาที่ถูกพิจารณาเป็นทางเลือกแรกในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงคือ bypassing agent ได้แก่ recombinant human activated FVII (rhFVIIa) และ factor eight inhibitor bypassing agent (FEIBA®)[9] นอกจากนี้ อาจจะสามารถใช้ factor VIII concentrate หรือ desmopressin ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมี inhibitor น้อยกว่า 5 BU และมีเลือดออกไม่รุนแรง[18] อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ พบว่าจากผู้ป่วยทั้งหมด 9 ราย ที่มีเลือดออกรุนแรง ได้รับ rhFVIIa เพียง 1 รายเนื่องจากมี retroperitoneal hematoma ในขณะที่ผู้ป่วย 8 รายที่มีเลือดออกรุนแรงที่เหลือ ไม่ได้รับ rhFVIIa หรือ FEIBA® โดยได้รับ packed red cell และ/หรือ antifibrinolytic agent เท่านั้น เนื่องจากผู้ป่วย 7 ใน 8 ราย มีเลือดออกในที่ปิด (close space) ซึ่งช่วยกดทำให้เลือดหยุด และไม่ได้มีเลือดออกภายนอกที่ควบคุมไม่ได้ รวมทั้ง bypassing agent มีราคาแพงมาก โดยพบว่าผู้ป่วย 6 รายจาก 7 ราย เลือดหยุดได้เอง ส่วนผู้ป่วยอีก 1 รายขาดการติดต่อ เนื่องจากไม่ได้มาพบแพทย์ตามนัด

สำหรับการกำจัด autoantibody สามารถทำได้หลายวิธี เช่น การให้สเตียรอยด์ และ ยากดภูมิต้านทานอื่น เช่น cyclophosphamide, azathioprine, vincristine และ cyclosporine โดยอาจจะพิจารณาให้ยาตัวเดียวหรือหลายตัวร่วมกันก็ได้ ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย prednisolone 1 มก./กก./วัน ร่วมกับ cyclophosphamide 1-2 มก./กก./วัน อย่างไรก็ตามมีรายงานการศึกษาขนาดใหญ่พบว่าการให้สเตียรอยด์ อย่างเดียว ให้ผลการตอบสนองไม่ต่างกับการให้สเตียรอยด์ ร่วมกับ cytotoxic agent โดยมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 76 และร้อยละ 78 ตามลำดับ[1] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ที่พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการให้ prednisolone 1 มก./กก./วัน เพียงอย่างเดียว และการให้ prednisolone ร่วมกับยากดภูมิต้านทานอื่นมีอัตราการตอบสนองใกล้เคียงกันคือ ร้อยละ 64 และร้อยละ 60 โดยผู้ป่วย 5 ราย ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิสูตรแรก

ตอบสนองต่อการรักษาด้วย second line treatment 3 ราย (ร้อยละ 60) ดังนั้นผู้ป่วยถึงร้อยละ 86 ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิซึ่งแสดงพยากรณ์โรคที่ดีของผู้ป่วย acquired factor VIII inhibitor

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้อาจเก็บข้อมูลต่างๆ ได้ไม่ครบถ้วน และการมีความแตกต่างในแนวทางการรักษาของแพทย์ผู้ดูแลทำให้การประเมินและเปรียบเทียบข้อมูลอาจมีอคติได้

เอกสารอ้างอิง

1. *Collins P, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired haemophilia A inthe United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Blood 2007;109:1870-7.*
2. *Lak M, Sharifian R, Karimi K, Mansouritorghabeh H. Acquired Hemophilia A: Clinical Features, Surgery and Treatment of 34 Cases, and Experience of Using Recombinant Factor VIIa. Clin Appl Thromb Hemost 2010;16:294-300.*
3. *Lambotte O, Dautremer J, Guillet B, et al. Acquired hemophilia in older people: a poor prognosis despite intensive care. J Am Geriatr Soc 2007;55:1682-5.*
4. *Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. Blood 2008;112:250-5.*
5. *Akahoshi M, Aizawa K, Nagano S, et al. Acquired hemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and literature review. Mod Rheumatol 2008;18:511–5.*
6. *Bossi P, Cabane J, Ninet J, et al. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. Am J Med 1998;105:400-8.*
7. *Fozza C, Bellizzi S, Piseddu G, Porcu A, Dore F, Longinotti M. Acquired Hemophilia in a Patient Affected by Acute Myeloid Leukemia. Am J Hematol 2005;79:79–82.*
8. *Collins et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. BMC Research Notes 2010;3:1-8.*
9. *Shurafa M, Raman S, Wollner I. Disappearance of factor VIII antibody after removal of primarycolon adenocarcinoma. Am J Hematol 1995;50:149-50.*
10. *Coppola A, Capua M, Di Minno M, Cerbone A. Acquired Hemophilia: An Overview on Diagnosis and Treatment. The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal 2009;2:29-32.*
11. *Akahoshi M, Aizawa K, Nagano S, et al. Mod Rheumatol 2008;18:511–5.*
12. *Castelli R, Faricciotti A, Cicuti S, Franceschini F, Vis- mara A, Porro T. Acquired factor VIII inhibitor in association with myelodysplastic syndrome. Haematologica 2002;87:1–3.*
13. *Biss T, Crossman L, Neilly I, Hanley J. An acquired factor VIII inhibitor in association with a myeloproliferative/myelodysplastic disorder presenting with severe subcutaneous hemorrhage. Haemophilia 2003;9:638–41.*
14. *Laselle BT, Boggio LN, Blum MG. Presentation and management of a stage Ia lung cancer patient with a paraneoplastic factor VIII inhibitor. Ann Thorac Surg 2006;81:362-4.*
15. *Sallah S, Nguyen N, Abdallah J, et al. Acquired Hemophilia in Patients With Hematologic Malignancies. Arch Pathol Lab Med 2000;124:730-4.*
16. *Escobar M. Bleeding in the Patient With a Malignancy, Is It an Acquired Factor VIII Inhibitor? Cancer 2012;118:312-20.*
17. *Franchini M, Targher G, Manzato F, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2008;66:194-9.*
18. *Baudo F, De Cataldo F. Acquired hemophilia: a critical bleeding Syndrome. Haematologica 2004;89:96-100.*

Acquired Factor VIII Inhibitor in King Chulalongkorn Memorial Hospital

Supakanya Wongrakpanich[1], Noppacharn Uaprasert[2], Benjaporn Akkawat[2], Thanyapong Nanakorn[2] and Ponlapat Rojnuckarin[2]

[1]Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, [2]Division of Hematology, Department of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital

Abstract: *Acquired factor VIII inhibitor, also known as acquired hemophilia A, is a rare bleeding disorder. The data of this bleeding diathesis in Thailand is limited.* ***Objective:*** *This study aimed to investigate the demographic data, clinical manifestations, laboratory profiles and treatments, as well as prognosis of patients with acquired factor VIII inhibitor in King Chulalongkorn Memorial Hospital.* ***Materials and Methods:*** *The clinical and laboratory data of patients diagnosed with acquired factor VIII inhibitor from July 2003 to January 2012 were retrospectively collected and analyzed. Congenital hemophilia was excluded.* ***Results:*** *There were a total of 14 cases. The mean age (± SD) was 55 years (±19.42). There were 8 patients with no apparent underlying conditions, while 3 had systemic lupus erythematosus, 2 chronic myelomonocytic leukemia and 1 low grade non-Hodgkin lymphoma. The most common clinical presentations were ecchymosis (64.2%) and hematoma (42.8%). The median titer of factor VIII inhibitor was 41.8 BU (range 1.5-2,600 BU). All patients received prednisolone as either monotherapy (9) or combined treatments (5) for inhibitor eradication. Twelve cases (85.7%) achieved laboratory remission with the median time to response of 6 weeks (3-132 weeks). One patient died from post-traumatic intracranial bleeding.* ***Conclusion:*** *Acquired hemophilia is uncommon. The underlying can be found in approximately 43%. Patients usually respond to immunosuppressive agents and have good prognosis.*

Key Words : ● *Acquired hemophilia* ● *Acquired factor VIII inhibitor* ● *Treatment* ● *Prognosis*

J Hematol Transfus Med 2012;22:195-201.