

นิพนธ์ต้นฉบับ

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดสารต้านในผู้ป่วยเด็กไทยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมาก

ขวัญนุช ศรีกาลา^{1,2}, วีระศักดิ์ ศาสนกุล¹, นงนุช ลีระชัยนันท์¹ และ อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์¹

¹หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

²หน่วยกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเกิดสารต้านในผู้ป่วยเด็กไทยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมาก **วิธีการ :** คัดเลือกผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมากที่ติดตามการรักษาอยู่ที่หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล จำนวน 35 คน โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจวัดหาระดับสารต้านทุก 6-12 เดือน และตรวจหาความผิดปกติของยีนแฟกเตอร์เบตชนิด intron 22 inversion รวมทั้งได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับอายุที่เริ่มรับการรักษา ชนิดของแฟกเตอร์ที่ได้รับการทดแทน ผลิตภัณฑ์จากเลือดชนิดต่างๆที่ได้รับในการรักษาเมื่อเวลาเริ่มเลือดออก วิธีการรักษา ระยะเวลาที่ได้รับปัจจัยเหล่านั้น รวมทั้งประวัติการมีสารต้านในครอบครัว **ผลการศึกษา :** ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมากจำนวน 10 คนใน 35 คน พบว่ามีสารต้านและในจำนวนนี้มีถึง 4 คนที่มีระดับสารต้านในระดับสูง คิดเป็นร้อยละ 11.4 โดยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 5.5 เดือน และ 9 คนในจำนวนนี้ได้รับการรักษาตั้งแต่อายุต่ำกว่า 12 เดือนซึ่งมีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีสารต้านอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.038$) ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับสารทดแทนแฟกเตอร์เบต คือ 8 วัน ซึ่งได้รับทั้งจากส่วนของเลือดและแฟกเตอร์เข้มข้น และพบว่าวิธีการรักษา treatment on demand และ/หรือ early treatment ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดสารต้าน ส่วนความผิดปกติของสารพันธุกรรม พบว่าผู้ป่วย 15 คนคิดเป็นร้อยละ 42.9 มี intron 22 inversion และในจำนวนนี้ 6 คน (ร้อยละ 40) มีสารต้าน ซึ่งความผิดปกติของพันธุกรรมไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดสารต้าน **สรุป :** อุบัติการณ์ของการเกิดสารต้านในผู้ป่วยเด็กไทยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมากพบได้ถึงร้อยละ 28.6 และร้อยละ 11.4 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีสารต้านในระดับสูง (> 5 Bethesda unit) ปัจจัยที่พบว่ามีผลสัมพันธ์กับการเกิดสารต้านคืออายุที่เริ่มได้รับสารทดแทนแฟกเตอร์เบตน้อยกว่า 12 เดือน ไม่ว่าจะเป็นแฟกเตอร์เข้มข้นหรือส่วนของเลือด

Key Words : ● โรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมาก ● สารต้าน ● Intron 22 inversion ● ปัจจัยเสี่ยง

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2555;22:25-30.

บทนำ

โรคฮีโมฟีเลียเป็นโรคเลือดออกง่ายที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ sex-linked recessive มีอุบัติการณ์ของโรคฮีโมฟีเลียเท่ากับ 1 ต่อประชากรชาย 5,000-10,000 คน แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ โรคฮีโมฟีเลีย เอ เกิดจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด factor VIII clotting activity (FVIII:C) และโรคฮีโมฟีเลีย บี เกิดจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด factor IX clotting activity (FIX:C) โรคฮีโมฟีเลียเกิดจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมสร้าง FVIII:C หรือ FIX:C ทำให้ร่างกายไม่สามารถสร้างหรือมีภาวะพร่องของ FVIII:C และ FIX:C ซึ่งเป็นปัจจัยที่ใช้ใน

กลไกการแข็งตัวของเลือด ได้มีการศึกษาถึงความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้าง FVIII:C พบว่ามีความหลากหลาย เช่น large deletion มากกว่า 200 base pair (bp), nonsense mutation, intron 22 inversion, small deletion, insertion, missense mutation และ splice site mutation ซึ่งพบว่า 1 ใน 3 ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เป็นความผิดปกติเกิดขึ้นใหม่โดยไม่มีประวัติของโรคฮีโมฟีเลียในครอบครัวมาก่อน

โรคฮีโมฟีเลีย แบ่งระดับความรุนแรงได้เป็น 3 ระดับ ได้แก่ 1) ชนิดรุนแรงมาก มีระดับ FVIII:C หรือ FIX:C น้อยกว่า 1% ผู้ป่วยจะมีอาการเลือดออกในข้อหรือในกล้ามเนื้อ เกิดขึ้นได้เองโดยไม่มียาเสพติด ซึ่งจะต้องได้รับการรักษาจากแพทย์อย่างเหมาะสม มิฉะนั้นจะทำให้มีข้อพิการ 2) ชนิดรุนแรงปานกลางมี FVIII:C หรือ FIX:C 1-5% ผู้ป่วยจะมีอาการเลือดออกในข้อหรือในกล้ามเนื้อเมื่อได้รับอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อย หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม

ได้รับต้นฉบับ 29 กรกฎาคม 2554 ให้ลงตีพิมพ์ 21 กันยายน 2554

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล E-mail: raajs@mahidol.ac.th

ก็จะทำให้มีข้อพิจารณาได้เช่นเดียวกับชนิดรุนแรงมาก และ 3) ชนิดรุนแรงน้อย มีระดับ FVIII:C หรือ FIX:C > 5-40% ผู้ป่วยมักจะมีเลือดออกมากเมื่อได้รับยารักษาที่รุนแรง ได้รับการผ่าตัดหรือถอนฟัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ค่อยมีอาการเลือดออกในข้อหรือในกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถใช้ชีวิตได้ใกล้เคียงกับคนปกติ

ร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ มีโอกาสเกิดสารต้านในขณะที่ยังร้อยละ 2-5 ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี มีโอกาสเกิดสารต้าน โดยมักพบในผู้ป่วยชนิดรุนแรงมาก ซึ่งเป็นปัญหาในการรักษาและทำให้มีค่าใช้จ่ายที่สูง² ปัจจัยที่ทำให้เกิดสารต้านมีทั้งปัจจัยทางพันธุกรรม³ และปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมที่ไม่ใช่พันธุกรรม⁴⁻⁶ ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดสารต้านของผู้ป่วยเด็กไทยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมาก

วิธีการ

ผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กไทยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมากจำนวน 35 รายที่มีระดับ FVIII:C < 1% ที่ได้รับการรักษาที่หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการตรวจหาระดับสารต้านทุก 6-12 เดือน หรือตรวจเพิ่มเติมในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยจะมีสารต้านเช่น ยังมีอาการเลือดออกมากหลังได้รับส่วนประกอบของเลือดหรือแฟคเตอร์เข้มข้นอย่างเพียงพอแล้ว

ข้อมูลทางคลินิก

ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการค้นประวัติการรักษาที่เคยได้รับการรักษาจากเวชระเบียนและโปรแกรมคอมพิวเตอร์ผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรม เพื่อศึกษาถึงปัจจัยต่างๆ ดังนี้

- อายุที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาในครั้งแรก
- ประวัติโรคฮีโมฟีเลียและสารต้านในครอบครัว
- ชนิดของแฟคเตอร์และส่วนประกอบของเลือดที่ได้รับการทดแทน ได้แก่ ส่วนประกอบของเลือด (cryoprecipitate, fresh frozen plasma, fresh dry plasma, heat-treated lyophilized cryoprecipitate) หรือแฟคเตอร์เข้มข้น
- จำนวนวันของการได้รับสารทดแทนจนถึงวันที่ผู้ป่วยเริ่มมีสารต้าน
- วิธีการรักษา ได้แก่ การรักษาทดแทนเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออกที่บ้านหรือโรงพยาบาลใกล้บ้าน (early treatment) ในขนาดของแฟคเตอร์เข้มข้นเท่ากับ 10-20 ยูนิตต่อ กิโลกรัม 1-2 ครั้ง หรือการรักษาทดแทนเมื่อมีเลือดออกในโรงพยาบาล (treatment on demand) ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับส่วนประกอบของเลือด เช่น cryoprecipitate

เป็นเวลานาน 5-7 วัน

- อายุที่เริ่มเกิดสารต้าน
- ระดับของสารต้านที่เกิดขึ้น เป็น low titer < 5 Bethesda unit (BU) หรือ high titer $\geq$ 5 BU และผู้ป่วย low titer มีการตอบสนองแบบ low responder หรือ high responder

การวินิจฉัยภาวะที่มีสารต้าน

ผู้ป่วยที่มีระดับสารต้านสูงกว่าหรือเท่ากับ 0.6 BU จากการตรวจเลือด 2 ครั้งห่างกัน 1- 4 สัปดาห์

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจสารต้านใช้วิธี Bethesda⁷ และศึกษาความผิดปกติของยีนแฟคเตอร์แปดชนิด intron 22 inversion^{8,9} โดยการสกัด DNA จาก EDTA blood จำนวน 3-6 มล. ด้วยวิธี salting-out นำ DNA ที่ได้มาผ่านกระบวนการ inverse shifting-polymerase chain reaction (IS-PCR)^{10,11} โดยการย่อยด้วยเอนไซม์ Bcl I นำ Bcl I fragments ที่ได้มาผ่านกระบวนการ ligation เพื่อสร้าง B-rings แล้วนำ B-rings ที่ได้มาทำ PCR และ electrophoresis สถิติ

สถิติเชิงพรรณนาใช้ median interquartile range ค่าต่ำสุดและค่าสูงสุด และใช้ Chi-square เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีสารต้านและไม่มีสารต้าน ค่า p น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ในผู้ป่วยจำนวน 35 คน พบว่ามีผู้ป่วยที่มีประวัติโรคฮีโมฟีเลียในครอบครัวจำนวน 11 คนแต่ไม่มีประวัติสารต้าน และอีกจำนวน 13 คนเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติโรคฮีโมฟีเลียในครอบครัวมาก่อน (sporadic case) แต่อีก 11 คนเป็นผู้ป่วยที่ไม่ทราบประวัติ ซึ่งในผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยสารทดแทนแฟคเตอร์แปดเมื่อมีเลือดออกในโรงพยาบาล (treatment on demand) และมีผู้ป่วยอีกจำนวน 8 รายที่ได้รับการรักษาเมื่อเริ่มมีอาการของเลือดออกที่บ้าน (early treatment) รวมด้วย ผู้ป่วย 13 คนได้รับส่วนประกอบของเลือด cryoprecipitate 9 ราย ได้รับแฟคเตอร์เข้มข้นและ 13 รายได้รับทั้งส่วนประกอบของเลือด cryoprecipitate และแฟคเตอร์เข้มข้น

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยจำนวน 10 คน ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 35 คน ที่มีสารต้านคิดเป็นร้อยละ 28.6 ซึ่งมีข้อมูลด้านต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

ปัจจัยทางพันธุกรรม

ผู้ป่วย 15 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 42.9

Table 1 Demographic data of patients with inhibitor

No.	Presence of intron 22 inversion	Age of starting treatment (month)	Age of inhibitor (month)	Inhibitor at onset (BU)	Highest inhibitor (BU)	Lowest inhibitor (BU)
1	yes	12	119	17	30	ND
2	no	1 day	71	12	12	6.1
3	yes	4	78	2.6	15	2.3
4	yes	10	22	5.85	13.75	1.1
5	yes	2	121	76.5	76.5	27.3
6	yes	7	9	3.8	3,400	3.8
7	no*	1	9	1,600	3,920	48
8	no	4	96	1.5	5.3	1.3
9	yes	9	11	20	200	0
10	no	14	106	2.6	1,056	2.6

ND = no data; * the patient has large deletion

Table 2. Comparison between patients with and without inhibitor

Parameter	Total	With inhibitor	Without inhibitor	P-value
Genetic factor				0.357
Intron 22 inversion	15 (42.9%)	6 (40.0%)	9 (60.0%)	
Non intron 22 inversion	20 (57.1%)	4 (20.0%)	16 (80.0%)	
Age at start treatment (month)				0.009
Median	10	5.5	18	
Interquartile range	7-23	1.8-10.5	8-36	
Min-max	1d-108 mo	1d-14 mo	1d-108 mo	
Age at start treatment (number of patients)				0.038
0-12 months	22	9	13	
>12 months	13	1	12	
Exposure day (day)				0.279
Median	20	8	20	
Interquartile range	8-54	7-43	12.3-63.5	
Min-max	2-215	6-59	2-215	
Exposed factor				
Blood component	13	6	7	0.547 ¹
Factor concentrate	9	3	6	0.125 ²
Combined blood component & factor concentrate	13	1	12	0.027 ³
Type of treatment				0.259
On demand	27	9	18	
On demand & early treatment	8	1	7	

¹Comparison between blood component alone with factor concentrate alone²Comparison between factor concentrate alone with combined blood component and factor concentrate³Comparison between combined blood components and factor concentrate with blood component alone

มีความผิดปกติของยีนแฟลเตอร์แปดชนิด intron 22 inversion และในจำนวนนี้มี 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 40 เป็นผู้ป่วยที่มีสารต้านเมื่อเปรียบเทียบกับภาวะที่มีและไม่มี intron 22 inversion ต่อการเกิดสารต้าน ปรากฏว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.357$) แต่ผู้ป่วยที่มี intron 22 inversion ที่มีสารต้านมักได้รับการรักษาตั้งแต่อายุน้อยกว่า 12 เดือน

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย 1 รายมีความผิดปกติของยีนแฟลเตอร์แปดชนิด large deletion ตั้งแต่ exon 1 ถึง exon 22 ซึ่งผู้ป่วยรายนี้มีสารต้านระดับสูงมากด้วย

ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมที่ไม่ใช่พันธุกรรม

1. อายุที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับการรักษา ผู้ป่วยทั้งหมดเริ่มได้รับการรักษาเมื่ออายุตั้งแต่ 1 วัน จนถึงอายุ 108 เดือน โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 10 เดือน และพบว่าผู้ป่วยที่มีสารต้านนั้นได้รับการรักษาตั้งแต่อายุ 1 วัน จนถึง 14 เดือน และมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 5.5 เดือน ซึ่งต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีสารต้าน (ค่ามัธยฐาน 18 เดือน พิสัย 1 วันถึง 108 เดือน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.009$) นอกจากนี้จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเมื่ออายุน้อยกว่า 12 เดือนมีโอกาพบสารต้านมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเมื่ออายุมากกว่า 12 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.038$)

2. จำนวนวันที่ได้รับสารทดแทนแฟลเตอร์แปด (Exposure day) ผู้ป่วยได้รับสารทดแทนแฟลเตอร์แปดตั้งแต่ 2-215 วัน โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 20 วัน และพบว่าผู้ป่วยที่มีสารต้านนั้นได้รับสารแฟลเตอร์แปดทดแทนตั้งแต่ 6-59 วัน โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 8 วัน น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีสารต้าน (ค่ามัธยฐาน 20 วัน พิสัย 2-215 วัน) แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.279$)

3. ชนิดของสารทดแทนแฟลเตอร์แปดที่ได้รับ (Exposed factor) ชนิดของสารทดแทนแฟลเตอร์แปดที่ได้รับ มีทั้งส่วนประกอบของเลือด เช่น cryoprecipitate และแฟลเตอร์เข้มข้น จึงแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามชนิดของสารทดแทนแฟลเตอร์แปดที่ได้รับ ได้แก่ 1) กลุ่มที่ได้รับส่วนประกอบของเลือด 2) กลุ่มที่ได้รับแฟลเตอร์เข้มข้น และ 3) กลุ่มที่ได้รับทั้งส่วนประกอบของเลือดและแฟลเตอร์เข้มข้น ซึ่งพบว่าชนิดของสารทดแทนแฟลเตอร์แปดที่ได้รับมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการทำให้เกิดสารต้าน เมื่อศึกษาแยกทีละกลุ่มจะพบว่ากลุ่มที่ได้รับส่วนประกอบของเลือดและกลุ่มที่ได้รับแฟลเตอร์เข้มข้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเกิดสารต้าน ($p = 0.547$) และกลุ่มที่ได้รับทั้งส่วนประกอบของเลือดและแฟลเตอร์เข้มข้นไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้แฟลเตอร์เข้มข้น ($p = 0.125$) แต่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ส่วนประกอบของเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.027$) เมื่อศึกษาถ่วงน้ำหนักไปในกลุ่มที่ได้รับส่วนประกอบของเลือดปรากฏ

ว่าเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเมื่ออายุน้อยกว่า 12 เดือน

4. วิธีการรักษา (Type of treatment) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับสารทดแทนแฟลเตอร์แปดเมื่อมีเลือดออกในโรงพยาบาล (treatment on demand) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาทั้งแบบเมื่อมีอาการเลือดออกในโรงพยาบาล (treatment on demand) ร่วมกับได้รับการรักษาเมื่อเริ่มมีเลือดออกที่บ้าน (early treatment) ไม่พบว่ามีผลแตกต่างกันในการกระตุ้นให้เกิดสารต้าน ($p = 0.259$)

5. สารต้านชนิด low หรือ high titer เมื่อได้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีสารต้านโดยแบ่งตามระดับของสารต้าน พบว่าเป็น high titer 6 ราย และ low titer with high responder 4 ราย (สารต้านสูงขึ้นมากกว่า 5 BU หลังได้รับสารทดแทนแฟลเตอร์แปด) ดังแสดงในตารางที่ 1 แต่ทั้งปัจจัยทางพันธุกรรม และสิ่งแวดล้อมที่ไม่ใช่พันธุกรรมไม่มีผลต่อระดับของสารต้าน ($p = 0.807$)

วิจารณ์

ร้อยละ 28.6 ของผู้ป่วยเด็กไทยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมากที่รับการรักษาในโรงพยาบาลรามาธิบดี เป็นผู้ป่วยที่มีสารต้านซึ่งไม่แตกต่างกับการศึกษาอื่น¹ ในจำนวนนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีนแฟลเตอร์แปดชนิด intron 22 inversion คิดเป็นร้อยละ 42.9 ซึ่งไม่แตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา¹² ส่วนสาเหตุที่ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีนแฟลเตอร์แปดชนิดรุนแรง เช่น large deletion, nonsense mutation, intron 1/22 inversion มีโอกาสเกิดสารต้านได้บ่อยกว่า เนื่องจากความผิดปกติของยีนชนิดรุนแรงทำให้ไม่มีการสร้างโปรตีนแฟลเตอร์แปดอย่างสิ้นเชิง ร่างกายไม่มีโอกาสพัฒนาความคุ้นเคย (immune tolerance) ต่อโปรตีนแฟลเตอร์แปด ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีนแฟลเตอร์แปดไม่มาก เช่น small deletion, insertion หรือ missense mutation นั้น ร่างกายยังสามารถสร้างโปรตีนแฟลเตอร์แปดปริมาณเล็กน้อย แม้ว่าอาจเป็นแค่โปรตีนที่ทำงานไม่ได้ ร่างกายมีโอกาสนับผิดกับโปรตีนดังกล่าวที่เพียงพอที่จะทำให้ร่างกายพัฒนาความคุ้นเคย (immune tolerance) ได้ ทำให้มีโอกาสเกิดสารต้านน้อยลง¹³ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่พบว่าความผิดปกติของยีนแฟลเตอร์แปดชนิดรุนแรงมีความสัมพันธ์กับการเกิดสารต้าน ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่น¹⁴ อธิบายได้จากการที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี เป็นโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยที่รับการส่งต่อผู้ป่วยที่มีปัญหาในการรักษาโดยเฉพาะภาวะที่มีสารต้านจากโรงพยาบาลต่างๆ ทั่วประเทศ จึงมีจำนวนผู้ป่วยที่มีสารต้านเป็นหนึ่งในสามของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมากทั้งหมด อาจทำให้ไม่มีความแตกต่างกับผู้ป่วยที่ไม่มีสารต้านอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษามี

จำนวนน้อย คงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมที่ไม่ใช่พันธุกรรมนั้น พบว่าการที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาเมื่ออายุน้อยกว่า 12 เดือน จะมีโอกาสเกิดสารต้านได้บ่อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาหลังอายุ 12 เดือน ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาอื่น¹⁵⁻¹⁷ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีสารต้านมักจะมีจำนวนวันที่ได้รับแฟคเตอร์เปิดทดแทน (exposure day) น้อยกว่า 50 วัน ซึ่งก็ไม่ได้แตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา ในจำนวนผู้ป่วยที่มีสารต้านนั้น พบว่ามีร้อยละ 11.4 ที่เป็น high titer แต่ลักษณะดังกล่าวก็ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมที่ไม่ใช่พันธุกรรมเช่นกัน

ส่วนวิธีการรักษา treatment on demand ในโรงพยาบาลและ/หรือ early treatment ที่บ้านไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดสารต้าน เป็นการเน้นย้ำการรักษา early treatment ที่บ้านที่สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้จัดสรรงบประมาณให้โรงพยาบาลที่ลงทะเบียนเป็นหน่วยเฉพาะโรคฮีโมฟีเลียนำไปซื้อแฟคเตอร์เข้มข้นให้ผู้ป่วยฉีดที่บ้านหรือโรงพยาบาลใกล้บ้านเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออก เป็นวิธีการรักษาที่ปลอดภัย ขนาดแฟคเตอร์เข้มข้นที่ให้แก่ผู้ป่วยคล้ายคลึงกับ low dose regimen ของ immune tolerance¹⁸

การศึกษาสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในด้านการให้คำแนะนำในการดูแลผู้ป่วย เน้นย้ำการดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะในขวบปีแรก เพื่อลดโอกาสการได้รับสารทดแทนแฟคเตอร์เปิดเมื่ออายุน้อยกว่า 12 เดือน อย่างไรก็ตามเนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีจำนวนน้อย ซึ่งทำให้ผลการศึกษานี้ไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรไทยได้ทั้งหมด จึงควรมีการศึกษาจากหลายสถาบันเพิ่มเติม

เอกสารอ้างอิง

- Scalone L, Mantovani LG, Borghetti F, Von Mavkensen S, Gringeri A. Patients', physicians', and pharmacists' preferences towards coagulation factor concentrates to treat haemophilia with inhibitors: results from the COHIBA Study. *Haemophilia* 2009;15:473-86.
- Bohn RL, Aledort LM, Putnam KG, Ewenstein BM, Mogun H, Avorn J. The economic impact of factor VIII inhibitors in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:63-8.
- Hay CR, Hay CRM. The epidemiology of factor VIII inhibitors in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(Suppl6):23-29.
- Astermark J, Berntorp E, White GC, Kroner BL, Group M. The Malmo International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in haemophilia patients. *Haemophilia* 2001;7:267-72.
- Astermark J. Basic aspects of inhibitors to factors VIII and IX and the influence of non-genetic risk factors. *Haemophilia* 2006;12:8-13.
- Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol* 2005;130:422-7.
- Kasper CK, Aledort L, Aronson D, et al. Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975;34:612.
- Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an International Consortium Study. *Blood* 1995;86:2206-12.
- Jenkins PV, Collins PW, Goldman E, et al. Analysis of intron 22 inversions of the factor VIII gene in severe hemophilia A: implications for genetic counseling. *Blood* 1994;84:2197-201.
- Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int 22 h and int 1 h hotspots in the factor VIII gene. *J Thromb Haemost* 2008;8:830-6.
- Rossetti LC, Radic P, Larripa IB, De Brasi CD. Genotyping the hemophilia inversion hotspot by use of inverse PCR. *Clin Chem* 2005;51:54-8.
- Naylor JA, Nicholson P, Goodeve A, Hassock S, Peake I, Giannelli F. A novel DNA inversion causing severe hemophilia A. *Blood* 1996;87:3255-61.
- Reipert BM, van Helden PM, Schwarz HP, Hausl C. Mechanisms of action of immune tolerance induction against factor VIII in patients with congenital hemophilia A and factor VIII inhibitors. *Br J Haematol* 2007;136:12-25.
- Goodeve A. The incidence of inhibitor development according to specific mutation and treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:17-21.
- Gouw SC, van den Berg HM, le Cessie S, van der Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007;5:1383-90.
- Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4648-54.
- Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, Liesner R, Richards M, Stirling D, et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007;13:149-55.
- Van Leeuwen EF, Mauser-Bunschoten EP, Van Dijken PJ, Kok AJ, Sjamsoedin-Visser EJ, Sixma JJ. Disappearance of factor VIII:C antibodies in patients with haemophilia A upon frequent administration of factor VIII in intermediate or low dose. *Br J Haematol* 1986;64:291-7.

Factors Associated with the Development of Inhibitor in Thai Pediatric Patients with Severe Hemophilia A

Kwannut Srikala^{1,2}, Werasak Sasanakul¹, Nongnuch Sirachainan¹ and Ampaiwan Chuansumrit¹

¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University; ²Pediatric Unit, Sappasitprasong Hospital, Ubonratchatani Province

Objective: To find out the risk factors for inhibitor development in Thai children with severe hemophilia A.

Methods: Thirty-five severe hemophilia A children attending the Division of Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, were enrolled in the study. They were regularly assessed for inhibitor every 6 to 12 months and the specific mutation of intron 22 inversion was determined by inverse shifting-polymerase chain reaction. Other non-genetic factors, such as the age at start treatment, exposure day, type of factor VIII replacement, type of treatment and family history, were reviewed for evaluating the association to inhibitor development. **Result:** Ten out of 35 severe hemophilia A children developed inhibitor and 4 of them had high titer. The median age of the inhibitor group was 5.5 months. Nine patients received treatment before 12 months which was significantly faster than those without inhibitors ($p = 0.038$). The median exposure day was 8 days for both factor concentrate and blood components. The proportion of treatment on demand and/or early treatment was not significantly different from the no-inhibitor group. Fifteen of 35 (42.8%) patients had intron 22 inversion and 6 (40%) had inhibitor. However, the occurrence of intron 22 inversion was not significantly associated with inhibitor development. **Conclusion:** The incidence of inhibitor in Thai children with severe hemophilia A was 28.6% and 11.4% of them had high titer. The significant risk factor for inhibitor development was the start of replacement therapy before the age of 12 months.

Key Words : ● Severe hemophilia A ● Inhibitor ● Intron 22 inversion ● Risk factor

J Hematol Transfus Med 2012;22:25-30.