

รายงานผู้ป่วย

การรักษาอาการเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีสารต้านแฟกเตอร์ในขนาดสูง โดยวิธีการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาและการให้แฟกเตอร์ทดแทน

ในระดับสูงหยุดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ : รายงานผู้ป่วย 1 ราย

รุ่งโรจน์ เนตรศิรินิลกุล¹, พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ¹, อ่ำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์⁶, ดำเนินสันต์ พฤษชากร³, พรธณี วิศรุตรัตน⁴, รุ่งนภา จุฑาวิจิตรธรรม⁵, นิภาพรณ ลีตระกูล⁵ และ อรกมล วงศ์ทะกัณฑ์²

¹ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, ²ภาควิชาอายุรศาสตร์, ³ภาควิชาออร์โทปิดิกส์, ⁴ภาควิชารังสีวิทยา, ⁵งานธนาคารเลือด คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่,

⁶ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ: ผู้ป่วยเด็กชายพม่า อายุ 11 ปี ไม่ทราบโรคประจำตัวแน่ชัด มาพบแพทย์ด้วยเรื่องก้อนที่เท้าขวาโตมากขึ้น จากภาพถ่ายรังสีเท้าขวาพบ osteolytic lesions บริเวณกระดูก metatarsus ที่ 1 และ 5 แพทย์ได้ทำการผ่าตัดเพื่อตรวจชิ้นเนื้อ หลังการผ่าตัดผู้ป่วยมีเลือดออกมากจากแผลผ่าตัด ผลการตรวจเลือดเบื้องต้นพบว่า ผู้ป่วยมีค่า activated partial thromboplastin time (APTT) ยาวกว่าปกติ และไม่สามารถแก้ไขได้โดยการให้ส่วนประกอบของเลือด หลังจากตรวจพิเศษทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผู้ป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีสารต้านแฟกเตอร์ขนาดสูง (ค่าสูงสุดมากกว่า 660 Bethesda unit) ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดขาขวา (right below knee amputation) ร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (plasma exchange) จำนวน 9 ครั้ง และให้แฟกเตอร์ แปด ชนิด รีคอมบิแนนท์ (recombinant factor VIII) หยุดทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในขนาดสูงและให้ไครโอพรีซิพิตเทท (cryoprecipitate) ในช่วงท้าย ผู้ป่วยได้รับ recombinant factor VIIa จำนวน 2 ครั้งหลังการผ่าตัดเมื่อมีเลือดออกมากกว่าปกติ หลังจากเริ่มการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาพบว่าระดับสารต้านแฟกเตอร์ลดลงอย่างต่อเนื่องจนต่ำที่สุดที่ 5.2 Bethesda unit การรักษาทั้งหมดสามารถหยุดเลือดออกได้ ผลการตรวจชิ้นเนื้อพบเป็นเนื้องอกเทียมฮีโมฟีเลีย (hemophilic pseudotumor) บริเวณกระดูก metatarsus ที่ 1 และ 5 และกระดูกสันหลังของเท้าขวา

Key Words : ● โรคฮีโมฟีเลีย เอ ● สารต้านแฟกเตอร์ แปด ● การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา ● แฟกเตอร์ VIIa ● เนื้องอกเทียมฮีโมฟีเลีย

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2555;22:41-9.

บทนำ

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคฮีโมฟีเลียอย่างหนึ่ง ได้แก่ การเกิดสารต้านแฟกเตอร์¹ อุบัติการณ์พบได้ร้อยละ 10-15 ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และร้อยละ 1-3 ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี² ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดสารต้านแฟกเตอร์³ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีสารพันธุกรรมหรือยีน (gene) ที่ผิดปกติมาก เช่น ยีนขาดหายไป (gene deletion) หรือยีนกลับด้าน (inversion) เป็นต้น² โดยทั่วไป สารต้านแฟกเตอร์จะเกิดใน 10-20 วันแรกของผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยส่วนประกอบของเลือดหรือแฟกเตอร์เข้มข้น² การวัดสาร

ต้านแฟกเตอร์ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายใช้วิธี Bethesda (Bethesda assay) ผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟกเตอร์มากกว่า 0.6 Bethesda unit ถือว่ามีสารต้านแฟกเตอร์⁴ ผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟกเตอร์แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีสารต้านแฟกเตอร์ขนาดสูง คือ มากกว่า 5 Bethesda unit และมีสารต้านแฟกเตอร์ขนาดต่ำ คือ น้อยกว่า 5 Bethesda unit² ผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟกเตอร์ขนาดสูงจะสร้างสารต้านแฟกเตอร์เพิ่มขึ้นอย่างมากหลังจากที่ได้รับสารทดแทนแฟกเตอร์ (high responder) ผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟกเตอร์ขนาดต่ำ มีโอกาสที่จะสร้างสารต้านแฟกเตอร์เพิ่มขึ้นอย่างมาก (high responder) หรือสร้างสารต้านแฟกเตอร์เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย (low responder) ซึ่งต้องติดตามระดับของสารต้านแฟกเตอร์หลังผู้ป่วยเริ่มได้รับแฟกเตอร์ภายใน 3-5 วันต่อไป

การรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟกเตอร์ที่มีเลือดออก

ได้รับต้นฉบับ 5 พฤศจิกายน 2554 ให้ลงตีพิมพ์ 30 ธันวาคม 2554

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.รุ่งโรจน์ เนตรศิรินิลกุล ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ E-mail: memoriom41@hotmail.com

นั้นต้องอาศัยการดูแลแบบสหสาขาทั้งกุมารแพทย์หรืออายุรแพทย์ คัลยแพทย์ งานธนาคารเลือด และเป็นเรื่องที่ทำหายที่ผู้ป่วยรักษา เนื่องจาก ยาที่ใช้ในการรักษาเลือดออกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ทั้งแฟคเตอร์เข้มข้น, recombinant activated factor VII (rFVIIa) และ activated prothrombin complex concentrate (APCC)^{4,5} ต่างมีราคาที่สูง ในประเทศไทยมีรายงานรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีสารต้านแฟคเตอร์ ด้วยการเปลี่ยนถ่ายเลือด (exchange transfusion) หรือการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (plasma exchange) และ/หรือการให้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น สเตียรอยด์ หรือ cyclophosphamide เป็นต้น ร่วมกับการให้แฟคเตอร์เข้มข้นหรือไครโอพริซิพิเททในขนาดสูง⁶⁻⁸ ซึ่งพบว่าได้ผลค่อนข้างดีและเสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่า

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดขาเพื่อหยุดภาวะเลือดออกและรักษาการติดเชื้อจากแผลผ่าตัดเพื่อตรวจชิ้นเนื้อที่เท้าขวาเดิม ร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาและให้แฟคเตอร์ แปด ในขนาดสูงร่วมกับไครโอพริซิพิเทท ให้อย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ และ rFVIIa โดยไม่ได้ให้ยากดภูมิคุ้มกัน พบว่าผลการรักษาได้ผลดีไม่แตกต่างจากรายงานก่อนหน้านี

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายชาวพม่า อายุ 11 ปี ได้รับการส่งตัวจากโรงพยาบาลจังหวัดด้วยเรื่องเลือดออกผิดปกติหลังการผ่าตัด ประวัติเดิมผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด เนื่องจากมีอาการบวมและเจ็บเท้าขวาเป็นเวลาประมาณ 10 วัน ผู้ป่วยไม่มีอุบัติเหตุที่เท้าขวามาก่อน ได้รับการตรวจภาพถ่ายรังสีของเท้าขวา (right foot radiography) พบ osteolytic lesions ของกระดูก metatarsus ข้างขวาของนิ้วที่ 1 และ 5 ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็น bone cyst ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเพื่อตรวจชิ้นเนื้อบริเวณรอยโรคและ debridement ผลเพาะเชื้อจากบริเวณรอยโรคไม่พบการติดเชื้อ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาวินิจฉัยเป็น aneurysmal bone cyst

ก่อนผ่าตัดผู้ป่วยได้รับการตรวจ complete blood count (CBC) ผลอยู่ในเกณฑ์ปกติ หลังผ่าตัดผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกจากแผลผ่าตัดไม่หยุด ได้ตรวจ CBC ซ้ำ ผู้ป่วยมีภาวะซีดมาก (hematocrit; Hct 19%) ส่วนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลการตรวจ prothrombin time (PT) อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ activated partial thromboplastin time (APTT) ยาวกว่าปกติ (APTT 98.8 วินาที; ค่าปกติ 23-40) ผู้ป่วยได้รับ packed red cells (PRC) 2 ยูนิต ร่วมกับพลาสมา (fresh frozen plasma; FFP) 4 ยูนิต (30 มล./กก./ครั้ง) จำนวน 2 ครั้ง ตรวจเลือดซ้ำพบว่าอาการซีดดีขึ้น (Hct 27%) และ APTT ลดลง (45.1 วินาที) แต่ผู้ป่วยยังมีเลือดซึมจากแผลผ่าตัดตลอด จึงได้ให้ PRC 1 ยูนิต

และพลาสมา 3 ยูนิต วันละ 2 ครั้ง วันเว้นวัน ผลการตรวจ APTT ใน 4 วันแรกหลังการผ่าตัด ผลอยู่ระหว่าง 48-57 วินาที

วันที่ 5 หลังการผ่าตัด ผู้ป่วยมีเลือดออกมากขึ้น ตรวจ CBC พบว่าซีดมากขึ้น (Hct 19%) โดยที่เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดยังปกติ แต่ตรวจ APTT พบว่าค่ายาวขึ้นมาก (93.9 วินาที) ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยให้ส่วนประกอบของเลือดต่ออีก 5 วัน รวมทั้งสิ้นดังนี้ PRC 3 ยูนิต พลาสมา 10 ยูนิต และไครโอพริซิพิเทท 36 ถุง และให้วิตามิน เค ทางหลอดเลือดดำรวม 3 วัน แต่ผู้ป่วยยังมีเลือดซึมจากแผลตลอด และ APTT อยู่ระหว่าง 93-100 วินาที แพทย์จึงส่งตัวผู้ป่วยมารักษาต่อยังโรงพยาบาลมหาสารคามเชียงใหม่

เมื่อ 1 ปีก่อนการรักษาครั้งนี้ ผู้ป่วยเคยได้รับการผ่าตัดที่โรงพยาบาลจังหวัด เนื่องจากกระดูกต้นขาขวาหักหลังวิ่งแล้วหกล้ม ได้รับการผ่าตัดใส่เหล็กตามกระดูก นอนโรงพยาบาลเป็นเวลาหลายวัน แต่ไม่แน่ใจว่าเลือดออกมากหรือไม่ หลังผ่าตัดผู้ป่วยเดินขาขวาสะดวกแต่พอเดินได้โดยใช้ไม้ยันรักแร้ นอกจากนี้ ผู้ป่วยมีประวัติเลือดออกในข้อเข่าขวาครั้งเดียวและหายได้เอง ไม่เคยมีเลือดออกที่ข้ออื่น แต่มารดาบอกว่าเลือดออกหยุดยากเวลามีแผลหรือมีเลือดกำเดาออก นานครึ่งชั่วโมง แต่หยุดได้เองไม่เคยไปพบแพทย์ ผู้ป่วยไม่เคยเลือดออกรุนแรงที่ต้องไปพบแพทย์ก่อนหน้านี

ผู้ป่วยเป็นบุตรคนแรกในจำนวนพี่น้อง 3 คน น้องชายคนกลางของผู้ป่วยมีเลือดกำเดาออกบ่อย และเสียชีวิตตอนอายุ 4 ปี เนื่องจากเลือดกำเดาไหลไม่หยุดโดยไม่มีอุบัติเหตุมาก่อน ไม่เคยไปตรวจหาสาเหตุของเลือดออกผิดปกติ บิดา มารดาและน้องสาวคนเล็ก สุขภาพแข็งแรงดี ไม่มีประวัติเลือดออกผิดปกติ

ผลการตรวจร่างกายแรกรับ ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ซีดเล็กน้อย มีไข้สูง 39.5 องศาเซลเซียส ชีพจร 124 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจ 26 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 128/80 มม.ปรอท ตรวจผิวหนังไม่พบเลือดออกที่ผิวหนังหรือเยื่อต่างๆ ตรวจหัวใจ ปอด ทรวงอก และท้องอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตรวจบริเวณขาขวาพบเท้าขวาบวม สีคล้ำ ใจ็บ และมีเลือดซึมจากรอยแผลผ่าตัดตลอดเวลา capillary refill time น้อยกว่า 2 วินาที คล้ำชีพจรที่หลอดเลือดแดง dorsalis pedis ข้างขวาได้ 2+ บริเวณต้นขาขวาพบรอยแผลเป็นจากการผ่าตัดเดิม และพบว่าข้อเข่าขาตึงในท่างอ (flexion contracture) ข้ออื่นๆ ปกติ ไม่บวม

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC แรกรับ Hct 26.2%, white blood count (WBC) 10,000/ไมโครลิตร platelet 437,000/ไมโครลิตร PT 12.9 วินาที (ค่าปกติ 9.4-14.1), INR 1.2, APTT 131.8 วินาที (ค่าปกติ 24.1-34.1), ไฟบริโนเจน 470.1 มก./ดล. ได้ส่ง mixing test ผล APTT หลังผสมทันที 111.3 วินาที และ APTT หลังผสม 2 ชั่วโมง 123.5 วินาที เข้าได้กับการมี

สารต้านแฟกเตอร์ ตรวจระดับแฟกเตอร์ แปด เก้า และสิบเอ็ด (factor VIII, IX และ XI clotting activity) ได้ 0.4%, 26.5% และ 35.4% ตามลำดับ ตรวจสารต้านแฟกเตอร์ แปด (factor VIII inhibitor) ได้มากกว่า 660 Bethesda unit (BU) ตรวจไม่พบสารต้านแฟกเตอร์ เก้า

ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะ cloxacillin และ ceftazidime ทางหลอดเลือดดำ tranexamic acid 250 มก. ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ร่วมกับการพันแผลให้แน่น (pressure dressing) และประคบเย็น โดยใช้ CryoCuff เป็นเวลา 3 วัน ผู้ป่วยได้รับ PRC 1 ยูนิต ขณะนั้นผู้ป่วยยังมีเลือดออกจากแผลตลอด เข้าบวมขึ้น ซีดลง และยังมีไข้ จึงเปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็น meropenem และ vancomycin เนื่องจากเข้าบวมมากขึ้นมาก สงสัยกลุ่มอาการ compartment จึงปรึกษาศัลยแพทย์หลอดเลือดและออร์โธปิดิกส์ ศัลยแพทย์หลอดเลือดตรวจอาการร่วมกับการตรวจ Doppler ultrasound พบว่าไม่เข้ากับกลุ่มอาการ compartment แต่ศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ สงสัยการติดเชื้อที่บริเวณกระดูก (osteomyelitis) เนื่องจากผู้ป่วยมีสารต้านแฟกเตอร์สูงและมีเลือดออกมาก ทีมแพทย์ผู้รักษาจึงได้วางแผนการรักษาด้วยการตัดเท้าที่มีการติดเชื้อและเลือดออก จะได้สามารถรักษาการติดเชื้อและภาวะเลือดออกได้ดีขึ้น

ก่อนทำการผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับ rFVIIa 2,400 ไมโครกรัม (80 ไมโครกรัม/กก.) ร่วมกับไครโอพริซิพิเทท 6 ยูนิต ก่อนใส่สายสวนหลอดเลือดดำ femoral ข้างซ้าย เนื่องจากไฟบริโนเจน 95.6 มก./ดล. ได้ทำการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา 2 ครั้งด้วย cryo-removed plasma (CRP) ปริมาตร 1 และ 2 เท่าของปริมาตรพลาสมา ทั้งกัน 18 ชั่วโมง ตามลำดับ สารต้านแฟกเตอร์ แปด ลดลงจาก 240 เป็น 220 BU ก่อนผ่าตัด

หลังการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาเสร็จ ได้ให้แฟกเตอร์ แปด ชนิดรีคอมบิแนนท์ 3,000 ยูนิต (100 ยูนิต/กก.) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันที หลังจากนั้น ได้ให้แฟกเตอร์ แปด ชนิดรีคอมบิแนนท์ 14 ยูนิต/กก./ชม.¹ ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง โดยผสมแฟกเตอร์ แปด ชนิดรีคอมบิแนนท์กับน้ำกลั่นจนได้ 20 มล. (150 ยูนิต/มล.) และผสมเฮพาริน 100 ยูนิต (5 ยูนิตต่อแฟกเตอร์ แปด ชนิดรีคอมบิแนนท์ที่ผสมเสร็จแล้ว 1 มล.) ปลายวันนั้นผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดขาขวาโดยวิธี below knee amputation ระหว่างทำการผ่าตัด ต้องใช้ tourniquet ความดัน 200 มม.ปรอท พันต้นขาขวา เลือดออกทั้งสิ้น 200 มล. ผู้ป่วยได้รับการใส่สายระบายเลือด (drain) จากแผล

หลังผ่าตัดวันที่ 1-5 มีเลือดออกจากสายระบายเลือดวันละ 225-800 มล. แผลซึมค่อนข้างมาก Hct เหลือ 27-35% ต้องให้ leucocyte depleted packed red cells (LDPRC) วันละ 1-2

ยูนิต เนื่องจากเลือดออกมากขึ้น จึงทำการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาครั้งที่ 3-5 สารต้านแฟกเตอร์ แปด ลดลงจาก 240 เป็น 20 Bethesda unit แต่เลือดออกมาก จึงพิจารณาให้ rFVIIa 3,600 ไมโครกรัม (120 ไมโครกรัม/กก.) ฉีดทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง ในวันที่ 6 และ 7 หลังผ่าตัด หลังให้ยา เลือดออกทางสายระบายน้อยลง แผลซึมลดลง แต่ยังคงต้องให้ LDPRC วันละ 2 ยูนิต

หลังผ่าตัดวันที่ 7 ได้ลดแฟกเตอร์ แปด ชนิดรีคอมบิแนนท์เหลือ 10 ยูนิต/กก./ชม. ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ร่วมกับให้ไครโอพริซิพิเทท 5 ยูนิตให้ใน 2 ชั่วโมง ซึ่งคิดเป็นแฟกเตอร์ แปด 8.3 ยูนิต/กก./ชม. สลับกับแฟกเตอร์ แปด และหลังการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาครั้งที่ 7 สามารถลดแฟกเตอร์ แปด เหลือ 7 ยูนิต/กก./ชม. ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ร่วมกับให้ไครโอพริซิพิเทท 4 ยูนิตให้ใน 2 ชั่วโมง ซึ่งคิดเป็นแฟกเตอร์แปด 6.7 ยูนิต/กก./ชม. สลับกับแฟกเตอร์ แปด ชนิดรีคอมบิแนนท์

หลังผ่าตัดวันที่ 11 สายระบายเลือดหลุด ได้ทำการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาครั้งที่ 8 หลังทำแผลไม่ซึมอีก ได้ให้ LDPRC อีกวันละ 1 ยูนิต รวม 2 วัน หลังจากนั้น ไม่ต้องให้ LDPRC อีก Hct มากกว่า 40% ตลอด สามารถหยุดการให้แฟกเตอร์ แปด และไครโอพริซิพิเททในวันที่ 16 หลังการผ่าตัด ได้เปลี่ยนถ่ายพลาสมาเป็นครั้งที่ 9 ในวันที่ 22 หลังการผ่าตัด สามารถตัดไหมและเอาสายสวนหลอดเลือดดำ femoral ออกได้โดยไม่มีเลือดออก สารต้านแฟกเตอร์ แปด ลดลงจาก 20 เป็น 5.2 Bethesda unit

ผู้ป่วยมีผื่นลมพิษขึ้นตามตัวในระหว่างการถ่ายพลาสมาครั้งที่ 8 และ 9 แต่สัญญาณชีพ ระดับออกซิเจนในเลือดและตรวจปอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้ให้ chlorpheniramine, hydrocortisone และ ranitidine อาการดีขึ้นหลังได้ยา สามารถเปลี่ยนถ่ายพลาสมาต่อจนเสร็จ

หลังผ่าตัดวันที่ 25 ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้โดยใช้ไม้ค้ำยัน รักษาระดับ 2 ข้างช่วยเดินอย่างคล่องแคล่ว ไม่มีอาการปวดขา (phantom limb pain) ผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถใส่ขาเทียมได้ เนื่องจากข้อขาขวาติดเชื้อในท่างอ ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลรวม 31 วัน (รูปที่ 1)

ผลตรวจพยาธิวิทยา (pathology) ของเท้าขวาคือเนื้องอกเทียมฮีโมฟีเลียของกระดูก metatarsal ขึ้นที่ 1 และ 5 และกระดูกสันเท้าข้างขวา และผลเพาะเชื้อ (pus culture) จากกระดูกเท้าขวาและผลเพาะเชื้อในเลือด (hemoculture) ไม่พบเชื้อ ส่วนผลการตรวจ anti-HIV, HBs Ag และ anti-HCV ให้ผลลบทั้งหมด ค่าใช้จ่ายในการรักษาครั้งนี้คิดเป็นเงินทั้งสิ้น 2,274,734 บาท โดยคิดเป็นค่าแฟกเตอร์ แปด ชนิดรีคอมบิแนนท์ 1,590,960 บาท ซึ่งแฟกเตอร์ส่วนนี้ได้รับบริจาคจาก IHTC-Bangkok ค่า rFVIIa คิดเป็นเงิน 235,888 บาท ค่าเปลี่ยนถ่ายพลาสมาและส่วนประกอบ

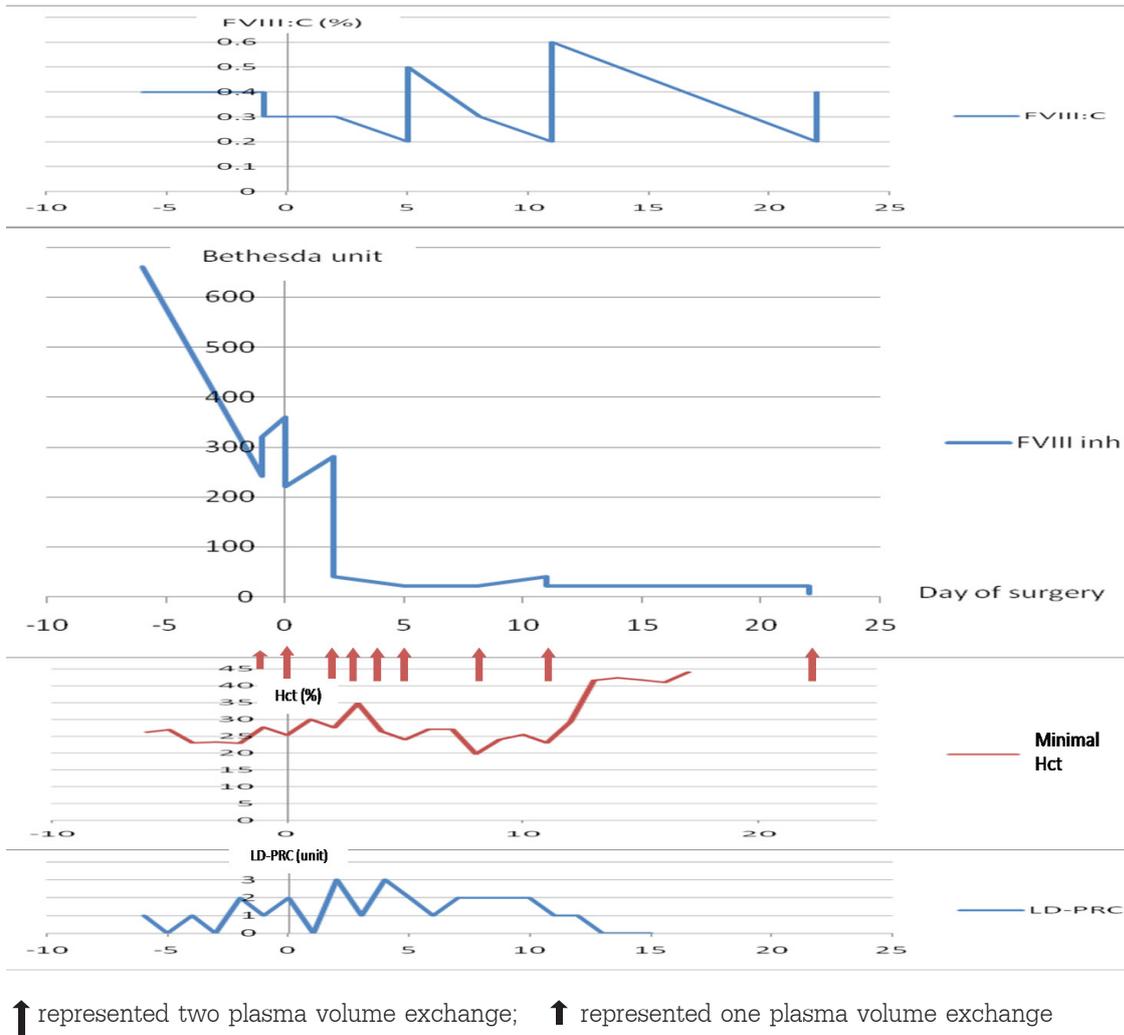


Figure 1. Levels of factor VIII clotting activity (%), factor VIII inhibitor (Bethesda unit), hematocrit (%) and the required packed red cells during hospitalization.

ของเลือดคิดเป็นเงิน 216,010 บาท ค่ายา ค่าส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าตรวจภาพถ่ายรังสี และค่าใช้จ่ายอื่นๆ รวมเป็นเงิน 266,763 บาท ผู้ป่วยได้รับความช่วยเหลือจากองค์กรเอกชนเป็นเงิน 120,000 บาท จึงเหลือค่าใช้จ่ายในโรงพยาบาล 553,961 บาท ซึ่งค่าใช้จ่ายส่วนนี้ทางหน่วยสังคมสงเคราะห์ได้อนุเคราะห์ให้ญาติผ่อนจ่ายตามกำลังกับทางโรงพยาบาล

วิจารณ์

สารต้านแฟคเตอร์พบในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่ได้รับแฟคเตอร์บ่อยครั้ง ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยชนิดรุนแรงมาก ได้รับแฟคเตอร์ตั้งแต่อายุน้อย และได้รับแฟคเตอร์ในขนาดสูง¹ ผู้ป่วยชนิดรุนแรงมาก ได้แก่ ผู้ป่วยมียีนที่ผิดปกติชนิดที่ทำให้สร้างแฟคเตอร์ไม่ได้เลย เช่น อินทรอน 22 กลับด้าน (inversion intron 22) ซึ่งพบได้ร้อยละ 45 ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีสารต้านแฟคเตอร์⁹ หรือยีนขนาดใหญ่ขาดหายไป (large gene deletion) หรือ nonsense หรือ missense mutation^{2,10,11} นอกจากนี้ ยังมีปัจจัย

เสี่ยงอื่นๆ ที่มีผลต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ ได้แก่ ประวัติสารต้านแฟคเตอร์ในครอบครัว และชนชาติที่ไม่ใช่ชาวผิวขาว¹ ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อหรืออยู่ในระยะหลังการผ่าตัด¹⁰ สารต้านแฟคเตอร์ส่วนใหญ่เกิดภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับแฟคเตอร์มาแล้ว 10-20 วัน^{2,10} ผู้ป่วยที่เคยมีสารต้านแฟคเตอร์มาก่อนจะเกิด anamnestic response และสร้างสารต้านแฟคเตอร์เพิ่มขึ้นภายใน 3-5 วัน²

การรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ต้องคำนึงถึง 2 ประการ ประการแรกคือการหยุดเลือดที่กำลักออก และประการที่สองคือการกำจัดสารต้านแฟคเตอร์¹¹

แนวทางในการรักษาเพื่อหยุดเลือดออกขึ้นอยู่กับระดับของสารต้านแฟคเตอร์ การตอบสนองต่อการให้แฟคเตอร์ และความรุนแรงของภาวะเลือดออกในผู้ป่วยแต่ละราย⁴ ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่ม low responder สามารถให้การรักษาโดยเพิ่มขนาดของแฟคเตอร์ที่สูงกว่าขนาดที่ใช้ตามปกติ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น high responder จะต้องหลีกเลี่ยงการให้แฟคเตอร์ การหยุดเลือดออกในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องให้สารที่ช่วยในการแข็งตัวของเลือดอย่างอื่น

ที่เรียกว่า by-passing agents ได้แก่ rFVIIa และ APCC สำหรับ rFVIIa ให้ในขนาด 90-120 ไมโครกรัม/กก./ครั้ง ทางหลอดเลือดดำทุก 2-3 ชั่วโมง^{4,5,11} จนกว่าเลือดจะหยุดไหลแล้วจึงค่อยเลื่อนระยะเวลาในการให้ยาให้ห่างออก ส่วน APCC ให้ในขนาด 50-100 ยูนิต/กก. (สูงสุด 200 ยูนิต/กก./วัน) ทางหลอดเลือดดำทุก 12-24 ชั่วโมงจนกว่าเลือดจะหยุด^{4,11}

การกำจัดสารต้านแฟกเตอร์ทำได้โดยวิธี immune tolerance โดยการให้แฟกเตอร์ในขนาดสูงเพื่อให้ออกฤทธิ์ยับยั้งสารต้านแฟกเตอร์จนหมด และทำให้ร่างกายของผู้ป่วยคุ้นเคยกับแฟกเตอร์จนกระทั่งหยุดการสร้างสารต้านแฟกเตอร์ในที่สุด โดยอาจจะให้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ จะเห็นได้ว่าทั้งการหยุดเลือดออกหรือการกำจัดสารต้านแฟกเตอร์นั้นมีความง่ายในการรักษาสูง

การรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอที่มีสารต้านแฟกเตอร์โดยการเปลี่ยนถ่ายเลือดและการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา โดยอาศัยหลักการในการนำเลือดหรือพลาสมาที่มีสารต้านแฟกเตอร์ออกจากผู้ป่วยแล้วให้เลือดหรือพลาสมาที่ปกติเข้าไป จากนั้นจึงให้แฟกเตอร์ขนาดสูงเพื่อลดสารต้านที่ยังเหลืออยู่ในร่างกายผู้ป่วยและหยุดอาการเลือดออก พบว่าได้ผลดีในการหยุดเลือดและลดระดับของสารต้านแฟกเตอร์ได้อย่างรวดเร็ว ในประเทศไทยมีการรายงานการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอโดยวิธีดังกล่าวตั้งแต่ปี พ.ศ.2531⁶⁻⁸ ซึ่งในขณะนั้นในประเทศไทยยังไม่มีแฟกเตอร์เข้มข้นหรือ by-passing agents สำหรับรายงานของ ศ.พญ.อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์⁶ ผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนถ่ายเลือด (whole blood exchange) ในปริมาตร 2 เท่าของปริมาตรเลือดของผู้ป่วย ให้ cyclophosphamide และ สเตียรอยด์ ร่วมกับการให้ tranexamic acid และให้ไครโอพริซิพิเททขนาดสูงแทนแฟกเตอร์แปดเข้มข้นหลังทำการถ่ายเลือด จากรายงานของ ศ.เกียรติคุณ พญ.จุฬารัตน์ มหาสันตะ^{7,8} ผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาในปริมาตร 2 เท่าของปริมาตรพลาสมาของผู้ป่วยแทนการเปลี่ยนถ่ายเลือด ให้ cyclophosphamide และ สเตียรอยด์ ร่วมกับการให้ tranexamic acid เช่นเดียวกัน ชนิดของแฟกเตอร์ที่ใช้ทดแทนหลังการเปลี่ยนถ่ายพลาสมานั้น รายงานก่อนปี พ.ศ.2534 ใช้ไครโอพริซิพิเททขนาดสูงแทนแฟกเตอร์เข้มข้น ส่วนรายงานหลังจากนั้น ใช้แฟกเตอร์แปด เข้มข้นสำหรับโรคฮีโมฟีเลียเอ และ prothrombin complex concentrate (PCC) สำหรับโรคฮีโมฟีเลีย บี¹²

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาปริมาตร 2 เท่าของปริมาตรพลาสมาของผู้ป่วย ร่วมกับการให้แฟกเตอร์แปด ชนิดรีคอมบิแนนท์ทางหลอดเลือดดำขนาด 100 ยูนิต/กก. ทันทีก่อนการผ่าตัด ต่อด้วยการให้ยาต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ

(continuous infusion) ขนาด 14 ยูนิต/กก./ชม. ตามที่มีหลักฐานการใช้ในการผ่าตัดผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ ที่มีสารต้านแฟกเตอร์สูงในประเทศไทยก่อนหน้านี้¹³ ใน 7 วันแรกหลังการผ่าตัดเมื่อสารต้านแฟกเตอร์ แปร ลดลงจาก 280 Bethesda unit เหลือ 40 Bethesda unit และแฟกต์ตัดดีขึ้นแล้ว จึงให้แฟกเตอร์แปดสลับกับไครโอพริซิพิเททอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำโดยคำนวณแฟกเตอร์แปดขนาด 7 ยูนิต/กก./ชม. เป็นเวลาอีก 9 วัน และให้ tranexamic acid ร่วมด้วยโดยที่ไม่ได้ให้ยากดภูมิคุ้มกัน แม้ว่าทั้ง cyclophosphamide และสเตียรอยด์จะลดการเกิด anamnestic response ทำให้ผู้ป่วยไม่สร้างสารต้านแฟกเตอร์เพิ่มขึ้น แต่ยาทั้ง 2 ชนิดก็มีผลทำให้แผลหายช้าลง^{6,14} ในวันที่ 5 และ 6 หลังการผ่าตัดซึ่งมีโอกาสเกิดสารต้านแฟกเตอร์เพิ่มสูงขึ้น และมีอาการเลือดออกมาก ได้พิจารณาให้ rFVIIa ขนาด 120 ไมโครกรัม/กก./ครั้ง วันละครั้ง พบว่าลดเลือดที่ออกจากแผลผ่าตัดได้ ซึ่งจะประหยัดกว่าการให้ทุก 2-3 ชั่วโมง^{4,5,11} ดังนั้น การรักษานี้ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ ที่มีสารต้านแฟกเตอร์แปด ด้วยการให้แฟกเตอร์แปดเข้มข้นหยุดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำต้องอาศัยการติดตามอาการเลือดออกเป็นสำคัญ เนื่องจาก ระดับของสารต้านแฟกเตอร์แปด ที่วัดได้อาจไม่สัมพันธ์กับอาการเลือดออกในผู้ป่วย ทั้งนี้อาจเป็นเพราะแฟกเตอร์แปด ที่อยู่ในสิ่งส่งตรวจจะถูกทำลายไปเรื่อยๆ โดยสารต้านแฟกเตอร์ในระหว่างกระบวนการส่งตรวจทำให้ระดับของแฟกเตอร์แปด ต่ำกว่าระดับจริงในตัวผู้ป่วย ในขณะที่ได้รับแฟกเตอร์แปด เข้มข้นโดยวิธีหยุดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ

โดยทั่วไปการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา 1.5 และ 2 เท่าของปริมาตรเลือดจะลดสารที่อยู่ในกระแสเลือดได้ร้อยละ 75 และ 85 ตามลำดับ¹⁵ อย่างไรก็ตาม การกำจัดอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) จากกระแสเลือดนั้นมีความแตกต่างกันไปตามชนิดของ immunoglobulin โดย immunoglobulin M (IgM) จะถูกกำจัดได้ถึงร้อยละ 80 ขณะที่ immunoglobulin G (IgG) จะถูกกำจัดได้เพียงร้อยละ 45 และ IgG จะมีการไหลจากเนื้อเยื่อกลับเข้ามาในกระแสเลือด (re-equilibration) ได้¹⁵ ภายใน 2 วัน จึงทำให้สารต้านแฟกเตอร์แปด ซึ่งส่วนใหญ่เป็น IgG จึงถูกกำจัดได้น้อยกว่าที่ควรจะเป็นในผู้ป่วยรายนี้

การให้แฟกเตอร์แปด เข้มข้นหยุดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดมีข้อดีกว่าการให้แฟกเตอร์แปด เข้มข้นเป็นครั้งๆ¹⁶ เนื่องจาก การให้แฟกเตอร์แปด เข้มข้นหยุดต่อเนื่องทางหลอดเลือดจะรักษาระดับของแฟกเตอร์แปด ในเลือดได้สม่ำเสมอกว่าการให้แฟกเตอร์แปด เข้มข้นเป็นครั้งๆ ทำให้โอกาสเลือดออกหลังผ่าตัดน้อยกว่า และ

ยังใช้ปริมาณของแฟคเตอร์ แปร เข้มข้นน้อยกว่าในจำนวนวันของการให้ที่เท่ากัน ซึ่งเป็นผลจากการกำจัดแฟคเตอร์ แปร จากร่างกาย (clearance) ลดลง¹⁷ วิธีการให้แฟคเตอร์ แปร เข้มข้นสามารถคำนวณได้โดยสูตรดังนี้¹⁸

อัตราการให้แฟคเตอร์ แปร (ยูนิต/กก./ชม.)

$$= \frac{\text{Clearance (มล./กก./ชม.)} \times \text{ระดับแฟคเตอร์แปรที่ต้องการ (ยูนิต/มล.)}}{100}$$

ซึ่งค่าของการกำจัดแฟคเตอร์ แปร ในร่างกายโดยปกติจะอยู่ที่ 4.4 มล./กก./ชม. (2.8-9.5 มล./กก./ชม.)¹⁹ อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีสารต้านแฟคเตอร์ แปร อาจพบการกำจัดแฟคเตอร์ แปร สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีสารต้านแฟคเตอร์แปรถึง 2.3 เท่า²⁰ ดังนั้น ในเรื่องของปริมาณแฟคเตอร์ แปร เข้มข้นสำหรับหยุดต่อเนืองทางหลอดเลือดดำที่ใช้้น้อยกว่าการให้แบบเป็นครั้งๆ นั้นยังไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจาก การศึกษาส่วนใหญ่ที่สรุปว่าใช้ปริมาณแฟคเตอร์ แปร น้อยกว่านั้นเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่มีสารต้านแฟคเตอร์ แปร¹⁶⁻²⁰

สำหรับระดับของแฟคเตอร์ เก้า ที่ต่ำ อาจอธิบายได้จากการที่สารต้านแฟคเตอร์ แปร ได้ยับยั้งแฟคเตอร์ แปร ซึ่งเป็นตัวช่วย (cofactor) ของแฟคเตอร์ เก้า ในระบบการแข็งตัวของเลือด ทำให้ระดับแฟคเตอร์ เก้า จึงมีปริมาณต่ำกว่าที่ควรจะเป็น²¹ อย่างไร

ก็ดี ผู้ป่วยที่อยู่ในรายงานนี้ได้รับการวัดสารต้านแฟคเตอร์ เก้า แต่ไม่พบในผู้ป่วยรายนี้ ส่วนระดับของแฟคเตอร์ ลิบเอด ที่ต่ำยังไม่พบรายงานที่อธิบายสาเหตุได้ชัดเจน

ภาวะ hemophilic pseudotumor เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้เพียงร้อยละ 1-2 ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เป็นผลจากการที่มีเลือดออกซ้ำๆ ในกล้ามเนื้อ ชั้นรอบกระดูก (periosteum) และภายในโพรงกระดูกเอง (intraosseous space) เลือดที่ออกซ้ำๆ จะขยายตัวขึ้นเป็นก้อนและทำลายเนื้อเยื่อที่อยู่ข้างเคียงโดยเฉพาะกระดูก ทำให้เห็นเป็น osteolytic lesion²² จากภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography scan; CT scan) ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) หรือภาพถ่ายทางรังสีตั้งในผู้ป่วยรายนี้ (รูปที่ 2) ผู้ป่วยรายนี้อาจมีเลือดออกในกระดูก metatarsus ที่ 1 และ 5 ของเท้าขวาซ้ำๆ จากการเดินที่ผิดปกติหลังการผ่าตัดกระดูกต้นขาขวา หลักในการรักษา hemophilic pseudotumor คือ การรักษาแบบประคับประคองโดยการให้แฟคเตอร์ทดแทนเป็นเวลา 12 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ไม่มีสารต้านแฟคเตอร์ แล้วติดตามขนาดจากภาพถ่ายทางรังสีว่าลดลงหรือไม่ ถ้าขนาดลดลงให้พิจารณาให้แฟคเตอร์ทดแทนต่ออีก 6 สัปดาห์ ถ้าติดตามภาพถ่ายทางรังสีแล้วก้อนไม่ยุบลงอีกให้พิจารณาผ่าตัด แต่ต้องระวังภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด ได้แก่ ภาวะเลือดออกมากหรือการติดเชื้อหลังการผ่าตัด ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยต้องถูกตัดแขน



Figure 2. The X-ray finding of right foot revealed osteolytic lesions at the first metatarsal bone (→) and fifth metatarsal bone (↙) with edema of the surrounding soft tissue.

Table 1. Factor VIII inhibitor and FVIII:C before and after plasma exchange and percent change of factor VIII inhibitor after plasma exchange.

Day of Surgery	Factor VIII inhibitor (Bethesda Unit)		Factor VIII:C (%)		% Change of factor VIII inhibitor
	Before exchange	After exchange	Before exchange	After exchange	
-6	> 660	-	0.4	-	-
-1	240	320	0.4	0.3	+33%
0	360	220	0.3	0.3	-38%
2	280	40	0.2	0.2	-86%
5	20	20	0.2	0.5	0
8	20	20	0.3	0.3	0
11	40	20	0.2	0.6	-50%
22	20	5.2	0.2	0.4	-74%

หรือขา²³ มีรายงานว่า การฉายแสงที่บริเวณก้อนได้ผลการรักษาดี ไม่ว่าจะให้แฟคเตอร์ทดแทนหรือไม่ก็ตาม จึงแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่เป็น hemophilic pseudotumor ที่มีสารต้านแฟคเตอร์^{14,24} เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ตรวจพบสารต้านแฟคเตอร์ขนาดสูง ร่วมกับมีเลือดออกมากและสงสัยการติดเชื้อที่กระดูก จึงจำเป็นต้องทำการตัดขาของผู้ป่วย ร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา การให้แฟคเตอร์แปด การให้ rFVIIa และ tranexamic acid เพื่อหยุดเลือดออกหลังการผ่าตัด

สรุป

ผู้ป่วยรายนี้เป็นโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีสารต้านแฟคเตอร์สูง ร่วมกับมีเนื้องอกเทียมฮีโมฟีเลียที่เท้าขวา เนื่องจากผู้ป่วยมีเลือดออกมากจากแผลผ่าตัดและมีการติดเชื้อที่กระดูก จึงจำเป็นต้องทำการตัดขาของผู้ป่วย ร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา ให้แฟคเตอร์แปด ชนิดรีคอมบิแนนท์ ไครโอพรีซิพิเตท rFVIIa และ tranexamic acid พบว่าสามารถหยุดเลือดออกหลังการผ่าตัดได้ผลดี และสามารถลดสารต้านแฟคเตอร์ในผู้ป่วยลงได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ IHTC กรุงเทพฯ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์บริจาคแฟคเตอร์แปดทั้งหมดที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย ขอขอบพระคุณ อาจารย์ ลัดดา ฟองสถิตย์กุล หัวหน้างานธนาคารเลือด คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ที่ได้จัดเตรียมส่วนประกอบของเลือด ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการกลาง โรงพยาบาลมหาสารคาม เชียงใหม่ และห้องปฏิบัติการภาควิชากุมารเวชศาสตร์ที่ได้อนุเคราะห์ปั่นแยกและเก็บพลาสมาของผู้ป่วย ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วีระศักดิ์ นาวารวงศ์

และคุณบุญธรรม กันที ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ได้อนุเคราะห์การตรวจวัดระดับแฟคเตอร์แปดและสารต้านแฟคเตอร์

References

- Hay CR, Palmer B, Chalmers E, et al. Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood* 2011;117:6367-70.
- World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia 2005.
- Di Michele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):216-25.
- Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006;133:591-605.
- Astermark J, Santagostino E, Hoots WK. Clinical issues in inhibitors. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):54-60.
- Chuansumrit A, Isarangkura P, Krutvecho T, Hathirat P, Pintadit P. Exchange transfusion and pulse steroid therapy in a hemophilic with inhibitor. *J Med Assoc Thai* 1989;72(Suppl 1):139-43.
- Mahasandana C, Suvatte V, Tanphaichitr V, Bejrachandra S, Chandanayingyong D. Treatment of severe bleeding in hemophilia A with factor VIII inhibitor. *J Med Assoc Thai* 1988;71(Suppl 1):154-8.
- Mahasandana C, Patharathienkul D, Suvatte V. Hemophilia with factor VIII and factor IX inhibitors, incidence, bleeding problems and management. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24(Suppl 1):106-12.
- Bagnall RD, Giannelli F, Green PM. Int22h-related inversions causing hemophilia A: a novel insight into their origin and a new more discriminant PCR test for their detection. *J Thromb*

- Haemost* 2006;4:591-8.
10. Astermark J, Lacroix-Desmazes S, Reding MT. Inhibitor development. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 3):36-42.
 11. Christine L, Kempton CL, White II GC. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood* 2009;113:11-7.
 12. Chuansumrit A, Krasaesub S, Angchaisuksiri P, Hathirat P, Isarangkura P. Survival analysis of patients with haemophilia at the International Haemophilia Training Centre, Bangkok, Thailand. *Haemophilia* 2004;10:542-9.
 13. Chuansumrit A. Surgery in hemophilia A with high-titer inhibitor. In: Chuansumrit A, ed. *Bleeding disorders in children and adults*. 1st ed. Bangkok: Chaicharoen, 2003:74-81.
 14. Fleischli JW, Adams WR. Use of postoperative steroids to reduce pain and inflammation. *J Foot Ankle Surg* 1999;38:232-7.
 15. Shaz BH. Therapeutic plasma exchange. In: Hillyer CD, Shaz BH, Zimring JC, Abshire TC, editors. *Transfusion medicine and hemostasis clinical and laboratory aspects*, 1st ed. Burlington: Elsevier 2009:383-97.
 16. Varon D, Martinowitz U. Continuous infusion therapy in haemophilia. *Haemophilia* 1998;4:431-5.
 17. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horozowski H, Heim M, Varon. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992;82:729-34.
 18. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110:715-20.
 19. Bidlingmaier C, Deml MM, Kurnik K. Continuous infusion of factor concentrates in children with haemophilia A in comparison with bolus injections. *Haemophilia* 2006;12:212-7.
 20. Bona RD, Weinstein RA, Weisman SJ, Bartolomeo A, Rickles FR. The use of continuous infusion of factor concentrates in the treatment of hemophilia. *Am J Hematol* 1989;32:8-13.
 21. Holme PA, Brosstad F, Tjonnfjord GE. Acquired haemophilia: management of bleeds and immune therapy to eradicate autoantibodies. *Haemophilia* 2005;11:510-5.
 22. Issaivanan M, Shrikande MP, Mahapatra M, Choudhry VP. Management of hemophilic pseudotumor of thumb in a child. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:128-32.
 23. Hatzipantelis ES, Athanassiou-Metaxa M, Koussi A, Tsatra I. Tibial pseudotumor in a child with hemophilia. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:623-30.

Treatment of Severe Hemophilia A with High-titer Inhibitor by Plasma Exchange and Continuous Infusion of Recombinant Factor VIII : A Case Report

Rungrote Natesirinilkul¹, Pimlak Charoenkwan¹, Ampaiwan Chuansumrit⁶,
Dumnoensun Pruksakorn³, Pannee Visrutaratna⁴, Rungnapa Jutavijittum⁵,
Nipapan Leetrakool⁵ and Ornkamon Wongtagun²

Department of ¹Pediatrics; ²Internal Medicine; ³Orthopedics; ⁴Radiology; ⁵Blood Bank, Faculty of Medicine, Chiang Mai University;

⁶Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract: An 11-year-old Myanmar boy without known previous illnesses presented with an enlarging mass at right foot. Plain radiograph of the right foot showed osteolytic lesions at the first and fifth metatarsal bones. After an incisional biopsy, the patient exhibited uncontrolled bleeding from the wound. Laboratory investigations showed prolonged activated partial thromboplastin time (APTT) uncorrectable by the mixing test. Further investigations revealed a diagnosis of hemophilia A with high-titer inhibitor (highest level of more than 660 Bethesda units). The patient underwent a below-knee amputation of the right leg. Peri-operatively, he underwent nine times of plasma exchange and received high-dose continuous infusion of recombinant factor VIII and cryoprecipitate. He also received two doses of recombinant activated factor VII to control bleeding. After treatment, the inhibitor level gradually decreased to the lowest level of 5.2 Bethesda units. The bleeding was controlled by the multi-modality treatments. Pathology report showed hemophilic pseudotumors of the first and fifth metatarsal and calcaneous bones of right foot.

Key Words : ● Hemophilia A ● Factor VIII inhibitor ● Plasma exchange ● Recombinant factor VIIa
● Hemophilic pseudotumor

J Hematol Transfus Med 2012;22:41-9.

