

รายงานผู้ป่วย

การรักษาทารกโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์

สุรพงศ์ เลิศธรรมเกียรติ¹ อุษณรัสมิ์ อนุรัฐพันธ์¹ นงนุช ลีระชัยนันท์¹ ผกาพรรณ วงศ์วีระวัฒนกุล²
 ประกายวรรณ เกษเกษม¹ และ อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์¹

¹ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ²งานการพยาบาลกุมารเวชศาสตร์ ฝ่ายการพยาบาลโรงพยาบาลรามธิบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ ทารกเพศชายอายุ 5 เดือนมาโรงพยาบาลด้วยอาการซีดลงมา 1 วัน ตรวจร่างกายพบว่ามีซีด และซีด ทำให้คิดถึงภาวะเลือดออกในสมองที่ยืนยันด้วยการตรวจ CT สมอง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบว่า มี isolated APTT prolongation ซึ่งนำไปสู่การวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลีย เอ จากการตรวจด้วย hemophilia diagnostic kit ที่ข้างเตียงและวัดระดับแฟคเตอร์แปด (FVIII:C) ได้ 0.9 IU/dL ในเวลาต่อมา ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นฉีดเข้าหลอดเลือดดำจนเมื่ออาการดีขึ้นแต่มีสารต้านแฟคเตอร์เกิดขึ้น จึงได้พิจารณาให้ immune tolerance induction ด้วย low dose regimen ตามความเหมาะสมของปัจจัยต่างๆ โดยเฉพาะเศรษฐกิจของครอบครัว รวมทั้งได้ตรวจพาหะของโรคฮีโมฟีเลียให้แก่มารดาและญาติผู้หญิงในครอบครัว

Keywords : ● Hemophilia ● Inhibitor ● Management

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2558;25:339-46.

บทนำ

โรคฮีโมฟีเลียเป็นโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรมชนิดรุนแรงที่พบได้บ่อยแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ โรคฮีโมฟีเลีย เอ เกิดจากภาวะพร่องหรือไม่สร้างแฟคเตอร์แปด และโรคฮีโมฟีเลีย บี เกิดจากภาวะพร่องหรือไม่สร้างแฟคเตอร์เก้า มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบโครโมโซมเอ็กซ์ชนิดด้อย (X-linked recessive) แต่ก็มีโอกาสพบในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติโรคเลือดออกง่ายในครอบครัวเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการสร้างแฟคเตอร์แปด หรือเก้าในมารดาของผู้ป่วยและถ่ายทอดยีนที่ผิดปกติให้แก่ลูกชาย

รายงานผู้ป่วย

ทารกเพศชาย อายุ 5 เดือน ภูมิลำเนาจังหวัดกรุงเทพฯ มาด้วยอาการสำคัญซีดลงมา 1 วัน โดยมารดาสังเกตว่าผู้ป่วยซีดลง ร้องกวน ไม่ค่อยเล่น อาเจียน 6 ครั้ง มีมูกปากด้านขวาและลิ้นกระตุก จึงมาโรงพยาบาล มารดาให้ประวัติเพิ่มเติมว่าผู้ป่วยมีประวัติตกจากมือมารดาสูงประมาณ 1 เมตรขณะอุ้มเมื่ออายุ 1

เดือน ในขณะที่นั้นผู้ป่วยไม่มีอาการซีด แต่ได้รับการตรวจ computed tomography (CT) ของสมองพบ minimal subdural hematoma with cerebral contusion at right frontotemporal region และ linear skull fracture at right parietal bone แพทย์ได้รับไว้ในโรงพยาบาลเพื่อสังเกตอาการ 3 วัน จึงอนุญาตให้กลับบ้าน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการขณะนั้นพบ complete blood count (CBC): WBC 12,860/ μ L, neutrophil 30%, lymphocyte 53%, monocyte 9%, eosinophil 4%, basophil 1%, atypical lymphocyte 1%, band form 1%, Hb 9 g/dL, Hct 24%, platelet 507,000/ μ L, coagulogram: APTT 99.1 วินาที (ค่าปกติ 22-33), PT 12.1 วินาที (ค่าปกติ 10.5-13.5), INR 1.05 (ค่าปกติ 0.91-1.17), TT 10.5 วินาที (ค่าปกติ 10-13)

การตรวจร่างกายแรกรับ T 37°C, BP 120/80 mmHg, PR 100/min, RR 40/min, BW 9 kg, moderately pale conjunctivae, drowsy, bulging anterior fontanelle 2x2 cm, pupils 3 mm reactive to light, full extra-ocular movement by observation, no facial palsy, symmetrical movement with normal tone, deep tendon reflex upper extremities 2+, lower extremities 3+, Babinski's sign absent, clonus negative สรุปปัญหาผู้ป่วยขณะมาโรงพยาบาลครั้งนี้คิดถึงภาวะความดันในสมองสูงจากเลือดออกในสมองมากที่สุด เนื่องจากมีอาการซีดลง อาเจียน และตรวจร่างกายพบภาวะซีด มี

ได้รับต้นฉบับ 26 มกราคม 2558 รับลงตีพิมพ์ 21 เมษายน 2558

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ศ.พญ.อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

Email: ampaiwan.jua@mahidol.ac.th

hyperreflexia แม้ผู้ป่วยไม่มีแขนขาอ่อนแรงชัดเจน ซึ่งอาจเป็นเลือดออกในตำแหน่ง silent area หรือมีอ่อนแรงไม่มาก ทำให้ตรวจไม่พบในเด็กทารก และผู้ป่วยได้รับการตรวจ CT ของสมองทันที (Figure 1) พบว่ามีความผิดปกติดังนี้ 1) Acute on top chronic subdural hematoma at the left cerebral convexity and right frontoparietal convexity 2) Acute subarachnoid hemorrhage at left cerebral convexity 3) A 2.2-cm intraparenchymal hemorrhage at the left frontal lobe และ 4) Left cerebral hemisphere swelling with 4-mm midline shift to the right

การทบทวนการเจ็บป่วยในอดีตและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผู้ป่วยเคยมี APTT ที่ยาวกว่าปกติเพียงอย่างเดียวเมื่ออายุ 1 เดือน ทำให้สงสัยว่าผู้ป่วยอาจป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลียที่มแพทย์จึงได้ทำการตรวจเบื้องต้นโดยใช้ชุดตรวจวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลียที่ข้างเตียง โดยใช้หลักการของ mixing venous clotting time ประกอบด้วยหลอดทดลอง 3 หลอด หลอดที่ 1 เป็นหลอดเปล่า หลอดที่ 2 บรรจุแฟคเตอร์แปดเข้มข้นและหลอดที่ 3 บรรจุแฟคเตอร์เก้าเข้มข้นที่ผ่านกระบวนการระเหิดทำให้แฟคเตอร์เข้มข้นติดที่ก้นหลอด เริ่มการทดสอบโดยการเติมน้ำกลั่นหนึ่งหยดหรือ 15 ไมโครลิตรลงในหลอดที่ 2 และ 3 เขย่าให้แฟคเตอร์เข้มข้นที่ก้นหลอดให้ละลาย แล้วเจาะเลือดจากผู้ป่วยปริมาณ 7 มิลลิลิตรด้วย two-syringe technique ใส่เลือดของผู้ป่วยลงในหลอดทั้งสามหลอดละ 2 มิลลิลิตร คว่ำหลอดทดลองที่ 2 และ 3 ขึ้นลง 5 ครั้งเพื่อให้แฟคเตอร์เข้มข้นที่ก้นหลอดที่ 2 และ 3 เข้ากับเลือดผู้ป่วย จากนั้นนำไปอุ่นที่ 37°C แล้วตรวจดูการแข็งตัวของเลือด โดยการเอียงหลอดทดลองทุก 30 วินาที พบว่าเลือดของผู้ป่วยในหลอดที่ 1 และหลอดที่ 3 ไม่แข็งตัวขณะที่ตั้งเลือดไว้นานกว่า 1 ชั่วโมง ส่วนหลอดที่ 2 แข็งตัวในเวลา 11 นาที สรุปได้ว่า ผู้ป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลีย เอ ขาดแฟคเตอร์แปดจึงสามารถให้การรักษได้ทันที หลังจากได้เก็บตัวอย่างเลือด citrated plasma ของผู้ป่วยเพื่อวัดระดับ FVIII activity (FVIII:C) ในภายหลังซึ่งพบว่ามึระดับ FVIII:C เท่ากับ 0.9 IU/dL บ่งบอกว่าผู้ป่วยเป็นโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมาก ทีมแพทย์ผู้ดูแลได้ให้การรักษ โดยให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น 50 ยูนิต/กก. (500 ยูนิต) ทางหลอดเลือดดำต่อด้วย 25 ยูนิต/กก. ทุก 12 ชั่วโมงแบบ bolus injection โดยคำนวณให้ได้ maintenance level ของแฟคเตอร์แปดเข้มข้นในกระแสเลือดผู้ป่วยอยู่ที่ 50 IU/dL ทั้งหมด 7 วัน ซึ่งผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นตามลำดับ กล่าวคือ ความรู้สึกตัวดีขึ้น แต่เริ่มสังเกตมีอ่อนแรงที่แขนขาด้านขวาชัดเจนขึ้นภายหลังหยุดให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นได้ตรวจสารต้านแฟคเตอร์

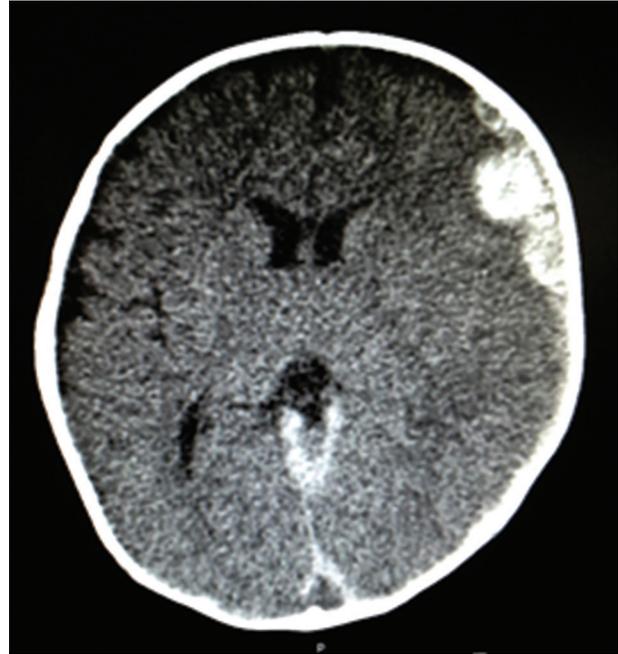


Figure 1 Computerized tomography of brain revealed abnormal findings as follows:

1. Acute on top chronic subdural hematoma at the left cerebral convexity and right frontoparietal convexity
2. Acute subarachnoid hemorrhage at left cerebral convexity
3. A 2.2-cm intraparenchymal hemorrhage at the left frontal lobe
4. Left cerebral hemisphere swelling with 4-mm midline shift to the right

แปด (factor VIII inhibitor) เนื่องจากผู้ป่วยได้รับแฟคเตอร์แปดเข้มข้นที่มีขนาดสูงเป็นเวลานาน ปรากฏว่าไม่พบสารต้านแฟคเตอร์แปด

การตรวจติดตาม CT ของสมองที่ 1 เดือนต่อมา พบว่าผู้ป่วยมีปัญหา subdural hematoma ที่มากขึ้นที่ left parieto-temporo-occipital lobe แต่อาการอ่อนแรงแขนขาขวาค่อยๆ ดีขึ้น จึงรับไว้ในโรงพยาบาลเพื่อให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นหยุดเข้าทางหลอดเลือดอย่างต่อเนื่อง (continuous infusion) โดยเริ่มให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น 50 ยูนิต/กก.(500 ยูนิต) ทางหลอดเลือดดำต่อด้วย continuous drip 55 ยูนิต/ชม. เพื่อให้ FVIII:C เท่ากับ 100 IU/dL โดยการคำนวณจากสูตรดังนี้

Continuous infusion rate (U/hr) =

$$\frac{\text{Clearance rate of FVIII (U/kg/hr)} \times \text{BW (kg)} \times \text{desired level of FVIII (IU/dL)}}{100}$$

ทีมแพทย์ผู้ดูแลได้ลองใช้ clearance rate ของแฟคเตอร์แปดเท่ากับ 6 ยูนิต/กก./ชม. ในการคำนวณเบื้องต้น หลังได้รับยา 2 ชั่วโมง ปรากฏว่าระดับ FVIII:C เท่ากับ 30 IU/dL ซึ่งสามารถนำมาคำนวณ actual FVIII clearance พบว่าได้ 18.5 ยูนิต/กก./ชม.จากการคำนวณ ดังนี้

Actual clearance rate (unit/kg/hr) =

$$\frac{\text{Continuous infusion rate (unit/hr)} \times 100}{\text{BW} \times \text{measured FVIII:C level(IU/dL)}}$$

แสดงว่าผู้ป่วยน่าจะมีสารต้านแฟคเตอร์แปดเพราะค่า clearance ปกติในผู้ป่วยเด็กเท่ากับ 4-6 ยูนิต/กก./ชม. จึงได้ปรับเพิ่มปริมาณแฟคเตอร์แปดเข้มข้นเพื่อให้ FVIII:C 100% เป็นเวลา 7 วัน หลังจากนั้น ทีมแพทย์ผู้รักษาจึงพิจารณาให้ทำ immune tolerance therapy (ITT) เนื่องจากเป็นเด็กเล็ก และมีประวัติเลือดออกในสมอง รวมทั้งครอบครัวสามารถสนับสนุนเรื่องค่าใช้จ่าย โดยเริ่ม low dose regimen ให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น 50 ยูนิต/กก. (500 ยูนิต) ทางหลอดเลือดดำสัปดาห์ละ 2 ครั้ง และได้วัดสารต้านแฟคเตอร์แปดพบว่าระดับสารต้านแฟคเตอร์แปดอยู่ที่ 2.5 BU หลังเริ่มยาได้ 1 สัปดาห์ และเพิ่มขึ้นเป็น 10 BU ในเวลาอีก 2 สัปดาห์ถัดมา

ปัญหาที่สำคัญในการให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นในเด็กเล็กคือการหาหลอดเลือดดำสำหรับให้ยา ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ก็ประสบปัญหานี้เช่นกัน นอกจากนี้ผู้ป่วยมีภาวะอ้วนร่วมด้วย ทางทีมแพทย์ผู้ดูแลจึงได้ปรึกษากุมารศัลยแพทย์ในการใส่ subcutaneous portacath โดยในวันผ่าตัดได้เตรียมผู้ป่วยโดยการให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น 4,500 ยูนิตทางหลอดเลือดดำก่อนการผ่าตัดแล้วให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเพื่อให้มี FVIII:C ประมาณ 80 IU/dL และคำนวณ FVIII clearance เพื่อคำนวณปริมาณยาตาม FVIII:C ที่ตั้งเป้าไว้ในวันต่อมาคือ 60 IU/dL และ 40 IU/dL ภายใน 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นวัดสารต้านแฟคเตอร์ได้ 1.7 Bethesda units (BU) และวางแผนให้ผู้ป่วยได้รับแฟคเตอร์แปดเข้มข้นอย่างต่อเนื่องต่อไปอย่างน้อย 1 ปีเพื่อขจัดสารต้านแฟคเตอร์ในร่างกายผู้ป่วย

สำหรับการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม พบว่า ทั้งผู้ป่วยและมารดามี inversion of intron-22¹ type 1 หรือ distal type ของยีนที่ควบคุมการสร้างแฟคเตอร์แปด (Figure 2) บ่งบอกว่ามารดาของผู้ป่วยเป็นพาหะของโรคฮีโมฟีเลียเอ และตรวจเพิ่มเติม linkage analysis ในครอบครัวนี้ด้วยวิธี restriction fragment length polymorphism (RFLP)² โดยอาศัยเอนไซม์

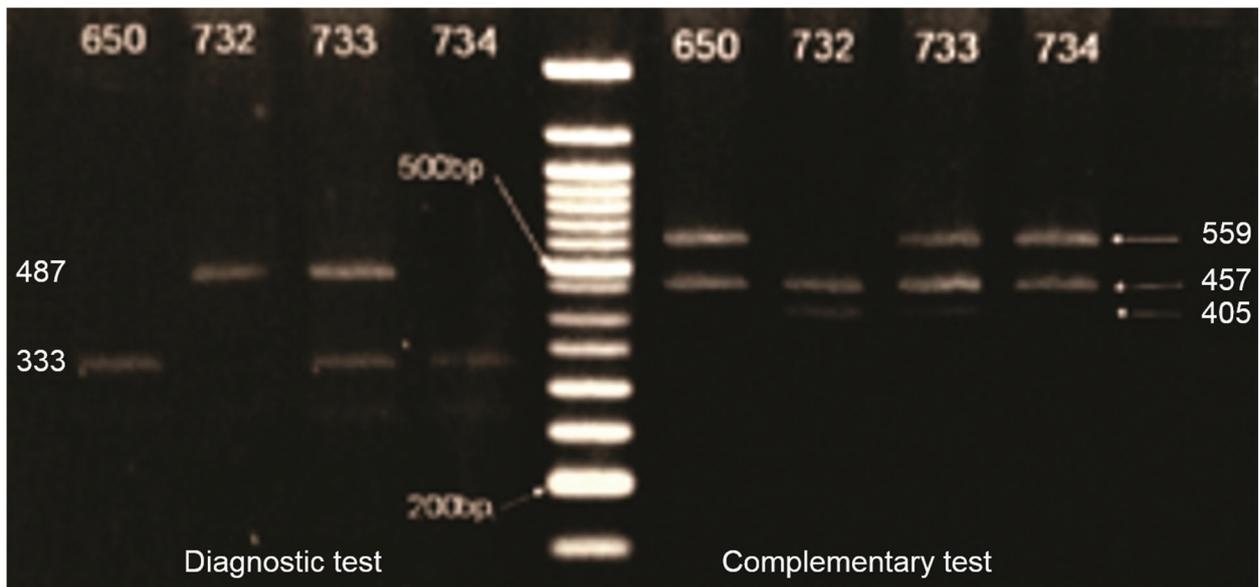


Figure 2 The laboratory results of inversion intron 22 of the factor VIII gene in the reported family

		Diagnostic test	Complementary test
650:	Positive control	333	559, 457
732:	Patient's father	487	457, 405
733:	Patient's mother is carrier	487, 333	559, 457
734:	Patient	333	559, 457

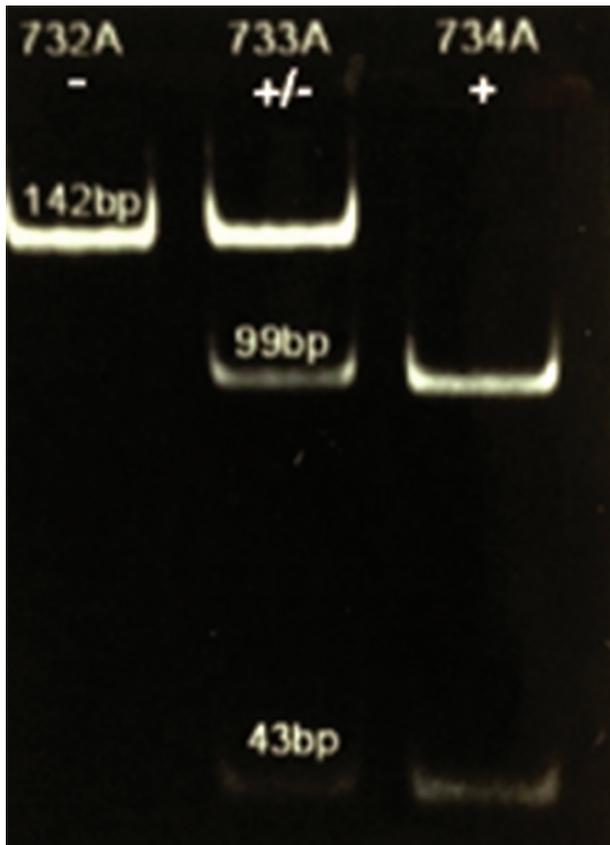


Figure 3 Restriction fragment length polymorphism at exon 18 with *Bcl-I* in the reported family

Lane 732A: Father *Bcl-I* - (142 bp)

Lane 733A: Mother *Bcl-I* ± (142 + 99 + 43 bp)

Lane 734A: Patient *Bcl-I* + (99 + 43 bp)

Bcl-1 ปรากฏว่า ในครอบครัวนี้ RFLP product “+” เป็น informative marker (Figure 3) จึงสามารถใช้ informative marker นี้ ในการวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลียแก่ทารกในครรภ์ให้แก่มารดาในอนาคต

วิจารณ์

ผู้ป่วยที่มีเลือดออกง่ายหยุดยากมักมีประวัติเลือดออกมากที่ไม่สัมพันธ์กับอุบัติเหตุการกระทบกระแทกที่เกิดขึ้น โดยแพทย์ควรเพิ่มความระมัดระวังในการซักประวัติ ตรวจร่างกาย รวมถึงการแปลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ซึ่งในกรณีผู้ป่วยรายนี้มีประวัติเลือดออกในสมองที่อายุ 1 เดือนที่อธิบายได้ด้วยอุบัติเหตุตกจากที่สูงจนทำให้มีกะโหลกศีรษะแตก แต่จากการที่มีผลตรวจที่มีค่า APTT ยาวกว่าปกติในขณะที่ PT และ TT ปกติ ผู้ป่วยน่าจะได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมตั้งแต่แรก ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาโรคฮีโมฟีเลียที่ถูกต้องตั้งแต่อายุ 1 เดือน

การวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลียต้องอาศัยความถูกต้องแม่นยำของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และทำได้อย่างรวดเร็ว เพื่อสามารถให้การรักษาที่จำเพาะได้ทันเวลาที่ โดยปัจจุบัน การตรวจด้วยวิธี

hemophilia diagnostic kit ที่ข้างเตียงมีความแม่นยำ ที่สามารถให้ผลว่าเป็นโรคฮีโมฟีเลีย เอ หรือบีได้อย่างรวดเร็วใน 15 นาทีภายหลังการเจาะเลือดจากผู้ป่วย ทำให้สามารถนำแฟกเตอร์แปดเข้มข้นหรือแฟกเตอร์เก้าเข้มข้นมาใช้กับผู้ป่วยได้ ซึ่งจะมีประโยชน์ในโรงพยาบาลที่ไม่สามารถตรวจระดับ FVIII:C หรือ FIX:C ได้ทันที หรือนอกเวลาราชการ^{3,4}

การรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มาด้วยเลือดออกโดยเฉพาะในอวัยวะที่สำคัญ เช่น สมอง แนะนำให้แฟกเตอร์แปดเข้มข้นได้ 2 วิธี คือ bolus injection และ continuous infusion ซึ่งวิธีหลังจะได้ระดับ FVIII:C ที่สูงแบบคงที่ และสามารถประหยัดแฟกเตอร์แปดเข้มข้นมากกว่าการให้ bolus injection⁵ แต่อาจมีปัญหา thrombophlebitis ที่ตำแหน่งให้แฟกเตอร์เข้มข้น ซึ่งแก้ปัญหาก็ได้โดยการเติมเฮพาริน 1-5 ยูนิตต่อ 1 มล. ของแฟกเตอร์เข้มข้นที่ละลายแล้ว

การพิจารณาให้การรักษาแบบป้องกัน (prophylactic treatment) มีหลักการเพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับ FVIII:C มากกว่า 1 IU/dL ตลอดเวลา ทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้ชีวิตประจำวันได้ปกติ โดยไม่มีเลือดออกถ้าไม่ได้รับอุบัติเหตุ ซึ่งเป้าหมายเพื่อลดอุบัติการณ์ของเลือดออก โดยเฉพาะเลือดออกในข้อ แต่มีปัจจัยหลายอย่างที่ต้องพิจารณา ได้แก่ อายุของผู้ป่วย ความถี่ของการเกิดเลือดออก เส้นเลือดดำสำหรับฉีดยา จำนวนแฟกเตอร์เข้มข้นที่ต้องใช้รวมถึงเศรษฐฐานะซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่สุด ในปัจจุบันมีวิธีการให้แบบป้องกันที่เป็นที่ยอมรับอยู่ 4 แบบ⁵⁻⁷ ได้แก่ 1) Malmö protocol ให้ 25-40 ยูนิต/กก. จำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี 2) Utrecht protocol ให้ 15-30 ยูนิต/กก. จำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี 3) Tailored prophylaxis (escalating dose) ตาม Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ เริ่มให้แฟกเตอร์แปดเข้มข้น 50 ยูนิต/กก. จำนวน 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ถ้ามีอาการเลือดออกในข้อเดิมมากกว่า 2 ครั้งในช่วง 3 เดือนติดต่อกัน หรือมีเลือดออกในกล้ามเนื้อที่มีผลต่อการใช้ชีวิตประจำวัน หรือเลือดออกในข้ออื่นๆ มากกว่า 3 ครั้งในช่วง 3 เดือนติดต่อกัน หรือยังมีเลือดออกในข้อใดก็ได้มากกว่า 4 ครั้ง ให้เพิ่มแฟกเตอร์แปดเข้มข้นเป็น 30 ยูนิต/กก. จำนวน 2 ครั้งต่อสัปดาห์ และหากยังมีอาการเลือดออก ให้เพิ่มแฟกเตอร์แปดเข้มข้นเป็น 25 ยูนิต/กก. วันเว้นวัน และเพิ่มที่ละ 5 ยูนิต/กก./ครั้ง ถ้ายังมีเลือดออก 4) Low-dose prophylaxis ในประเทศจีน ให้ 10 ยูนิต/กก. จำนวน 2 ครั้งต่อสัปดาห์ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และให้ 20 ยูนิต/กก. จำนวน 1 ครั้งต่อสัปดาห์

ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี ในบริบทของประเทศไทย การรักษาแบบป้องกันกำลังอยู่ในช่วงทำการศึกษาวัยโดยใช้แฟคเตอร์แปดในขนาด 20-25 ยูนิต/กก./สัปดาห์ เนื่องจากประเทศไทยมีโครงการรักษาโรคฮีโมฟีเลียที่บ้านของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ตั้งแต่ พ.ศ. 2548 และมีการประเมินโครงการแล้ว 2 ครั้ง นำมาซึ่งการปรับการรักษาให้เหมาะสม ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 10 ปีมีสิทธิ์ที่จะได้รับแฟคเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต/ขวด ประมาณ 4-6 ขวดต่อเดือน ผู้ป่วยที่อายุ 10 ปีและผู้ใหญ่มีสิทธิ์ที่จะได้รับแฟคเตอร์เข้มข้น 500 ยูนิต/ขวด ประมาณ 3 ขวดต่อเดือน ดังนั้น ผู้ป่วยเด็กเล็กสามารถรับแฟคเตอร์เข้มข้นเพื่อการรักษาแบบป้องกันได้ด้วยการใช้แฟคเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต (ถ้าผู้ป่วยหนัก 10 กก. ผู้ป่วยจะได้รับแฟคเตอร์เข้มข้น 25 ยูนิต/กก./สัปดาห์ หากจะให้แฟคเตอร์เข้มข้นสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ผู้ปกครองต้องจ่ายเงินเพิ่มเติมละประมาณ 6,000 บาทเพื่อซื้อแฟคเตอร์เข้มข้น (250 ยูนิต) เพิ่ม 2 ขวดต่อเดือน

ส่วนปัญหาการมีสารต้านแฟคเตอร์นั้น พบว่าร้อยละ 15-30 ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมากภายใน 50 exposure days หลังได้รับแฟคเตอร์เข้มข้น ซึ่งขึ้นกับความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้างแฟคเตอร์แปด เช่น large gene deletion, inversion หรือมีปัจจัยทางพันธุกรรมมาเกี่ยวข้อง เช่น ชนิดของ HLA class II ที่จำเพาะ, polymorphisms ของยีนที่ควบคุม tumor necrosis factor, interleukin 10 เป็นต้น⁸ ผู้ป่วยที่รายงานนี้เริ่มมีการสร้างสารต้านแฟคเตอร์อย่างรวดเร็ว หลังได้รับแฟคเตอร์เข้มข้นเป็นเวลา 16 exposure days นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้างแฟคเตอร์แปดชนิด inversion of intron 22 มีโอกาสของการเกิดการสร้างสารต้านแฟคเตอร์สูงถึงร้อยละ 40 สำหรับการเกิดสารต้านแฟคเตอร์นั้นเริ่มหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับแฟคเตอร์แปดเข้มข้น ซึ่งเป็นเสมือนสิ่งแปลกปลอมของร่างกาย จะถูกย่อยเป็นเปปไทด์โดย antigen-presenting cell และถูกนำเสนอบน major histocompatibility complex (MCH) class II ต่อ T-cell receptor บนผิว CD4+ T cell ทำให้เกิดกระตุ้น T cell ให้หลั่ง cytokine เพื่อกระตุ้น B cell ให้สร้าง antibody ที่จำเพาะต่อแฟคเตอร์แปดเข้มข้น หรือสารต้านแฟคเตอร์นั่นเอง

การรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ในปัจจุบันมีการรักษาให้เลือกอยู่ไม่มาก โดยเฉพาะกรณีที่มีเลือดออก ซึ่งอาจเลือกเป็นการใช้ยาที่เป็น bypassing agents ได้แก่ factor eight bypassing agent (FEIBA) หรือ activated prothrombin complex concentrate ในขนาด 50-100 ยูนิต/กก.ทุก 12 ชั่วโมง ไม่เกิน 200 ยูนิต/กก./วัน หรือ recombinant activated

FVII ในขนาด 90-120 ไมโครกรัม/กก.ทุก 2 ชั่วโมง หรือในกรณีที่ต้องกำจัดสารต้านออกโดยเร็ว ให้ทำ plasma exchange แล้วให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นในปริมาณยาที่สูงกว่าปกติ เพื่อทำลายสารต้านแฟคเตอร์ที่ยังเหลืออยู่ให้หมดไป โดยขนาดแฟคเตอร์แปดเข้มข้นที่มีหลายวิธีได้แก่

1) ให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น 40 ยูนิต/กก. ทุกๆ 1 BU ที่เหลืออยู่ (คิดตาม plasma volume เท่ากับ 40 มล./กก.) และให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น เพื่อให้มีระดับแฟคเตอร์ในเลือดตามที่ต้องการเช่น ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ น้ำหนัก 10 กก. มีสารต้านแฟคเตอร์เหลืออยู่ 10 BU และจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด subcutaneous portacath จำนวนปริมาณแฟคเตอร์แปดเข้มข้น ดังนี้

$$\text{Neutralizing dose} = (40 \text{ ยูนิต} \times 10 \text{ กก.}) \times 10 \text{ BU} = 4,000 \text{ ยูนิต}$$

Desired level ในกรณีนี้คือให้มีระดับแฟคเตอร์เท่ากับ 100 IU/dL นั่นคือ ต้องให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นเพิ่มอีก 50 x 10 กก. เท่ากับ 500 ยูนิต

ดังนั้นให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นรวม 4,500 ยูนิต ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทันทีก่อนผ่าตัด

จากนั้นให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น continuous infusion ในปริมาณ 4-14 ยูนิต/กก./ชม. โดยวัดระดับแฟคเตอร์ที่ 15 นาที ต้องปรับการให้แฟคเตอร์เข้มข้นเพื่อรักษาระดับแฟคเตอร์ในเลือดให้ได้ 100 IU/dL ตามต้องการให้นาน 5-7 วัน

2) ให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น 20 ยูนิต/กก. ทุกๆ 1 BU ที่เหลืออยู่ (คิดตาม plasma volume เท่ากับ 40 มล./กก. และ 1 BU ของสารต้านแฟคเตอร์สามารถทำลายแฟคเตอร์แปดในพลาสมาได้ร้อยละ 50) และให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น เพื่อให้มีระดับแฟคเตอร์ในเลือดตามที่ต้องการ⁹ เช่น ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ น้ำหนัก 10 กก. มีสารต้านแฟคเตอร์เหลืออยู่ 10 BU และจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด subcutaneous portacath จำนวนปริมาณแฟคเตอร์แปดเข้มข้น ดังนี้

$$\text{Neutralizing dose} = (20 \text{ ยูนิต} \times 10 \text{ กก.}) \times 10 \text{ BU} = 2,000 \text{ ยูนิต}$$

Desired level ในกรณีนี้คือให้มีระดับแฟคเตอร์เท่ากับ 100 IU/dL นั่นคือ ต้องให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นเพิ่มอีก 50 x 10 กก. เท่ากับ 500 ยูนิต

ดังนั้นให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นรวม 2,500 ยูนิต ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทันทีก่อนผ่าตัดจากนั้นให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น continuous infusion ในปริมาณ 4-14 ยูนิต/กก./ชม. โดยวัดระดับแฟคเตอร์ที่ 15 นาที ต้องปรับการให้แฟคเตอร์เข้มข้นเพื่อรักษาระดับแฟคเตอร์ในเลือดให้ได้ 100 IU/dL ตามต้องการให้นาน 5-7 วัน

3) ให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นเพื่อทำลายสารต้านแฟคเตอร์ ปริมาณเท่ากับ

น้ำหนักตัวผู้ป่วย (กก.) x 80 x (1-hematocrit) x anti-body titer (BU/mL)¹⁰ เช่น ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ น้ำหนัก 10 กก. มีสารต้านแฟคเตอร์ 10 BU และมี hematocrit เท่ากับ 24% กำหนดปริมาณแฟคเตอร์แปดเข้มข้นเพื่อทำลายสารต้าน ได้ดังนี้

Neutralizing dose = 10 กก. x 80 x (1-0.24) x 10 BU/mL = 6,080 ยูนิต

และให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นเพิ่มอีก 50 ยูนิต/กก. (additional dose) ในกรณีนี้ คือ ให้แฟคเตอร์แปดเพิ่มอีก 50 ยูนิต/กก. x 10 กก. เท่ากับ 500 ยูนิตเพื่อเพิ่มระดับแฟคเตอร์แปดในเลือด

ดังนั้น ให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นรวม 6,580 ยูนิต (ในทางปฏิบัติ คือ 6,500 ยูนิต) ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ และต่อด้วยแฟคเตอร์แปดเข้มข้นขนาด 4-14 ยูนิต/กก./ชม.

4) ตั้งเป้าให้มีระดับแฟคเตอร์เท่ากับ 100 IU/dL โดยการให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น 100 ยูนิต/กก. (2 เท่าของการให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น) ต่อด้วยแฟคเตอร์แปดเข้มข้นขนาด 4-14 ยูนิต/กก./ชม. โดยไม่ได้ให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นเพื่อ neutralization พบว่าสามารถควบคุมอาการเลือดออกได้ดีในผู้ป่วยบางราย⁹ แต่หากยังไม่สามารถควบคุมอาการเลือดออก ก็ต้องแฟคเตอร์แปดเข้มข้นเพิ่มทันที

สำหรับการพิจารณาทำ immune tolerance induction (ITI) เพื่อลดระดับสารต้านแฟคเตอร์อย่างถาวรโดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กซึ่งใช้แฟคเตอร์เข้มข้นน้อยกว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่ ในต่างประเทศมี 2 รูปแบบ คือ 1) high-dose ITI ให้แฟคเตอร์เข้มข้น 200 ยูนิต/กก./วัน 2) low-dose ITI ให้แฟคเตอร์เข้มข้น 50 ยูนิต/กก. สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ซึ่งทั้ง 2 รูปแบบ ประสบความสำเร็จในการลดระดับสารต้านแฟคเตอร์ได้พอๆ กัน แต่ผู้ป่วยที่ได้รับ low-dose ITI จะมีอุบัติการณ์ของเลือดออกมากกว่า และใช้เวลาในการลดระดับ

สารต้านแฟคเตอร์มากกว่า high-dose ITI^{14,15} อย่างไรก็ตาม ด้วยบริบทของประเทศไทย มีการทำ immune tolerance induction เป็นรายงานผู้ป่วยด้วยการให้ lyophilized cryoprecipitate 1 ขวด (แฟคเตอร์แปด 13 ยูนิต/กก.) สัปดาห์ละ 3 ครั้งเป็นเวลา 1 ปี¹¹ สามารถลดระดับสารต้านแฟคเตอร์ให้อยู่ในระดับต่ำ 2-3 BU และผู้ป่วยสามารถไปโรงเรียน ไม่ต้องเข้าออกโรงพยาบาลเพื่อรักษาอาการเลือดออกปีละ 6 เดือนก่อนการทำ ITI นอกจากนี้ มีรายงานผู้ป่วยเด็กไทยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และบี จำนวน 4 ราย ที่ได้รับยา rituximab 375 mg/m² สัปดาห์ละครั้ง 4-6 ครั้ง ร่วมกับการให้ low dose ITI^{12,13} สามารถลดระดับสารต้านแฟคเตอร์ให้หมดไป (< 0.6 BU) มี factor recovery > 60% และ half life factor > 6 ชั่วโมง ได้สำเร็จ 2 ใน 4 รายภายในเวลา 1 ปี และติดตามผู้ป่วยนาน 10 ปี โดยที่สารต้านไม่กลับมาอีก ปัญหาที่สำคัญที่สุดคือ ค่าใช้จ่ายสำหรับการทำ low-dose ITI ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 10 กก. ต้องเสียค่าใช้จ่ายทั้งสิ้นประมาณ 8 แสนบาทในเวลา 1 ปี โดยคำนวณค่าใช้จ่ายเฉพาะแฟคเตอร์แปดเข้มข้นขนาด 500 ยูนิต ราคาประมาณ 5,000 บาท ดังนั้น ทีมแพทย์ผู้รักษาคงต้องพิจารณา ITI โดยการดัดแปลงรูปแบบการรักษา โดยลดความถี่ของการให้แฟคเตอร์เข้มข้นเพื่อให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย โดยให้แฟคเตอร์เข้มข้น 50 ยูนิต/กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง เพื่อลดค่าใช้จ่ายเฉพาะแฟคเตอร์แปดเข้มข้นเหลือประมาณ 500,000 บาทต่อปี ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่าใช้จ่ายเมื่อผู้ป่วยไม่ได้รับการทำ ITI ซึ่งคำนวณเป็นจำนวนเงินประมาณ 6 แสนบาทต่อปี โดยคำนวณค่าใช้จ่ายจากการใช้ bypassing agent รักษาอาการเลือดออก และประมาณปริมาณการใช้ยา 2,000 ยูนิตต่อเดือน (Table 1)

ส่วนการตรวจทางพันธุกรรมเพื่อตรวจหาพาหะของโรคฮีโมฟีเลียเป็นเรื่องจำเป็นที่ต้องให้บริการแก่ครอบครัวผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียทุกครอบครัว ซึ่งจะมีผู้หญิงในครอบครัวที่ต้องการคำแนะนำปรึกษาเฉลี่ยครอบครัวละ 4-5 คน เพื่อตรวจหาความ

Table 1 Comparison of medication fee for the treatment of a 10-kg hemophilia A with inhibitor using low-dose immune therapy, modified low dose immunotherapy and treatment with bypassing agent

Methods	Factor concentrate	Cost per bottle	Frequency of factor concentrate administration	Total cost per year (Baht)
Low-dose ITI	Factor VIII concentrate	5,000 Baht/500 units	3/week	780,000
Modified Low-dose ITI	Factor VIII concentrate	5,000 Baht/500 units	2/week	520,000
Bleeding	APCC:FEIBA	57,300 Baht/2,000 units	1/month	687,600

APCC:FEIBA, activated prothrombin complex concentrate:factor eight inhibitor bypass activity;

ITI, immune tolerance induction

ผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้างแฟคเตอร์แปดหรือเก้า รวมทั้งการศึกษา linkage analysis ด้วย RFLP โดยอาศัยเอนไซม์ต่างๆ เพื่อหา informative marker เพื่อใช้ติดตามการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของคนในครอบครัวได้² มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการวางแผนครอบครัว^{16,17} และสามารถส่งเลือดที่มี EDTA เป็นสารกันเลือดแข็งมาทางไปรษณีย์โดยไม่ต้องแช่แข็งให้แก่โรงพยาบาลที่ให้บริการการตรวจสารพันธุกรรม

กล่าวโดยสรุป กรณีศึกษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียรายนี้ แสดงให้เห็นถึงการดูแลผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มต้นการวินิจฉัย การรักษาผู้ป่วยในภาวะที่มีเลือดออก และการพิจารณา ITI สำหรับบริบทของประเทศไทย จำเป็นต้องพิจารณาให้ผู้ป่วยเป็นรายๆ รวมถึงการตรวจทางพันธุกรรม เพื่อบอกถึงพาหะของโรคในครอบครัว

เอกสารอ้างอิง

- Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *J Thromb Haemost* 2008;6:830-6.
- Winter PC, Butler EE. Identification of carriers of haemophilia by polymerase chain reaction. *Ulster Med J* 1993;62:21-8.
- Chuansumrit A, Pongtanakul B, Kadegasem P, Sasanakul W, Chotsupakam S, Kitpoka P, et al. Accurate bedside diagnostic kit for determining haemophilia A and B. *Haemophilia* 2009;15:361-4.
- Sasanakul W, Kadegasem P, Chaiyaratana W, Wongwerawat-tanakoon P, Sirachainan N, Chuansumrit A. Simple and accurate bedside diagnostic kit for determining haemophilia A and B: a revised version. *Haemophilia* 2013;19:e48-61.
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-47.
- Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon M-C, Demers C, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1228-36.
- Wu R, Luke K-H, Poon M-C, Wu X, Zhang N, Zhao L, et al. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophiliac children: a pilot study in China. *Haemophilia* 2011;17:70-4.
- Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9:418-35.
- อำเภอพรรณ จนวนสัมฤทธิ์, ชีระ ฤชตระกูล. โรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์. ใน: อำเภอพรรณ จนวนสัมฤทธิ์ และคณะ. โรคเลือดออกง่ายและลิ่มเลือดอุดตัน: แนวทางการวินิจฉัยและการรักษา. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ชัยเจริญ, 2554:48-55.
- Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia a patient with a factor VIII inhibitor. *Blood* 2009;113:11-7.
- Chuansumrit A, Pakakasama S, Kuhathong K, Chantanakajornfung A, Hathirat P. Immune tolerance in a haemophilia A patient with high inhibitor using locally prepared lyophilized cryoprecipitate. *Haemophilia* 2000;6:523-5.
- Chuansumrit A, Husapadol S, Wongwerawattanakoon P, Hongeng S, Sirachainan N, Pakakasama S. Rituximab as an adjuvant therapy to immune tolerance in a haemophilia A boy with high inhibitor titre. *Haemophilia* 2007;13:108-10.
- Chuansumrit A, Moonsup Y, Sirachainan N, Benjaponpitak S, Suebsangad A, Wongwerawattanakoon P. The use of rituximab as an adjuvant for immune tolerance therapy in a hemophilia B boy with inhibitor and anaphylaxis to factor IX concentrate. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:208-11.
- Astermark J. Immune tolerance induction in patients with hemophilia A. *Thromb Res* 2011;127:S6-9.
- Ettingshausen CE, Kreuz W. The immune tolerance induction (ITI) dose debate: does the International ITI study provide a clearer picture? *Haemophilia* 2013;19:12-7.
- Lakich D, Kazazian Jr HH, Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nature Genet* 1993;5:236-41.
- Jenkins PV, Collins PW, Goldman E, McCraw A, Riddell A, Lee CA, et al. Analysis of intron 22 inversions of the factor VIII gene in severe hemophilia A: implications for genetic counseling. *Blood* 1994;7:2197-201.

Case Report

Management of an Infant with Hemophilia and Inhibitor

Surapong Lertthammakiat¹, Usanarat Anurathapan¹, Nongnuch Sirachainan¹,

Pakawan Wongwerawattanakoon², Praguaywan Kadegasem¹ and Ampaiwan Chuansumrit¹

¹Department of Pediatrics; ²Division of Pediatric Nursing, Nursing Department, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract: We presented a 5-month-old male infant presented with altered mental status. The diagnosis was done through the initial investigations. CT brain showed intracerebral hemorrhage with subdural hematoma. Coagulogram resulted isolated APTT prolongation, which led us to the diagnosis of severe hemophilia using a bedside diagnostic kit and subsequently factor VIII clotting activity assay. The optimal treatment and immune tolerance therapy was provided for this infant despite the limited resource. Finally, the carrier detection in the hemophilia family was also provided.

Keywords : ● Hemophilia ● Inhibitor ● Management

J Hematol Transfus Med 2015;25:339-46.