

รายงานผู้ป่วย *Acquired Hemophilia A (Factor VIII inhibitor)* ที่เกิดขึ้นร่วมกับ *Bullous Pemphigoid*

วิวัฒน์ รอดประเสริฐ พ.บ.
ธัชนิศ พรวิภาวี พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคเลือด

บทคัดย่อ

Acquired hemophilia A (factor VIII inhibitor) เกิดจากการมีแอนติบอดีต่อ factor VIII เป็นโรคที่พบน้อยกว่าชนิดที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมมาก สามารถเกิดได้ในประชากรทุกเชื้อชาติทั่วโลก มักพบในผู้ป่วยวัยกลางคนขึ้นไป และพบได้ในทั้งสองเพศพอ ๆ กัน โดยอาจเกิดสัมพันธ์กับโรคหรือภาวะอื่น ๆ ได้แก่ autoimmune disease โรคมะเร็ง การใช้ยาบางชนิด และภาวะตั้งครรภ์ รายงานผู้ป่วยนี้เป็นผู้ป่วยชายไทย ที่มาตรวจรักษาด้วยโรคผิวหนังชนิด bullous pemphigoid และเกิดมีจ้ำเลือดตามผิวหนัง ผลการตรวจวินิจฉัยพบว่าเป็น acquired hemophilia A การตรวจรักษาโรคนี้ ประกอบไปด้วยการค้นหาโรคหรือภาวะที่เกิดขึ้นร่วม พร้อมทั้งการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน การแก้ไขปัญหาลิ่มเลือดออกเฉียบพลัน และการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกรุนแรง

Abstract

Acquired Hemophilia A (Factor VIII inhibitor) associated with Bullous Pemphigoid: A Case Report

Wiwat Rodprasert MD

Rachanid Pornvipavee MD

Department of Medicine, BMA Medical College and Vajira Hospital

Acquired hemophilia A or factor VIII inhibitor is an autoimmune disease resulting from the presence of autoantibody to factor VIII. The prevalence is less than hereditary forms. It can be found in all races and ages but it is more common in middle age and older. Male and female are equally affected. It can be found alone or associated with other autoimmune diseases, malignancy, some medications and pregnancy. This is a case of Thai male patient presenting with bullous pemphigoid and ecchymosis. The diagnosis is acquired hemophilia A. Its managements consist of investigation and treatment the associated diseases, immunosuppressive agents and control bleeding disorder.

Key words: acquired hemophilia A, bullous pemphigoid, factor VIII inhibitor

บทนำ

acquired hemophilia A เป็นโรคที่เกิดจากการที่มีแอนติบอดีต่อ factor VIII เป็นโรคที่พบได้น้อยกว่า inherited form มาก จึงเป็นภาวะที่มักจะไม่ได้รับการวินิจฉัย หรืออาจได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอื่น¹ อย่างไรก็ตามจัดเป็น acquired inhibitor ของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่พบได้บ่อยที่สุด และเนื่องจากเป็นภาวะที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง จึงควรตระหนักถึงเสมอเมื่อผู้ป่วยมีประวัติอาการ ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้ เพื่อให้การรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมอย่างรวดเร็ว

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเพศชาย อายุ 71 ปี ภูมิลำเนากรุงเทพมหานคร มาตรวจรักษาที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ด้วยอาการที่มีค้อน้ำใส ไม่คันขึ้นที่บริเวณท่อนแขนส่วนล่างทั้ง 2 ข้าง และที่ข้อเท้าเล็กน้อย ไม่พบบริเวณลำตัว ไม่มีไข้ มาประมาณ 1 เดือน ต่อมา 1 สัปดาห์ก่อนมา มีจ้ำเลือดขึ้นเองที่บริเวณข้อเท้าและหลังเท้าทั้ง 2 ข้าง ไม่มีประวัติอุบัติเหตุกระทบกระเทือนบริเวณนี้มาก่อน ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานและความดันเลือดสูงมาประมาณ 10 ปี ล่าสุดได้รับการรักษาด้วยยา metformin (850 mg) ครั้งละ 1 เม็ดหลังอาหารเช้า, glipizide (5 mg) ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 เวลา ก่อนอาหารเช้า, nifedipine SR (20 mg) ครั้งละ 1 เม็ดหลังอาหารเช้า ผู้ป่วยมีประวัติเคยได้รับการผ่าตัดหมอนรองกระดูกสันหลังเมื่อ 6 ปีก่อน ไม่มีภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด ปัจจุบันผู้ป่วยลุกเดินเองไม่ได้แต่ช่วยเหลือตัวเองบนเตียงได้ (bed ridden) และพูดคุยได้รู้เรื่อง

ผลการตรวจร่างกายแรกพบว่ามีสัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ มีภาวะซีด มี bullous lesion ที่ผิวหนังขนาดประมาณ

0.5-1 ซม. บริเวณมือและแขน ร่วมกับ Nikolski's sign: positive มีรอยจ้ำเลือดขนาดใหญ่บริเวณขาซ้าย เส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 12 ซม.

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า CBC: Hb 7.7 g/dl, Hct 23%, WBC 6,700 cell/mm³, Neutrophil 77%, Lymphocyte 13%, Monocyte 5%, Eosinophil 5%, platelet count 203,000/mm³, hypochromia: few, anisocytosis: few, poikilocytosis: few, microcyte: few, macrocyte: few, polychromasia: few, basophilic stippling seen, MCV 85, Reticulocyte count 8.4%, Blood chemistry อยู่ในเกณฑ์ปกติ. direct and indirect Coomb's test: negative, coagulogram: PT 12.2 วินาที (11-14.5 วินาที; PT control 11.8 วินาที), INR 1.0 เท่า, aPTT 142.2 วินาที (27-47.8 วินาที; aPTT control 36.2 วินาที) และ TT 15 วินาที (14-21 วินาที)

เนื่องจากผู้ป่วยมีความผิดปกติของ aPTT เพียงอย่างเดียว จึงได้ส่งเลือดเพิ่มเพื่อตรวจ mixing test โดยการนำ plasma ปกติมาใส่รวมกับ plasma ของผู้ป่วยในอัตราส่วน 1:1 เพื่อแยกภาวะ coagulation deficiency จาก coagulation inhibitor ซึ่งได้ผลดังแสดงในตารางที่ 1

จากผลการทดสอบ พบว่าไม่สามารถแก้ไข aPTT ที่เพิ่มขึ้นกว่าปกติได้ด้วยการตรวจ mixing test ซึ่งบ่งว่าน่าจะเป็นจาก coagulation inhibitor จึงได้ส่งตรวจ factor VIII activity assay และ factor VIII inhibitor พบว่าปริมาณ factor VIII เท่ากับ 1.3 % (50-150 %) และ factor VIII inhibitor เท่ากับ 219 Bethesda Unit (BTU) จึงได้ให้การวินิจฉัยว่าเป็น factor VIII inhibitor (acquired hemophilia A) จากนั้นได้พยายามตรวจวินิจฉัยหาโรคที่มีความสัมพันธ์กับภาวะดังกล่าว เช่น autoimmune diseases และโรคมะเร็ง

ตารางที่ 1 ผลการตรวจการแข็งตัวของเลือดชนิด mixing test ที่ระยะเวลาต่าง ๆ

	ก่อนทดสอบ	เวลา 0 นาที	เวลา 30 นาที	เวลา 60 นาที
PT (วินาที)	11.6	12.2	12.1	11.9
aPTT (วินาที)	106.6	60.5	80	90.3
aPTT control (วินาที)	36.8	36.8	36.8	36.8
INR (เท่า)	0.9	0.9	0.9	0.9

ผลปรากฏว่า ANA: negative, rheumatoid factor: negative, stool occult blood: positive, เอกซเรย์ปอดผลปกติ, gastroscopy: ปกติ, barium enema พบว่ามี filling defect ที่ rectum จึงได้ส่องตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ พบว่า เยื่อเมือก ตั้งแต่ส่วน sigmoid ถึง rectum มี bloody stain มี necrotic ulcer ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 1 ซม. ร่วมกับมีเลือดซึมออกจากแผล และตรวจพบติ่งเนื้อ (pedunculate polyp) ขนาดประมาณ 1 ซม. ที่ทวารหนัก แต่ไม่ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเนื่องจากเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกมาก

สำหรับเรื่อง bullous lesion แพทย์โรคผิวหนัง ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อที่ผิวหนังบริเวณที่มีเม็ดพอง (bleb) ที่แขนขวา ไปตรวจทางพยาธิวิทยา ผลการตรวจพบเป็น subepidermal vesicle การตรวจ direct immunofluorescent พบว่ามีปฏิกิริยาของ IgG ที่ dermoepidermal junction จึงได้ให้การวินิจฉัยว่าเป็น bullous pemphigoid

เนื่องจากผู้ป่วยมี factor VIII inhibitor ระดับของ inhibitor > 10 BTU และ factor VIII activity ต่ำมาก ร่วมกับมี bullous pemphigoid จึงได้เริ่มการรักษาด้วยการให้ยา prednisolone 60 มก./วัน และให้การรักษาด้วยการสังเกตอาการเลือดออกตามตำแหน่งต่าง ๆ และสังเกตอาการทางระบบประสาท เพื่อเฝ้าระวังภาวะเลือดออกในสมอง หลังจากนั้นรอยโรค bullous pemphigoid ลดลงเรื่อย ๆ จนตรวจไม่พบอีก ต่อมาเริ่มมีไข้เลือดเพิ่มขึ้นที่แขนขา ร่วมกับมีน้องข้างซ้ายบวมขึ้น ซึ่งเข้าได้กับภาวะเลือดออกในชั้นกล้ามเนื้อ จึงทำการเฝ้าระวังภาวะ compartment syndrome และติดตามความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงทุกวัน และให้การรักษาด้วยการให้เลือดเป็นครั้งคราว พร้อมทั้งสำรองยา prothrombin complex ได้ทำการติดตามระดับของ aPTT หลังจากเริ่มยาในกลุ่ม corticosteroids พบว่าระดับ aPTT ยังสูงขึ้นเรื่อย ๆ จาก 120 วินาที เป็น 147 วินาที จึงได้เปลี่ยนยา prednisolone เป็น dexamethasone 16 มก./วันทางหลอดเลือดดำ แต่ระดับ aPTT ยังคงสูงขึ้นเรื่อย ๆ จึงได้ให้ intravenous immunoglobulin 50 กรัมทางหลอดเลือดดำ วันละครั้งเป็นเวลา 2 วัน แต่ aPTT ยังไม่ลดลง ระดับยังสูงขึ้นเป็น 152 และ 164 วินาที จึงได้ให้ cryoprecipitate 60 ยูนิต (ซึ่งเป็นขนาดที่มากเป็น 3 เท่าของขนาดที่คำนวณได้ตามปกติ) ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 วัน ระดับ aPTT ลดลงจาก 152.3 วินาที เป็น 101.8 วินาที และ 94.1 วินาที ใน 2 วันถัดมา และได้ส่งต่อผู้ป่วยไปรับการรักษาต่อที่ ร.พ.พระมงกุฎเกล้าฯ เพื่อรับการรักษาด้วย recombinant factor VII ต่อไป

วิจารณ์

ภาวะ acquired hemophilia A เกิดจากการที่มีแอนติบอดีต่อ factor VIII เป็นภาวะที่พบบ่อยกว่าโรคฮีโมฟีเลียที่มีสาเหตุจากพันธุกรรมมาก พบผู้ป่วยประมาณ 1-4 รายต่อประชากร 1,000,000 ราย เป็นภาวะที่มักจะไม่ได้รับการวินิจฉัย หรืออาจได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอื่น โดยเฉพาะ disseminated intravascular coagulation¹ จัดเป็น acquired inhibitor ของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่พบบ่อยที่สุด ส่วน acquired inhibitors อื่น ๆ ที่สามารถพบได้ เช่น แอนติบอดีต่อ factor IX, XI, XII, XIII, antiphospholipid antibody เป็นต้น โรค classic hemophilia A ทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายตั้งแต่แรกเกิด เนื่องจากการลดปริมาณ factor VIII ซึ่งมีพบในเพศชายมากกว่า เนื่องจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ x-linked recessive ต่างจากกับ acquired hemophilia A ที่พบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิงพอ ๆ กัน ลักษณะเลือดออกที่พบไม่ต่างกันชัดเจน แต่มักมีโอกาสเลือดออกรุนแรงได้มากกว่า แต่พบเลือดออกในข้อได้น้อยกว่ามาก¹ ซึ่งเข้าได้กับผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งมีภาวะเลือดออกผิดปกติเมื่ออายุมาก และไม่มีเลือดออกผิดปกติมาก่อน แม้กระทั่งการผ่าตัดเมื่อ 3 ปีก่อน ร่วมกับตรวจพบแอนติบอดีต่อ factor VIII

กลไกการเกิดโรค เชื่อว่าเกิดจากการที่มี autoantibody ซึ่งส่วนใหญ่เป็น IgG immunoglobulin ต่อ factor VIII ทำให้ขัดขวางการจับกับ factor IX , vWF หรือการจับกับ membrane phospholipids จึงทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่าย¹ ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยพบว่ามีโรค หรือภาวะอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น autoimmune disease (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease), lymphoproliferative disorder (lymphoma, chronic lymphocytic leukaemia), มะเร็ง , การตั้งครรภ์, โรคผิวหนัง (psoriasis, pemphigus vulgaris), การใช้ยาบางชนิด (penicillin, chloramphenicol, phenytoin)² โดยโรค หรือภาวะที่พบร่วมได้มากที่สุด ได้แก่ โรคมะเร็ง, ภาวะหลังคลอดโดยเฉพาะอย่างยิ่งครรภ์แรก หลังคลอดประมาณ 2 เดือน และ autoimmune disease ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้พบโรคร่วม เป็น bullous pemphigoid อย่างไรก็ตามอาจไม่พบโรค หรือภาวะดังกล่าวร่วมด้วยก็ได้

สำหรับโรค bullous pemphigoid เป็น acquired autoimmune subepidermal bullous disease ซึ่งมี autoantibody ต่อ basement membrane ของชั้นผิวหนัง

เป็นโรคที่พบได้ในทั้งชายและหญิง ส่วนมากเป็นในผู้สูงอายุ อาจมีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง วินิจฉัยได้จากลักษณะทางกายภาพและพยาธิวิทยา การรักษาที่ได้ประโยชน์ได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม corticosteroids, ยาปฏิชีวนะ และการใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ได้แก่ azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide และ cyclosporine⁵

การรักษาภาวะ acquired hemophilia A แบ่งออกเป็น การรักษาภาวะเลือดออก และการรักษาเพื่อลดระดับ inhibitors การควบคุมเลือดออกสามารถทำได้หลายวิธีขึ้นกับความรุนแรงของภาวะเลือดออก ตำแหน่งที่เลือดออก ระดับแอนติบอดี และระยะเวลาหลังได้การทดแทนปัจจัยการแข็งตัวของเลือดครั้งสุดท้าย รวมถึงการตอบสนองที่ผ่านมา² ในผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีในระดับต่ำ ไม่มีภาวะเลือดออก ไม่ได้ผ่าตัด ควรรักษาโดยการสังเกตอาการและติดตามผลการตรวจเลือดเป็นระยะ หลีกเลี่ยงหัตถการหรือยาที่สามารถทำให้เสียเลือดได้ง่าย² แต่ในกรณีที่ภาวะเลือดออกรุนแรงมากขึ้นอาจต้องให้การรักษาดังต่อไปนี้

1. การแก้ไขให้ระดับ factor VIII กลับมาเป็นปกติ โดยใช้ factor VIII concentrate ซึ่งมีทั้งที่ผลิตจากหมูและจากคน รวมทั้งที่สังเคราะห์ขึ้น
2. Recombinant factor VIIa สามารถใช้ได้ในกรณีที่ไม่มีตอบสนองต่อการให้ factor VIII concentrate หรือเกิดผลข้างเคียง
3. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA)
4. DDAVP ในกรณีเลือดออกปริมาณน้อย และ factor VIII activity ยังมากกว่า 5%
5. Plasma pheresis อาจมีประโยชน์เนื่องจากแอนติบอดีส่วนใหญ่อยู่นอกเส้นเลือด
6. Intravenous immunoglobulin แต่มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 10-15 เท่านั้นที่ตอบสนอง และมักเกิดซ้ำได้อีกหลังหยุดยา

ในกระบวนการรักษา ไม่ว่าจะให้การรักษาดังวิธีใด จะต้องให้จนกว่าจะสามารถควบคุมภาวะเลือดออกได้³ โดยมีหลักการเลือกวิธีการรักษาดังนี้ ถ้า factor VIII activity ยังมากกว่า 5% และเลือดออกไม่รุนแรง อาจเริ่มด้วยการให้ DDAVP ได้ แต่ถ้า activity น้อยกว่า 5% หรือเลือดออกรุนแรงควรประเมินระดับ factor VIII inhibitor titer ก่อน ถ้าระดับน้อยกว่า 5 BTU สามารถเริ่มด้วย factor VIII จากมนุษย์ได้ แต่ถ้าระดับมากกว่า 5 BTU หรือไม่ตอบสนองต่อ factor VIII จากมนุษย์ หรือ coagulation time ยาวมาก ให้เลือกใช้ factor VIII จากหมู หรือ recombinant factor VIIa หรือ activated prothrombin

complex concentrate²

การรักษาเพื่อลดระดับของแอนติบอดีทำได้โดยการให้ยากดภูมิคุ้มกัน โดยการใช้ยาในกลุ่ม corticosteroids โดยแนะนำให้ใช้ prednisolone 60 มก./วัน เป็นระยะเวลาประมาณ 3-6 สัปดาห์ ถ้าไม่ตอบสนองอาจพิจารณาใช้ intravenous immunoglobulin สำหรับยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ที่อาจมีประโยชน์ ได้แก่ cyclophosphamide หรือ azathioprine¹ ส่วนยาอื่น ๆ ที่อาจมีประโยชน์แต่ยังไม่เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป ได้แก่ mycophenolate mofetil, sirolimus, antiCD20 monoclonal antibody (rituximab)¹

จากการค้นหาข้อมูลการรายงานผู้ป่วยที่มี bullous pemphigoid ร่วมกับ acquired hemophilia A ในฐานข้อมูล Pubmed พบมีการรายงานผู้ป่วยจำนวน 6 รายงาน⁶⁻¹² เป็นผู้ป่วยอย่างน้อย 8 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ มีอายุตั้งแต่ 47-88 ปี มีทั้งเพศชายและหญิง ทั้งหมดตรวจพบว่ามี bullous pemphigoid ก่อนหน้าที่จะมีภาวะเลือดออกผิดปกติ ซึ่งมักเป็นเลือดออกเข้าไปในเม็ดพอง (bleb) หรือเลือดออกในชั้นใต้ผิวหนัง

สรุป

รายงานผู้ป่วย bullous pemphigoid ที่เกิดร่วมกับ acquired hemophilia A นี้ เป็นภาวะที่พบน้อย มีความลำบากทั้งในขั้นตอนของการวินิจฉัยและรักษา และเป็นภาวะที่มีความรุนแรงสามารถทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ แพทย์ผู้ดูแลรักษา ผู้ป่วยควรตระหนักถึงภาวะนี้เมื่อมีเลือดออกผิดปกติที่ไม่เป็นมาแต่กำเนิด ร่วมกับผลตรวจการจับเป็นลิ่มของเลือดมีความผิดปกติของค่า a PTT เพียงอย่างเดียว

เอกสารอ้างอิง

1. Lisa NB, David G. Acquired hemophilia. Rev Clin Exp Hematol 2001; 5.4: 389-404.
2. Kenneth DF, George MR. Inherited Coagulation disorder. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.1669-712.

3. Francesco B, Francesco DC. Acquired hemophilia: A critical bleeding syndrome. *Haematologica* 2004; 89: 96-100.
4. Lollar P. Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part one: factor VIII and factor IX. *J Thromb Haemost* 2004; 2; 1082-95.
5. Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, Kirtschig G. A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2002; 138: 385-9.
6. Kuboki T, Kudo T, Iwata N, Morimoto I. Recurrent bleeding tendency due to factor VIII inhibitors during therapy for bullous pemphigoid. *Rinsho Ketsueki* 1999; 40: 1087-92.
7. Fischer M, Lechner K, Raith W. Inhibitor hemophilia in bullous pemphigoid. *Hautarzt* 1988; 19: 459-62.
8. Patel RS, Harman KE, Nichols C, Burd RM, Pavord S. Acquired hemophilia heralded by bleeding into the oral mucosa in a patient with bullous pemphigoid, RA, vitiligo. *Postgrad Med J* 2006; 2: e3.
9. Vissink A, van Coevorden AM, Spijkervet FK, Jonkman MF. Spontaneous blood blister formation swelling of oral mucosa. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2003; 110: 359-61.
10. Maczek C, Thoma-Uszynski S, Schuler G, Herti M. Simultaneous onset of pemphigoid and factor VIII Ab hemophilia. *Hautarzt* 2002; 53: 412-5.
11. Lightburn E, Morand JJ, Graffin B, Molinier S, Raphenon G, Poullin P, et al. Pemphigoid and hemophilia. *Ann dermatol Venereol* 2001; 128: 1229-31.
12. Angchaisuksiri P, Atichartakarn V, Pathepchotiwong K, Jootar S, Ungkanont A, Chuncharunee S. Experience with factor VIII: C inhibitors and acquired von Willebrand's disease in an adult at Ramathibodi hospital. *Southeast Asian J Trop Med Public health* 1993; 24: 152-8.