

Congenital factor VII deficiency: รายงานผู้ป่วยและทบทวนวรรณกรรม

อังคณา วินัยชาติศักดิ์, พ.บ.*,
สุรพันธ์ ปรปักษ์เป็นจูน, พ.บ.*

บทคัดย่อ รายงานผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 18 วัน มาโรงพยาบาลด้วยก้อนเลือดที่หลังมือ และจำเขียวที่แขนและขา ตรวจการแข็งตัวของเลือดพบว่าค่า Prothrombin time 54.7 วินาที (10.0-15.1 วินาที) INR 4.27 ซึ่งยาวกว่าปกติ, activated partial thromboplastin time 49.3 วินาที (29.5-45.5 วินาที), Thrombin time 18.2 วินาที (14-21.0 วินาที) จากการตรวจอัลตราซาวด์และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบมีเลือดออกในสมองร่วมด้วย ผลการตรวจระดับแฟคเตอร์ VII เท่ากับ 2% ซึ่งยืนยันเป็น congenital factor VII deficiency หลังได้การวินิจฉัยผู้ป่วยได้รับแฟคเตอร์ VII ทดแทนในรูปพลาสมาสดแช่แข็งอาการดีขึ้น และให้พลาสมาสดแช่แข็ง สัปดาห์ละ 3 ครั้งเป็นการป้องกันเลือดออกซ้ำ ได้ติดตามพัฒนาการอยู่ในเกณฑ์ปกติ

คำสำคัญ: Congenital factor VII deficiency, ก้อนเลือด, เลือดออกในสมอง

Abstract: Congenital Factor VII Deficiency: A Case Report and Review Literatures

Angkana Winaichatsak, M.D.*, Suraphan Porapakpenjun, M.D.*

*Department of Pediatrics, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Nakhon Ratch Med Bull 2010; 35: 45-9.

Abstract: A case of 18 days old female infant was referred to Maharat Nakhon Ratchasima Hospital with hematoma at dorsum of left hand and multiple ecchymosis at arms and legs. Coagulogram showed prolong prothrombin time (54.7 sec [10.0-15.1 sec]), INR 4.27, activated partial thromboplastin time 49.3 sec [29.5-45.5 sec], Thrombin time 18.2 sec [14.0-21.0 sec]. Ultrasound of the brain and CT scan of the brain showed old intracerebral hemorrhage. Factor VII level is 2% confirmed congenital factor VII deficiency. She received replacement therapy with fresh frozen plasma to stop her bleeding then prophylaxis further bleeding with fresh frozen plasma 3 times per week.

Key Words: congenital factor VII deficiency, hematoma, intracerebral hemorrhage

ภูมิหลัง

Congenital factor VII deficiency เป็นโรคที่พบได้น้อยมาก ผู้ป่วยมักมาด้วยเลือดออกง่าย หยุดยาก ตั้งแต่เลือดออกที่ผิวหนัง ทางเดินอาหารหรือรุนแรงถึงเลือดออกในสมอง ขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรค การวินิจฉัยเบื้องต้นอาศัยการตรวจการแข็งตัวของเลือดและตรวจยืนยันด้วยผลตรวจพิเศษ ซึ่งต้องแยกจากโรคการขาดวิตามินเคในทารกแรกเกิด (acquired prothrombin complex deficiency) แพทย์ผู้ดูแลควรตระหนักถึงโรคนี้เนื่องจากหากได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่ไม่เหมาะสม อาจทำให้มีเลือดออกที่รุนแรง ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของเด็กในอนาคตได้

รายงานนี้ได้รายงานผู้ป่วย Congenital factor VII deficiency รายหนึ่งซึ่งมาด้วยปัญหาเลือดออกง่าย มีก้อนเลือดที่มือและจำเริญบริเวณที่เจาะเลือด รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการรักษาต่างๆ ที่ได้ให้กับผู้ป่วย

รายงานผู้ป่วย

เด็กหญิงไทยอายุ 18 วัน ภูมิลำเนา อ.พิมาย จ.นครราชสีมา

อาการสำคัญ: มีก้อนเลือดที่หลังมือด้านซ้ายมา 3 วัน

ประวัติปัจจุบัน: 4 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ท้องอืด กินนมแล้วอาเจียน 2 ครั้ง ไม่มีเลือดหรือน้ำดีปน ถ่ายปกติ ไปโรงพยาบาลชุมชน สงสัยติดเชื้อในกระแสเลือด ได้นำเกลือและยาปฏิชีวนะทางเส้นเลือด ระหว่างนอนโรงพยาบาลพบมีก้อนเลือดที่หลังมือซ้ายขนาดใหญ่ขึ้นและมีจำเริญบริเวณที่แทงน้ำเกลือบริเวณแขน และขา จึงส่งตัวมาโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

ประวัติส่วนตัว: เป็นบุตรคนที่ 2 คลอดครบกำหนด เกิดปกติที่โรงพยาบาลชุมชน น้ำหนักแรกเกิด 3,360 กรัม ได้รับวิตามินเคเมื่อแรกเกิด กินนมแม่มาตลอด

ประวัติครอบครัว: ไม่มีประวัติโรคเลือดออกง่ายในครอบครัว ไม่มีประวัติแต่งงานในเครือญาติ

การตรวจร่างกาย

Body temperature 38°C, Pulse rate 156 beats/min, Respiratory rate 60/min, Body weight 3,680 กรัม

Active newborn, pale, no jaundice

Anterior fontanelle: 2x2 cm, not tense, head circumference 35 cm

Heart & Lung: normal

Abdomen: No hepatosplenomegaly

Extremities: hematoma 4x4cm at dorsum of left hand, capillary refill < 2 sec, multiple ecchymosis at arms and legs (injection area), no petechiae, no purpura

CNS: Budzinski's sign negative, Moro reflex normal

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อแรกรับ

1. CBC: Hct 25 vol%, WBC 14,400/?L, PMN 73%, L 21%, Mo 6%, platelet count 419,000/?L, normal RBC morphology

2. Coagulogram: Prothrombin time (PT) 54.7 วินาที (10.0-15.1 วินาที), INR 4.27, Activated prothrombin time (aPTT) 49.3 วินาที (29.5-45.5 วินาที), Thrombin time (TT) 18.2 วินาที (14-21.0 วินาที)

3. Reticulocyte count 1.5%, Inclusion body-negative, Heinz body -negative

4. Liver function test: cholesterol 129 mg/dL, direct bilirubin 0 mg/dL, total bilirubin 0.3 mg/dL, AST 33 U/L, ALT 28 U/L, alkaline phosphatase 14 u/L, total protein 8.9 g/dL, albumin 4.3 g/dL, globulin 4.6 g/dL

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในเวลาต่อมา

1. Plasma factor VII clotting activity (FVII:C) เท่ากับ 2%

2. Ultrasound of brain: cystic lesion with internal echogenicity about 0.9x1.6 cm at left lateral ventricle, causes mild dilated left lateral ventricle

3. Computerized tomography (CT) scan of brain: single hypodense lesion with peripheral hyperdense at left basal ganglia 15x10 mm, likely resolve hematoma, no brain anomaly, no venous anomaly

4. Coagulogram หลังการรักษา: PT 12.9 วินาที (10.0-15.1 วินาที), INR 1.01

aPTT 36.2 วินาที (29.5-45.5 วินาที), TT 19.1 วินาที (14-21.0 วินาที)

การวินิจฉัยโรค: Congenital factor VII deficiency with hematoma at dorsum of left hand and intracerebral hemorrhage

การรักษาและการดำเนินโรค

1. การรักษาจำเพาะ ทดแทนแฟกเตอร์ VII โดยการให้พลาสมาสดแช่แข็ง (fresh frozen plasma; FFP) 10 มิลลิลิตร/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง ให้ติดต่อกัน 5 วัน หลังให้พลาสมาสดแช่แข็ง อาการทางสมองคงที่ ไม่มีอาการชัก ก้อนเลือดที่มือเล็กลง ไม่มีจ้ำเขียวขึ้นใหม่ จึงปรับระยะห่างของการให้ พลาสมาสดแช่แข็งออกเป็น ทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 3 วัน จากนั้นทุก 24 ชั่วโมงเป็นเวลา 3 วันและ 48 ชั่วโมงเป็นเวลา 4 วัน ตามลำดับ

2. การรักษาแบบประคับประคอง ให้เลือดและรักษาการติดเชื้อ โดยให้ยาปฏิชีวนะ cefotaxime และ amikacin หลังได้ยาแล้วผู้ป่วยไม่มีไข้ อาการซึมลดลง

3. การรักษาระยะยาว อธิบายแก่นโรคเกี่ยวกับโรคและรักษาต่อเนื่องด้วยพลาสมาสดแช่แข็ง 10-15 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ครั้ง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ผู้ป่วยไม่มีเลือดออกซ้ำอีก จึงลดการให้พลาสมาสดแช่แข็งเป็นสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ติดตามพัฒนาการด้านต่าง ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ

วิจารณ์และทบทวนวรรณกรรม

Congenital factor VII deficiency เป็นโรคเลือดออกง่ายหยุดยากที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ได้มีรายงานครั้งแรกในปี พ.ศ. 2495 โดย

Alexander และคณะ⁽¹⁾ เป็นโรคที่พบบได้น้อยมาก อุบัติการณ์ 1 ต่อประชากร 500,000 คน ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายนี้อาจไม่มีประวัติเลือดออกในครอบครัวมาก่อน เกิดจากการกลายพันธุ์ (mutation) ในผู้ป่วยในปัจจุบันสามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนแฟกเตอร์ VII ที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 13 ได้ประมาณ 100 แบบ^(2,4) ถ้าระดับของแฟกเตอร์ VII ในพลาสมาต่ำกว่า 1-3% มักมีเลือดออกในสมอง โดยเฉพาะในขวบปีแรก⁽⁵⁻⁷⁾ ผู้ป่วยมักเสียชีวิตหรือมีความพิการทางสมอง จากภาวะเลือดออกในสมอง ถ้าระดับแฟกเตอร์ VII ในพลาสมาเท่ากับ 5-10% มักมีอาการไม่รุนแรง⁽⁸⁾ อาจพบว่ามีจ้ำเขียว บ่อยเวลาทำฟันหรือผ่าตัด จะมีเลือดออกมากกว่าปกติ การตรวจทางห้องปฏิบัติการของ congenital factor VII deficiency จะมีลักษณะเด่นจำเพาะคือ พบมีค่า PT ยาวกว่าปกติ โดย ค่า aPTT และ TT ปกติ ซึ่งต้องแยกจากโรค

1). Acquired prothrombin complex deficiency (APCD)⁽⁹⁾ ที่มักจะมีอาการเลือดออกในสมองตั้งแต่อายุ น้อยเช่นกัน มักพบในเด็กที่ไม่ได้รับวิตามินเคตอนแรก เกิด ตรวจค่า PT และ aPTT ยาวกว่าปกติ หรือ

2). โรคตับ⁽⁹⁾ ซึ่งในระยะแรกจะมีค่า PT ยาวกว่าปกติเพียงตัวเดียวได้ โดย aPTT และ TT ปกติ แต่หากเป็นโรคตับระยะหลัง จะพบว่าค่า PT และ aPTT ยาวกว่าปกติ

ในผู้ป่วยรายนี้มาด้วยมีก้อนเลือดที่หลังมือและจ้ำเขียวบริเวณที่เจาะเลือด ตั้งแต่อายุยังน้อย ผลการตรวจอัลตราซาวด์สมองและเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบว่ามีเลือดออกในสมองร่วมด้วย แต่เป็นรอยโรคเก่าและไม่มีอาการทางสมองให้เห็นชัดเจน ทำให้สงสัยภาวะเลือดออกง่ายหยุดยากที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม และจากผลการทดสอบ coagulogram หลายครั้งพบว่า ค่า PT ยาวกว่าปกติอย่างชัดเจนเพียงตัวเดียว ผลการทำงานของตับปกติและยืนยันด้วยผลการตรวจระดับแฟกเตอร์ VII ต่ำมากเพียง 2% (ส่งตรวจที่โรงพยาบาลรามารินทร์) จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็น Congenital factor VII deficiency

การรักษาผู้ป่วย congenital factor VII deficiency ที่มีเลือดออกรุนแรง ทำได้โดยการให้แฟกเตอร์ VII ทดแทน ซึ่งมีในพลาสมาสดแช่แข็งหรือ recombinant factor VIIa (rFVIIa) ประเทศไทยมีการนำ recombinant factor VIIa มาใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 rFVIIa มีค่าครึ่งชีวิตสั้น (3-4 ชั่วโมง)⁽¹¹⁾ ใช้ในผู้ป่วย congenital factor VII deficiency ให้ในขนาด 15-30 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง ทุก 4-6 ชั่วโมง⁽¹²⁻¹⁶⁾ นอกจากนี้ยังสามารถใช้ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟกเตอร์ได้อีกด้วย ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพสูงในการรักษาภาวะเลือดออกแต่มีราคาแพงมาก

ในประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วย congenital factor VII deficiency ทั้งหมด 12 ราย โดยในปี พ.ศ. 2543 สุจิตและคณะ⁽¹⁷⁾ ได้รายงานผู้ป่วย 4 ราย เปรียบเทียบผู้ป่วย 2 ราย เป็น severe congenital factor VII deficiency มาด้วยอาการเลือดออกในสมอง ตอบสนองดีต่อการให้พลาสมาสดแช่แข็ง แต่มีเลือดออกในสมองซ้ำ 5-6 ครั้ง และเสียชีวิตเมื่ออายุ 11-13 เดือน ส่วนอีก 2 รายเป็น congenital factor VII deficiency ที่มีเลือดออกในสมอง ตอบสนองต่อการให้พลาสมาสดแช่แข็งและให้ต่อเป็นการป้องกัน สัปดาห์ละ 2 ครั้ง พบว่าสามารถป้องกันเลือดออกในสมองซ้ำได้ ในปีพ.ศ. 2545 ศาสตราจารย์แพทย์หญิงอำไพวรรณและคณะ⁽¹²⁾ ได้รายงานผู้ป่วย severe congenital factor VII deficiency ที่มีเลือดออกในสมอง 7 ราย โดยผู้ป่วย 6 ราย ให้พลาสมาสดแช่แข็ง 10 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ครั้ง ทุก 6-12 ชั่วโมง เป็นเวลา 5-7 วัน และมี 1 ราย มีเลือดออกในสมอง 2 ครั้ง ให้ rFVIIa 20 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 4 วัน และ 12 วัน และต่อด้วยพลาสมาสดแช่แข็ง พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย และรอดชีวิต 5 ราย มีผลแทรกซ้อนระยะยาวทางสมองในผู้ป่วย 4 ราย และในปี พ.ศ. 2550 นิวัฒน์ดีหลาย ได้รายงานผู้ป่วย 1 ราย อายุ 23 วัน มาด้วยอาการชักเกร็ง ตรวจพบมีเลือดออกในสมอง รักษาโดยการให้พลาสมาสดแช่แข็ง 10 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ครั้งและ

ป้องกันเลือดออกซ้ำด้วยพลาสมาสดแช่แข็ง สัปดาห์ละ 2 ครั้ง พบว่าได้ผลดีไม่มีเลือดออกซ้ำและพัฒนาการปกติ ผู้ป่วยในรายงานนี้มีเลือดออกในสมองแต่ขนาดไม่ใหญ่ เป็นเลือดเก่า ซึ่งน่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เด็กมีอาการซึม คล้ายลักษณะการติดเชื้อในกระแสเลือดและสงสัยโรคเลือดออกง่ายหยุดยาก เมื่อมีเลือดออกบริเวณที่เจาะเลือด และมีก้อนเลือดขนาดใหญ่ที่มือ ทำให้ส่งตัวมารับการรักษาต่อและได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็วต่อเนื่อง ทำให้ไม่มีเลือดออกซ้ำ ทำให้พัฒนาการอยู่ในเกณฑ์ปกติ

การติดตามระยะยาวเป็นสิ่งจำเป็น อาจมีปัญหาเลือดออกอีกหากได้รับแฟกเตอร์ไม่เพียงพอ การตรวจเช็คการทำงานของตับ โรคติดเชื้อ จากการรับเลือดบ่อย⁽⁹⁾ เช่น โรคเอดส์ โรคตับอักเสบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากไวรัสตับอักเสบบชนิดซี

สรุป

รายงานนี้ได้รายงานผู้ป่วยอายุน้อยที่มาด้วยเลือดออกง่ายผิดปกติ ซึ่งผลการตรวจยืนยันเป็นโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรม ที่พบได้น้อยคือ Congenital factor VII deficiency เพื่อให้แพทย์ผู้ดูแล เฝ้าระวัง ให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องและให้การรักษาที่เหมาะสม เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกที่รุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสมอง ซึ่งอาจกระทบต่อการพัฒนาการและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Alexander B, Goldstein R, Landwehr G, Coak CD. Congenital SPCA deficiency: a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *J Clin Invest* 1951; 30: 596-608.
- Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, Batorova A, Etro D, Peyvandi F, et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005; 93:481-7.

3. Peyvandi F, Jenkins PV, Mannucci PM, Biollio A, Aeinalli S, Perkins SJ, et al. Molecular characterization and three dimensional structural analysis of mutations in 21 unrelated families with inherited factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2000; 84: 250-7.
4. Tamary H, Fromovich Y, Shalman L, Reich Z, Dym O, Lanir N, et al. Ala244Val is a common, probably ancient mutation causing factor VII deficiency in Moroccan and Iranian Jews. *Thromb Haemost* 1996; 76: 283-91.
5. Matthay KK, Koerper MA, Ablin AR. Intracranial hemorrhage in congenital factor VII deficiency. *JPediatr* 1979; 94: 413-5.
6. Mariani G, Mazzucconi MG. Factor VII congenital deficiency. Clinical picture and classification of variants. *Haemostasis* 1983; 13: 169-77.
7. Peyvandi F, Mannucci PM, Asti D, Abdoullahi M, Dirococo N, sharifian R. Clinical manifestation in 28 Italian and Iranian patients with severe factor VII deficiency. *Haemophilia* 1997; 3: 242-6.
8. อ่ำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, ศิริราช พัวพันวัฒนะ, อนงค์ชัยวิสุทธิ, พัชราลัย รัสมิทัต, ทิพย์ ศรีไพศาล, จรัสศรี ชวนะโรจนฤทธิ์ และคณะ. ภาวะพร่องแฟกเตอร์ VII แต่กำเนิด. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2541; 37: 179-86.
9. อ่ำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์. งอแงมากแล้วชัก. ใน: อ่ำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, บรรณาธิการ. *โรคเลือดในเด็กและผู้ใหญ่: ปัญหาเลือดออกง่ายและลิ่มเลือดอุดตัน*. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์ชัยเจริญ; 2546. หน้า 82-5.
10. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, Panthangkool W, Hathirat P. Home treatment for patients with congenital bleeding disorder in a developing country. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: S57-S62.
11. Wion KL, Kelly D, Summerfield JA, Tuddenham EGD, Lawn RM. Distribution of factor VII in RNA and antigen in human liver and other tissues. *Nature* 1985; 317: 726-9.
12. Chaunsumrit A, Visnuyothin N, Puapunwattana S, Chivisuth A, Rasmidat P, Charowenkwan P, et al. Outcome of intracranial hemorrhage in infants with congenital factor VII deficiency. *J Med Assoc Thai* 2002; 85: S1059-S1064.
13. Cohen LJ, McWilliam NB, Neuberger R, Zinkham W, Bauer J, Gribble T, et al. Prophylaxis and therapy with factor VII concentrate (human) Immuno, vapor heated in patients with congenital factor VII deficiency. A summary of case report. *Am J Hemato* 1995; 50: 269-76.
14. Wong WY, Huang WC, Miller R, Mcginly K, Whisnant JK. Clinical efficacy and recovery levels of recombinant FVIIa (Novoseven) in the treatment of intracranial hemorrhage in severe neonatal FVII deficiency. *Haemophilia* 2000; 6: 50-4.
15. Mauro B, Guglielmo M, Mario S, Angiola R, Tiziana DP, Giovanni L, et al. Pharmacokinetic evaluation of recombinant, activated factor VII in patients with inherited factor VII deficiency. *Haematologica* 2001; 86: 640-5.
16. Bech RM, Anderson PM, Glazer S, Hedner U. Recombinant factor VIIa for the treatment of congenital factor VII deficiency patients. *Thromb Haemost* 1995; 73: 983.
17. Kankirawatana S, Mahasandana C, Veerakul G, See-loem J, Suwantol L, Tanphaichitr V, et al. Successful prophylaxis of intracranial hemorrhage in infants with severe congenital factor VII deficiency. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31: 795-800.