

## รายงานผู้ป่วย

### Congenital Factor X Deficiency

หรรษมน โปธิ์ผ่าน กาญจน์หทัย เขียงทอง ปิติ เตชะวิจิตร ปัญญา เสกสรรค์ และ ตารินทร์ ซอโสติกุล  
สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

#### บทคัดย่อ

*Congenital factor X (FX) deficiency* เป็นโรคในกลุ่ม *inherited coagulation disorders* ที่พบได้น้อยมากในประชากร มีลักษณะการถ่ายทอดเป็นแบบ *autosomal recessive* ซึ่งมีอาการและอาการแสดงของภาวะเลือดออกผิดปกติ (*bleeding tendency*) ที่มีความรุนแรงหลากหลายตั้งแต่ไม่มีอาการถึงมีอาการที่รุนแรงมากจนอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ ทั้งนี้ขึ้นกับระดับ FX ในเลือด การรักษาได้แก่การรักษาเฉพาะที่และให้ส่วนประกอบของเลือด เช่น *fresh frozen plasma* หรือ แพลคเตอร์เข้มข้น ซึ่งในรายงานนี้เป็นกรณีเด็กหญิงอายุ 4 ปี มีภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติ มีประวัติแท้งในครอบครัว และตรวจพบระดับ FX ที่ต่ำกว่าค่าปกติ ได้รับการวินิจฉัยเป็น *congenital FX deficiency*

**คำสำคัญ :** ● *Congenital factor X deficiency* ● *Rare bleeding disorders*

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2560;27:447-51.

ได้รับต้นฉบับ 1 พฤศจิกายน 2560 รับลงตีพิมพ์ 20 พฤศจิกายน 2560

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.หรรษมน โปธิ์ผ่าน สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

## Case Report

# Congenital Factor X Deficiency

Hansamon Poparn, Piti Techavichit, Panya Seksarn, Darintr Sosothikul and Kanhatai Chientong  
Division of Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

---

### **Abstract:**

*Congenital factor X (FX) deficiency is one of the world's most rare inherited coagulation disorders. It is autosomal recessive disorder with variable presentation range from asymptomatic to severe or life-threatening hemorrhagic symptoms. Treatments include local and factor replacement therapy. Here, we report a case of 4 year-old girl presented with easily bruising and was subsequently diagnosed with congenital FX deficiency.*

**Keywords :** ● Congenital factor X deficiency ● Rare bleeding disorders

**J Hematol Transfus Med 2017;27:447-51.**

**บทนำ**

Factor X เป็น vitamin K-dependent factor ยีนที่ควบคุมการสร้างยูนิตโครโมโซมคู่ที่ 13 (13q34) ซึ่งประกอบด้วย 8 axons<sup>1</sup> ที่ encode specific domain ที่แตกต่างกันเพื่อให้เกิดการทำงานของ FX และมีบทบาทสำคัญ<sup>2</sup> ใน common pathway ของ coagulation cascade ทำให้เกิดการเปลี่ยนของ prothrombin เป็น thrombin เพื่อเกิด clot formation ซึ่งการขาด FX จะทำให้ไม่เกิด clot formation และทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ<sup>3</sup>

การขาด FX นั้น แบ่งเป็นสองชนิดใหญ่ๆ ได้แก่ congenital FX deficiency และ acquired FX deficiency ซึ่งจะพบได้ในผู้ป่วยโรคตับ อะไมลอยด์โดซิส มัยอีโลมา บาดแผลไฟไหม้ น้ำร้อนลวกรุนแรง และตามหลังการติดเชื้อไมโคพลาสมา<sup>4,9</sup>

ส่วน congenital FX deficiency เป็นโรคในกลุ่ม inherited coagulation disorders ที่พบบได้น้อยมากประมาณ 1 ใน 1,000,000 ของประชากร<sup>10</sup> คิดเป็นร้อยละ 10 ของโรคในกลุ่ม rare bleeding disorders<sup>3</sup> มีลักษณะการถ่ายทอดเป็นแบบ autosomal recessive ซึ่งจะพบได้บ่อยขึ้น 8-10 เท่าในกลุ่มประชากรที่มีการแต่งงานในเครือญาติ<sup>11</sup> จากการศึกษาทางพันธุกรรมพบว่าส่วนใหญ่เกิดจาก FX gene mutation ชนิด single base pair substitutions ซึ่งตำแหน่งที่พบบ่อยได้แก่บริเวณ exon 2, 7 และ 8<sup>11</sup>

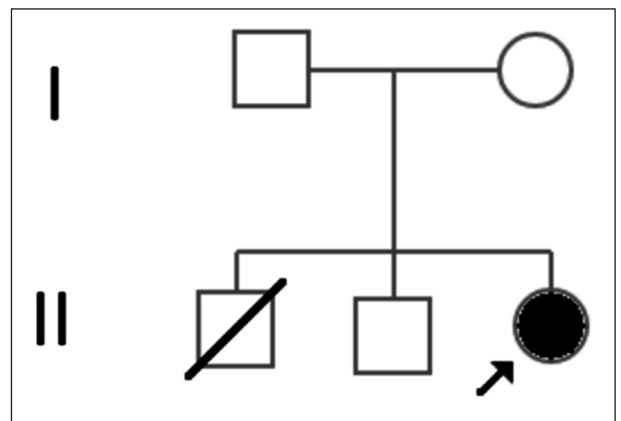
**รายงานผู้ป่วย**

เด็กหญิงอายุ 2 ปี มาโรงพยาบาลด้วยอาการพุงดำที่บริเวณหลัง แขนขาซ้าย และรอบเปลือกตาซ้ายโดยไม่มีอุบัติเหตุเข้ามา ก่อน รอยพุงดำเป็นๆ หายๆ มาเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ได้รับการตรวจที่โรงพยาบาลพบว่ามีค่า prothrombin time (PT) และ activated partial thromboplastin time (aPTT) ยาวกว่าปกติ ได้รับการรักษาด้วยวิตามินเคชนิดฉีดไม่ดีขึ้น มีประวัติเป็นจ้ำเลือดออกง่ายเป็นๆ หายๆ ตั้งแต่เด็กปฏิเสธการแต่งงานในเครือญาติหรือประวัติเลือดออกผิดปกติในครอบครัว ผู้ป่วยเป็นบุตรคนที่สาม มารดามีประวัติบุตรคนแรกตายคลอดโดยไม่ทราบสาเหตุ ส่วนบุตรคนที่สองอาการปกติดี (Figure 1)

ตรวจร่างกายพบมี multiple ecchymosis ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 3 เซนติเมตร ที่บริเวณหลัง รอบตาซ้าย ปลายแขนทั้ง 2 ข้าง และขาขวา ตรวจร่างกายอื่นๆ ปกติดี ผลตรวจเลือดพบ Hb 11.8 g/dL, WBC 10.13 x 10<sup>9</sup>/L, Platelets 420 x 10<sup>9</sup>/L ลักษณะเกล็ดเลือดใน peripheral blood smear ปกติทั้งขนาดและการติดสีของเกล็ดเลือด ผลการตรวจ coagulogram prothrombin time (PT) และ activated partial thromboplastin time (aPTT) พบ prolonged ทั้งค่า PT, aPTT และสามารถแก้เป็นปกติได้หลังผสมกับ normal plasma (mixing study) ดังแสดงใน Table 1 จึงทำการตรวจ coagulation factor ใน common pathway เพิ่มเติม พบว่าระดับ fibrinogen และ factor V ปกติ (fibrinogen 303 mg/dL, factor V activity (FV:C) 126% แต่มีภาวะขาด factor X (Factor X:C) 7.9% ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัยเป็น mild congenital FX deficiency และรักษาด้วยการสังเกตอาการ เนื่องจากไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรงหลังจากนั้นอาการของผู้ป่วยดีขึ้นได้เอง นอกจากนี้ได้ให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมแก่ผู้ป่วยรายนี้และคนอื่นๆ ในครอบครัวของผู้ป่วยอีกด้วยกรณีที่ต้องการมีบุตรใหม่

**วิจารณ์**

ในผู้ป่วย congenital FX deficiency เมื่อตรวจ coagulogram จะพบมีความผิดปกติของทั้ง PT และ aPTT แสดงถึงความผิดปกติใน common pathway ซึ่ง congenital FX deficiency นั้น แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ชนิดที่ 1 (type1)



**Figure 1** Patient's pedigree

**Table 1.** Prothrombin time (PT) and activated thromboplastin time (aPTT) Pre- and post- mixing study

	PT (sec)	aPTT (sec)
Patient	52.3	65.7
Mixing study	18.8	34.8
Normal Value	12.1-14.5	33.6-43.8

เป็นความผิดปกติจากการลดปริมาณ (level) ลงของ FX และชนิดที่ 2 (type2) เป็นความผิดปกติของหน้าที่การทำงาน (activity) แต่ปริมาณของแฟกเตอร์อยู่ในเกณฑ์ปกติ<sup>3,12</sup>

อาการและอาการแสดงของ congenital FX deficiency นั้นจะแปรผันตามระดับแฟกเตอร์ของผู้ป่วย แบ่งได้เป็น ระดับรุนแรงมาก (severe) FX:C < 1%, ระดับรุนแรงปานกลาง (moderate) FX:C 1-5% และระดับรุนแรงน้อย (mild) FX:C 6-10%<sup>13</sup> ซึ่งอาการแสดงของโรคที่มีความรุนแรงมาก ผู้ป่วยจะมีอาการตั้งแต่แรกเกิด เช่น เลือดออกในสมองหรือทางเดินอาหาร<sup>13-17</sup> เลือดออกจากบริเวณสายสะดือ ตลอดจนในข้อ ผู้หญิงตั้งครรภ์อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกในมดลูกและมีภาวะแท้งได้<sup>18</sup>

ในระดับปานกลางผู้ป่วยมักมีอาการพช้ำบ่อย ผู้หญิงจะมีประจำเดือนออกมากผิดปกติ หรือพบความผิดปกติเลือดออกหยุดยากหลังการผ่าตัดหรืออุบัติเหตุ ส่วนในระดับรุนแรงน้อยนั้น มีอาการพช้ำง่ายเล็กน้อยหรือไม่มีอาการ อาจตรวจพบโดยบังเอิญว่าผล coagulogram ผิดปกติ หรือตรวจพบจากการที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็น FX deficiency<sup>3</sup>

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการใน FX deficiency นั้นได้แก่การตรวจเบื้องต้น (screening test) พบมี prolonged PT และ aPTT, normal platelet และ bleeding time และจะต้องตรวจระดับ FX เพื่อยืนยันการวินิจฉัย<sup>3,12</sup>

สำหรับการรักษาขึ้นอยู่กับอาการของแต่ละบุคคล<sup>12</sup> ในกรณีที่เลือดออกเพียงเล็กน้อยอาจใช้เป็นการรักษาเฉพาะที่<sup>3</sup> เช่น การหยุดเลือดด้วย nasal packing, fibrin glue หรือ tranexamic acid หากเป็นเลือดออกรุนแรง โดยทั่วไปการรักษาให้ระดับ factor X อยู่ในค่าร้อยละ 10-40 ของปกติก็เพียงพอต่อการทำให้เลือดหยุดได้<sup>19</sup> ด้วยการให้ fresh frozen plasma (FFP) หรือ prothrombin complex concentrates (PCCs)<sup>20</sup> ส่วนการให้วิตามินเคนั้นจะมีประโยชน์เฉพาะในกลุ่ม acquired FX deficiency<sup>3</sup>

นอกจากนี้การให้ FFP และ PCCs ยังมีบทบาทในการป้องกันไม่ให้มีเลือดออกรุนแรง (primary prophylaxis) ในกลุ่ม severe congenital factor X deficiency ด้วย<sup>19</sup>

### สรุป

ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ (bleeding tendency) ที่มีความผิดปกติของทั้ง prothrombin time (PT) และ activated partial thromboplastin time (aPTT) จะต้องนึกถึงการขาดทางด้าน common pathway ได้แก่ FX, FV, prothrombin (FII) และ fibrinogen (FI) และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เพิ่มเติม ในรายนี้ตรวจพบเป็นโรค factor X deficiency ซึ่งเป็นโรคที่มีโอกาสพบได้น้อยมาก ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการเลือดออกตามผิวหนังและเยื่อต่างๆ (mucocutaneous /skin bleeding) ตรวจพบมีปริมาณ FX ต่ำ ในระดับรุนแรงน้อย ทำให้มีอาการเลือดออกไม่รุนแรง การรักษาจึงเป็นการเฝ้าระวัง และเตรียมพร้อมในกรณีที่จะมีการผ่าตัดเพื่อป้องกันปัญหาการเสียเลือดมาก รวมทั้งเฝ้าระวังเมื่อผู้ป่วยถึงวันเริ่มมีประจำเดือน นอกจากนั้นจะต้องซักประวัติทางพันธุกรรมเพื่อหาคนในครอบครัวที่มีโอกาสเป็นโรคเดียวกันต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. Furie B, Furie BC. *The molecular basis of blood coagulation. Cell. 1988;53:505-18.*
2. Scambler PJ, Williamson R. *The structural gene for human coagulation factor X is located on chromosome 13q34. Cytogenet Cell Genet. 1985;39:231-3.*
3. Menegatti M, Peyvandi F. *Factor X Deficiency. Semin Thromb Hemost. 2009;35:407-15.*
4. Gallais V, Bredoux H, Le Roux G, Laroche L. *Acquired and transient factor X deficiency associated with sodium valproate treatment. Eur J Haematol. 1996;57:330.*
5. Ness PM, Hymus PG, Gesme D, Perkins HA. *An unusual factor X inhibitor in leprosy. Am J Haematol. 1980;8:397-402.*
6. Peuscher FW, Van Aken WG, van Mourik JA, Swaak AJ, Sie LH, van Eps LW. *Acquired, transient factor X (Stuart factor) deficiency in patients with mycoplasma pneumoniae infection. Scand J Haematol. 1979;23:257-64.*
7. Uprichard J, Pery DJ. *Factor X deficiency. Blood Rev. 2002;16:97-110.*
8. Mulhare PE, Tracy PB, Golden EA, Branda RF, Bovill EG. *A case of acquired factor X deficiency with in vivo and in vitro evidence of inhibitor activity directed against factor X. Am J Clin Pathol. 1991;96:196-200.*
9. Matsunaga AT, Shafer FE. *An acquired inhibitor to factor X in a pediatric patient with extensive burns. J Pediatr Hematol Oncol. 1996;18:223-26.*
10. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. *Rare coagulation deficiencies. Haemophilia. 2002;8:308-21.*
11. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. *Recessively inherited coagulation disorders. Blood. 2004;104:1243-52.*
12. Brown DL, Kouides PA. *Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. Haemophilia. 2008;14:1176-82.*
13. Peyvandi F, Mannucci PM, Lak M, Abdoullahi M, Zeinali S, Sharifian R, et al. *Congenital factor X deficiency: spectrum of bleeding symptoms in 32 Iranian patients. Br J Haematol. 1998;102:626-8.*

14. Citak A, Ucsel R, Karabocuogh M, Unuvar A, Uzel N. A rare cause of intracranial haemorrhage: factor X deficiency. *Pediatr Emerg Care.* 2001;17:349-50.
15. Young TM, Chitnavis BP, Swallow EB, Arya R, Vadher BD. Intracranial haemorrhage in an adult due to transient factor X deficiency. *J R Soc Med.* 2003;96:355-6.
16. Ramdas J, Ode D, Warriar RP. Factor X deficiency: an unusual cause of spontaneous intracranial bleeding. *Indian Pediatr.* 2000; 37:656-9.
17. Herrmann FH, Auerswald G, Ruiz-Saez A, Navarrete M, Pollmann S, Lopaciuk S, et al. Factor X deficiency: clinical manifestation of 102 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 10 gene. *Haemophilia.* 2006;12:479-89.
18. Romagnolo C, Burati S, Ciaffoni S, Fattori E, Franchi M, et al. Severe factor X deficiency in pregnancy: case report and review of the literature. *Haemophilia.* 2004;10:665-8.
19. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, et al. The rare coagulation disorders - review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia.* 2004;10:593-628
20. Knight RD, Barr CF, Alving BM. Replacement therapy for congenital factor X deficiency. *Transfusion.* 1985;25:78-80.

