

รายงานผู้ป่วย: β - thalassemia / Hemoglobin E 5 ราย ซึ่งมีปริมาณ Hemoglobin F น้อย
 β - thalassemia / Hemoglobin E with Low Hemoglobin F: Report of 5 cases

พีระพล วอง, ปรีศนา เจริญพร, แน่งน้อย เจริญนิ่ม และ ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี*

หน่วยวิจัยธาลัสซีเมีย ร.พ. มหาวิทยาลัยนเรศวร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร พิษณุโลก 65000

*ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 50200

บทคัดย่อ

รายงานผู้ป่วย β - thalassemia / hemoglobin (Hb) E 5 ราย ซึ่งมีปริมาณ Hb F น้อยมาก ผู้ป่วยทั้ง 5 รายเป็น β^+ - thalassemia / Hb E ซึ่งมีปริมาณ Hb F เฉลี่ย $3.4 \pm 1.5\%$ (พิสัย 1.8 – 4.8%) Hb A เฉลี่ย $33.2 \pm 5.7\%$ (พิสัย 28.8 – 43.4%) และ Hb E เฉลี่ย $50.8 \pm 6.0\%$ (พิสัย 43.1 – 60.2%) ทำให้ผล Hb typing ดูคล้าย Hb E heterozygote ที่มีปริมาณ Hb E สูงกว่าปกติ มีผู้ป่วย 2 รายที่มีอาการทางคลินิกรุนแรง จำเป็นต้องให้เลือดเป็นประจำทุกเดือน

Key words: β - thalassemia / hemoglobin E, β^+ - thalassemia / hemoglobin E, Hemoglobin F

Abstract

We report of 5 β - thalassemia / hemoglobin (Hb) E patients with very low Hb F percentage. These 5 patients were β^+ - thalassemia / Hb E. Their Hb type were Hb F; $3.4 \pm 1.5\%$ (mean \pm SD) (range 1.8 – 4.8%), Hb A; $33.2 \pm 5.7\%$ (range 28.8 – 43.4%) and Hb E; $50.8 \pm 6.0\%$ (range 43.1 – 60.2%). These made their Hb typing results looked like Hb E heterozygote with unusual high Hb E percentage. There were 2 patients with clinically severe who need regular monthly transfusion.

Key words: β - thalassemia / hemoglobin E, β^+ - thalassemia / hemoglobin E, Hemoglobin F

บทนำ

โรค β - thalassemia / hemoglobin (Hb) E ซึ่งเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดที่พบบ่อยมากในประเทศไทย เป็นภาวะ compound heterozygote ของยีน β - thalassemia ซึ่งอาจมี phenotype เป็น β^0 - thalassemia หรือ β^+ - thalassemia ร่วมกับยีน Hb E เมื่อตรวจ Hb typing ของผู้ป่วยจะพบ Hb E และ F เป็น Hb หลัก โดยผู้ป่วยที่มี genotype เป็น β^0 - thalassemia / Hb E (β^0 - thal / Hb E) จะมีปริมาณ Hb E เฉลี่ยอยู่ในช่วง 45 – 50%^{1,2} และ Hb F เฉลี่ยอยู่ในช่วง 50 – 55%^{1,2} ต่างจากผู้ป่วยที่มี genotype เป็น β^+ - thal / Hb E ซึ่งมี Hb A ร่วมอยู่ด้วย จะมีปริมาณ Hb F เฉลี่ยน้อยกว่า ($16.2 \pm 6.1\%$)² และมี Hb A $28.2 \pm 10.3\%$ ² โดยมีปริมาณ Hb E เฉลี่ยใกล้เคียงกัน

รายงานผู้ป่วย β^+ - thal / Hb E 5 รายต่อไปนี้ มีปริมาณ Hb F เฉลี่ยเพียง $3.4 \pm 1.5\%$ (พิสัย 1.8 – 4.8%) ทำให้ผล Hb typing โดยเฉพาะที่ทำได้โดยวิธี cellulose acetate electrophoresis ได้ผลคล้าย Hb E heterozygote และมีผู้ป่วย 2 รายที่มีอาการทางคลินิกรุนแรง

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วย 5 รายได้รับการส่งเลือดมาตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย โดยผู้ป่วย 2 ราย มีอาการของภาวะโลหิตจาง และผู้ป่วย 3 รายส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยหาความเสี่ยงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในคู่สามีภรรยาที่มาฝากครรภ์ครั้งแรก ผล Hb typing ของผู้ป่วยทั้ง 5 ราย คล้ายคลึงกัน คือมี Hb A และ E เป็นหลัก คล้ายผล Hb typing ของ Hb E heterozygote โดยมีปริมาณ Hb F เล็กน้อย ตัวอย่าง chromatogram ของผู้ป่วยรายที่ 1 แสดงดังแผนภูมิที่ 1 ชนิดและปริมาณ Hb ของผู้ป่วยทั้ง 5 ราย แสดงดังตารางที่ 1

ผู้ป่วยทั้ง 5 ราย ได้รับการตรวจ DNA sequence ของยีน β globin เพื่อวินิจฉัย genotype และระบุ mutation ของผู้ป่วย พร้อมทั้งตรวจ α - thalassemia 1 PCR (ชนิด SEA และ THAI deletion) เพื่อกำหนดความเสี่ยงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย พร้อมกับคู่ของตนเอง ผล genotype ของผู้ป่วยทั้ง 5 รายเป็น β^+ -thal / Hb E โดยมีผู้ป่วย 1 รายที่มี α - thalassemia 1 ชนิด SEA แฝงอยู่ด้วย ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 2

ผู้ป่วยรายที่ 1 ได้รับเลือดมาก่อน 2 เดือน นอกนั้นไม่เคยได้รับเลือดก่อนการทำ Hb typing
มีผู้ป่วย 2 ราย คือรายที่ 1 และรายที่ 4 ที่มีอาการทางคลินิกของภาวะโลหิตจาง และต้องได้รับเลือดเป็นประจำทุกเดือนภายหลังการตรวจ ข้อมูลระดับ Hb ของผู้ป่วยทั้ง 5 รายแสดงดังตารางที่ 3

วิจารณ์

ผู้ป่วยทั้ง 5 รายนี้ เป็นตัวอย่างของผู้ป่วย β^+ -thal / Hb E ซึ่งมีปริมาณ Hb F น้อยมาก ทำให้ผล Hb typing คล้าย Hb E heterozygote ซึ่งมี Hb A และ E เป็นหลัก ต่างกันตรงที่ Hb E heterozygote จะมีปริมาณ Hb A มากกว่า Hb E และมีปริมาณ Hb E เฉลี่ย 25 – 30%³⁻⁵ แต่ผู้ป่วย β^+ -thal / Hb E 5 รายนี้มีปริมาณ Hb A น้อยกว่า Hb E และมีปริมาณ Hb E เฉลี่ย $50.8 \pm 6.0\%$ ซึ่งมากกว่า Hb E heterozygote ปกติ จึงอาจทำให้การวินิจฉัยผิดพลาด โดยเฉพาะการทำ Hb typing โดยวิธี cellulose acetate electrophoresis ซึ่งจะไม่ทราบปริมาณ Hb ที่แยกได้แต่ละชนิดในขั้นตอนแรก และเมื่อเปรียบเทียบผล Hb typing ของผู้ป่วยทั้ง 5 รายกับผล Hb typing ของ Hb E homozygote ซึ่งโดยปกติจะมีปริมาณ Hb F เฉลี่ย 4 – 5%⁶ จะพบว่าปริมาณ Hb F เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 5 รายนี้ใกล้เคียงกับ Hb E homozygote แต่ต่างกันว่า β^+ -thal / Hb E มี Hb A ร่วมอยู่ด้วย และ Hb E homozygote มีปริมาณ Hb E มากกว่า

โดยปกติ β^+ -thal / Hb E จะมีปริมาณ Hb F เฉลี่ยน้อยกว่าผู้ป่วย β^0 -thal / Hb E อยู่แล้วเนื่องจาก β^+ -thal / Hb E ยังมี β globin chain ปกติบางส่วน จึงสามารถสร้าง Hb A ได้บ้าง และทำให้เหลือ α globin chain ซึ่งจะจับกับ γ globin chain เป็น Hb F น้อยลง แต่ไม่ทราบกลไกที่ทำให้ปริมาณ Hb F ในผู้ป่วย β^+ -thal / Hb E ทั้ง 5 รายนี้ มีระดับต่ำกว่าปกติมาก เป็นไปได้หรือไม่ว่า อาจมีการลดลงของ α globin chain ร่วมด้วยจริง ในผู้ป่วยทั้ง 5 รายนี้ จากปัจจัยอื่น ๆ เช่น ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก หรือมี α - thalassemia แฝงอยู่ คล้ายกรณีของ β -thal heterozygote ที่มีระดับ Hb A₂ ปกติ⁷⁻⁹

การได้รับเลือดก่อนการทำ Hb typing ในผู้ป่วย β^+ -thal / Hb E จะทำให้ปริมาณ Hb F น้อยลง และมีปริมาณ Hb A สูงขึ้น แต่ในผู้ป่วยทั้ง 5 รายนี้ มีเพียงรายที่ 1 ที่เคยได้รับเลือดมาก่อน 2 เดือน อีก 4 รายไม่เคยได้รับเลือดก่อนทำ Hb typing ดังนั้น Hb typing ของผู้ป่วยรายที่ 1 อาจมีผลกระทบจากการได้รับเลือดบ้าง ส่วนอีก 4 ราย เป็น Hb typing ของตัวผู้ป่วยเอง

ผู้ป่วยรายที่ 4 แม้จะมี α -thalassemia 1 ชนิด SEA แผลงอยู่ด้วย แต่ไม่ทำให้สมดุลของ globin chain คีขึ้น
ยังคงมีอาการทางคลินิกของภาวะโลหิตจาง และจำเป็นต้องได้รับเลือด

ผู้ป่วย 2 รายที่มีอาการทางคลินิกของภาวะโลหิตจางรุนแรง และจำเป็นต้องให้เลือดเป็นประจำภายหลังการ
ตรวจ แม้ว่าจะไม่ทราบข้อมูลการตรวจหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางอื่น ๆ เพิ่มเติมจากหน่วยงานที่ส่งตรวจ อย่างไรก็ตาม
ตามการที่พบผู้ป่วย β^+ -thal / Hb E 2 ใน 5 รายที่มีอาการทางคลินิกของภาวะโลหิตจาง และต้องได้รับเลือดเป็นประจำ
ทำให้เกิดคำถามว่า เราควรพิจารณายุติการตั้งครรภ์ในกรณีที่พบเด็กในครรภ์เป็น β^+ -thal / Hb E บางชนิด เหมือนกับ
 β^0 -thal / Hb E, β^0 -thal / β^0 -thal และ Hb Bart's Hydrops Fetalis หรือไม่ในอนาคต

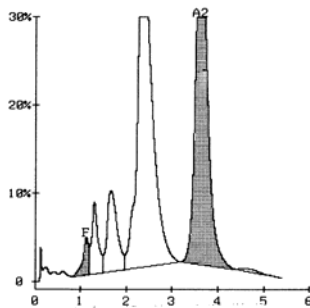
เอกสารอ้างอิง

1. Torcharus K, Sriphaisal T, Krutvecho T, Suwanasophon C, Intarapakawong J. Clinical phenotypes and genotypes diagnosis of thalassemia in children. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1995; 26(suppl 1): 275-7.
2. Laosombat V. Thalassemia in children in southern Thailand. J Med Assoc Thai 1986; 69(8): 393-9.
3. ภาคผนวก: ผลการตรวจทางโลหิตวิทยาเพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดต่าง ๆ. ใน: จินตนา ศิรินาวิน, วันชัย วนะชิวนาวิน, วรารณ ดันไพจิตร, ชนินทร์ ลีม่วงศ์, บรรณาธิการ. ธาลัสซีเมีย สำหรับเวชปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน, 2544: 396-9.
4. วิชัย เหล่าสมบัติ. ลักษณะทางคลินิกของโรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า. ใน: วิชัย เหล่าสมบัติ, บรรณาธิการ. ธาลัสซีเมีย. กรุงเทพฯ: โอ เอส พรินติ้ง เฮาส์, 2541: 71-88.
5. Charoenkwan P, Wanapirak C, Thanarattanakorn P, et al. Hemoglobin E levels in double heterozygotes of hemoglobin E and SEA-type α -thalassemia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 36(2): 467-70.
6. Tatsumi N, Tsuda I, Funahara Y, Bunyaratvej A, Fucharoen S. Automatic measurement of hemoglobin F in blood obtained from patients with hemoglobin E / E and β -thalassemia / hemoglobin E. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1992; 23(suppl 2): 91-4.
7. Steinberg MH, Adams JG. Hemoglobin A₂: origin, evolution, and aftermath. Blood 1991; 78(9): 2165-77.
8. Wasi P, Disthasongchan P, Na-Nakorn S. The effects of iron deficiency on the levels of hemoglobins A₂ and E. J Lab Clin Med 1968; 71(1): 85-91.
9. Fucharoen S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Pengjam Y. Molecular analysis of a Thai β -thalassemia heterozygote with normal haemoglobin A₂ level: implication for population screening. Ann Clin Biochem 2002; 39: 44-49.

แผนภูมิที่ 1

ตัวอย่าง chromatogram ของผู้ป่วยรายที่ 1

ANALYTE ID	%	TIME	AREA
F	1.8	1.12	105828
P2	4.0	1.29	233056
P3	7.2	1.65	418106
A0	43.4	2.33	2506339
A2	43.1	3.58	2159998
S-WINDOW	0.4	4.58	23298
TOTAL AREA			5455717
F	1.8%	A2	43.1%



ตารางที่ 1

ข้อมูล Hb typing ของผู้ป่วย

Hb type	Hb A (%)	Hb E (%)	Hb F (%)
ผู้ป่วยรายที่ 1	43.4	43.1	1.8
ผู้ป่วยรายที่ 2	31.2	50.4	4.2
ผู้ป่วยรายที่ 3	30.9	50.8	4.6
ผู้ป่วยรายที่ 4	28.8	60.2	1.8
ผู้ป่วยรายที่ 5	31.9	49.8	4.8
ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	33.2 ± 5.7	50.8 ± 6.0	3.4 ± 1.5

ตารางที่ 2

ข้อมูล mutation ที่พบ และผลการตรวจ α - thalassemia 1 PCR

	mutations	α - thalassemia 1 PCR*
ผู้ป่วยรายที่ 1	-28 (A \rightarrow G) / Codon 26 (<u>G</u> AG \rightarrow <u>A</u> AG)	negative
ผู้ป่วยรายที่ 2	-31 (A \rightarrow G) / Codon 26 (<u>G</u> AG \rightarrow <u>A</u> AG)	negative
ผู้ป่วยรายที่ 3	-31 (A \rightarrow G) / Codon 26 (<u>G</u> AG \rightarrow <u>A</u> AG)	negative
ผู้ป่วยรายที่ 4	Codon 136 (<u>G</u> GT \rightarrow <u>G</u> AT) / Codon 26 (<u>G</u> AG \rightarrow <u>A</u> AG)	positive (SEA type)
ผู้ป่วยรายที่ 5	-31 (A \rightarrow G) / Codon 26 (<u>G</u> AG \rightarrow <u>A</u> AG)	negative

* ชนิด SEA และ THAI deletion

ตารางที่ 3

ข้อมูลทางโลหิตวิทยาของผู้ป่วย

	เพศ	อายุ (ปี)	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)
ผู้ป่วยรายที่ 1	ชาย	49	6.1	18.9	59.8	19.3	32.3
ผู้ป่วยรายที่ 2	ชาย	39	12.3	40.4	-	-	-
ผู้ป่วยรายที่ 3	หญิง	20	9.5	31.0	65	-	-
ผู้ป่วยรายที่ 4	หญิง	58	5.3	17.0	-	-	-
ผู้ป่วยรายที่ 5	หญิง	20	-	26.0	-	-	-