

กลุ่มสมรรถที่เสี่ยงต่อการมีทารกเป็นธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ.*

กลุ่มสมรรถที่เสี่ยงต่อการมีทารกเป็นธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในประเทศไทย ได้แก่โรค homozygous alpha thalassemia-1 (hydropsfetalis), homozygous beta thalassemia หรือ beta thalassemia major และ beta thalassemia / Hb E⁽¹⁾

ข้อแนะนำของกรมอนามัยในการคัดกรองหญิงมีครรภ์ว่าจะเป็กลุ่มเสี่ยงหรือไม่โดยการตรวจ CBC ดู Hb, MCV และตรวจ DCIP ถ้า Hb<11.0 g% หรือ MCV <80 fl จะตรวจวิเคราะห์ชนิด Hb ว่ามี beta thalassemia แผลง หรือ Hb E หรือไม่ ถ้าไม่มีทั้ง 2 ชนิด ก็ตรวจหา alpha thalassemia-1 ต่อ ถ้าไม่พบก็ถือว่า ไม่มีความเสี่ยงแล้ว ถ้า DCIP บวก หมายถึงมี Hb E⁽²⁾ ถ้า DCIP บวก แต่ตรวจไม่พบ Hb E ก็อาจจะเป็นจาก โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กได้ สรุปว่าถ้าหญิงตั้ง ครรภ์นั้นผ่านขบวนการมาทั้งหมดนี้ก็ถือว่าไม่มีความเสี่ยงไม่ต้องให้สามีตรวจเลือด

คนที่ MCV <80 fl, HbA2<3.5-4 % และไม่มี alpha thalassemia-1 ที่คิดว่าไม่เสี่ยงนั้นอาจไม่เหมาะสมเนื่องจากไม่ได้ตรวจ ferritin เพราะการขาดเหล็ก หรือ ferritin <15-30 ng/ml มีผลต่อการตรวจชนิดของ Hb เช่น ทำให้ HbA2 ลดลงโดยใน alpha thalassemia แผลง

HbA2 ลดจาก 2.3 ± 0.4 เหลือเพียง 2.2 ± 0.4 % ($p=0.046$), ใน beta thalassemia แผลงจาก 5.4 ± 1.2 เหลือเป็น 4.5 ± 1.5 % ($p<0.001$)⁽³⁾ โดยพิสัยระหว่าง 3.3-7.6 %⁽⁴⁾ ในการศึกษา beta thalassemia แผลงในโอมาน 160 รายทุกรายมี HbA2 > 3.5 %, พิสัย 3.7-7.1 % ใน beta(0) thalassemia แผลงเฉลี่ย 4.9 ± 0.6 , beta (+) thalassemia 3.6-6.5 เฉลี่ย 4.9 ± 0.6 %, มี 2 ราย ที่มี HbA2 3.4 % เพราะขาดเหล็กเมื่อรักษาแล้วจึงเพิ่มเป็น 3.5 และ 3.6 %⁽⁵⁾ ไม่ว่าจะใช้จุดตัดของ HbA2 >3.5 หรือ 4.0 %⁽¹⁾ จะมีผู้ตั้งครภ์ส่วนหนึ่งถูกทิ้งไว้ให้เสี่ยงต่อการมี beta thalassemia แผลง ดังนั้นถ้า MCV ต่ำ HbA2 ปกติ (>3.5-4.0 %) ไม่พบ alpha thalassemia-1 แผลง ต้องตรวจยีนส์ หา beta thalassemia แผลง ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ตรวจชนิด Hb ซ้ำ หลังจากรักษาโลหิตจางจากการขาดเหล็กหายแล้ว เพราะการขาดเหล็กทำให้ทั้ง MCV และ HbA2 ต่ำ แต่ถ้าตรวจคัดกรองด้วย OF (osmotic fragility) ก็อาจจะให้ผลบวกได้⁽¹⁾

ผู้ที่มิทั้ง alpha thalassemia-1 แผลง และ beta thalassemia แผลง ร่วมกัน สัดส่วนของ HbA2 แม้จะยังสูงแต่ก็ลดลงบ้างถ้ายังสูงกว่าปกติแพทย์ก็แปลแค่ beta thalassemia แผลงทั้งที่อาจจะมี alpha thalassemia แผลง

*โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

ร่วมด้วยแต่ถ้า HbA2 ลดจนเป็นปกติ ก็ตรวจหา alpha thalassemia แผลงถ้าบวก ก็จะไม่นึกถึง beta thalassemia แผลงที่ร่วมด้วยการมีทั้ง alpha thalassemia แผลง และ beta thalassemia แผลง อาจทำให้ค่า MCV และ MCH เป็นปกติ แม้ว่า HbA2 จะยังสูงอยู่บ้างก็ตาม⁽⁶⁾ ในการตรวจคัดกรองหญิงตั้งครรภ์ในเขตภาคเหนือตอนล่าง พบผู้ที่มีภาวะแผลง 2 อย่างควบกัน 0.17%⁽⁷⁾ และภาวะนี้อาจเป็นจุดอับอีกหนึ่งจุดในการหาผู้เสี่ยงได้⁽⁸⁾

ถ้ามี beta thalassemia แผลง ร่วมกับโรค Hb H จะมี HbA2 ระหว่าง 3.6-4.0 % ไม่มี Hb H หรือ Bart มีโลหิตจางชัดเจน Hb7.3-7.9 g%, MCV 56.2-72.0 fl⁽⁹⁾ ตามขั้นตอนการคัดกรองจะไม่หลุด alpha thalassemia-1 แต่อาจหลุด beta thalassemia แผลง ถ้าแพทย์ได้ตระหนักว่าโลหิตจางของผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีโอกาสที่จะมี beta thalassemia แผลงร่วมด้วยได้

ในผู้ที่มี HbConstant Spring (CS) แผลง ค่า Hb และ MCV มักปกติ⁽¹⁰⁾ DCIP ให้ผลลบ⁽²⁾ จึงดูเป็นปกติ จึงพลาดการตรวจ Hb analysis หรือ ต่อให้ตรวจก็อาจไม่พบ Hb CS เลย ทั้งใน Hb CS แผลง, โรค Hb CS และโรค Hb H-CS⁽¹¹⁾ ถ้าเลือกด้วยวิธี high performance liquid chromatography⁽¹²⁾ ด้วยเหตุนี้ สามีเลยไม่ได้รับการคัดกรองจนจึงเสี่ยงที่จะได้ทารกเป็นโรค Hb H-CS⁽¹³⁾ และโรค Hb CS ได้ซึ่งทั้งสองโรคนี้อาจจะมีการรุนแรง เช่น ผู้ป่วยโรค H-CS ถึง 1 ใน 4 ซีดจนต้องรับเลือดประจำ⁽¹⁴⁾ มี hydropsfetalis ได้⁽¹⁵⁾ ส่วนโรค Hb CS ก็มี hydropsfetalis ได้⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, มี hemolytic crisis เวลาไม่ใช้^(19,20) ในผู้ที่มี Hb CS ร่วมกับ beta thalassemia แผลง ก็อาจตรวจไม่พบ Hb CS ได้⁽²¹⁾, โรค Hb CS⁽²²⁾ ควรได้รับการจัดให้อยู่ในกลุ่ม thalassemia รุนแรง เช่นเดียวกับโรค Hb H-CS

การตรวจชนิดของ Hb ควรทำตอนไม่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะขาดธาตุเหล็ก ทำให้ HbA2 ลดลง, ทำให้ตรวจไม่พบ HbH ในผู้ป่วยโรค HbH⁽²³⁾, โรคธูมาตอยด์ที่คุกรุ่น ทำให้ไม่พบ Hb H ในผู้ป่วยโรค Hb H⁽²⁴⁾, ผู้ที่มี Hb E แผลงแล้วมี AIHA ทำให้มี Hb F สูง จนอาจ

จะถูกแปลผลผิดว่าเป็นโรค beta thalassemia/Hb E ได้⁽²⁵⁾

ในอนาคตถ้าจัดให้ผู้ที่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรค Hb H-CS หรือโรค Hb CS เป็นคู่เสี่ยงจะช่วยลดทารกที่เกิดเป็นโรคทั้งสองนี้ได้ซึ่ง Hb CS นี้ พบ 5 %⁽²⁶⁾ ส่วนการตรวจหา Hb CS ก็ควรเลือกวิธีที่มีความไวซึ่งมักเป็นการตรวจระดับดีเอ็นเอ⁽²⁷⁾, alpha thalassemia-1 และ Hb CS ควรตรวจทุกราย ส่วน beta thalassemia เลือกตรวจตามความจำเป็น ตามที่กล่าวมาเมื่ออัตราการฝากครรภ์มากขึ้น การคัดกรอง ละเลียดขึ้นการมี thalassemia รุนแรงรายใหม่คงจะค่อยลดลง

เอกสารอ้างอิง

1. พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ. การตรวจคัดกรองและการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในระยะก่อนคลอดในประเทศไทย. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2549; 16: 275-82.
2. Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Sae-ung N, et al. A simplified screening strategy for thalassemia and Hb E in rural communities in south-east Asia. Bull World Health Organ 2004; 82: 364-72.
3. Lin CK, Chen LP, Chang HL, et al. Underestimation of the coexistence of iron deficiencies and thalassemia minors: a single institution experience in Taiwan. Kaohsiung J Med Sci 2014; 30: 409-14.
4. Sharma P, Das R, Trehan A, et al. Impact of iron deficiency on Hb A2% in obligate β -thalassemia heterozygotes. Int J Lab Hematol 2015; 37: 105-11.
5. Daar S, Gravell D. Diagnosis of beta-thalassemia carriers in the Sultanate of Oman. Sultan Qaboos Univ Med J 2006; 6: 27-31.
6. Galanello R, Lilliu F, Bertolino F, et al. Percentile curves for red cell indices of beta thalassaemia heterozygotes in infancy and childhood. Eur J Paediatr 1991; 150: 413-5.
7. อัญชลี ระวังการ, นงลักษณ์ เจนวนิ, พีระพล วงและคณะ. ความชุกของผู้มีฮีนแฟงธาลัสซีเมีย จากการตรวจคัดกรองหญิงตั้งครรภ์ในเขตพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างของประเทศไทย. Thai J Genet 2013; S(1): 156-9.

8. Law HY. The simultaneous presence of alpha and beta thalassemia alleles: a pitfall in thalassemia screening. *Community Genet* 2003; 6: 14-21.
9. Ma ES, Chan AY, Au WY, et al. Diagnosis of concurrent Hb H disease and heterozygous beta-thalassemia. *Haematologica* 2001; 86: 432-3.
10. Jomoui W, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, et al. Hb Constant Spring among Southeast Asian populations: haplotypic heterogeneities and phylogenetic analysis. *PLoS ONE* 2015; 10: e0145230. Doi: 10.1371/journal.pone.0145230.
11. Li D, Liao C, Li J. Misdiagnosis of Hb constant spring in a Hb H (beta4) disease child. *Hemoglobin* 2007; 31: 105-8.
12. Waneesorn J, Panyasai S, Kongthai K, et al. Comparison between capillary electrophoresis and high performance liquid chromatography for detection and quantification of Hb constant spring. *Hemoglobin* 2011; 35: 338-45.
13. สมชาย อินทศิริพงษ์, โรคดีโมโกลบิน เอช คอนสแตนท์สปริง ในเด็กที่เลือดลอดผ่านขบวนการคัดกรองธาลัสซีเมียในระหว่างการฝากครรภ์ของมารดา: รายงานผู้ป่วย. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2560; 56: 244-8.
14. Singer ST, Kim HY, Olivieri N, et al. Hemoglobin H-Constant spring in North America: an alpha thalassemia with frequent complications. *Am J Hematol* 2009; 84: 759-61.
15. He S, Zheng C, Meng D, et al. Hb H hydropsfetalis syndrome caused by association of the-(SEA) deletion and Hb Constant Spring (HBA2: c.427T>C) mutation in a Chinese family. *Hemoglobin* 2015; 39: 216-9.
16. Gallivan MVE, Vlastos EJ, Hanson RD, et al. Hb H hydropsfetalis associated with homozygous Hb Constant spring. *Blood* 2005; 106: 3821.
17. Charoenkwan P, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P, et al. Anemia and hydrops in a fetus with homozygous hemoglobin constant spring. *J PediatrHematolOncol* 2006; 28: 827-30.
18. He Y, Zhao Y, Lou JW, et al. Fetal anemia and hydropsfetalis associated with homozygous Hb Constant Spring (HBA2: c.427T>C). *Hemoglobin* 2016; 40: 97-101.
19. Viprakasit V, Veerakul G, Sanpakit K, et al. Acute haemolytic crisis in a Thai patient with homozygous haemoglobin Constant Spring: a case report. *Ann Trop Paediatr* 2004; 24: 323-8.
20. Insiripong W, Insiripong S. Acute hemolytic crisis in a patient with Hb Constant spring disease: a case report. *Birth Defect* 2017; 1. doi: 10.15761/BDJ.1000108.
21. Li YQ, Li R, Li DZ. Detection of Hb Constant Spring in heterozygotes combined with beta thalassemia. *Hemoglobin* 2013; 37: 197-200.
22. Pootrakul S, Winichagoon P, Fucharoen S, et al. Homozygous Hb Constant Spring: a need for revision of concept. *Hum Genet* 1981; 59: 250-5.
23. Insiripong S, Yingsitsiri W, Boondumrongsagul J. Iron deficiency anemia masking Hb H disease. *Chulalongkorn Med J* 2015; 59: 389-94.
24. Sripavatakul K, Insiripong S. The appearance of the band of Hb H in a patient of Hb H disease and the activity of rheumatoid arthritis: A case report. *J Med Assoc Thai* 2017; 100: 702-5.
25. Insiripong S, Sanglutong L. The transiently high percentage of Hb F during active hemolysis due to an autoimmune hemolytic anemia in aHb E trait. *J Hematol Transfus Med* (In press).
26. Sornkayasit K, Fucharoen G, Chewasateanchai M, et al. Incidence of Hb Constant Spring and HbPaksé in Khon Kaen province: Examination using capillary electrophoresis and DNA analysis. *J Med Technol Physical Therap* 2012; 24: 291-8.
27. Tangvarasittichai O, Jeenapongsa R, Sitthiworanan C, et al. Laboratory investigations of Hb Constant Spring. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 47-9.