

ปัญหาในการวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินเอช

สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ.*,
วัฒน์ อินทศิริพงษ์**

โรคฮีโมโกลบินเอช (hemoglobin H disease) เป็นโรคโลหิตจางทาง กรรมพันธุ์เกิดจากการขาดหายไปของยีนส์ที่สร้างสายโซ่แอลฟาโกลบินบนโครโมโซมคู่ที่ 16 โดยขาดทั้งสองตำแหน่งบนโครมาติดที่หนึ่ง (alpha thalassemia-1 gene) และขาดหนึ่งในสองตำแหน่งบนโครมาติดที่สอง (alpha thalassemia-2 gene) การสร้างสายโซ่แอลฟาโกลบิน จึงลดจำนวนลงอย่างมากสายโซ่เบต้าโกลบินจึงขาดคู่ และเหลือมากเกินไปจึงรวมตัวจับกันเองเป็น tetramer เรียกว่าฮีโมโกลบินเอชและสายโซ่แกมมาโกลบินก็จับกันเองเป็น tetramer เรียกว่าฮีโมโกลบินบาร์ท (hemoglobin Bart) เป็นโรคในกลุ่มแอลฟาธาลัสซีเมียชนิดมีอาการที่พบได้มากที่สุดในประเทศไทยมากกว่าโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี⁽¹⁾ อาการสำคัญทางคลินิกคือการมีภาวะโลหิตจางปานกลางจากการที่เม็ดเลือดแดงอายุสั้นเนื่องจากรูปร่างที่ผิดปกติและมีฮีโมโกลบินผิดปกติที่อยู่ภายในเซลล์⁽²⁾ ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นฮีโมโกลบินในสภาพปกติคือ 8.6 ± 1.2

กรัม % พิสัยระหว่าง 5.7-11.1 กรัม%) ขนาดเม็ดเลือดแดงเล็กกว่าปกติค่า MCV เฉลี่ย 62.8 ± 5.8 เฟมโตลิตรพิสัยระหว่าง 48.2-79.3 เฟมโตลิตรเม็ดเลือดแดงคดสีจางกว่าปกติค่า MCH เฉลี่ย 19.8 ± 1.7 พิโคกรัมพิสัย 17.0-24.6 พิโคกรัม ตับม้ามอาจพบโตได้เล็กน้อย⁽³⁾ ผู้ป่วยในวัยเด็กการเจริญเติบโตมักเป็นไปตามปกติเป็นส่วนใหญ่หน้าตาไม่มีการเปลี่ยนแปลงแบบที่เรียกว่า thalassemia facy สัดส่วนของ hematocrit/hemoglobin ในผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินเอชมักจะมากกว่าคนปกติคือประมาณ 3.5⁽⁴⁾ และในสภาพปกติมีผู้ป่วยส่วนน้อยที่ต้องได้รับเลือดประจำ แต่ในสถานะที่มีไข้ขึ้นสูงผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินเอช อาจเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน และรุนแรง (hemolytic crisis) แทรกซ้อนขึ้นมาได้ความเข้มข้นฮีโมโกลบินอาจจะลดมากกว่า 3 กรัม%⁽⁵⁾ เกิดภาวะโลหิตจางอย่างรุนแรง และเฉียบพลันจนเกิดความจำเป็นที่จะต้องได้รับเลือดก็ได้ซึ่งในสภาพปกติไม่จำเป็นต้องเติมเลือด

*โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ. นครราชสีมา 30000

**นักศึกษแพทยมหาวิทาลัยแพทยศาสตร์เส้นหยางสาธารณรัฐประชาชนจีน

นอกจากภาวะโลหิตจางแล้ว โรคฮีโมโกลบินเอชบางรายอาจจะก่อให้เกิดภาวะเหล็กสะสมที่หัวใจ และตับมากขึ้นไปเนื่องจากการดูดซึมธาตุเหล็กทางลำไส้มากขึ้นไปจนต้องให้ยาขับธาตุเหล็กผู้ป่วยส่วนน้อยมีการเจริญเติบโตช้าไม่สมวัย ในวัยเด็กมีน้ำในถุงน้ำคิก่อนวัยอันควร และที่รุนแรง และเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตคืออาจจะเกิดทารกป่วยแบบซีดหนัก และบวมน้ำไปทั้งตัว เป็นแบบ hydropsfetalis ตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดาแบบเดียวกับโรค homozygous alpha thalassemia-1 ซึ่งทารกส่วนใหญ่ตายคลอดก็ได้⁽²⁾

ในการวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินเอชนอกจากการตรวจ CBC พบ microcytic hypochromic anemia ตรวจแผ่นสเมียร์เลือดพบรูปร่างของเม็ดเลือดแดงแบบ bizarre shape แล้วการวินิจฉัยที่สำคัญ และทำได้ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ทั่วไปคือการตรวจวิเคราะห์แยกชนิดของฮีโมโกลบิน (hemoglobin analysis) ซึ่งมีหลายวิธีที่ใช้บ่อยคือ high performance liquid chromatography และ capillary zone electrophoresis จะพบแถบฮีโมโกลบินเอชซึ่งจะวิ่งได้ไวกว่าแถบของฮีโมโกลบินชนิดอื่นสัดส่วนของฮีโมโกลบินเอช พบได้ประมาณร้อยละ 7.9±5.5 พิสัย 0.99-23.1⁽³⁾ ร่วมกับฮีโมโกลบินเออีฮีโมโกลบินเอ2 และพบฮีโมโกลบินบาร์ท ได้ด้วยประมาณร้อยละ 3.8±1.2⁽⁶⁾ ได้

ในการวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินเอชที่ต้องพึ่งพาการตรวจวิเคราะห์ชนิดของฮีโมโกลบินเพียงอย่างเดียวนั้นมีปัจจัยหลายอย่างทั้งที่ผู้ป่วยได้รับมาแต่กำเนิดและปัจจัยที่ได้มาภายหลังรบกวนการตรวจจนอาจจะทำให้ตรวจไม่พบแถบฮีโมโกลบินเอช ก็ได้ทำให้การแปลผล และการวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินเอชผิดพลาดคลาดเคลื่อนได้ดังต่อไปนี้

1. ปัจจัยโดยกำเนิด

ผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินเอชที่มียีนส์เบต้าธาลัสซีเมียแฝงร่วมด้วยทำให้ตรวจไม่พบแถบของฮีโม

โกลบินเอชได้เช่นการพบโรคฮีโมโกลบินเอชชนิด Southeast Asian deletion และ 3.7 kb deletion ร่วมกับยีนส์เบต้าธาลัสซีเมียแฝงจะตรวจไม่พบแถบฮีโมโกลบินเอชเลยพบฮีโมโกลบินเอ 2 เพียงร้อยละ 3.6 ความเข้มข้นฮีโมโกลบินเหลือเพียง 5.9 กรัม% ผู้ป่วยรายนี้ต้องรับเลือดเป็นประจำร่วมกับยาขับเหล็กผู้ป่วยรายนี้นอกจากอาจจะวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินเอชไม่ได้แล้วภาวะเบต้าธาลัสซีเมียแฝงก็อาจจะพลอยถูกมองข้ามไปได้ด้วยถ้าจุดตัดของฮีโมโกลบินเอ 2 สำหรับเบต้าธาลัสซีเมียแฝงให้ค่าเริ่มที่ร้อยละ 4.0 ขึ้นไป⁽⁷⁾ ในผู้ป่วยคนไทยก็มีผู้รายงานการพบความผิดปกติชนิดเดียวกันนี้แล้วเช่นกัน⁽⁸⁾

โรคฮีโมโกลบินเอชที่ถ่ายทอดร่วมไปกับฮีโมโกลบินสายเบต้าที่ผิดปกติ (beta hemoglobinopathy) เช่นฮีโมโกลบินอี (alpha₂ beta^{26GluF_{Lys}}₂), ฮีโมโกลบินโฮป (hemoglobin Hope หรือ alpha₂ beta^{136GlyF_{Asp}}₂)⁽⁹⁾ เป็นต้นโรคฮีโมโกลบินเอชที่เกิดร่วมกับภาวะฮีโมโกลบินอีแฝงจะตรวจพบเพียงฮีโมโกลบินเออีและบาร์ทเท่านั้น⁽¹⁰⁾ ถ้าร่วมกับโรคฮีโมโกลบินอี⁽¹¹⁾ จะตรวจพบเพียงฮีโมโกลบินอีเอฟและบาร์ทเท่านั้น ไม่พบแถบฮีโมโกลบินเอช⁽¹¹⁾ ถ้าเป็นโรคฮีโมโกลบินเอชร่วมกับฮีโมโกลบินโฮป ไม่ว่าจะ เป็นเพียงแบบแฝง⁽¹²⁾ หรือแบบเป็นโรคก็ตาม⁽⁸⁾ หรือการพบร่วมกับฮีโมโกลบินตา⁽⁸⁾ จะตรวจไม่พบทั้งฮีโมโกลบินเอช และฮีโมโกลบินบาร์ททั้งสองกรณี ทั้งฮีโมโกลบินอีและฮีโมโกลบินโฮปต่างก็เป็นฮีโมโกลบินสายเบต้าผิดปกติที่พบมากเป็นอันดับที่ 1 และ 3 ในประเทศไทยและเนื่องจากฮีโมโกลบินบาร์ทมีปริมาณเพียงเล็กน้อยโอกาสจะตรวจไม่พบ ย่อมมีมากจึงให้การวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มนี้ผิดพลาดได้ง่าย

2. ปัจจัยที่เกิดเป็นขึ้นภายหลัง

ผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินเอชที่มีโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กแทรกซ้อนร่วมด้วยทำให้โลหิตจางมากกว่าที่ควรจนตรวจไม่พบแถบฮีโม-

โกลบินเอชได้จนกว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาที่มีธาตุเหล็กจนกระทั่งความเข้มข้นเลือดเพิ่มขึ้นจึงจะตรวจพบได้แม้ว่าระดับเหล็กสะสม (serum ferritin) จะยังไม่ขึ้นจนถึงขั้นปกติก็ตาม⁽¹³⁾ และโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กเป็นโรคที่มีความชุกมากในทุกกลุ่มอายุ ทุกเศรษฐกิจและพบทั้งในประเทศพัฒนาแล้วและประเทศที่กำลังพัฒนาทั่วโลกเมื่อพบผู้ป่วย microcytic anemia จึงต้องทำการวินิจฉัยแยกโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กออกไปก่อนแล้วให้การรักษาไปประมาณ 3 เดือนถ้าความเข้มข้นเลือดยังไม่ขึ้นเป็นปกตินอกจากจะต้องตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของการสูญเสียธาตุเหล็กแล้วก็ต้องไม่ละเลยการตรวจหาโรคฮีโมโกลบินเอชที่อาจจะถูกปิดบังซ่อนไว้ตั้งแต่ต้นก็ได้

โรคฮีโมโกลบินเอชที่พบร่วมกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ในขณะที่อาการทางข้อกำลังคุกรุ่นเจ็บปวด ค่า ESR ขึ้นสูงผู้ป่วยจะมีโรคโลหิตจางจากการอักเสบเรื้อรังซึ่งมักเป็นโลหิตจางชนิดเม็ดเลือดแดงขนาดปกติร่วมด้วยทำให้โลหิตจางมากขึ้นจนตรวจไม่พบแถบของฮีโมโกลบินเอชก็ได้ ต่อเมื่อได้รับการรักษาโรคข้ออักเสบอย่างเต็มที่จนอาการทางข้อของโรคสงบแล้ว ESR ลดลงและภาวะโลหิตจางดีขึ้นแล้วจึงจะตรวจพบแถบของฮีโมโกลบินเอชได้⁽¹⁴⁾ โรคโลหิตจางจากการอักเสบเรื้อรังไม่ได้พบแต่เพียงในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เท่านั้น ยังมีโรคอื่นอีกมากที่ก่อให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง เช่น ก้นและอาจจะพบบ่อยกว่าด้วย เช่น วัณโรค หากเห็นผู้ป่วยที่มีโลหิตจางจากการอักเสบเรื้อรังต่าง ๆ เหล่านี้มีขนาดเม็ดเลือดแดงเล็กกว่าปกติชัดเจน หรือค่า MCV ต่ำกว่า 80 เฟมโตลิตร มีโลหิตจางมากกว่าที่ควรจะเป็นแพทย์อาจจะต้องค้นหามองหาโรคฮีโมโกลบินเอชที่ถูกซ่อนไว้ก็ได้

การวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินเอชที่ได้ผลดีทั้งความไวและความจำเพาะแต่ค่าใช้จ่ายก็มากกว่า

และไม่สามารถทำได้ทุกที่คือการตรวจวิเคราะห์ DNA หรือตรวจยีนส์ว่ามี alpha thalassemia-1 และ alpha thalassemia-2 genes หรือไม่ในคนไทยร้อยละ 98 ของ alpha thalassemia-1 เป็นชนิด Southeast Asian (SEA) deletion ที่เหลือจะเป็น Thai deletion ส่วน alpha thalassemia-2 นั้นร้อยละ 91 เป็นชนิด 3.7 kb deletion ส่วนที่เหลือก็เป็นชนิด 4.2 kb deletion⁽⁶⁾ ถ้าพบทั้งยีนส์ alpha thalassemia-1 และ alpha thalassemia-2 ก็ให้การวินิจฉัยได้อย่างแน่นอนว่าเป็นโรคฮีโมโกลบินเอช ซึ่งในการตรวจยีนส์นี้ก็จะไม่ถูกรบกวนด้วยปัจจัยต่าง ๆ จากที่ได้กล่าวมาแล้วทั้งสองกลุ่มแต่ในเมื่อการวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินเอชส่วนมากยังจำเป็นต้องพึ่งการตรวจวิเคราะห์ชนิดของฮีโมโกลบินเป็นหลัก ฉะนั้นเพื่อหลีกเลี่ยงความผิดพลาดให้เหลือน้อยที่สุดจึงต้องเพิ่มความระมัดระวังให้มากขึ้นเช่น

ในการวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วย microcytic anemia ถ้าตรวจวิเคราะห์ชนิดของฮีโมโกลบินแล้วพบว่าปกติคือมีเพียงฮีโมโกลบินเอและฮีโมโกลบินเอ 2 และสัดส่วน ฮีโมโกลบินเอ 2 มีไม่ถึงร้อยละ 4 ยังไม่สามารถตัดโอกาสที่จะเป็นโรคฮีโมโกลบินเอชที่มีเบต้าธาลัสซีเมียแฝงหรือฮีโมโกลบินสายเบต้าผิดปกติแฝงไปได้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีสัดส่วนของ hematocrit/hemoglobin ใกล้เคียง 3.5 หรือมากกว่า จึงควรส่งตรวจ DNA สำหรับ alpha thalassemia-1, alpha thalassemia-2 และ beta thalassemia จึงจะเหมาะสมกว่า

ผู้ป่วยโลหิตจางที่เกิดจากการขาดธาตุเหล็กประมาณร้อยละ 40 อาจจะมีขนาดเม็ดเลือดแดงไม่เล็กก็ได้⁽¹⁵⁾ จะรู้ได้ต่อเมื่อตรวจระดับ serum ferritin หรือให้ยาเข้าสู่ธาตุเหล็กแล้วภาวะโลหิตจางดีขึ้น เนื่องจากการขาดธาตุเหล็กรบกวนการตรวจโรคฮีโมโกลบินเอช ได้รวมทั้งสามารถลดสัดส่วนของฮีโมโกลบินเอ 2 ในภาวะเบต้าธาลัสซีเมียแฝงได้ด้วย^(16,17) จึงควรรักษาโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กให้ดีเสียก่อน

ที่จะส่งเลือดตรวจวิเคราะห์ชนิดของฮีโมโกลบิน

ผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กมีคำแนะนำให้ติดตามการรักษาอยู่แล้วถ้าความเข้มข้นฮีโมโกลบินไม่สามารถกลับเป็นปกติภายใน 3 เดือน⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้ต้องตรวจเพื่อหาสาเหตุของการสูญเสียธาตุเหล็กโดยเฉพาะสาเหตุหลักคือจากรอยโรคต่าง ๆ ตลอดทางเดินอาหารแล้วถ้าระดับเหล็กสะสมเพิ่มขึ้นมาเพียงพอแล้วต้องตรวจยีนส์หาโรคฮีโมโกลบินเอชด้วย

ผู้ป่วยที่มีโลหิตจางจากการอักเสบเรื้อรังทั้งหลายโดยเฉพาะจากกลุ่ม autoimmune disease ซึ่งอาจจะรวมกลุ่มอื่นเข้าไปด้วยเช่น โรคมะเร็ง โรคติดเชื้อเรื้อรังถ้ามี microcytosis หรือสัดส่วนของ hematocrit/hemoglobin ใกล้เคียง 3.5 หรือมากกว่าและความเข้มข้นฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 กรัม%⁽¹⁹⁾ ซึ่งน้อยกว่าจะเป็นโลหิตจางจากการอักเสบเรื้อรังเพียงอย่างเดียว ต้องตรวจหาโรคฮีโมโกลบินเอชด้วยการตรวจยีนส์ถ้าตรวจไม่ได้ก็ต้องรอให้โรคที่มีการอักเสบเรื้อรังนั้นได้รับการรักษาจนอยู่ในความสงบเสียก่อนแล้วค่อยส่งตรวจวิเคราะห์ชนิดของฮีโมโกลบินเพื่อหาโรคฮีโมโกลบินเอชต่อไป

เนื่องจากโรคฮีโมโกลบิน เอช เป็นโรคที่มีอาการไม่รุนแรง เป็นส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ก็ต่อเมื่อมีโรคเรื้อรังอื่น ๆ ซึ่งผู้ป่วยจะยังมี microcytosis อยู่พอให้ระลึกถึงโรคฮีโมโกลบินเอชได้ หรือต่อเมื่อผู้ป่วยมีภาวะ hemolytic crisis จนมีอาการโลหิตจางมาก และมี reticulocyte ในเลือดเพิ่มมากจนอาจจะทำให้ค่า MCV เพิ่มมากขึ้น⁽²⁰⁾ จนเข้าพิสัยค่าปกติได้ ทำให้ไม่มีโอกาสที่จะระลึกถึงโรคฮีโมโกลบินเอช ในกรณีแรกควรจะมีการเลื่อนการตรวจวิเคราะห์ชนิดของฮีโมโกลบินออกไป ส่วนในกรณีหลังนั้นควรมีการตรวจ CBC ซ้ำในช่วงที่ผู้ป่วยปลอดภัยภาวะ crisis อยู่ในช่วงเสถียร เพื่อดูก่อนว่าค่า MCV

ต่ำกว่าปกติหรือไม่ ถ้าค่า ค่อยส่งตรวจวิเคราะห์ชนิดของ ฮีโมโกลบิน ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Fucharoen S, Winichagoon P, Thonglairuam V. Beta thalassemia associated with alpha-thalassemia in Thailand. *Hemoglobin* 1988; 12: 581-92.
2. Chui DHK, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H: not necessarily a benign disorder. *Blood* 2003; 101: 791-800.
3. Sutcharitchan P, Wang W, Settapaiboon R, Amornsiriwat S, Tan ASC, Chong SS. Hemoglobin H disease classification by isoelectric focusing: molecular verification of 110 cases from Thailand. *ClinChem* 2005; 51: 641-4.
4. Insiripong S, Supattarobol T, Jetsrisuparb A. Comparison of hematocrit/hemoglobin ratios in subjects with alpha-thalassemia, with subjects having chronic kidney disease and normal subjects. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013; 44: 707-11.
5. Fucharoen S, Viprakasit V. Hemoglobin H disease: clinical course and disease modifier. *ASH Education Book* 2009; 2009: 26-34.
6. Laosombat V, Viprakasit V, Chotsampancharoen T, Wongchanchailert M, Khodchawan S, Chinchang W, et al. Clinical features and molecular analysis in Thai patients with Hb H disease. *Ann Hematol* 2009; 88: 1185-92.
7. Ma ES, Chan AY, Au WY, Yeung YM, Chan LC. Diagnosis of concurrent hemoglobin H disease and heterozygous beta thalassemia. *Haematologica* 2001; 86: 432-3.
8. Fucharoen S, Fucharoen G. Hemoglobin H disease with various beta hemoglobinopathies: molecular, hematological and diagnostic aspects. *Hemoglobin* 2012; 36: 18-24.
9. Minnich V, Hill RJ, Khurl PD, Anderson ME. Hemoglobin Hope: A Beta Chain Variant. *Blood* 1965; 25:830-8.

10. Thonglairuam V, Winichagoon P, Fucharoen S, Wasi P. The molecular basis of AE-Bart's disease. *Hemoglobin* 1989; 13: 117-24.
11. Fucharoen S, Weatherall DJ. The hemoglobin E thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(8): a011734. Doi: 10.1101/cshperspect.a011734.
12. Sanglutong L, Insiripong S. Microcytic anemia in hemoglobin H disease concealed by hemoglobin Hope trait: a case report. *J HematolTransfus Med* [In press].
13. Insiripong S, Yingsitsiri W, Boondumrongsagul J. Iron deficiency anemia masking hemoglobin H disease: a case report. *Chulalongkorn Med J* 2015; 59: 389-94.
14. Sripavatakul K, Insiripong S. The appearance of the band of hemoglobin H in a patient of hemoglobin H disease and the activity of rheumatoid arthritis: A case report. *J Med Assoc Thai* 2017; 100: 702-5.
15. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *TherapAdvGastroenterol* 2011; 4: 177-84.
16. Verma S, Gupta R, Kudesia M, Mathur A, Krishan G, Singh S. Coexisting iron deficiency anemia and beta thalassemia trait: effect of iron therapy on red cell parameters and hemoglobin subtypes. *ISRN Hematol* 2014; 2014, Article ID 293217.
17. Lin CK, Chen LP, Chang HL, Sung YC. Underestimation of the coexistence of iron deficiencies and thalassemia minors: a single institution experience in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2014; 30: 409-14.
18. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of iron deficiency anemia. *GastroenterolHepatol (N Y)* 2015; 11: 241-50.
19. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol OncolClin North Am* 2014; 28: 671-81.
20. d'Onofrio G, Chirillo R, Zini G, Caenaro G, Tommasi M, Micciulli G. Simultaneous measurement of reticulocyte and red blood cell indices in healthy subjects and patients with microcytic and macrocytic anemia. *Blood* 1995; 85: 818-23.