

ข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ.*,
ครุณี คงแป้น, พ.บ.**

บทคัดย่อ: ภาวะโลหิตจางเนื่องจากการอักเสบเรื้อรัง ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นภาวะที่พบได้บ่อยแต่อาการมักจะไม่ค่อยรุนแรง อาการจะดีขึ้นได้เองหลังจากที่ทำการรักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์จนหาย แต่ถ้าภาวะโลหิตจางยังคงดำเนินต่อไป ก็ต้องหาสาเหตุดังในผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งเป็นผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 59 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นที่แน่นอนว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มาประมาณ 1 ปี เนื่องจากมีอาการปวดข้อมือ ข้อเท้า ข้อนิ้วมือ ทั้ง 2 ข้างมานานเป็นปี มีข้อนิ้วมือติดแข็งตอนเช้า ตรวจร่างกายพบข้อ MCP ข้อของนิ้วกลาง นิ้วก้อย ด้านขวาอักเสบ ตรวจ rheumatoid factor ให้ผลบวกค่า ESR กับ CRP ขึ้นสูงให้การรักษาด้วย chloroquine, diclofenac เป็นเวลานานจนผู้ป่วยอาการสงบลง ความเข้มข้นของ hemoglobin เพิ่มขึ้นจาก 7.2 g% เป็น 9.0 g% แต่ค่า MCV และ MCH ยังคงต่ำเหมือนเดิม ตรวจร่างกายไม่พบว่ามีตับม้ามโตตรวจ serum ferritin พบว่าไม่ขาดธาตุเหล็ก ตรวจ Hemoglobin electrophoresis พบเป็น Hb AEF ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการเพิ่มเลือดเลยจึงให้การวินิจฉัยเพิ่มเติมว่าเป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี เนื่องจากโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี เอง มีความเปลี่ยนแปลงทางภูมิคุ้มกันหลายอย่าง และพื้นฐานของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เองก็เป็นโรคทางภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง จึงอาจมีความเกี่ยวข้องกันก็ได้ แต่จนกระทั่งปัจจุบันก็ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่าโรคทั้งสองมีความเกี่ยวข้องกันจริงหรือไม่

คำสำคัญ: โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, โรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี

*หน่วยโลหิตวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามราชสีมา จังหวัดนครราชสีมา 30000

**หน่วยโรคข้อ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามราชสีมา จังหวัดนครราชสีมา 30000

Abstract: Rheumatoid Arthritis in a Beta-Thalassemia/Hemoglobin E Patient: A Case Report

Somchai Insiripong, M.D.*, Daruni Kongpan, M.D.**

*Hematology Unit, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

**Rheumatology Unit, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

Nakhon Racth Med Bull 2017; 39: 125-129.

Anemia of chronic inflammation is commonly found in most cases of rheumatoid arthritis but the degree of anemia is usually mild. It always recovers after rheumatoid arthritis is adequately treated until in remission. If the anemia is still continued, the etiologies should be tried to clarify as in our patient. She is a 59-year old Thai patient who was definitely diagnosed as rheumatoid arthritis for a year, based on the combination of chronic pain of both of wrists, ankles and many inter-phalangeal joints for a year, morning stiffness of fingers, inflammation of the right 3rd and 5th MCP joints, positive rheumatoid factor and the rising of ESR and CRP. She has been treated with chloroquine and diclofenac until the patient is in clinical remission. The hemoglobin concentration is raised from 7.2 to 9.0 g% whereas the MCV and MCH are still low. The hepatosplenomegaly is not found on the physical examination. The serum ferritin is not low and the hemoglobin electrophoresis reveals Hb AEF. She has never been transfused, so she is additionally diagnosed as beta thalassemia/Hb E disease. Because the patients with beta thalassemia/ Hb E may have various immune alterations whereas rheumatoid arthritis has an autoimmune process as a basic pathogenesis, both diseases may be directly related however, the definite association cannot be elucidated so far.

Key words: Rheumatoid Arthritis, Beta-Thalassemia/Hb E Disease**บทนำ**

ข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองของร่างกายเป็นหลัก มักเข้าทำลายหลายข้อในเวลาเดียวกัน อาการสำคัญที่พบร่วมด้วยได้เสมอ คือภาวะโลหิตจางที่มีลักษณะจำเพาะที่พบได้ในโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังทั่วไป (anemia of chronic inflammation หรือ ACI) โดยค่าเฉลี่ยของความเข้มข้น hemoglobin คือ $11.4 \pm 1.3 \text{ g\%}^{(1)}$ ซึ่งรูปร่าง และขนาดของเม็ดเลือดแดงมักเป็นแบบ normochromic normocytic ระดับเหล็กในกระแสเลือด

(serum iron) มักจะต่ำซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 33-60 ร่วมกับระดับ ferritin ที่สูงขึ้น ผู้ป่วยที่มีอาการข้ออักเสบที่รุนแรงกว่ามักจะมีอาการซีดมากกว่า ต่อเมื่อได้รับการรักษาจนอาการรูมาตอยด์ดีขึ้น อาการซีดจะดีขึ้นได้เอง⁽²⁾ ถ้าอาการโลหิตจางไม่ดีก็ต้องทำการตรวจค้นเพื่อหาสาเหตุของโลหิตจางอีกต่างหาก เพราะนอกจากโลหิตจางจากการอักเสบเรื้อรังที่พบได้บ่อยๆ แล้วภาวะอื่น ๆ เช่น โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก ก็พบได้บ่อยในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์เช่นกัน⁽³⁾ นอกจากนี้ ธาลัสซีเมียและ/หรือฮีโมโกลบินผิดปกติ ก็เป็นโรคที่ทำให้

โลหิตจางได้และพบได้บ่อยๆ โดยเฉพาะในประเทศไทย
(4) ผู้ป่วยอาจจะเป็นมาก่อนก็ได้

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่พบในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ชนิดเบต้าแบบรุนแรงปานกลาง เคยมีรายงานไว้ในปี 2005⁽⁵⁾ ส่วนข้ออักเสบรูมาตอยด์ในโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ยังไม่มีรายงาน จึงได้เขียนรายงานการศึกษานี้ขึ้น

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 59 ปี มีอาการปวดตามข้อต่างๆ พร้อม ๆ กัน ได้แก่ ข้อเข่า ข้อเท้า ข้อมือทั้ง 2 ข้าง มีอาการข้อนิ้วมือสองข้างติดต่อนานประมาณ 15 นาที มีอาการมาเรื่อยๆ ประมาณ 1 ปี ไม่มีไข้ น้ำหนักไม่ลด ตรวจร่างกายพบข้ออักเสบ มีข้ออักเสบที่ข้อโคนนิ้วชี้ นิ้วกลาง ทั้ง 2 ข้าง และโคนนิ้วหัวแม่มือขวา ข้อมือ 2 ข้าง ข้อเข่า 2 ข้าง ตรวจเลือดพบ rheumatoid factor 81.1 IU/mL (ปกติ <20), ESR 76 มม./ชั่วโมง ให้การวินิจฉัยเป็นที่แน่นอนว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ให้การรักษาด้วย chloroquine prednisolone methotrexate sulfasalazine naproxen สลับกับ diclofenac สม่าเสมอจนอาการทางข้ออยู่ในความสงบแล้วได้ลดยาลงเรื่อยๆ แต่ผู้ป่วยยังคงมีอาการข้ออยู่อย่างชัดเจน จึงได้รับการส่งตัวเข้าพบโลหิตแพทย์ เมื่อตรวจร่างกายพบนอกจากข้อแล้ว ไม่พบว่ามีตับโต ม้ามโต

ตรวจเลือดพบว่า Hb 8.4 กรัม%, Hct 26.4 %, MCV 75.3 เฟมโตลิตร, MCH 23.9 พิโคกรัม, RDW 26.2 %, WBC 3,400/มม³, platelet 375,000/มม³, NRBC 1/100 WBC, N 61 %, L 34.0 %, reticulocyte 0.4%, ferritin 2,276 นาโนกรัม/มล., BUN 15.2 มก.%, creatinine 0.8 มก.%, AST 16.0 U/L, ALT 8.0 U/L, alkaline phosphatase 84 U/L, uric acid 4.1 มก.% Hbelectrophoresis: AEF, Hb F 26.8 %, Hb E 39.5 %, anti-HIV-negative, albumin 4.1 กรัม%, globulin 3.0 กรัม%, FBS 89.5 มก.%

ภาพถ่ายรังสีมือ 2 ข้าง ไม่พบว่ามีเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของข้อใด ๆ

การตรวจด้วยเครื่องสะท้อนคลื่นเสียงความถี่สูงในช่องท้องส่วนบนพบว่าม้ามมีขนาดเล็กน้อย น้ำดีหลายก้อนม้ามโตเล็กน้อย ตับไม่โต

ได้ให้การวินิจฉัยเพิ่มเติมว่าเป็นโรคธาลัสซีเมีย ชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ร่วมกับภาวะเหล็กสะสมทุติยภูมิจากโรคธาลัสซีเมียเอง ให้การรักษาด้วยการให้รับประทานยา folate ร่วมกับยาขับเหล็ก deferriprone ค่าความเข้มข้นของฮีโมโกลบินเฉลี่ย 8.6±0.4 กรัม% ในระหว่างที่ติดตาม การรักษา 1 ปี

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยที่แน่นอนว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เพราะมีอาการและหรืออาการแสดงครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยของสมาคมโรคข้อของอเมริกัน นั่นคือ มีข้อเล็กอักเสบ ได้แก่ ข้อโคนนิ้วมือ 5 ข้อ ข้อมือ 2 ข้าง (3 คะแนน) ข้อเข่า ข้อเท้า 2 ข้าง รวมเป็น 4 ข้อ (1 คะแนน) rheumatoid factor ให้ผลบวก (2 คะแนน) มีอาการนานเกิน 6 สัปดาห์ (1 คะแนน) ESR สูง (1 คะแนน) รวม 8 คะแนน ซึ่งคะแนนตั้งแต่ 6 ขึ้นไป ถือว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แน่นอน⁽⁶⁾

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในช่วงที่โรคกำลังคุกรุ่น เป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เกิดโรคโลหิตจางจากการอักเสบเรื้อรัง (anemia of chronic inflammation)⁽⁷⁾ ซึ่งโดยทั่วไปค่าความเข้มข้น ฮีโมโกลบิน อยู่ระหว่าง 11.4±1.3 กรัม %, MCV 81.8±9.5 เฟมโตลิตร, ferritin 109.9±98.0 นาโนกรัม/มล.⁽¹⁾ และ อาการจะดีขึ้นได้เองเมื่ออาการของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สงบ แต่ผู้ป่วยรายนี้ก็กลับมีอาการซีดมากกว่าคนป่วยทั่วๆ ไปร่วมกับมีอาการเม็ดเลือดแดงเล็กกว่าปกติ (MCV <75.3 เฟมโตลิตร) และเม็ดเลือดคดสีน้อยกว่าปกติ (MCH <23.9 พิโคกรัม) จึงต้องนึกถึงโรคกลุ่มธาลัสซีเมียเป็นหลัก

เนื่องจากโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ซึ่งพบได้บ่อยในประเทศไทย สามารถมีอาการโลหิตจาง

ด้วยความรุนแรงที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล ตั้งแต่ไม่มีอาการเลย หรือซีดหนักจนต้องเติมเลือดให้ทุกเดือนก็ได้ เมื่อมีโรคอย่างโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ก็อาจจะทำให้ผู้ป่วยซีดมากกว่าเดิมได้ และในทางตรงข้าม เมื่อรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จนอาการสงบก็จะทำให้ผู้ป่วยซีดน้อยลง ค่าฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นเฉลี่ยประมาณ 1.3 กรัม%(8) จนกลับสู่สภาพเท่ากับก่อนที่จะเกิดอาการโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

เนื่องจากภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กก็พบได้ไม่น้อยในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์เช่นกัน โดยเกณฑ์การวินิจฉัยประกอบด้วย serum ferritin น้อยกว่า 50 นาโนกรัม/มล. และ transferrin มากกว่า 50 นาโนกรัม/มล. ร่วมกับค่า MCV <80 เฟมโตลิตร(9) แต่ผู้ป่วยของเรามีภาวะเหล็กเกินจึงไม่นึกถึงภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก

ผู้ป่วยรายนี้มีธาตุเหล็กสะสมมากกว่าปกติ (ferritin >2,276 นาโนกรัม/มล.) ถ้าผู้ป่วยเป็นโรคสะสมเหล็กชนิดปฐมภูมิ (primary hemochromatosis) อาจจะพบข้ออักเสบได้ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วย ตำแหน่งที่พบบ่อยคือ ที่ข้อโคนนิ้วมือ หรือ metacarpophalangeal joints ซึ่งความรุนแรงของโรคจะแปรผันตามอายุที่มากขึ้น และปริมาณ ferritin ที่มากขึ้น⁽¹⁰⁾ แต่ผู้ป่วยของเราเป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี จึงคิดว่าเป็นการสะสมเหล็กชนิดทุติยภูมิมากกว่าซึ่งจะไม่ค่อยมีอาการข้ออักเสบ อาการปวดข้อจึงนึกถึงข้ออักเสบรูมาตอยด์มากกว่า

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กับโรคธาลัสซีเมียมีความเกี่ยวข้องกันหรือไม่ยังไม่มีคำตอบชัดเจน ปกติผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียรุนแรงมักจะมีกระดูกบางพรุน และหักง่าย ทำให้ผู้ป่วยปวดกระดูกได้ การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียจึงอาจจะล่าช้า เพราะอาการปวดกระดูกดังกล่าวส่วนความชุกของเบต้าธาลัสซีเมียแฝง ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีทั้งที่พบมากกว่า^(11,12) และพบเท่าคนปกติ⁽¹³⁾ แต่ในทางตรงข้ามพบว่าความชุก

ของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในกลุ่มที่มีเบต้าธาลัสซีเมียแฝงมีมากกว่าคนปกติ⁽¹⁴⁾ และผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีเบต้าธาลัสซีเมียแฝง⁽¹⁵⁾ ธาลัสซีเมียรุนแรง ธาลัสซีเมียปานกลาง และโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียวร่วมด้วยพบว่าไม่มีความแตกต่างจากผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่มีโรคเหล่านี้ไม่ว่าในแง่ของอาการทางคลินิก การตรวจเลือดและการเข้าทำลายข้อ⁽¹⁶⁾

สรุป

ผู้ป่วยหญิง อายุ 59 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยของสมาคมโรคข้อของอเมริกา เมื่อรักษาจนอาการสงบดีแล้ว ผู้ป่วยยังคงซีดอยู่และเป็นชนิดเม็ดเลือดแดงขนาดเล็ก และสุดท้ายตรวจพบว่าผู้ป่วยมีโลหิตจางจากเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี การพบโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ยังไม่ชัดเจนว่าเป็นไปอย่างบังเอิญหรือมีความสัมพันธ์ต่อกันอย่างไรหรือไม่

เอกสารอ้างอิง

1. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood* 2002; 100: 474-82.
2. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 7A: 50S-57S.
3. Bari MA, Sutradhar SR, Sarker CN, Ahmed S, Miah AH, Alam MK, et al. Assessment of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J* 2013; 22: 248-54.
4. Fucharoen S, Winichagoon P. Haemoglobinopathies

- in Southeast Asia. *Indian J Med Res* 2011; 134: 498-506.
5. Giakoumi X, Tsironi M, Floudas C, Polymeropoulos E, Papalambros E, Aessopos A. Rheumatoid arthritis in thalassemia intermedia: Coincidence or association? *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 667-9.
 6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-8.
 7. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-1023.
 8. Calisto Pérez C, León R, León F, Ng SL. Rheumatoid arthritis and anemia: the impact of different anti-inflammatory therapies on hemoglobin levels. An observational study. *BolAsoc Med Puerto Rico* 2012; 104: 34-41.
 9. Swaak A. Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis: aspects of prevalence, outcome, diagnosis, and the effect of treatment on disease activity. *J Rheumatol* 2006; 33: 1467-8.
 10. Valenti L, Fracanzani AL, Rossi V, Rampini C, Pulixi E, Varenna M, et al. The hand arthropathy of hereditary hemochromatosis is strongly associated with iron overload. *J Rheumatol* 2008; 35: 153-8.
 11. Montecucco C, Caporali R, Rossi S, Epis O. Rheumatoid arthritis in beta-thalassemia trait. *Rheumatol* 1999; 38:1021-2.
 12. Castellino G, Govoni M, Trotta F. Rheumatoid arthritis in beta-thalassemia trait. *Rheumatol (Oxford)* 2000; 39:1286-7.
 13. Hjiabbasi A, Rahmani E, Azadmanesh E, Amini A. Relative frequency of minor thalassemia in patients with rheumatoid arthritis in Gilan Province *Internat J Rheumatic Dis* 2012; 15 (suppl 1): 45-52.
 14. Marcolongo R, Trotta F, Scaramelli M. Beta-thalassemic trait and rheumatoid arthritis. *Lancet* 1975; i: 1141.
 15. Caporali R, Bugatti S, Rossi S, Cavagna L, Bogliolo L, Montecucco C. Rheumatoid arthritis in beta-thalassemic trait: clinical, serologic and immunogenetic profile. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 117-20.
 16. Pliakou XI, Koutsouka FP, Damigos D, Bourantas KL, Briasoulis EC, Voulgari PV. Rheumatoid arthritis in patients with hemoglobinopathies. *RheumatolInternat* 2012; 32: 2889-92.