

การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย และ ฮีโมโกลบินผิดปกติ

สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ. (เกียรตินิยม)*

ธาลัสซีเมีย (thalassemia) เป็นความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ซึ่งลดปริมาณการสร้างสายโกลบิน ซึ่งคนปกติโมเลกุลของ ฮีโมโกลบินมี 2 คู่สาย ได้แก่ สายแอลฟา 1 คู่ ซึ่งควบคุมด้วยยีนส์บนโครโมโซมคู่ที่ 16 และสายที่ไม่ใช่แอลฟา ได้แก่สายเบต้าแกมมา และเซลล์อีก 1 คู่สายควบคุมด้วยยีนส์บนโครโมโซมคู่ที่ 11 ธาลัสซีเมียที่พบได้บ่อย ได้แก่ แอลฟา-ธาลัสซีเมียเป็นการลดการสร้างสายแอลฟาโกลบิน และเบต้าธาลัสซีเมียเป็นการลดการสร้างสายเบต้าโกลบิน

ส่วนฮีโมโกลบินผิดปกติ (hemoglobinopathy) นั้นเป็นความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ที่มีการสร้างสายโกลบินที่ผิดปกติ ซึ่งก็มีทั้งสายแอลฟา และสายเบต้า เช่นกันที่พบบ่อยในไทย ได้แก่ Hb E เป็นความผิดปกติของสายเบต้าที่ตำแหน่งที่ 26 ของสายเบต้าโกลบิน กลูตามีนถูกแทนที่ด้วยไลซีน และ Hb Constant-Spring (CS) เป็นความผิดปกติของสายแอลฟาโกลบิน ที่มีกรดอะมิโนมากกว่าปกติอีก 31 ตำแหน่ง อาการของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีหลากหลายทั้งที่ไม่มีอาการ และมีอาการโลหิตจางตั้งแต่จางน้อยไปจนถึงจางมาก ต้องเติมเลือดทุกเดือน หรือที่หนักสุด คือตายคลอด เนื่องจากโลหิตจางรุนแรงมากจนเกิดหัวใจวาย

โรคธาลัสซีเมีย และฮีโมโกลบินผิดปกติ

อาจจะพบร่วมกันได้ในคน ๆ เดียวกัน เพราะถูกควบคุมด้วยยีนส์ต่างโครโมโซมกันเป็นปัญหาสาธารณสุขของชาติ ที่กรมอนามัยให้ความสนใจจนออกนโยบายให้มีการคัดกรองในหญิงตั้งครรภ์ทุกรายที่มาฝากครรภ์ เพื่อหาความเสี่ยงจะมีทารกที่เป็นธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ได้แก่ Hb Bart hydropsfetalis, beta thalassemia major และ beta thalassemia / Hb E นโยบายนี้ได้รับการปฏิบัติทั่วประเทศเพราะธาลัสซีเมียพบได้ทั่วไป เช่นที่ขอนแก่น พบ Hb E trait 35.5%, Hb E disease 4.4%, alpha thalassemia-1genes 5.4%, beta thalassemia trait 1.9%⁽¹⁾ ในภาคเหนือตอนล่าง พบ Hb E trait 25.3%, beta thalassemia trait 0.1%, alpha thalassemia-1 trait 0.7% และมี Hb E disease 0.6%⁽²⁾

ในการตรวจธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินผิดปกติ สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยแนะนำให้ตรวจ Hb electrophoresis เพื่อวินิจฉัยชนิดของธาลัสซีเมีย / ฮีโมโกลบินผิดปกติ ส่วนการคัดกรองแนะนำให้ใช้ MCV < 80fL, MCH < 27 pg และ single tube osmotic fragility และ dichlorophenol-indolphemol (DCIP)⁽³⁾ เช่นเดียวกับคำแนะนำของกรมอนามัย⁽⁴⁾ ซึ่งการเลือกแต่ละวิธีก็มีจุดอ่อนต่าง ๆ กัน

* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามราชธานี จ.นครราชสีมา 30000

ถ้าตรวจ Hb electrophoresis หญิงฝากครรภ์ทุกราย และสามีที่ภรรยา มี MCV < 80 fL ถ้าคัดผู้ที่มี MCV < 80 fL ออก และเลือกดูเฉพาะกลุ่มที่มี MCV > 80 fL และโลหิตไม่จาง คือ Hb > 13 กรัม% ในเพศชาย และ > 12 กรัม% ในเพศหญิง พบว่ามีโอกาสพลาดได้ราวร้อยละ 9.9 ซึ่งกลุ่มที่พลาด ได้แก่ Hb E trait มากที่สุดคือ 88.5%, Hb CS trait 7.7%, beta thalassemia/ Hb E 1.9%, Hb E trait ร่วมกับ Hb CS trait 0.9% และ beta thalassemia trait 0.9%⁽⁵⁾ ฉะนั้น การใช้ MCV เพื่อคัดกรองหญิงตั้งครรภ์ก็จะพลาดคนกลุ่มนี้ไปได้ ยิ่งกว่านั้นการตั้งครรภ์เองก็อาจจะทำให้ MCV เพิ่มขึ้นได้⁽⁶⁾ นอกจากนี้การตรวจเลือดที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องนานกว่า 24 ชั่วโมง ทำให้เม็ดเลือดแดงบวมจนค่า MCV เพิ่มขึ้นอีก 5 fL⁽⁷⁾ Liao และคณะ ถึงกับแนะนำให้ใช้ MCH < 27 pg แทน MCV < 80 fL เพื่อคัดแยกหญิงตั้งครรภ์ปกติกับผู้ที่ต้องตรวจเพิ่มเติมต่อไป⁽⁸⁾

ถ้าเป็น beta thalassemia trait จะมี Hb A₂ มากกว่าปกติ นั่นคือ 3.5-5.7%⁽⁹⁾ เฉลี่ย 5.2±0.5% แต่ในคนกลุ่มนี้ก็ไม่สามารถจะละเอียดการตรวจหา alpha thalassemia-1 genes ได้เลย เพราะผู้ที่มี alpha-thalassemia-1 trait ร่วมกับ beta thalassemia trait จะมีสัดส่วนของ Hb A₂ ระหว่าง 4.9-5.6% เฉลี่ย 5.3±0.2% ซึ่งไม่ได้แตกต่างกับผู้ที่มี beta thalassemia trait อย่างเดียวในหญิงฝากครรภ์ภาคเหนือ พบว่ามีถึงร้อยละ 1.2 ที่มีทั้ง alpha thalassemia-1 และ beta thalassemia trait ในขณะที่ผู้ที่มี alpha-thalassemia (SEA type) trait อย่างเดียว 6.6% และ beta thalassemia trait อย่างเดียว 3.7%⁽¹⁰⁾ และพบได้ 3.2% ของผู้ที่เป็น beta thalassemia trait ในเขตจีนได้⁽¹¹⁾ ถ้ามี beta thalassemia trait ร่วมกับโรค hemoglobin H พบว่า สัดส่วนของ Hb A₂ ก็ยังสูงอยู่ระหว่าง 3.6-4.0%⁽¹²⁾ ฉะนั้นต่อให้พบ Hb A₂ สูงกว่าปกติ และวินิจฉัย beta thalassemia trait ได้แล้วไม่ได้หมายความว่า จะไม่มีโอกาสมี alpha thalassemia-1แฝงแต่ในทางตรงข้ามมีผู้ที่เป็น beta thalassemia trait

อีกถึง 2.6% ที่มี Hb A₂ แค่ 3.2-3.5% จึงทำให้คนกลุ่มนี้มีโอกาสพลาดในการวินิจฉัย beta thalassemia trait ได้ ถ้าใช้ Hb electrophoresis คัดกรองอย่างเดียว⁽¹³⁾

ถ้าตรวจพบแบนด์ของ Hb H ก็ให้การวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยเป็นโรค Hb H แต่ถ้าพบผู้ป่วย microcytic anemia และพบว่าผู้ป่วยเป็นโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กผล Hb electrophoresis ไม่พบ Hb H ก็ยังไม่สามารถตัดโอกาสการเป็น Hb H ได้อย่างเด็ดขาด เพราะการขาดธาตุเหล็กจนซีดจะทำให้การตรวจ Hb electrophoresis ไม่พบ Hb H band ได้⁽¹⁴⁾

ถ้าใช้ MCH < 26.5 พิโคกรัมในการคัดกรอง alpha thalassemia-1 trait และ beta thalassemia trait พบว่ามีความไวเพียงร้อยละ 95.2 และความจำเพาะร้อยละ 82.3 ค่าทำนายเชิงบวก ร้อยละ 40.4 และค่าทำนายเชิงลบ ร้อยละ 99.3⁽¹⁵⁾ ถ้าใช้ตัวเลข MCV < 82 fL และ/หรือ MCH < 27pg ร่วมกับ Hb A₂ > 3.5% ในการกรอง beta thalassemia trait มีความไว 92.7%, ความจำเพาะ 99.9%, ค่าทำนายเชิงบวก 97.2% และค่าทำนายเชิงลบ 99.6% ด้วยวิธีนี้โอกาสที่จะพลาด beta thalassemia carrier couples 11.1%⁽¹⁶⁾

ถ้าใช้ osmotic fragility test เพื่อคัดกรอง alpha thalassemia-1 และ beta thalassemia trait ในหญิงตั้งครรภ์ที่เชียงใหม่ พบว่า ความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายเชิงบวก และ ค่าทำนายเชิงลบ 100, 73, 35, และ 100%, ตามลำดับ⁽¹⁷⁾

ผู้ที่เป็น Hb E trait สัดส่วนของ Hb E พบได้ร้อยละ 29.4±2.3 แต่ถ้ามี alpha thalassemia-1 trait ร่วมด้วยทำให้ Hb E ลดเหลือร้อยละ 20.7±1.2⁽¹⁸⁾ คำแนะนำจากกรมอนามัยคือ ถ้าตรวจพบ Hb E trait ที่ Hb E < 25% ในหญิงฝากครรภ์ให้ตรวจหา alpha thalassemia-1 trait ต่อไป⁽¹⁹⁾ แต่หลายปีต่อมาผู้เชี่ยวชาญของไทยเองก็พบว่า Hb E trait ที่มี alpha thalassemia-1 trait มี Hb E ระหว่าง 11.6-32.0 เฉลี่ย 17.0±3.7% หรือ 3% ของคนกลุ่มนี้มี Hb E > 25%⁽²⁰⁾

ผู้ป่วยโรค Hb E ที่มี alpha thalassemia-1 trait

มีสัดส่วน Hb E ไม่ต่างจากผู้ที่มีโรค Hb E ที่ไม่มี alpha thalassemia-1 trait ฉะนั้นถ้าพบผู้ป่วยโรค Hb E จากการตรวจ Hb electrophoresis ควรจะตรวจ alpha thalassemia-1 genes ต่อไป

ปัจจุบัน นักวิจัยชาวไทย ได้พัฒนาการตรวจหาภาวะ alpha-thalassemia-1 trait (Southeast Asian type และ Thai types) และ beta thalassemia (3.5 kb) trait พร้อมกัน ได้เลย ถ้าได้รับการพัฒนาให้มีความถูกต้องยิ่งขึ้น น่าจะเป็นประโยชน์ในอนาคตและลดผู้ป่วยธาลัสซีเมียรุนแรงได้มากกว่านี้⁽²¹⁾

เอกสารอ้างอิง

1. วิชัย เทียนถาวร, จินตนา พัฒนพงศ์ธร, สมยศ เจริญศักดิ์, รัตน์ติกา แซ่ตั้ง, พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ, ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี. ความชุกของพาหะธาลัสซีเมียในประเทศไทย. วารสารโลหิตวิทยา และเวชศาสตร์บริการโลหิต 2549; 16: 307-12.
2. สมยศ กันธิยะวงษ์, พีระพล วอง, เอกอมร เทพพรหม, เน่งน้อย เจริญนัม, ปรีศนา เจริญพร, และคณะ. การศึกษา ผลลบลงจาก Erythrocyte Osmotic Fragility Test ในการตรวจคัดกรองพาหะธาลัสซีเมียในเขตภาคเหนือตอนล่าง. วารสารโลหิตวิทยา และเวชศาสตร์บริการโลหิต 2555; 22: 101-5.
3. มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัย และการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย พ.ศ. 2549.
4. คู่มือทางห้องปฏิบัติการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมีย และฮีโมโกลบินผิดปกติ. ศูนย์วิจัยทางคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, 2553.
5. Insiripong S, Yingsitsiri W, Boondumrongsagul J. Thalassemia and hemoglobinopathy despite normal level of hemoglobin concentration and normal MCV. Bull Department Med Serv 2012; 37: 215-21.
6. Lewis D, Stockley RJ, Chanarin I. Changes in the mean corpuscular red cell volume in women with beta thalassaemia trait during pregnancy. Br J Haematol 1982; 50: 423-5.
7. Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobin disorders. Blood Rev 2003; 17: 43-53.
8. Liao C, Xie XM, Zhong HZ, Zhou JY, Li DZ. Proposed screening criteria for beta thalassemia trait during early pregnancy in southern China. Hemoglobin 2009; 33: 528-33.
9. Ou Z, Li Q, Liu W, Sun X. Elevated hemoglobin A₂ as a marker for β -thalassemia trait in pregnant women. Tohoku J Exp Med 2011; 223: 223-6.
10. Wanapirak C, Muninthorn W, Sanguanserm Sri T, Dhananjayanonda P, Tongsong T. Prevalence of thalassemia in pregnant women at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. J Med Assoc Thai 2004; 87: 1415-8.
11. Li DZ, Liao C, Li J, Xie XM, Huang YN, Zhong HZ. Detection of alpha-thalassemia in betathalassemia carriers and prevention of Hb Bart's hydropsfetalis through prenatal screening. Haematologica 2006; 91: 649-51.
12. Ma ES, Chan AY, Au WY, Yeung YM, Chan LC. Diagnosis of concurrent hemoglobin H disease and heterozygous β -thalassemia. Haematologica 2001; 86: 432-3.
13. Giambona A, Passarello C, Vinciguerra M, Li Muli R, Teresi P, Anza M, et al. Significance of borderline Hb A₂ values in an Italian population with a high prevalence of beta thalassemia. Haematologica 2008; 93: 1380-4.
14. Insiripong S, Yingsitsiri W, Boondumrongsagul J. Iron deficiency anemia masking hemoglobin H disease: a case report. Chulalongkorn Med J 2015; 59: 389-94.
15. Pranpanus S, Sirichotiyakul S, Srisupundit K, Tongsong T. Sensitivity and specificity of MCH: for screening alpha-thalassemia-1 trait and beta-thalassemia trait. J Med Assoc Thai 2009; 92: 739-43.
16. Li B, Yin A, Luo M, Wu L, Ma Y, Wang X, et al. Comparison of the effect of three β -thalassemia prenatal screening strategies using in Guangdong province. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2015; 50: 434-40.

17. Tongprasert F, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Tongsong T. Sensitivity and specificity of simple erythrocyte osmotic fragility test for screening of alpha-thalassemia-1 and Beta-thalassemia trait in pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 69: 217-20.
18. Vichinsky E. Hemoglobin E syndromes. *Am SocHematol Educ Program* 2007: 79-83.
19. Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-ung N, Sae-ue N, Baisungneon R, Jetsrisuparb A, et al. Molecular and hematological characterization of HbE heterozygote with alpha-thalassemia determinant. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997; 28 Suppl 3: 100-3.
20. Charoenkwan P, Wanapirak C, Thanarattanakorn P, Sekararithi R, Sae-Tung R, Sittipreechacharn S, et al. Hemoglobin E levels in double heterozygotes of hemoglobin E and SEA-type alpha-thalassemia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36: 467-70.
21. Pornprasert S, Wiengkum T, Srithep S, Chainoi I, Singboottra P, Wongwiwatthanakit S. Detection of α -thalassemia-1 Southeast Asian and Thai type deletions and β -thalassemia 3.5-kb deletion by single-tube multiplex real-time PCR with SYBR Green1 and high-resolution melting analysis. *Korean J Lab Med* 2011; 31: 138-42.