

โรคฮีโมโกลบิน เอช-คอนสแตนท์ สปริง ที่อายุยืนกว่าแปดทศวรรษ: รายงานผู้ป่วย

สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ.*,
วัชรินทร์ ยิ่งสิทธิ์ศิริ, พ.บ.*,
จรี บุญคำรังสกุล, พ.บ.*

บทคัดย่อ: โรคฮีโมโกลบินเอช-คอนสแตนท์สปริง (Hb H-Constant Spring disease) เป็นโรคโลหิตจางกรรมพันธุ์ชนิดเม็ดเลือดแดงเล็ก ผู้ป่วยมักมีอาการซีดปานกลาง เป็นโรคในกลุ่มแอลฟาธาลัสซีเมีย ที่แม้จะพบได้บ่อยในประเทศไทย แต่ก็ยังไม่เคยมีรายงานการพบผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินเอช-คอนสแตนท์สปริงที่มีอายุยืนนานกว่า 8 ทศวรรษ มาก่อนแบบที่พบในผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งเป็นชายไทยอายุ 83 ปี ถูกส่งตัวมาพบโลหิตแพทย์เพราะโลหิตจางเรื้อรัง ตรวจร่างกายพบเพียงโลหิตจางไม่พบดีซ่านและตับม้ามไม่โต ตรวจเลือดพบ Hb 6.5 กรัม%, Hct 22.0 %, MCV 71.0 เฟมโตลิตร, MCH 21.0 พิโคกรัม, เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ รูปร่างเม็ดเลือดแดงผิดปกติขนาดเล็กและติดสีจางกว่าปกติเล็กน้อย และพบ polychromasia ตรวจแยกชนิดของฮีโมโกลบินด้วยวิธี capillary zone electrophoresis (Sebia®) พบฮีโมโกลบิน CSA₂ AH โดยมีฮีโมโกลบินเอช ร้อยละ 11.3 และ ฮีโมโกลบิน คอนสแตนท์สปริงร้อยละ 3.7, serum ferritin 2,446.64 นาโนกรัม/มล. การทดสอบ direct antiglobulin ให้ผลลบ ให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคฮีโมโกลบินเอช-คอนสแตนท์สปริง ร่วมกับภาวะเหล็กเกินทุติยภูมิ ผู้ป่วยปฏิเสธที่จะรับเลือดและไม่เคยได้รับเลือดมาเลยตลอดชีวิต เนื่องจากไม่มีอาการโลหิตจางแต่อย่างใด จึงเพียงให้คำแนะนำด้านพันธุกรรมและการรักษาด้วยยา folic acid และ deferiprone เท่านั้นคงมีหลาย ๆ ปัจจัยรวมกัน ที่ทำให้ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวมาตั้งแต่เกิดรายนี้มีอายุยืนยาวนานกว่า 8 ทศวรรษ ซึ่งมากกว่าอายุขัยเฉลี่ยของชายไทยซึ่งอยู่ที่ 70.96 ปี เช่น ผู้ป่วยค่อนข้างดีและตัวเล็กระดับ ferritin ในเลือดยังคงน้อยกว่า 2,500 นาโนกรัม/มล. อาศัยในเขตชนบทตลอด ไม่สูบบุหรี่ และทำงานหนักในไร่มาตลอดชีวิต

คำสำคัญ: โรคฮีโมโกลบิน เอช-คอนสแตนท์ สปริง, แปดทศวรรษ

Abstract: Hemoglobin H-Constant Spring Disease Who Survives Longer Than Eight Decades: A Case Report

Somchai Insiripong, M.D.*, Watcharin Yingsitsiri, M.D.*, Juree Boondumrongsagul, M.D.*

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

Nakhon Ratch Med Bull 2016; 38: 201-4.

Hemoglobin H-Constant Spring disease is a genetically transmitted microcytic anemia. It is one of alpha thalassemias that is usually characterized by the moderate degree of anemia. Although it is highly prevalent in Thailand, it has never been found in the patient of more than 8 decades of age as in our patient. He was an 83-year-old Thai married man who was referred to a hematologist because of chronic anemia. The physical examination revealed only pallor, no jaundice, and no hepatosplenomegaly. The blood tests showed: Hb 6.5 g%, Hct 22.0 %, MCV 71.0 fL, MCH 21.0 pg, normal WBC and platelet counts, mild poikilocytosis, microcytosis, and hypochromia, and the presence of polychromasia. The Hb electrophoresis using capillary zone electrophoresis method (Sebia®): Hb CSA₂ AH, Hb H11.3 % and Hb Constant Spring 3.7 %, serum ferritin 2,446.64 ng/mL. The direct antiglobulin test was negative. The definite diagnosis was Hb H-Constant Spring with secondary hemosiderosis. He refused to be transfused and he had never been transfused for life because of lack of anemic symptom at all. Only genetic counseling, folic acid and deferoxamine were offered to him. Many factors were proposed to contribute the long lasting sick patient the longevity more than 8 decades that was more than the male life expectancy of 70.96 years in Thailand, including the short stature with quite low BMI, serum ferritin less than 2,500 ng/mL, living in the country, no smoking, and working hard in the paddy field for life.

Key words: Hemoglobin H-Constant Spring Disease, Eight Decades

บทนำ

โรคฮีโมโกลบิน เอช-คอนสแตนท์สปริง (he-moglobin H-Constant Spring disease) เกิดจากการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ร่วมกันระหว่างยีนส์ alpha thalassemia-1 ซึ่งเป็น deletional และยีนส์ของฮีโมโกลบิน คอนสแตนท์สปริง ซึ่งเป็น non-deletional ปริมาณ alpha globin chain จึงลดลง beta globin chain ส่วนที่ไม่ได้จับคู่กับ alpha globin chain จึงรวมตัวกันเองเป็น tetramer ที่เรียกว่าฮีโมโกลบินเอช นอกจากนี้ผู้ป่วยจะสร้างฮีโมโกลบิน เอช-คอนสแตนท์สปริง ซึ่งเป็นสาย alpha globin chain ที่มีสายของ

กรดอะมิโนยาวกว่าปกติ อาการที่สำคัญของผู้ป่วยโรคนี้คือ โลหิตจางชนิดที่มีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็ก ติดสีจาง ความรุนแรงของโลหิตจาง มักจะมีเพียงปานกลาง โดยความเข้มข้นเฉลี่ยของฮีโมโกลบิน คือ $7.14 \pm 2.32^{(1)}$ ถึง 8.7 ± 1.5 กรัม%⁽²⁾ ซึ่งมักจะรุนแรงกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช ชนิด deletional, ค่า MCV, MCH เฉลี่ย 71.8 ± 7.01 เฟมโตลิตร, 21.2 ± 2.52 พิโคกรัม⁽¹⁾ และผู้ป่วยประมาณหนึ่งในสามจะได้รับการตัดม้ามและร้อยละ 24 จำเป็นต้องได้รับการเติมเลือดเป็นประจำ แม้ว่าโรคฮีโมโกลบิน เอช จะพบมากในประเทศไทย

ประมาณ 400,000 ราย⁽³⁾ โดยมีสัดส่วนของผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช: ฮีโมโกลบิน เอชคอน-สแตนต์ สปริง คือ 58:45 ราย⁽¹⁾ แต่โอกาสที่จะพบผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช-คอนสแตนต์ สปริง ที่มีอายุยืนนานกว่า 8 ทศวรรษ ยังไม่เคยมีรายงานมาก่อน จึงได้เขียนรายงานฉบับนี้

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย กู๋ อายุ 83 ปี ถูกส่งตัวมาพบโลหิตแพทย์ด้วยอาการโลหิตจางเรื้อรัง เดิมผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นข้ออักเสบจากโรคสะเก็ดเงิน (psoriatic arthritis) และยาที่ใช้รักษาประจำคือ in-domethacin, hydroxyzine, prednisolone ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดี อาการทางข้อและผิวหนังสงบ ตรวจร่างกายพบว่าเป็นคนตัวเล็ก น้ำหนัก 43.8 กก., ส่วนสูง 151 เซนติเมตร คำนวณมวลกาย 19.2 กก/ม² ชีตชัดเจน หน้าตาไม่เปลี่ยนแปลงเป็นแบบธาลัสซีเมีย ตับ ม้ามไม่โต

ผลตรวจเลือด Hb 6.5 กรัม%, Hct 22.0 %, RBC 3.10 MCV 71.0 เฟมโตลิตร, MCH 21.0 พิโคกรัม, MCHC 29.5 กรัม%, RDW 27.2 %, WBC 15,470/มม³, platelet 179,000/มม³, mild anisopoikilocytosis, mild microcytosis, hypochromia, few polychromasia

ตรวจแยกชนิดของฮีโมโกลบินด้วยวิธี capillary zone electrophoresis (Sebia®): HbCSA₂ AH, ฮีโมโกลบิน A2 0.8 %, ฮีโมโกลบิน A 84.2 %, ฮีโมโกลบิน 11.3 %, ฮีโมโกลบิน CS 3.7 %, inclusion body และ osmotic fragility ต่างให้ผลบวก, serum ferritin 2,446.64 ng/mL, ทดสอบ anti-globulin ให้ผลลบ BUN 56 มก%, creatinine 1.78 มก%, uric acid 8.2 มก%, albumin 3.5 กรัม%, FBS 126 มก%, rheumatoid factor ให้ผลลบ, serum cortisol 1 0.9 ug/dl (ค่าปกติ 2.9-19.4) ให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช-คอนสแตนต์สปริง ร่วมกับภาวะเหล็กเกินทุติยภูมิ

โดยมีโรคพื้นฐาน คือ ข้ออักเสบจากโรคสะเก็ดเงิน และต่อมหมวกไตล้มเหลวปฐมภูมิสันนิษฐานว่าเกิดจากการรับประทาน prednisolone มานาน ให้การรักษาด้วย folic acid, prednisolone, deferiprone ผู้ป่วยและญาติขอไม่รับการเพิ่มเติมเลือดผู้ป่วยยังมาติดตามผลการรักษาอย่างสม่ำเสมอ สุขภาพโดยรวมยังดี เดินได้ ความจำดี

วิจารณ์

ผู้ป่วยของเราได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช-คอนสแตนต์ สปริง โดยอาศัยการตรวจแยกชนิดของ ฮีโมโกลบิน แล้วพบว่ามีทั้งแถบ ฮีโมโกลบิน เอช (ร้อยละ 11.3) และ ฮีโมโกลบิน คอน-สแตนต์ สปริง (ร้อยละ 3.7) โรคฮีโมโกลบิน เอช คอนสแตนต์สปริง จะพบสัดส่วนของฮีโมโกลบิน เอช ได้ประมาณร้อยละ 5-30⁽⁴⁾

ผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช-คอนสแตนต์สปริง ซึ่งเป็นชนิด non-deletional ต่างจากโรคฮีโมโกลบิน เอช ซึ่งเป็น deletional ตรงที่จะแสดงอาการด้วยอายุที่น้อยกว่า ความเข้มข้นฮีโมโกลบินน้อยกว่าชัดเจน แต่ผู้ป่วยของเรากลับอายุยืนยาวกว่าอายุขัยเฉลี่ยของประชากรไทย ซึ่งเท่ากับ 70.76 ปี สำหรับเพศชายและ 77.69 ปี สำหรับเพศหญิง ในปี 2556⁽⁵⁾ ทั้งที่ผู้ป่วยของเรามีธาตุเหล็กเกิน และมีภาวะโลหิตจางที่ค่อนข้างรุนแรง แต่อย่างไรก็ตาม อาจจะเป็นไปได้ ที่ระดับเหล็กของผู้ป่วยเราอาจจะไม่สูงมากพอที่จะเป็นอันตรายต่อหัวใจได้เพราะค่าเฉลี่ยของระดับ ferritin ของผู้ป่วยเรายังคงน้อยกว่า 2,500 นาโนกรัม/มล. ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ ferritin เกินกว่านี้จะเสียชีวิตมากกว่า⁽⁶⁾

การศึกษาอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง มักจะทำการกับกลุ่มผู้ป่วย beta thalassemia เป็นหลัก ซึ่งพบอายุขัยประมาณ 45 ปี^(7,8) สาเหตุการตายที่สำคัญคือหัวใจเดินผิดจังหวะ และหัวใจล้มเหลวจากการที่เหล็กสะสมที่หัวใจมากเกินไป⁽⁹⁾ ส่วนที่จะทำการกับกลุ่มผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช-คอนสแตนต์

สปริง ยังมีไม่มาก อาจจะเป็นเพราะความหลากหลายทางคลินิกของผู้ป่วยที่อาจจะมีตั้งแต่โลหิตจางเพียงเล็กน้อย ถึงต้องเติมเลือดประจำ หรือถึงขั้นตายคลอด⁽⁴⁾

ปัจจัยที่ส่งเสริมให้อายุยืนในผู้ป่วยรายนี้มีตั้งแต่ถนัดขวา ได้แต่งงานมีชีวิตเรียบง่ายไม่เคร่งครัด ออกแรงทำงานในไร่กันอย่างต่อเนื่อง ไม่มีวันเกษียณ มีศรัทธาต่อศาสนา มีชีวิตที่ผาสุก ตัวเล็กกว่าค่าเฉลี่ยของชายไทยทั่วไป⁽¹⁰⁾ คือสูงเพียง 151 เซนติเมตร ขณะที่ความสูงเฉลี่ยของคนไทยคือ 170.3 เซนติเมตร สำหรับเพศชาย และ 159 เซนติเมตร ในเพศหญิง⁽¹¹⁾

โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช-คอนสแตนต์ สปริง แม้จะมีค่า ferritin ระหว่าง 329-6,852, ค่ามัธยฐาน 1,833 นาโนกรัม/ดล. แต่ก็ไม่มีพบว่าเหล็กไปสะสมที่ต่อมใต้สมอง หรืออื่น ๆ จึงไม่พบว่าผู้ป่วยมีภาวะไทรอยด์ต่ำ, พาราไทรอยด์ต่ำ, ไม่ขาดฮอร์โมนแห่งการเจริญเติบโต และเบาหวาน⁽²⁾ ฉะนั้นการมีภาวะตัวเล็กในผู้ป่วยรายนี้จึงไม่น่าเกี่ยวกับการขาดฮอร์โมนแห่งการเจริญเติบโตภาวะพร่องปฏิกิริยาของต่อมหมวกไต รายนี้น่าจะเกิดจากการได้รับ prednisolone จากแพทย์เป็นเวลานานมากกว่า

ในประเทศญี่ปุ่นซึ่งมีผู้สูงวัยจำนวนมาก แม้อัตราการมีปัจจัยเสี่ยงจะไม่ได้น้อยไปกว่าประเทศอื่น ๆ ก็ตาม เช่น ภาวะไขมันเลือดสูง ความดันโลหิตสูง และการสูบบุหรี่ เชื่อว่ากรรมพันธุ์ การกินอาหารที่มีฤทธิ์ antioxidant และ กินไขมันน้อย อาจจะมีส่วนช่วยไว้⁽¹²⁾ ผู้ป่วยของเราเน้นกินผักไม่สูบบุหรี่ ทำงานหนักในไร่มาตลอดชีวิต อาจจะมีส่วนช่วยส่งเสริมให้อายุยืนก็ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Sutcharitchan P, Wang W, Settapiboonl R, Amornsiriwat S, Tan ASC, Chong SS. Hemoglobin H disease classification by isoelectric focusing: molecular verification of 110 cases from Thailand. Clin Chem 2005; 51: 641-4.
2. Singer ST, Kim HY, Olivieri NF, Kwiatkowski JL, Coates TD, Carson S, et al. Hemoglobin H-constant spring in North America: An alpha thalassemia with frequent complications. Am J Hematol 2009; 84: 759-61.
3. Angastiniotis M, Modell B, Englezos P, Boulyjenkov V. Prevention and control of haemoglobinopathies. Bull World Health Organ 1995; 73: 375-86.0
4. Chui DHK, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. Blood 2003; 101: 791-800.
5. Life expectancy of Thailand goes up to 74.25 years. Available at: <http://countryeconomy.com/demography/life-expectancy/thailand>
6. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. Blood 2003; 102: 17-24.
7. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. Ann N Y AcadSci 2005; 1054: 40-7.
8. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kattamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. Ann N Y AcadSci 2005; 1054: 445-50.
9. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. Lancet 2000; 355: 2051-2.
10. Crush P. 10 surprising factors which could affect your life expectancy. Available at: www.workplacefocus.co.uk
11. Height Chart of Men and Women in Different Countries. Available at: <http://www.disabled-world.com/artman/publish/height-chart.shtml>
12. Kondo K, Iwamoto T, Hirano R. Factors affecting longevity. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1997; 28 Suppl 2: 88-93.