

ความล่าช้าในการวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินอีเอฟบาร์ท

วัณณะ อินทศิริพงษ์, พ.บ.*,
สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ.**

บทคัดย่อ:

โรคฮีโมโกลบินอีเอฟบาร์ทเป็นโรคทางกรรมพันธุ์ที่เกิดจากโรคฮีโมโกลบินเอชร่วมกับโรคฮีโมโกลบินอีหรือร่วมกับโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ผู้ป่วยมักมีอาการโลหิตจางปานกลางร่วมกับขนาดเม็ดเลือดแดงเล็ก ในรายงานนี้เป็นผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 23 ปี มีภาวะโลหิตจางปานกลาง และต้องได้รับเลือดเสริมเป็นครั้งคราวมาตั้งแต่เด็ก ตรวจร่างกายพบว่าซีดไม่มีดีซ่านไอบหน้าและซีรษะไม่มีการเปลี่ยนแปลงแบบธาลัสซีเมีย ดับไม่โต ผู้ป่วยได้รับการตัดม้ามตั้งแต่อายุ 16 ปีเพราะสงสัยว่ามีภาวะ hypersplenism ตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ Hb 7.0 ± 0.5 g%, MCV 57.4 ± 1.5 fL, MCH 16.5 ± 0.7 pg, NRBC $12.3 \pm 12.7/100$ WBC, hypochromia 1+, target cell 3+, anisopoikilocytosis 2+ ตรวจชนิดของฮีโมโกลบินหลายครั้งด้วยวิธี HPLC พบฮีโมโกลบินอีเป็นส่วนประกอบหลักประมาณร้อยละ 77.9-89.0, ฮีโมโกลบินเอฟ ร้อยละ 0-5.7 ตรวจยีนส์เบต้าธาลัสซีเมียพบแต่ homozygous Hb E genes จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคฮีโมโกลบินอีมาตลอดทั้ง ๆ ที่มีอาการซีดมากกว่าผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินอีทั่วไป ระดับ ferritin สูงถึง $1,030.8 \pm 237.8$ ng/mL อย่างไรก็ตามเนื่องจากสังเกตว่าสัดส่วนของ Hct / Hb ของผู้ป่วยเป็น 3.428 ซึ่งเข้าได้กับของโรคกลุ่มแอลฟาธาลัสซีเมีย จึงส่งตรวจและก็พบว่ามียีนส์แอลฟาธาลัสซีเมีย -1 ชนิด Thai deletion และแอลฟาธาลัสซีเมีย -2 จริง จึงได้แก่การวินิจฉัยใหม่ว่าเป็นโรคฮีโมโกลบินอีเอฟบาร์ทซึ่งอธิบายอาการโลหิตจางปานกลางแบบเม็ดเลือดแดงเล็กที่เป็นมาอย่างยาวนานของผู้ป่วยได้ดีกว่า ให้การรักษาด้วยการให้เลือดเป็นครั้งคราว ยาขับเหล็ก folic acid การวินิจฉัยที่ถูกต้องในผู้ป่วยรายนี้เป็นไปอย่างล่าช้าเพราะผลการตรวจชนิดของฮีโมโกลบิน หลายครั้งก็พบเพียงฮีโมโกลบินอีเป็นส่วนใหญ่ ฮีโมโกลบินเอฟเป็นส่วนน้อยแต่ไม่พบฮีโมโกลบินบาร์ทเลย ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะความไม่เสถียรของตัวฮีโมโกลบินบาร์ทเอง หรือมีฉะนั้นก็อาจจะเป็นเนื่องจากการที่สัดส่วนของฮีโมโกลบินบาร์ทในโรคฮีโมโกลบินอีเอฟบาร์ทมีค่อนข้างน้อยอยู่แล้ว หรือทั้งสองอย่างรวมกันก็ได้

คำสำคัญ: โรคฮีโมโกลบินอีเอฟบาร์ท, โลหิตจางปานกลาง

*นักศึกษาแพทย์ มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์แห่งจีน เลินหยาง สาธารณรัฐประชาชนจีน

**กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

Abstract: The Delayed Diagnosis of Hemoglobin EFBart Disease

Wattana Insiripong, M.D.*, Somchai Insiripong, M.D.**

*Medical Student, China Medical University, Shenyang, People's Republic of China

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

Nakhon Racth Med Bull 2015; 37: 117-21.

Hemoglobin (Hb) EFBart disease is a genetic disease resulted from the co-inheritance of Hb H disease and Hb E disease or beta thalassemia / Hb E disease. The patients usually have moderate anemia with the red blood cell microcytosis. In this study, we report a case of 23-year old Thai woman who has moderate anemia that has been occasionally treated with blood transfusion since childhood. On the physical examination, she has moderate pallor without jaundice, no thalassemic facy, no hepatomegaly. She was splenectomized at 16 years of age due to suspected hypersplenism. Blood tests: Hb 7.0 ± 0.5 g%, MCV 57.4 ± 1.5 fL, MCH 16.5 ± 0.7 pg, NRBC $12.3 \pm 12.7/100$ WBC, hypochromia 1+, target cell 3+, anisopoikilocytosis 2+. Hb electrophoresis has been performed for many times using HPLC method and shows mainly Hb E, 77.9-89.0 %, and Hb F 0-5.7%. Genotype study for beta thalassemia shows only homozygous Hb E genes, no beta thalassemia, therefore she has been misdiagnosed as Hb E disease with more severe anemia than usual, with high serum ferritin, $1,030.8 \pm 237.8$ ng/mL for a very long time. Nonetheless because her Hct / Hb ratio is noticed to be 3.428 which is consistent with that of the alpha-thalassemia diseases, her blood is tested and found to have alpha-thalassemia-1, Thai deletion type and alpha-thalassemia-2 genes. Her definite diagnosis is corrected to be Hb EFBart disease that more appropriately accounts for moderate, long term microcytic anemia in this patient. She is continually treated with occasional blood transfusion, regular chelation and folic acid. In this case, the proper diagnosis has been delayed because the Hb electrophoresis always shows only Hb E as a major component with or without small amount of Hb F for many times whereas Hb Bart has never been recognized, possibly because of the instability of Hb Bart itself or else its very low percentage in Hb EFBart disease or the combination of both.

Key Words: HbEFBart Disease, Moderate Anemia**บทนำ**

โรคฮีโมโกลบินอีเอฟบาร์ทเป็นโรคโลหิตจางที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์เกิดจากการที่โรคฮีโมโกลบินเอชซึ่งเป็นโรคในกลุ่มแอลฟาธาลัสซีเมียถ่ายทอดร่วมไปกับโรคฮีโมโกลบินอีหรือโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ฮีโมโกลบินอีเป็นความผิดปกติชนิดหนึ่งของสายเบต้าโกลบิน โดยที่ตำแหน่งที่ 26 กรดอะมิโนกลูตามีน ถูกแทนที่ด้วยไลซีนเป็นฮีโมโกลบินผิดปกติ ชนิดที่พบได้บ่อยมากในประเทศแถบเอเชีย

ตะวันออกเฉียงใต้ รวมทั้งประเทศไทยโดยเฉพาะในเขตภาคอีสานตอนล่างพบได้ประมาณร้อยละ 41.7⁽¹⁾ ในโรคฮีโมโกลบินอีเอฟบาร์ทผู้ป่วยจะมีอาการซีดปานกลางเนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตกง่าย ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินเฉลี่ยประมาณ 8.0 ± 1.3 g%, เม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก ค่า MCV 63 ± 6 fL, เมื่อตรวจวิเคราะห์ชนิดของฮีโมโกลบินจะพบฮีโมโกลบินอีเป็นส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 80, ฮีโมโกลบินเอฟประมาณร้อยละ 5.8 ± 3.7 ขณะที่ฮีโมโกลบินบาร์ทพบได้เพียงเล็กน้อย

ประมาณร้อยละ 5 เท่านั้น ถ้าเทียบกับผู้ป่วยที่มีโรคฮีโมโกลบินอีอื่นๆ ที่มีค่าความเข้มข้นของฮีโมโกลบินมากกว่าคือ $11.4 \pm 1.8 \%$ ขนาดเม็ดเลือดแดงใหญ่กว่า หรือ MCV $70 \pm 4 \text{ fL}$, โดยมีสัดส่วนของฮีโมโกลบินอีประมาณร้อยละ 87.7 ± 5.9 , ฮีโมโกลบินเอฟ 1.8 ± 1.4 โดยจะไม่พบว่ามีฮีโมโกลบินบาร์ทเลย⁽²⁾

ในรายงานนี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยคลาดเคลื่อนเป็นเวลานานกว่า 20 ปีว่าเป็นเพียงโรคฮีโมโกลบินอีต่างๆ ที่ผู้ป่วยมีอาการโลหิตจางมากกว่าจนถึงกับต้องได้รับเลือดหลายครั้งและสูญเสียม้ามไปในที่สุด

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเป็นหญิงไทยคู่อายุ 23 ปีได้รับการวินิจฉัยทางคลินิกว่าเป็นโรคโลหิตจางจากธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงตั้งแต่วัยเด็ก ต้องได้รับเลือดปีละหลายครั้งมาตลอด ตรวจร่างกายพบว่าซีดชัดเจนไม่มีดีซ่าน ไบรูนาและสิริษะไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่จำเพาะแบบที่พบได้ในธาลัสซีเมียตับไม่โต ผู้ป่วยได้รับการตัดม้ามเมื่ออายุ 16 ปี เพราะสงสัยว่าจะมีภาวะ hypersplenism และตัดถุงน้ำดีพร้อมนิ่วที่อยู่ในถุงน้ำดีเมื่ออายุ 23 ปี น้ำหนักปัจจุบัน 49 กิโลกรัม สูง 157 เซนติเมตร ดัชนีมวลกาย 22.6 กก/ม^2

ผลเฉลี่ยจากการตรวจเลือดหลายครั้ง Hb $7.0 \pm 0.5 \text{ g\%}$, Hct $24.6 \pm 1.4 \%$, WBC $9,190 \pm 1,102 / \text{mm}^3$, corrected WBC $8,060 \pm 1,491 / \text{mm}^3$, MCV $57.4 \pm 1.5 \text{ fL}$, MCH $16.5 \pm 0.7 \text{ pg}$, RDW $29.6 \pm 2.8 \%$, platelet $398,600 \pm 32,720 / \text{mm}^3$, NRBC $12.3 \pm 12.7 / 100 \text{ WBC}$, hypochromia 1+, target cell 3+, anisocytosis 2+, poikilocytosis 1+

ตรวจชนิดของฮีโมโกลบินโดยวิธี high pressure liquid chromatography (HPLC), Biorad, VARIANT[®] หลายครั้งพบเพียงฮีโมโกลบินอีเป็นหลักระหว่างร้อยละ 77.9-89.0 และฮีโมโกลบินเอฟเพียง ร้อยละ 0-5.7 เท่านั้น

ALT 16 U/L, alkaline phosphatase 81 U/L, BUN 11.9 mg%, creatinine 0.6 mg%, direct bilirubin

0.4 mg%, total bilirubin 2.7 mg%, FBS 84 mg%, cholesterol 108 mg%, triglyceride 50 mg%, LDL 61 mg%, HDL 37 mg%.

ตรวจยีนส์ของธาลัสซีเมียสายเบต้าธาลัสซีเมีย พบเพียง homozygous Hb E ไม่พบยีนส์ของเบต้าธาลัสซีเมียเลย และพบยีนส์ของแอลฟาธาลัสซีเมีย -1, ชนิด Thai deletion และแอลฟาธาลัสซีเมีย -2

ให้การวินิจฉัยใหม่ว่าเป็นโรคฮีโมโกลบินอีเฟปาร์ท ให้การรักษาด้วยการเติมเลือดให้เป็นครั้งคราว รับประทานยาขับธาตุเหล็กร่วมกับยา folic acid เป็นประจำทุกวัน และให้คำแนะนำโอกาสในการถ่ายทอดโรคทางพันธุกรรมไม่ได้ตรวจเลือดบิดามารดาหรือพี่น้อง

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยที่คลาดเคลื่อนเป็นเวลานานกว่า 20 ปีว่าเป็นเพียงแคโรคฮีโมโกลบินอีเท่านั้น ทั้งๆ ที่มีอาการโลหิตจางรุนแรงกว่าผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินอีทั่วไป ซึ่งความเข้มข้นฮีโมโกลบินเฉลี่ยประมาณ $11.4 \pm 1.8 \%$ ⁽²⁾ ในขณะที่ผู้ป่วยของเรา มีค่าฮีโมโกลบินเฉลี่ยประมาณ $7.0 \pm 0.5 \%$ เท่านั้น ประกอบกับการที่ต้องเติมเลือดนานๆ ครั้ง ต้องตัดม้าม และยังมีภาวะเหล็กสะสมมากเกินไป ทำให้จำเป็นต้องหาสาเหตุอื่น ๆ ของภาวะโลหิตจางอย่างยาวนานร่วมกับเหล็กเกินด้วยเสมอ

โดยทั่วไปการตรวจ Hb electrophoresis ในผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินอีจะพบฮีโมโกลบินอีเป็นส่วนใหญ่ อาจจะมีฮีโมโกลบินเอฟแทรกเข้ามาได้ประมาณร้อยละ 5.8-13.4⁽³⁾ ตรงข้ามกับผู้ป่วยโรค beta thalassemia / Hb E จะพบฮีโมโกลบินอีและฮีโมโกลบินเอฟในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน เช่นฮีโมโกลบินอีร้อยละ 45-50, และฮีโมโกลบินเอฟร้อยละ 50-55⁽⁴⁾ แต่ก็มีผู้ป่วยส่วนน้อยในกลุ่มนี้ที่พบว่าสัดส่วนของฮีโมโกลบินเอฟอาจลดลงต่ำลงได้มากอาจจะเหลือเพียงร้อยละ 3.4 ± 1.5 (พิสัย 1.8-4.8) เท่านั้นโดยค่าความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน

ประมาณ 5.3-12.3 g%⁽⁵⁾ ในช่วงแรก ๆ จึงเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยของเราอาจจะเป็นโรค beta thalassemia / Hb E ชนิดที่มีสัดส่วนของฮีโมโกลบินเอฟต่ำเพราะมีฮีโมโกลบินอีถึงร้อยละ 77.9-89.0, แต่มีฮีโมโกลบินเอฟเพียงร้อยละ 0-5.7 แต่เมื่อตรวจหาฮีโมโกลบินบีของเบต้าธาลัสซีเมียแล้วก็ไม่มีพบ จึงสรุปได้ว่าไม่ใช่โรค beta thalassemia / Hb E แน่แน่นอน

เนื่องจากสัดส่วนของ Hematocrit / Hemoglobin ของผู้ป่วยรายนี้คือ $24 / 7 = 3.428$ เข้าได้กับกลุ่มโรค alpha thalassemia⁽⁶⁾ ซึ่งสัดส่วนดังกล่าวมีค่าระหว่าง 3.5 ± 0.2 จึงได้ส่งตรวจหาฮีโมโกลบินบีของแอลฟาธาลัสซีเมียก็พบว่าให้ผลบวกทั้งฮีโมโกลบินบี -1 และแอลฟาธาลัสซีเมีย -2 ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยใหม่อย่างเหมาะสมและถูกต้องว่าเป็นโรค Hb EFBart ส่วนโรค Hb AEBart ไม่นึกถึงเพราะสัดส่วนของฮีโมโกลบินอีในโรค Hb AEBart มักจะเป็นส่วนน้อย ประมาณร้อยละ 13.0 ± 2.1 ⁽²⁾ เท่านั้น

ในการตรวจ Hb electrophoresis ด้วยวิธี HPLC โรค Hb EFBart ควรจะตรวจพบฮีโมโกลบินบาร์ทด้วย แต่ผู้ป่วยของเรากลับตรวจไม่พบเลยแม้จะทำการตรวจซ้ำหลายครั้งก็ตาม การวินิจฉัยจึงคลาดเคลื่อนตั้งแต่ต้น และเป็นเวลานาน เป็นไปได้ว่าร้อยละของฮีโมโกลบินบาร์ทในโรค Hb EFBart พบค่อนข้างน้อยอยู่แล้วนั้นคือประมาณร้อยละ 4.2 ± 1.1 ⁽⁷⁾ เมื่อประกอบกับความไม่เสถียรของตัวฮีโมโกลบินบาร์ทเอง จึงอาจจะเป็นเหตุให้การวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยรายนี้ คลาดเคลื่อนและล่าช้าได้เป็นเวลานาน ๆ

โรค Hb EFBart อาจเกิดจากโรคฮีโมโกลบินเอชร่วมกับโรคฮีโมโกลบินอี หรือร่วมกับโรค beta thalassemia / Hb E ก็ได้ ในกรณีแรกนั้นสัดส่วนของฮีโมโกลบินอีพบได้ประมาณร้อยละ 81 ± 1.5 ⁽⁷⁾ ซึ่งผู้ป่วยของเราพบร้อยละของฮีโมโกลบินอีที่ประมาณ 77.9-89.0 ซึ่งใกล้เคียงกันและใกล้เคียงกับร้อยละ 87.7 ± 5.9 ที่พบในโรคฮีโมโกลบินอีด้วย ก็ยังทำให้การวินิจฉัยโรคสับสนและคลาดเคลื่อนไปอีกเป็นเวลานาน ๆ

ภาวะเหล็กเกินอาจจะพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคแอลฟาธาลัสซีเมียที่มีอาการโลหิตจางเพียงปานกลาง แบบโรค Hb H ไม่ว่าผู้ป่วยรายนั้นจะเคยได้รับเลือดบ่อยหรือไม่เคยก็ตาม เพราะผู้ป่วยจะมีการดูดซึมเหล็กเข้าทางลำไส้ได้มากกว่าคนปกติ⁽⁸⁾ ส่วนผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินอีจะมีโอกาสพบภาวะเหล็กเกินได้น้อยกว่าหรือในทางตรงข้ามอาจจะพบภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กแทรกซ้อนได้ถึงร้อยละ 31.2-77.3⁽⁹⁾

สรุป

รายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 23 ปี ได้รับการวินิจฉัยทางคลินิกว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียได้รับเลือดเป็นครั้งคราวมาตั้งแต่วัยเด็ก ตรวจชนิดของฮีโมโกลบินพบเพียง Hb E เป็นส่วนใหญ่ จึงได้รับการวินิจฉัยคลาดเคลื่อนว่าเป็นโรคฮีโมโกลบินอีมานาน แต่เนื่องจากโลหิตจางมาก, สัดส่วนของ $Hct / Hb = 3.5$ และระดับเหล็กสูงกว่าปกติ จึงชวนให้สงสัยว่าผู้ป่วยจะมีโรคฮีโมโกลบินเอชด้วยหรือไม่ และในที่สุดก็พบว่า มีจริงจึงให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องว่าเป็นโรคฮีโมโกลบินอีเอฟบาร์ทหลังจากที่วินิจฉัยผิดมานานกว่า 20 ปี

เอกสารอ้างอิง

1. Tritipsombut J, Sanchaisuriya K, Phollarp P, Bouakhasith D, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, et al. Micromapping of thalassemia and hemoglobinopathies in different regions of northeast Thailand and Vientiane, Laos People's Democratic Republic. Hemoglobin 2012; 36: 47-56.
2. Vichinsky E. Hemoglobin E syndromes. Hematology 2007; 2007: 79-83.
3. Tachavanich K, Viprakasit V, Chinchang W, Glomglao W, Pung-Amritt P, Tanphaichitr VS. Clinical and hematological phenotype of homozygous hemoglobin E: Revisit of a benign condition with hidden reproductive risk. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2009; 40: 306-16.
4. Torcharus K, Sriphaisal T, Krutvecho T, Suwanasophon

- C, Intarapakawong J. Clinical phenotypes and genotypes diagnosis of thalassemia in children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995; 26(suppl 1): 275-7.
5. พีระพล วง, ปรีศนา เจริญพร, แน่งน้อย เจิมเนียม, ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี. รายงานผู้ป่วย: β -thalassemia / Hemoglobin E 5 รายซึ่งมีปริมาณ Hemoglobin F น้อย. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2549; 16: 323-6.
 6. 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.
 7. Fucharoen S, Weatherall DJ. The hemoglobin E thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(8).pii: a011734. doi: 10.1101/cshperspect.a011734.
 8. Taher A, Vichinsky E, Mussalam K, Viprakasit V, Weatherall D, ed. Guidelines for the management of nontransfusion dependent thalassemia. Nicosia, Cyprus: Thalassemia International Federation; 2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190457/>
 9. Mohanty D, Gorakshakar AC, Colah RB, Patel RZ, Master DC, Mahanta J, et al. Interaction of iron deficiency anemia and hemoglobinopathies among college students and pregnant women: a multi-center evaluation in India. *Hemoglobin* 2014; 38: 252-7.