

## ข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ ฮีโมโกลบิน อี: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

วัฒนะ อินทศิริพงษ์, พ.บ.\*,  
สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ.\*\*

**บทคัดย่อ:** ภาวะโลหิตจางเนื่องจากการอักเสบเรื้อรัง ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นภาวะที่พบได้บ่อย แต่อาการมักจะไม่รุนแรง อาการจะดีขึ้นเองหลังจากที่รักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์จนอาการอยู่ในความสงบ แต่ถ้าผู้ป่วยยังคงมีอาการชื้ออยู่ ก็ต้องหาสาเหตุที่จำเพาะดังที่พบในผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งเป็นหญิงไทย อายุ 59 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นที่แน่นอนแล้วว่า เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มาประมาณ 1 ปี เนื่องจากมีอาการปวดข้อมือ ข้อเท้า ข้อนิ้วมือ 2 ข้าง มานานเป็นปี มีข้อนิ้วมือติดแข็งตอนเช้า เมื่อตรวจร่างกายพบข้ออักเสบที่ข้อโคนนิ้วชี้ นิ้วกลาง ทั้ง 2 ข้าง และ ข้อโคนนิ้วหัวแม่มือขวา ข้อมือ 2 ข้าง ข้อเท้า 2 ข้าง ในเลือดตรวจ rheumatoid factor ให้ผลบวก ค่า ESR และ CRP ขึ้นสูง รักษาด้วย chloroquine, diclofenac จนผู้ป่วยอาการสงบลง ความเข้มข้นของ hemoglobin เพิ่มขึ้นจาก 7.2 g% เป็น 9.0 g% แต่ค่า MCV และ MCH ยังคงต่ำเหมือนเดิม ตรวจ serum ferritin พบว่าไม่ขาดธาตุเหล็ก ตรวจ Hemoglobin electrophoresis พบเป็น Hb AEF ให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี เนื่องจากผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมีย / ฮีโมโกลบิน อี เอง อาจจะมีการเปลี่ยนแปลงทางภูมิคุ้มกันหลายอย่าง และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เอง ก็เป็นโรคทางภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง จึงอาจจะเป็นไปได้ว่ามีความเกี่ยวข้องกัน แต่จนกระทั่งปัจจุบันก็ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่า โรคทั้งสองมีความเกี่ยวข้องกันจริงหรือไม่

**คำสำคัญ:** โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, โรคเบต้าธาลัสซีเมีย / ฮีโมโกลบิน อี

\*นักศึกษาแพทย์ มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์แห่งจีน เส้นหยาง สาธารณรัฐประชาชนจีน

\*\*หน่วยโลหิตวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

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

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

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

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

*Nakhon Racth Med Bull 2015; 37: 123-7.*

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 not corrected, the specific etiologies should be tried to clarify as in our patient. She is a 59-year old Thai patient who was definitely diagnosed as having 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, and the morning stiffness of fingers. The physical examination confirms the arthritidis of MCP joints of both indices, both middle fingers, right thumb, both wrists and both knees and the blood tests reveal 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 g% to 9.0 g% whereas the MCV and MCH are still low. The serum ferritin is not low and hemoglobin electrophoresis reveals Hb AEF. Then she is 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 related however, the definite association cannot be elucidated so far.

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

ข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองเป็นหลัก มักเข้าทำลายหลายข้อในเวลาเดียวกัน อาการสำคัญที่พบร่วมด้วยได้เสมอคือภาวะโลหิตจางซึ่งมีลักษณะจำเพาะที่พบได้ในโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังทั้งหลาย (anemia of chronic inflammation หรือ ACI) โดยค่าเฉลี่ยของความเข้มข้น hemoglobin คือ  $11.4 \pm 1.3$  g%<sup>(1)</sup> ซึ่งรูปร่างและขนาดของเม็ดเลือดแดงมักเป็นแบบ

nor-mochromic normocytic ระดับเหล็กในกระแสเลือดมักจะต่ำซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 33-60 ร่วมกับระดับ ferritin ที่สูงขึ้นผู้ป่วยที่มีอาการข้ออักเสบที่รุนแรงกว่ามักจะมีอาการซีดมากกว่าเมื่อได้รับการรักษาจนอาการรูมาตอยด์ดีขึ้นแล้ว อาการโลหิตจางมักจะดีขึ้นได้เองโดยไม่ต้องรักษา<sup>(2)</sup> ถ้าอาการโลหิตจางไม่ดีขึ้นก็ต้องค้นคว้าเพื่อหาสาเหตุที่จำเพาะของโลหิตจางต่างหาก เพราะนอกจากโลหิตจางจากการอักเสบเรื้อรังที่พบได้บ่อยๆ แล้วภาวะอื่น ๆ เช่น โลหิตจางจากการ

ขาดธาตุเหล็กก็พบได้บ่อยในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์เช่นกัน<sup>(3)</sup> นอกจากนี้ธาลัสซีเมียและ/หรือฮีโมโกลบินผิดปกติก็เป็นโรคที่ทำให้โลหิตจางได้และพบได้บ่อยๆ โดยเฉพาะในประเทศไทยและผู้ป่วยก็อาจจะเป็นมาก่อนโดยขาดความตระหนักก็ได้

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่พบในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้าแบบรุนแรงปานกลางเคยมีรายงานไว้ในปี 2548<sup>(4)</sup> ส่วนข้ออักเสบรูมาตอยด์ในโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ยังไม่มีรายงานจึงได้เขียนรายงานการศึกษานี้ขึ้น

### รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 59 ปี มีอาการปวดตามข้อต่าง ๆ พร้อม ๆ กัน ได้แก่ ข้อเข่า ข้อเท้า และข้อมือ ทั้ง 2 ข้าง มีอาการข้อนิ้วมือสองข้างติดตอนเช้านานประมาณ 15 นาทีทุกวัน มีอาการมาเรื่อย ๆ ประมาณ 1 ปี ไม่มีไข้ ตรวจร่างกายพบว่าซีดปานกลาง มีข้ออักเสบที่ข้อโคนนิ้วชี้ นิ้วกลางของมือ ทั้ง 2 ข้าง และโคนนิ้วหัวแม่มือขวา ข้อมือ 2 ข้าง และข้อเข่า 2 ข้าง ตรวจเลือดพบ rheumatoid factor 81.1 IU/mL (ปกติ <20), ESR 76 ชั่วโมง ให้การวินิจฉัยเป็นที่แน่นอนว่าเป็น rheumatoid arthritis ให้การรักษาด้วย chloroquine, prednisolone, methotrexate, sulfasalazine, naproxen สลับกับ diclofenac จนอาการทางข้ออยู่ในความสงบแล้ว ได้ลดขนาดลงเรื่อย ๆ แต่ผู้ป่วยยังคงมีอาการซีดอยู่ตลอด จึงได้รับการส่งตัวเข้าพบโลหิตแพทย์ เมื่อตรวจร่างกายพบว่า นอกจากซีดแล้ว ไม่พบว่าผู้ป่วยมีดีซ่าน ไม่มีตับโต ไม่มีม้ามโต

ตรวจเลือดพบ Hb 8.4 g%, MCV 75.3 fL, MCH 23.9 pg, RDW 26.2 %, WBC 3,400/mm<sup>3</sup>, platelet 375,000/mm<sup>3</sup>, NRBC 1/100 WBC, N 61 %, L 34.0 %, reticulocyte 0.4%, ferritin 2,276 ng/mL, creatinine 0.8 mg%, AST 16.0 U/L, ALT 8.0 U/L, alkaline phosphatase 84 U/L, uric acid 4.1 mg%, Hb electrophoresis: HbAEF, Hb F 26.8 %, Hb E 39.5%,

anti-HIV-negative, albumin 4.1 g%, globulin 3.0 g%, FBS 89.5 mg% ภาพถ่ายรังสี มือ 2 ข้าง ไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของข้อมือ หรือ ข้อนิ้วมือ

การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในช่องท้องส่วนบนพบว่า มีก้อนน้ำขนาดเล็กในถุงน้ำดีหลายก้อน ม้ามโตเล็กน้อย ตับไม่โต ได้ให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคธาลัสซีเมีย ชนิด beta thalassemia (+) / hemoglobin E ร่วมกับภาวะเหล็กสะสมทุติยภูมิจากโรคธาลัสซีเมียเอง ให้การรักษา ด้วยการให้รับประทานยา folate ร่วมกับยาขับเหล็ก deferiprone ค่า hemoglobin เหลือ 8.6±0.4 g% ตลอดเวลา 1 ปีที่ติดตามการรักษา

### วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยที่แน่นอนว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เพราะมีอาการ และหรืออาการแสดงครบตามเกณฑ์ของการวินิจฉัยของสมาคมโรคข้อของอเมริกา นั่นคือมีข้ออักเสบ ได้แก่ข้อโคนนิ้วมือ 5 ข้อ และข้อมือ 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) รวมเป็น 8 คะแนน ซึ่งถ้าคะแนนตั้งแต่ 6 ขึ้นไป ก็นับได้ว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แน่นอน<sup>(5)</sup>

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในระยะที่โรคกำลังคุกรุ่น เป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เกิดโรคโลหิตจางจากการอักเสบเรื้อรัง (anemia of chronic inflammation)<sup>(6)</sup> ซึ่งโดยทั่วไปค่าความเข้มข้น Hb จะอยู่ประมาณ 11.4 ±1.3 g%, MCV 81.8±9.5 fL, ferritin 109.9±98.0 ng/mL<sup>(1)</sup> และอาการจะดีขึ้นได้เอง เมื่ออาการของโรคข้อสงบ แต่ผู้ป่วยรายนี้ กลับซีดมากกว่าทั่วไป ร่วมกับมีอาการเม็ดเลือดแดงเล็กกว่าปกติ (MCV < 75.3 fL) และเม็ดเลือดแดงติดสีน้อยกว่าปกติ (MCH < 23.9 pg) ประกอบกับภาวะเหล็กเกิน และความชุกติดอันดับโลกของธาลัสซีเมียของประเทศไทย จึงต้องนึกถึงโรคธาลัสซีเมียเป็นหลัก

เนื่องจากโรค beta thalassemia/Hb E ซึ่งพบได้บ่อยในประเทศไทย สามารถมีอาการโลหิตจางด้วยความรุนแรงที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคลตั้งแต่ไม่มีอาการเลย หรือซีดจนต้องเติมเลือดทุกเดือนก็ได้ เมื่อมีโรคอย่างโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ก็อาจจะทำให้ผู้ป่วยซีดมากกว่าเดิมได้และในทางตรงข้ามเมื่อรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จนอาการสงบ ก็จะทำให้ผู้ป่วยซีดน้อยลง ค่า Hb จะเพิ่มขึ้นเฉลี่ยประมาณ 1.3 g%<sup>(7)</sup> จนกลับสู่สภาพเท่ากับก่อนที่จะเกิดอาการโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

เนื่องจากภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กก็พบได้บ่อยในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์เช่นกัน โดยเกณฑ์การวินิจฉัยประกอบด้วย serum ferritin น้อยกว่า 50 ng/mL และ transferrin มากกว่า 50 g/L ร่วมกับค่า MCV < 80 fL<sup>(8)</sup> แต่ผู้ป่วยของเรามีภาวะเหล็กเกินจึงไม่นึกถึงภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก

ผู้ป่วยรายนี้ มีธาตุเหล็กสะสมมากกว่าปกติ (ferritin > 2,276 ng/mL) ถ้าผู้ป่วยเป็นโรคสะสมเหล็กชนิดปฐมภูมิอาจจะทำให้เกิดอาการข้ออักเสบได้ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยแต่ตำแหน่งที่พบบ่อยคือที่ข้อโคนนิ้ว หรือ metacarpophalangeal joints ซึ่งความรุนแรงของโรคจะแปรผันตามอายุที่มากขึ้น และปริมาณ ferritin ที่มากขึ้น<sup>(9)</sup> แต่ผู้ป่วยของเราเป็นโรค beta thalassemia/Hb E จึงคิดว่าเป็นการสะสมเหล็กชนิดทุติยภูมิ มากกว่าแม้ว่าจะไม่มีประวัติเติมเลือดมาก่อนก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะไม่ค่อยมีอาการข้ออักเสบอาการปวดข้อจึงนึกถึงข้ออักเสบรูมาตอยด์มากกว่า

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กับโรคธาลัสซีเมียมีความเกี่ยวข้องกันจริงหรือไม่ยังไม่มีคำตอบชัดเจน ปกติผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียรุนแรงมักจะมีกระดูกบางพรุนและหักง่าย ทำให้ผู้ป่วยปวดกระดูกได้ การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียจึงอาจจะทำได้ช้า เพราะอาการปวดกระดูกดังกล่าวส่วนความชุกของเบต้าธาลัสซีเมียแฝงในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีทั้งที่

พบมากกว่า<sup>(10,11)</sup> และพบเท่าคนปกติ<sup>(12)</sup> แต่ในทางตรงข้ามพบว่าความชุกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในกลุ่มผู้ที่มียีนส์เบต้าธาลัสซีเมียแฝงมากกว่าคนปกติ<sup>(13)</sup> ส่วนผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมียแฝง<sup>(14)</sup> ธาลัสซีเมียรุนแรง ธาลัสซีเมียปานกลาง และโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell disease) ร่วมด้วยพบว่าไม่มีความแตกต่างจากผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่มีโรคเหล่านี้ไม่ว่าในแง่ของอาการทางคลินิก การตรวจเลือด และการเข้าทำลายข้อ<sup>(15)</sup>

ในระดับยีนส์ พบว่ายีนส์ที่ควบคุมการสร้างสายเบต้าโกลบินที่ตำแหน่ง 11p15.5 ของโครโมโซม 11 อยู่ใกล้ชิดกับยีนส์ 8 ตำแหน่งที่มีบทบาทเด่นในการควบคุมการสร้างภูมิคุ้มกัน<sup>(16)</sup> แต่ความเกี่ยวข้องของทั้งสองสถานะในระดับคลินิกคงต้องมีการศึกษาต่อไป

## สรุป

ผู้ป่วยหญิง อายุ 59 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของสมาคมโรคข้ออเมริกาเมื่อรักษาจนสงบแล้ว พบว่าผู้ป่วยยังคงมีอาการโลหิตจางอยู่และเป็นชนิดเม็ดเลือดแดงขนาดเล็กตรวจ Hb electrophoresis ก็พบว่าผู้ป่วยมี beta thalassemia/Hb E การพบโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ป่วย beta thalassemia/Hb E ยังไม่ชัดเจนว่าเป็นไปอย่างบังเอิญ หรือมีความสัมพันธ์ต่อกันอย่างไรหรือไม่

## 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. 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.
  5. 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.
  6. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
  7. 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. *Bol Asoc Med Puerto Rico* 2012; 104: 34-41.
  8. 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.
  9. 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.
  10. Montecucco C, Caporali R, Rossi S, Epis O. Rheumatoid arthritis in beta-thalassemia trait. *Rheumatol* 1999; 38: 1021-2.
  11. Castellino G, Govoni M, Trotta F. Rheumatoid arthritis in beta-thalassemia trait. *Rheumatol (Oxford)* 2000; 39: 1286-7.
  12. 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.
  13. Marcolongo R, Trotta F, Scaramelli M. Beta-thalassemic trait and rheumatoid arthritis. *Lancet* 1975; i: 1141.
  14. 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.
  15. Pliakou XI, Koutsouka FP, Damigos D, Bourantas KL, Briasoulis EC, Voulgari PV. Rheumatoid arthritis in patients with hemoglobinopathies. *Rheumatol Internat* 2012; 32: 2889-92.
  16. Altinoz MA, Gedikoglu G, Deniz G. Beta thalassemia trait associated with autoimmune diseases: beta globin locus proximity to the immunity genes or role of hemorphins? *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012; 34: 181-90.