

ฮีโมโกลบินคอนแสตนท์สปริง

รศ. พญ.พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ

สวัสดีค่ะท่านผู้อ่าน ขอสวัสดีวันสงกรานต์ย้อนหลังแด่ท่านผู้อ่านทุกๆ ท่านด้วยนะคะ หมอเขียนต้นฉบับบทนี้เป็นช่วงวันหยุดสงกรานต์พอดี วันนี้อากาศร้อนแดดแรง ฟ้าใส สมเป็นเดือนเมษายนค่ะ และมีพยากรณ์อากาศว่าฝนจะตกด้วย คงจะทำให้ชุ่มฉ่ำและคลายร้อนกันไปได้ ฉบับนี้ หมอจะขอเล่าให้ฟังเกี่ยวกับฮีโมโกลบินชนิดหนึ่งที่ท่านผู้อ่านอาจจะเคยได้ยินชื่อกันมาบ้างนะคะ นั่นก็คือ ฮีโมโกลบินคอนแสตนท์สปริง (Hemoglobin Constant Spring, Hb CS) ค่ะ ฮีโมโกลบินคอนแสตนท์สปริง เป็น ฮีโมโกลบินผิดปกติ (Hb variant) ของสายอัลฟา-โกลบิน ซึ่งที่จะพบได้บ่อยคือพบในโรคฮีโมโกลบิน เอช (Hb H disease) ทำให้เกิดเป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช/คอนแสตนท์สปริง (Hb H/Constant Spring disease หรือ Hb H/CS) ขึ้นค่ะ

ฮีโมโกลบินคอนแสตนท์สปริง

- ▶ ฮีโมโกลบิน เป็นสารประกอบสีแดงที่อยู่ในเม็ดเลือดแดง มีหน้าที่ขนส่งออกซิเจน โดยจะรับออกซิเจนที่ฟอกจากปอดเพื่อขนส่งไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย
- ▶ ฮีโมโกลบินประกอบด้วย “ฮีม” และ “โกลบิน” โดยฮีมมีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบสำคัญ ธาตุเหล็กเป็นโมเลกุลที่จับกับออกซิเจนโดยตรง ส่วนโกลบินเป็นโปรตีนที่ห่อหุ้มฮีม
- ▶ ฮีโมโกลบินในร่างกายมีหลายชนิดซึ่งจะมีอยู่ในร่างกายในสัดส่วนต่างๆ กันตามช่วงอายุของเรา ชนิดของฮีโมโกลบินจะขึ้นกับชนิดของโกลบินที่เป็นส่วนประกอบ
- ▶ ฮีโมโกลบิน เอ เป็นฮีโมโกลบินหลักของมนุษย์ในวัยผู้ใหญ่ มีปริมาณประมาณร้อยละ 97 ของฮีโมโกลบินในร่างกายประกอบด้วยโกลบินชนิดอัลฟาสองสาย และชนิดเบต้าสองสาย
- ▶ ฮีโมโกลบินผิดปกติ หรือ hemoglobin variant คือ ฮีโมโกลบินที่ประกอบด้วยโกลบินที่มีโครงสร้างผิดปกติ ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำหน้าที่สร้างสายโกลบิน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนที่ประกอบกันเป็นสายโกลบิน ส่งผลทำให้โครงสร้างของสายโกลบินเปลี่ยนแปลงไป และอาจมีผลต่อความเสถียรของฮีโมโกลบินหรือความสามารถในการจับออกซิเจนและการปล่อยออกซิเจนให้กับเนื้อเยื่อปลายทางของฮีโมโกลบินนั้น
- ▶ ฮีโมโกลบินคอนแสตนท์สปริงเป็นฮีโมโกลบินผิดปกติในกลุ่มอัลฟา-โกลบิน เกิดจากการกลายพันธุ์เฉพาะจุด (point mutation) ของยีนอัลฟา-โกลบิน ทำให้เกิดสายอัลฟา-โกลบินที่ยาวขึ้นกว่าปกติ มีจำนวนกรดอะมิโนเพิ่มขึ้น 31 ตัว ส่งผลให้ฮีโมโกลบินที่เกิดขึ้นไม่เสถียร (unstable) ตกตะกอนในเม็ดเลือดแดงและทำให้เม็ดเลือดแดงแตกง่าย นอกจากนี้ การกลายพันธุ์ของยีนทำให้การสร้างอัลฟา-โกลบินมีปริมาณน้อยลงด้วย
- ▶ ผู้ที่เป็นพาหะของฮีโมโกลบินคอนแสตนท์สปริงไม่มีการซีด ส่วนในกรณีผู้ที่มียีนฮีโมโกลบินคอนแสตนท์สปริงร่วมกับยีนอัลฟา-ธาลัสซีเมีย-1 จะทำให้เกิดเป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช/คอนแสตนท์สปริง มีอาการซีดปานกลางจากเม็ดเลือดแดงแตกง่าย ส่วนใหญ่จัดอยู่ในกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาเลือด (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT)

ก่อนจะเข้าเรื่องฮีโมโกลบินคอนแสตนท์สปริง หมอขอทบทวนเกี่ยวกับฮีโมโกลบินและโรคฮีโมโกลบิน เอช สักนิดนะคะ ฮีโมโกลบินนั้นเป็นสารประกอบอยู่ในเม็ดเลือดแดง ทำหน้าที่จับออกซิเจนที่ฟอกได้จากปอดนำไปส่งให้เนื้อเยื่อปลายทาง ฮีโมโกลบินประกอบด้วยฮีมและโกลบิน โกลบินเป็นโปรตีนที่ประกอบ

ด้วยกรดอะมิโนมาเรียงตัวกันเป็นสายและขดพับ ฮีโมโกลบินหนึ่งโมเลกุลประกอบด้วยฮีม 4 หน่วยและโกลบิน 4 สาย ฮีโมโกลบินในร่างกายมนุษย์มีหลายชนิด จะมีชนิดและสัดส่วนที่แตกต่างกันไปตามช่วงอายุของเรา ในผู้ใหญ่ ฮีโมโกลบิน เอ เป็นฮีโมโกลบินหลัก มีปริมาณประมาณร้อยละ 97 ของฮีโมโกลบินทั้ง

หมดคะ ฮีโมโกลบิน เอ นี้ประกอบด้วยฮีโมโกลบิน 4 หน่วย และสายโกลบิน 2 ชนิดคือ อัลฟา-โกลบิน และเบต้า-โกลบิน ชนิดละ 2 สายคะ

ส่วนโรคฮีโมโกลบิน เอช นั้น เป็นโรคโลหิตจางในกลุ่มอัลฟา-ธาลัสซีเมีย ผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช มักถูกจัดอยู่ในกลุ่มโรคธาลัสซีเมียชนิดไม่พึ่งพาเลือด (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT) มีอาการซีดเล็กน้อยถึงปานกลาง มักไม่จำเป็นต้องรับเลือดเลยหรือรับเลือดเพียงครั้งคราว โรคฮีโมโกลบิน เอช ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย สามารถแบ่งเป็นสองแบบใหญ่ๆ แบบที่ 1 เกิดจากการเข้าคู่กันของยีนอัลฟา-ธาลัสซีเมีย-1 กับยีนอัลฟา-ธาลัสซีเมีย-2 เกิดเป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช ชนิดยีนขาดหาย (deletional Hb H disease) ซึ่งเขียนสัญลักษณ์แทนยีนได้เป็น $(-/-\alpha)$ และโรคฮีโมโกลบิน เอช แบบที่สอง เกิดจากการเข้าคู่กันของยีนอัลฟา-ธาลัสซีเมีย-1 กับยีนฮีโมโกลบินผิดปกติในสายอัลฟา เช่นฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง ซึ่งจะเกิดเป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช/คอนสแตนต์สปริง $(-/\alpha^{CS}\alpha)$ คะ (ท่านผู้สนใจสามารถอ่านเรื่อง ฮีโมโกลบิน เอช ได้ในคอลัมน์ ความลับของเม็ดเลือดแดง ตอนที่ 5 ในจุลสารฯ ฉบับเดือน พค.-สค. 2558 นะคะ)

ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง เป็นฮีโมโกลบินผิดปกติของสายอัลฟาที่เกิดจากการกลายพันธุ์เฉพาะจุด (point mutation) บนยีนอัลฟา-โกลบิน ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 16 ของคนเรา การกลายพันธุ์นั้นเกิดที่ตำแหน่ง termination codon ซึ่งเป็นตำแหน่งของยีนที่เป็นจุดสิ้นสุดการสร้างโปรตีน เมื่อเกิดการกลายพันธุ์ขึ้น จะทำให้การแปลรหัสหยุดผิดไปกลายเป็นสร้างกรดอะมิโนต่อ ดังนั้น สายอัลฟา-โกลบินที่สร้างได้จะยาวขึ้น โดยมีกรดอะมิโนเพิ่มขึ้นอีก 31 ตัวจากปกติ 141 เป็น 172 ตัว ทำให้ฮีโมโกลบินนั้นไม่เสถียร (unstable) ตกตะกอนในเม็ดเลือดแดงได้ง่าย และส่งผลให้เม็ดเลือดแดงแตกง่าย นอกจากนี้ การกลายพันธุ์ของยีนทำให้การสร้างอัลฟา-โกลบินมีปริมาณน้อยลงด้วย ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริงนี้ได้รายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1971 ในคนเชื้อสายจีน โดยศาสตราจารย์ Clegg, Weatherall และ Milner ในวารสาร Nature และได้ชื่อตามสถานที่ที่พบซึ่งอยู่ในประเทศจาไมกา ต่อมา มีรายงานเพิ่มเติมว่าพบฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง ในประชากรแถบเมดิเตอร์เรเนียนด้วย ซึ่งเมื่อศึกษาสิบลูกไป และเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรเอเชียแล้วพบว่าแม้การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งนี้ของยีนอัลฟา-โกลบินจะเหมือนกัน แต่จุดกำเนิดของการกลายพันธุ์ในประชากรสองกลุ่มนั้นแตกต่างกัน

เมื่อเทียบอาการของผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช กับผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช/คอนสแตนต์สปริง จะพบว่าผู้ป่วยโรคฮีโม-

โกลบิน เอช/คอนสแตนต์สปริง มักจะมีอาการซีดมากกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง ขนาดตับและม้ามโตได้มากกว่า และมีสัดส่วนของผู้ที่จำเป็นต้องรับเลือดเป็นครั้งคราวมากกว่า ทั้งนี้อธิบายได้จากการที่ ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง เป็นฮีโมโกลบินที่ไม่เสถียร จะทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตกได้มากกว่า แต่อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช/คอนสแตนต์สปริง ส่วนใหญ่ก็ยังคงอยู่ในกลุ่ม NTDT คือไม่พึ่งพาเลือด ไม่จำเป็นต้องรับเลือดแดงอย่างสม่ำเสมอคะ

เมื่อพูดถึง ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง แล้วก็ต้องพูดถึงฮีโมโกลบินผิดปกติอีกชนิดหนึ่ง ที่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง ด้วยนั้น คือ ฮีโมโกลบินปากเซ (Hb Pakse) ซึ่งได้ชื่อมาจากเมืองปากเซในแคว้นจำปาศักดิ์ทางใต้ของประเทศลาวคะ ฮีโมโกลบินปากเซ นี้เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง termination codon ของยีนอัลฟา-โกลบิน เช่นเดียวกับฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง และทำให้สายอัลฟา-โกลบิน มีกรดอะมิโนเพิ่มขึ้น 31 ตัวเช่นกัน แต่ต่างกันเพียงตำแหน่งของนิวคลีโอไทด์เบสที่เกิดการกลายพันธุ์ อาการและการตรวจพบทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ของผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช/ปากเซ นี้เหมือนในโรค ฮีโมโกลบิน เอช/คอนสแตนต์สปริง ทุกประการ จะแยกจากกันได้ด้วยการตรวจในระดับยีนเท่านั้น ในทางปฏิบัติ แพทย์จะไม่ได้แยกสองภาวะนี้ออกจากกันนะคะ เนื่องจากอาการเหมือนกัน รักษาแบบเดียวกันคะ

ผู้ที่เป็นพาหะของฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง ซึ่งหมายถึงมียีน ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง คู่กับยีนอัลฟา-โกลบินที่ปกติ จะไม่มีอาการซีด ตรวจนับเม็ดเลือดมักจะไม่พบความผิดปกติแต่อาจมีขนาดของเม็ดเลือดแดงเล็กกว่าปกติได้ในบางราย การตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินอาจจะพบบอกได้ว่าสงสัยการเป็นพาหะในบางราย แต่เนื่องจากปริมาณของ ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริงนั้นน้อยมากทำให้การแปลผลอาจจะคลาดเคลื่อนได้ การวินิจฉัยที่แน่นอนของพาหะแนะนำให้ทำด้วยการตรวจในระดับพันธุกรรมคะ

นอกจากฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริงแล้ว ในประเทศไทยยังมีฮีโมโกลบินผิดปกติ ในสายอัลฟาที่เมื่อเข้าคู่กับยีนอัลฟา-ธาลัสซีเมีย-1 แล้วทำให้เกิดโรคฮีโมโกลบิน เอช อีกหลายชนิด เช่น ฮีโมโกลบินปากน้ำโพ ฮีโมโกลบินอาดานา (Hb Adana) ฮีโมโกลบินมหิดล หรือคิวไทยแลนด์ (Hb Q-Thailand) เป็นต้นคะ

ฉบับนี้ หมอขอจบเรื่องฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริงไว้ แต่เพียงเท่านี้ นะคะ ถ้าท่านผู้อ่านมีข้อสงสัยเพิ่มเติมประการใด หรืออยากให้อ่านเพิ่มเติมในเรื่องใด สามารถส่งข้อเสนอแนะมาที่ จุลสารฯ ได้คะ ยินดีตอบทุกคำถามคะ แล้วพบกันใหม่ฉบับหน้านะคะ