

ความก้าวหน้าในวงการธาลัสซีเมีย : การตรวจคัดกรองโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในการกแรกเกิด

ดร. นพ.ศุภชัย เอกวัฒนกิจ

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียคืออะไร?

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม คนทุกคนจะได้รับพันธุกรรมครึ่งหนึ่งจากพ่อและอีกครึ่งหนึ่งจากแม่ โรคธาลัสซีเมียจะเกิดขึ้นได้ก็ต่อเมื่อคนคนนั้นได้รับการถ่ายทอดพันธุกรรมที่ผิดปกติในชนิดเดียวกัน (ชนิดอัลฟาหรือเบต้าโกลบิน) ทั้งสองข้างจากพ่อและแม่จึงจะเกิดโรคเป็นโรคอัลฟาหรือเบต้าธาลัสซีเมียได้ (ทั้งนี้พันธุกรรมที่ทำให้เกิดโรคได้จะต้องมีความรุนแรงเพียงพอในการทำให้เกิดความผิดปกติด้วย) ในกรณีได้รับการถ่ายทอดความผิดปกติเพียงข้างเดียวจากพ่อหรือแม่หรือได้รับการถ่ายทอดความผิดปกติต่างชนิดจากพ่อและแม่ (เช่น ได้รับความผิดปกติชนิดอัลฟาจากพ่อและชนิดเบต้าจากแม่) จะเรียกว่าเป็นพาหะของโรค (หรือมีพันธุกรรมแฝง) กรณีนี้ไม่นับว่าเป็นโรคคือไม่มีอาการผิดปกติและไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนใด แต่อาจจะพบมีระดับเม็ดเลือดแดงที่ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติได้เล็กน้อยจากการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (มีภาวะซีดเล็กน้อยโดยไม่มีอาการ) และมีโอกาสในการถ่ายทอดความผิดปกติทางพันธุกรรมส่งต่อให้สู่อุบัติไปได้

โรคธาลัสซีเมียเกิดจากความผิดปกติของการสร้างโปรตีนชื่อโกลบิน (globin) ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ที่อยู่ในเม็ดเลือดแดง ความรุนแรงของโรคมีความแตกต่างกันไป ในผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้เม็ดเลือดแดงจะถูกทำลายเร็วกว่าปกติ เกิดภาวะซีดเรื้อรังทำให้การขนส่งออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ลดลง ส่งผลต่อการเจริญเติบโตและการทำงานของอวัยวะต่างๆ ได้ การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้องและต่อเนื่องเป็นสิ่งสำคัญ ในรายที่มีอาการรุนแรงมากจำเป็นต้องให้การรักษาโดยการให้เลือดเป็นระยะตลอดชีวิต

ทำไมจึงต้องมีการตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมีย?

โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดโลหิตจางที่พบได้บ่อยที่สุดโรคหนึ่งของโลก สำหรับประเทศไทยมีความชุกของโรคนี้มากที่สุดประเทศหนึ่งโดยพบว่าคนไทยมีพันธุกรรมของโรคนี้ได้สูงถึงร้อยละ 30-40 ของประชากรชั้นกับภูมิภาคที่ทำการศึกษาคงเห็นได้ว่ามีการตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมียในตัวอย่างเลือดสาย

สะดือหรือเลือดส้นเท้า (หยดบนกระดาษกรอง) จากทารกแรกคลอดนั้น เป็นหนึ่งในการตรวจคัดกรองโรคที่สำคัญและสามารถทำได้ไม่ยาก ค่าใช้จ่ายไม่ได้แตกต่างจากการตรวจในผู้ใหญ่ การตรวจพบว่าเป็นโรคตั้งแต่แรกเกิดทำให้แพทย์สามารถให้คำแนะนำและเริ่มการรักษาที่มีประสิทธิภาพได้ตั้งแต่วัยแรกขงชีวิต ซึ่งทำให้เด็กที่ได้รับการรักษาตั้งแต่อายุน้อยมีการเจริญเติบโตเทียบเท่าเด็กปกติได้และอาจลดความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวได้ดีกว่ากรณีไม่ทราบการวินิจฉัยตั้งแต่แรก ในรายที่เป็นโรคชนิดไม่รุนแรงการทราบการวินิจฉัยช่วยให้ปฏิบัติตัวได้ถูกต้อง ลดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว รวมทั้งสามารถใช้ในการวางแผนครอบครัวเมื่อเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ได้ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันเป้าหมายการตรวจคัดกรองของประเทศไทยมุ่งเน้นไปที่การตรวจหาเฉพาะคู่สมรสเสี่ยงที่มีโอกาสมีบุตรเป็นโรคที่รุนแรงเท่านั้น การตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมียในทารกแรกคลอดในประเทศไทยยังไม่ได้ถูกบรรจุให้เป็นการตรวจภาคบังคับที่ต้องตรวจในทุกราย

ข้อจำกัดในการตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมียในการกแรกคลอด?

ปัจจุบันการตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมียด้วยวิธีมาตรฐานโดยการตรวจชนิดฮีโมโกลบิน (Hemoglobin typing) วิธีที่เหมาะสมในการตรวจได้แก่ capillary electrophoresis (CE) และ isoelectric focusing (IEF) ซึ่งทั้งสองวิธีมีการศึกษารองรับในการนำมาใช้ตรวจคัดกรองโรคในกลุ่มทารกแรกเกิด ข้อจำกัดในการตรวจคือ การตรวจนี้จะตรวจพบความผิดปกติเมื่อมีชนิดฮีโมโกลบินที่ต่างไปจากรูปแบบปกติเท่านั้น ดังนั้นปัจจัยอื่นๆอาจมีผลทำให้ไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ครบถ้วนทั้งหมด เช่น กรณีฮีโมโกลบินที่มีความเสถียรน้อยทำให้พบในตัวอย่างตรวจได้เพียงเล็กน้อยหรืออาจตรวจไม่พบได้ ได้แก่ ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์ สปริง (Hb Constant Spring, Hb CS) หรือกรณีอัลฟาธาลัสซีเมียที่ในคนปกติจะมีพันธุกรรม (ยีน, gene) ของสายอัลฟาจำนวนทั้งสิ้น 4 ยีน หากมีความผิดปกติเพียงหนึ่งยีนจะไม่ทำให้เกิดโรค (เป็นพาหะ) และอาจไม่มีรูปแบบความผิดปกติให้ตรวจพบโดยวิธีคัดกรองได้ แต่ข้อดีที่สำคัญในการตรวจในทารกแรกเกิดคือ หากมีความผิดปกติของสายอัลฟาจำนวน 2 ยีน (เป็นพาหะ) จะสามารถ

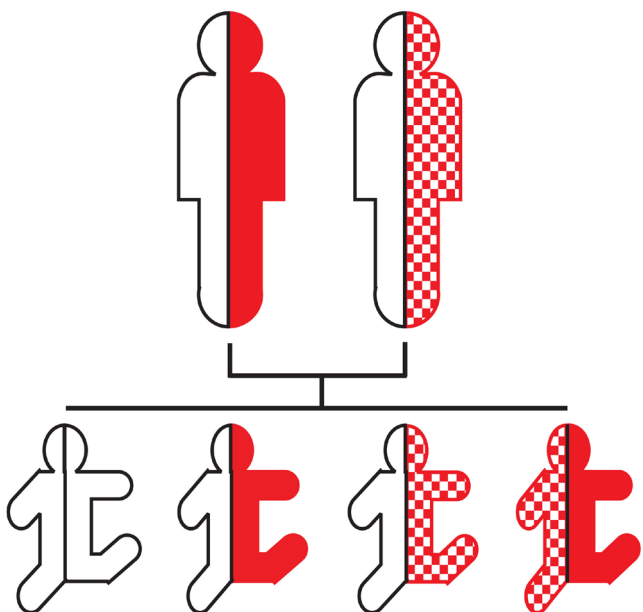
ให้การวินิจฉัยในเบื้องต้นจากการคัดกรองได้ซึ่งแตกต่างจากการนำไปตรวจคัดกรองโรคในผู้ใหญ่ที่ไม่สามารถแยกภาวะพาหะที่สำคัญนี้ได้ ดังนั้นในบางครั้งการแปลผลจึงไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ของการมีความผิดปกติเหล่านี้ (พาหะ) ได้ อย่างไรก็ตามความผิดปกติเหล่านี้ไม่จัดเป็นความผิดปกติที่ทำให้เกิดโรครุนแรงซึ่งเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการตรวจคัดกรองเพื่อให้ได้การวินิจฉัย

สำหรับการตรวจคัดกรองในทารกแรกคลอดนั้นยังมีข้อจำกัดที่สำคัญ เนื่องจากในคนปกติชนิดฮีโมโกลบินที่พบในทารกแรกคลอดจะแตกต่างจากชนิดที่พบเมื่อเด็กโตขึ้น โดยพบฮีโมโกลบินเอฟ (Hb F หรือ fetal Hb) เป็นองค์ประกอบหลักในทารกแรกคลอด และเมื่อทารกโตขึ้นจะมีฮีโมโกลบินเอ (Hb A) เป็นองค์ประกอบหลักแทน กระบวนการนี้จะเกิดขึ้นสมบูรณ์ในช่วงหลังอายุ 6 เดือนเป็นต้นไป ความแตกต่างของฮีโมโกลบินทั้งสองชนิดอยู่ที่การแสดงออกของพันธุกรรมสายเบต้า ดังนั้นการตรวจคัดกรองนี้ในทารกแรกคลอดจะไม่สามารถบอกความผิดปกติถึงโรคเบต้าธาลัสซีเมียได้ทั้งหมด ในการแปลผลทุกครั้งจึงไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ของโรคเบต้าธาลัสซีเมียได้จากการตรวจคัดกรองแรกเกิดนี้

กล่าวโดยสรุป การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลทางคลินิกอื่นประกอบ อาทิเช่น การตรวจติดตามอาการของทารกเมื่อเติบโตขึ้น (มีภาวะซีดหรือไม่) ผลการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด รวมถึงการนำข้อมูลการตรวจคัดกรองโรคของพ่อและแม่ (ระหว่างการฝากครรภ์) มาช่วยในการวินิจฉัยโรค

ชนิดของโรคธาลัสซีเมียมีอะไรบ้าง?

โรคธาลัสซีเมียสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มหลักตามความผิดปกติทางพันธุกรรม คือ อัลฟาและเบต้าธาลัสซีเมีย อย่างไรก็ตามเนื่องจากตำแหน่งของยีนอัลฟาและเบต้าโกลบินอยู่คนละตำแหน่งในสายพันธุกรรม ดังนั้นสามารถพบโรคหรือพาหะของทั้งสองชนิดในคนเดียวกันได้



ผลการตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมียในการกแรกคลอดแปลได้อย่างไรบ้าง? และควรทำอย่างไรเมื่อทราบผล?

1) ผลการตรวจพบผลเป็นปกติ (Normal) หรือปกติแต่ไม่สามารถตัดโอกาสการเป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมีย พาหะของอัลฟาหรือเบต้าธาลัสซีเมียออกไปได้ (Normal, not rule out β -thalassemia disease/trait and α -thalassemia trait)

ผลการตรวจคัดกรองนี้ไม่พบชนิดของฮีโมโกลบินที่ผิดไปจากรูปแบบปกติ อย่างไรก็ตามดังที่กล่าวข้างต้นว่าผลการตรวจคัดกรองนี้ไม่สามารถตัดโอกาสการเป็นเบต้าธาลัสซีเมียออกไปได้ ซึ่งกรณีนี้จะหมายความถึงทั้งโอกาสในการเป็นพาหะและส่วนหนึ่งของผู้เป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมีย และไม่สามารถให้การวินิจฉัยกรณีเป็นพาหะของอัลฟาธาลัสซีเมียในบางชนิดได้ (เช่น heterozygous α -thal2 trait) คำแนะนำคือ ให้ตรวจติดตามอาการตามแพทย์นัดตามปกติต่อไป ยกเว้นหากผลการตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมียระหว่างการตั้งครรภ์พบว่ามีโอกาสเสี่ยงในการมีลูกเป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง (homozygous β -thalassemia) กรณีนี้แนะนำให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพิ่มเติม

2) ผลการตรวจพบมีฮีโมโกลบินอี (Hb E)

ฮีโมโกลบินอีเป็นฮีโมโกลบินที่เกิดจากความผิดปกติของสายเบต้าโกลบิน การพบฮีโมโกลบินอีในทารกแรกคลอด อาจหมายถึง 1) เป็นพาหะที่เกิดจากฮีโมโกลบินอี (heterozygous หรือ homozygous Hb E) ซึ่งไม่นับเป็นโรค หรือ 2) เป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (Hb E/ β -thalassemia) ซึ่งในทารกแรกคลอดไม่สามารถใช้ผลการตรวจคัดกรองนี้เพียงอย่างเดียวในการแปลผลได้ ดังนั้นคำแนะนำคือ ให้ตรวจติดตามอาการตามแพทย์นัดหมายและแจ้งผลการตรวจคัดกรองนี้ให้แพทย์ทราบต่อไป ยกเว้นหากผลการตรวจคัดกรองระหว่างการตั้งครรภ์พบว่ามีโอกาสเสี่ยงในการมีลูกเป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี แนะนำให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพิ่มเติม

3) ผลการตรวจพบมีฮีโมโกลบินบาร์ทิส (Hb Bart's)

ผลการตรวจคัดกรองนี้มีโอกาสเป็นพาหะหรือโรคอัลฟาธาลัสซีเมียได้ ระดับฮีโมโกลบินบาร์ทิสที่พบจะช่วยแยกการวินิจฉัยในเบื้องต้นได้ กรณีผลการตรวจสงสัยว่าเป็นโรคอัลฟาธาลัสซีเมียหรือโรคฮีโมโกลบินเอช (Hb H disease) แนะนำให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและส่งตรวจเพิ่มเติมในระดับพันธุกรรม คือการตรวจวินิจฉัยโรคด้วยวิธีที่จำเพาะมากขึ้นได้แก่ การตรวจเลือดเพื่อหาความผิดปกติของยีนอัลฟาโกลบินโดยตรวจหาชนิดความผิดปกติที่พบได้บ่อย (DNA analysis for common α -globin mutations/deletions) ในประชากรนั้น เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคที่แน่ชัดต่อไป ในกรณีสงสัยว่าเป็นพาหะอัลฟาธาลัสซีเมีย (heterozygous α -thal1 trait หรือ homozygous α -thal2 trait) แนะนำให้ตรวจติดตามอาการตามแพทย์นัดตามปกติและแจ้งผลการตรวจคัดกรองนี้ให้แพทย์ทราบต่อไป

4) ผลการตรวจสงสัยว่าเป็นเบต้าธาลัสซีเมีย

ผลการตรวจที่เข้าข่ายสงสัยว่าเป็นเบต้าธาลัสซีเมีย ได้แก่ การตรวจพบฮีโมโกลบินเอ ในระดับต่ำกว่าที่ควรจะเป็น อย่างไรก็ตามอาจมีเหตุอื่นที่ทำให้ปริมาณฮีโมโกลบินเอต่ำกว่าเกณฑ์ได้ เช่น อายุครรภ์ที่น้อย (การคลอดก่อนกำหนด) เป็นต้น เมื่อผลการตรวจคัดกรองสงสัยว่าเป็นเบต้าธาลัสซีเมีย แนะนำให้ทำการตรวจวินิจฉัยโรคด้วยวิธีที่จำเพาะมากขึ้นได้แก่ การตรวจเลือดเพื่อหาความผิดปกติของยีนเบต้าโกลบินโดยตรวจหาชนิดความผิดปกติที่พบได้บ่อย (DNA analysis for common β -globin mutations) เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคที่แน่ชัดและให้การรักษาที่เหมาะสมต่อไป

5) การตรวจพบฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอื่น แนะนำให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพิ่มเติม

6) การตรวจพบความผิดปกติของทั้งอัลฟาธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินอี ให้ปฏิบัติตามคำแนะนำที่กล่าวไว้สำหรับกรณีอัลฟาธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินอี

บทสรุป

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเป็นโรคทางพันธุกรรมที่สำคัญมากในประเทศไทย การตรวจคัดกรองโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในทารกแรกคลอดเป็นสิ่งที่เข้าถึงได้และสามารถทำได้ในปัจจุบัน การตรวจคัดกรองที่เหมาะสมนำไปสู่การวินิจฉัยโรคที่รวดเร็วขึ้น และการให้การรักษาที่เหมาะสมต่อไป อย่างไรก็ตามการแปลผลการตรวจจำเป็นต้องอาศัยความรู้ความเข้าใจทั้งประโยชน์และข้อจำกัดในการตรวจของแต่ละวิธีซึ่งแพทย์และนักเทคนิคการแพทย์จำเป็นต้องเรียนรู้และนำมาประยุกต์ใช้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical classification, screening and diagnosis for thalassemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2018;32:193-211.
2. สุทัศน์ พุเจริญ, วรพรรณ ตันไพจิตร, กิตติ ต่อจรัส, วิพร วิประภิต, และอรุโณทัย มีแก้วกฤษ. แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย Clinical practice guidelines for diagnosis and management of thalassemia syndromes. กรุงเทพฯ. สถาบันสุขภาพแห่งชาติ มหาวิทยาลัย; 2557.
3. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79:704-12
4. Charoenkwan P, Taweephol R, Sirichotiyakul S, et al. Cord blood screening for alpha-thalassemia and hemoglobin variants by isoelectric focusing in northern Thai neonates: correlation with genotypes and hematologic parameters. *Blood Cells Mol Dis*. 2010;45(1):53-7.
5. Jindatanmanusan P, Riolueang S, Glomglao W, et al. Diagnostic applications of newborn screening for alpha-thalassaemias, haemoglobins E and H disorders using isoelectric focusing on dry blood spots. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(2):237-47.
6. Suksangpleng T, Riolueang S, Korchuenjit J, Korchuenjit W, Pooliam J, Viprakasit V. A novel system for newborn screening of thalassemia and hemoglobinopathies using capillary electrophoresis is superior than isoelectric focusing. *Blood*. 2017;130:2089 (ASH 2017 poster presentation).
7. Suksangpleng T, Ekwattanakit S, Riolueang S, Viprakasit V. Hematological phenotypes of different α -thalassaemia genotypes causing hypochromic microcytic anemia at neonatal period. *Haematologica*. 2018. (EHA 2017 poster presentation PS1509).

