

คลินิกธาลัสซีเมีย

Alpha-thalassemia

รศ. นพ. กิตติ ต่อจรัส



ฮีโมโกลบินและยีน

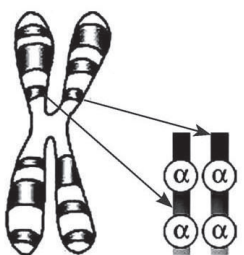
ความหมายของยีน (gene) คือสิ่งที่ควบคุมลักษณะต่างๆ ในมนุษย์ตัวอย่างเช่น สีของม่านตาและสีของผมจะถูกกำหนดโดยยีนของแต่ละคนให้มีม่านตาสีดำและผมสีดำเป็นต้น การสร้างโปรตีนในมนุษย์ถูกกำหนดโดยยีนเช่นกัน ในเม็ดเลือดจะมีฮีโมโกลบิน (hemoglobin Hb) ซึ่งเป็นสารสีแดงทำหน้าที่นำออกซิเจนไปสู่อวัยวะต่างๆทั่วร่างกาย ฮีโมโกลบินเขียนย่อว่า Hb มีส่วนประกอบที่เป็นโปรตีนหรือสายโกลบินอยู่ 2 คู่ คือ แอลฟาโกลบิน 1 คู่ และ เบต้าโกลบิน 1 คู่ ดังรูปที่ 1 ยีนที่ควบคุมการสร้างแอลฟาโกลบิน เรียกว่า แอลฟายีน และยีนที่ควบคุมการสร้างเบต้าโกลบิน เรียกว่า เบต้ายีน

ฮีโมโกลบิน



รูปที่ 1 แสดงฮีโมโกลบินมีส่วนประกอบของ สายแอลฟาโกลบิน 1 คู่ และ เบต้าโกลบิน 1 คู่

ผู้ที่มียีนแอลฟาธาลัสซีเมีย (α -thalassemia) พบอุบัติการณ์สูงในเขตร้อน (tropical area) ผู้ที่เป็นพาหะ (carrier, trait) ของแอลฟาธาลัสซีเมียจะพบได้สูงกว่าคนที่ไม่มีเป็นพาหะในเขตที่มีเชื้อมาลาเรียชนิด ฟัลซิพารัม (falciparum malaria) แอลฟายีน (α) อยู่บนโครโมโซม (chromosome) คู่ที่ 16 ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างสายแอลฟาโกลบินซึ่งเป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบิน (Hb) คนปกติมีแอลฟายีนที่ทำหน้าที่อยู่ 4 ตำแหน่ง (4 working genes) เนื่องจากโครโมโซมของเราเป็นคู่ ดังนั้นแอลฟายีนที่อยู่บนโครโมโซมแต่ละข้างจะมียีนที่ทำหน้าที่อยู่ 2 ตำแหน่ง หรือเขียนเป็น $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ดังรูปที่ 2

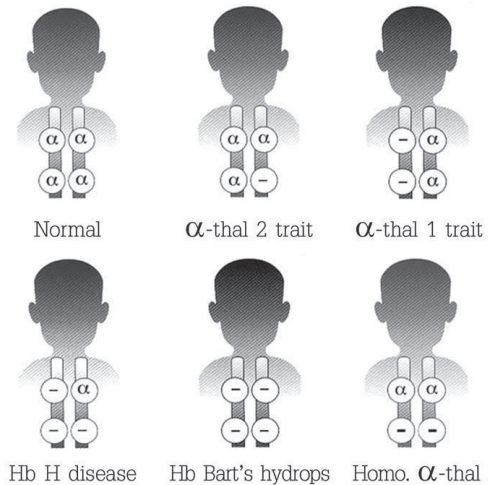


รูปที่ 2 แสดงแอลฟายีนซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 16

แอลฟาธาลัสซีเมียหมายถึง ภาวะที่มีการสร้างแอลฟาโกลบินผิดปกติ ถ้าสร้างแอลฟาโกลบินไม่ได้เลยเรียกว่า แอลฟาศูนย์ธาลัสซีเมีย (α^0 -thalassemia) หรือ α^0 ถ้าสร้างได้บ้างเรียกว่า แอลฟาเบวธาลัสซีเมีย (α^+ -thalassemia) หรือ α^+ ในบางกรณีแอลฟายีนสร้างฮีโมโกลบินผิดปกติบนสายแอลฟาโกลบิน เช่น ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง (Constant Spring) หรือ Hb CS เรียกว่าคอนสแตนต์สปริงยีน (α^{CS})

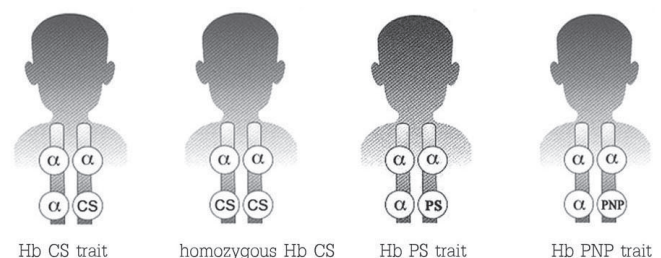
โครงสร้างและหน้าที่ของแอลฟายีน

คนปกติมีแอลฟายีนที่ทำหน้าที่ 4 ตำแหน่ง ความผิดปกติของแอลฟาธาลัสซีเมียส่วนใหญ่เกิดจากการขาดหายของยีน (deletion) คนที่เป็นพาหะของแอลฟาธาลัสซีเมีย 2 (α -thal 2 trait) และพาหะของแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 จะมียีนที่ทำหน้าที่ 3 และ 2 ยีนตามลำดับ สำหรับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินเอชและฮีโมโกลบินบาร์ทซ์ไฮดรอปจะมียีนที่ทำหน้าที่ 1 และ 0 ยีน ส่วนไฮโปซีทิกธาลัสซีเมีย 2 (α -thal 2 / α -thal 2) จะมียีนที่ทำหน้าที่ 2 ยีนแต่อยู่คนละข้างของโครโมโซม (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงแอลฟายีนใน คนปกติ พาหะแอลฟาธาลัสซีเมีย 2 พาหะแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 โรคฮีโมโกลบินเอช ฮีโมโกลบินบาร์ทซ์ไฮดรอป และ ไฮโปซีทิกธาลัสซีเมีย 2 ตามลำดับ

ส่วนน้อยของแอลฟาธาลัสซีเมียที่ไม่ได้เกิดจากการขาดหายของยีน (non-deletion) จะเขียนสัญลักษณ์เป็น α^T เช่นเป็นยีนที่ทำให้เกิดฮีโมโกลบินผิดปกติบนสายแอลฟาโกลบิน เช่น ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง (CS) ฮีโมโกลบินปากเซ (Paks , PS) หรือ ฮีโมโกลบินปากน้ำโพ (Pak Num Po, PNP) จะเขียนสัญลักษณ์เป็น α^{CS} , α^{PS} และ α^{PNP} ตามลำดับ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 แสดงแอลฟายีนชนิด non-deletion ในพาหะฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง ไฮโปซีทิกธาลัสซีเมียชนิดคอนสแตนต์สปริง ฮีโมโกลบินปากเซ และฮีโมโกลบินปากน้ำโพ ตามลำดับ

การถ่ายทอดของยีนแอลฟาธาลัสซีเมีย

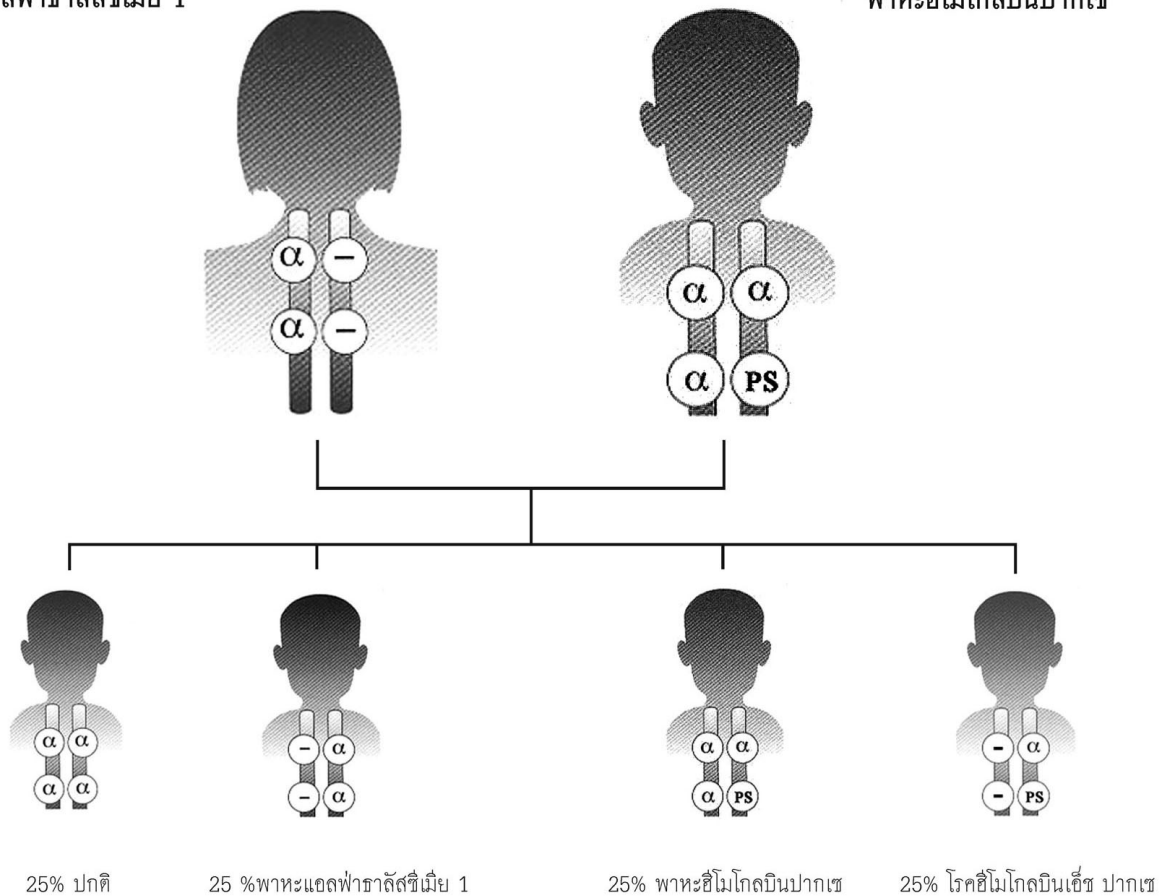
เนื่องจากยีนธาลัสซีเมียเป็นยีนด้อย(recessive) อยู่โครโมโซมที่ควบคุมลักษณะทั่วไปไม่เกี่ยวข้องกับเพศ (autosome) โรคธาลัสซีเมียมีถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive กล่าวคือ ผู้ที่เป็นโรคจะต้องได้รับยีนธาลัสซีเมียจากพ่อและแม่ ผู้ที่เป็นพาหะจะมียีนธาลัสซีเมียร่วมกับยีนปกติ

ผู้ที่ได้รับยีนแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 และ แอลฟาธาลัสซีเมีย 2 จากพ่อและแม่ จะทำให้เกิดโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินเอช (Hb H disease) หรือเรียกภาวะนี้ว่า compound

heterozygote ซึ่งหมายถึงยีน 2 ยีนที่ตำแหน่งเดียวกันทำหน้าที่ควบคุมการสร้างเหมือนกัน อีกตัวอย่างหนึ่งของ compound heterozygote คือผู้ป่วยฮีโมโกลบินเอชร่วมกับ ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง (Hb H with Hb CS) ผู้ป่วยจะได้รับยีนแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 และยีนฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริงจากพ่อและแม่ นอกจากนั้นจะพบฮีโมโกลบินเอชปากเซ ได้โดยผู้ป่วยจะได้ยีนแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 และยีนฮีโมโกลบินปากเซ จากพ่อและแม่ ดังรูปที่ 5

พาหะแอลฟาธาลัสซีเมีย 1

พาหะฮีโมโกลบินปากเซ



รูปที่ 5 แสดงอัตราเสี่ยงในลูกของแม่และพ่อที่เป็นพาหะของ แอลฟาธาลัสซีเมีย 1 และฮีโมโกลบินปากเซ

ส่วนผู้ป่วยที่มียีนแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 ทั้งคู่ เรียกภาวะนี้ว่า ไฮโมซัยกัธแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 (homozygous alpha-thalassemia 1) คำว่าไฮโมซัยกัธหมายถึงเหมือนกันในที่นี้คือมียีนแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 เหมือนกัน 1 คู่ ผู้ป่วยจะเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือคลอดออกมาไม่นานก็เสียชีวิตเมื่อตรวจชนิดของฮีโมโกลบิน (hemoglobin type) จะพบฮีโมโกลบินบาร์ท (Hb Bart's) เป็นส่วนใหญ่ซึ่งในทารกแรกเกิดที่ปกติจะพบ Hb F และ Hb A ดังนั้น

จึงเรียกโรคนี้อีกชื่อหนึ่งว่า ฮีโมโกลบินบาร์ทัยคโตรอฟฟีทัลลิสต์ (Hb Bart's hydrops fetalis) ลักษณะผู้ป่วยจะซีดบวมและเสียชีวิต

สรุป ภาวะหรือโรค (phenotype) ชนิดของยีนที่พบ (genotype) อาการทางคลินิก ผลการตรวจเลือด (MCV) และผลการตรวจชนิดของฮีโมโกลบิน (Hb type) ในกลุ่มของแอลฟาธาลัสซีเมีย (α -thalassemia syndromes) ที่พบได้บ่อยแสดงตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดง phenotype, genotype ของคนปกติและ α -thalassemia syndromes

ภาวะหรือโรค	ชนิดของยีน	อาการทางคลินิก	ตรวจชนิดของฮีโมโกลบิน
Normal	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	ปกติไม่ซีด ผลเลือดปกติ	Normal Hb type (AA_2) Hb A = 97.5%, Hb A_2 = 2.5-3.5%
α -thal 2 trait (α^+ -thalassemia)	(- $\alpha/\alpha\alpha$)	ระดับฮีโมโกลบินปกติ เม็ดเลือดแดงมีขนาดปกติ (MCV > 80 fL)	Normal Hb type (AA_2) Hb A = 97.5%, Hb A_2 = 2.5-3.5%
α -thal 1 trait (α^0 -thalassemia)	(- -/ $\alpha\alpha$)	ระดับฮีโมโกลบินปกติ หรือ โลหิตจางเล็กน้อย MCV < 80 fL	Cord blood: F A Bart's (Hb Bart's= 2-10%) Adult: normal Hb type (A_2A)
Homozygous Hb CS	($\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$)	โลหิตจางเล็กน้อยถึงปานกลาง ม้ามโต ไม่ต้องให้เลือด	Hb A A_2 CS (Hb CS ~ 5%)
Hb H - Constant Spring (Hb H-CS)	(- -/ $\alpha^{CS}\alpha$)	โลหิตจางปานกลาง อาจต้องให้เลือดเป็นบางครั้ง	Hb A A_2 H CS (Hb CS= 2-3%, Hb H= 10-15%)
Hb H disease	(- - / - α)	โลหิตจางปานกลาง อาจต้องให้เลือดเป็นบางครั้ง	Cord blood: Hb FA Bart's (Bart's= 10-30%) Adult: Hb A A_2 H (Hb H= 4%)
Hb Bart's hydrops	(- - / - -)	ผู้ป่วยเสียชีวิตตั้งแต่ ในครรภ์หรือตายคลอด	Cord blood: Hb Portland, Bart's (Hb Bart's > 80%)

เอกสารอ้างอิง

- Hartevelde CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:13.
- Vichinsky EP. Alpha thalassemia major-new mutations, intrauterine management, and outcomes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:35-41.
- Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:26-34.
- กิตติ ต่อจรัส โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินเอช และการดัดน้ำม จุลสารโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย ปีที่ 15 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม-สิงหาคม 2549 หน้า 5-7.
- กิตติ ต่อจรัส ฮีโมโกลบินเอช จุลสารโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย ปีที่ 17 ฉบับที่ 1 มกราคม-เมษายน 2551 หน้า 7-9
- กิตติ ต่อจรัส ฮีโมโกลบินเอชบาร์ท จุลสารโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย ปีที่ 17 ฉบับที่ 3 กันยายน-ธันวาคม 2551 หน้า 11-12
- กิตติ ต่อจรัส ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง จุลสารโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย ปีที่ 18 ฉบับที่ 1 มกราคม-เมษายน 2552 หน้า 8-12