

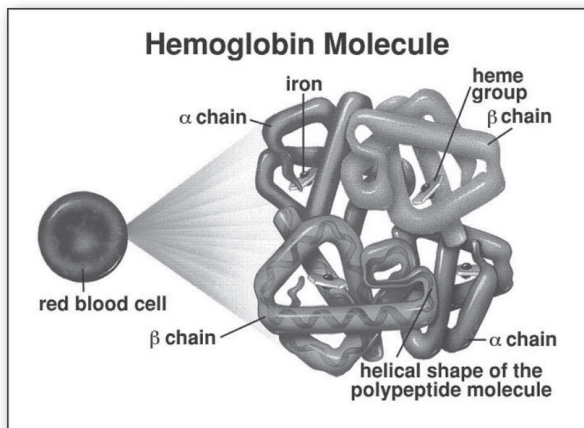
ธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย : ปัจจัยทางพันธุศาสตร์ต่อเบต้าธาลัสซีเมีย

(Thalassemia Intermedia : Genetics modifier of β -thalassemia)

รศ. นพ. กิตติ ต่อจรัส

ฮีโมโกลบิน

เนื่องจากเม็ดเลือดแดง (red blood cell) มี ฮีโมโกลบิน (Hemoglobin หรือ Hb) เป็นส่วนประกอบที่สำคัญ ในโมเลกุลของฮีโมโกลบินประกอบสายโปรตีนที่เรียกว่า โปลิเปปไทด์ (polypeptide) กับกลุ่มของเหล็กและฮีม (heme group) สายโปลิเปปไทด์จะมีอยู่ 2 ชนิดสายแอลฟา (alpha chain หรือ α chain) และสายเบต้า (beta chain หรือ β chain) ดังรูปที่ 1 ในคนปกติจะมีแอลฟาและเบต้าโกลบิน (โปลิเปปไทด์) ที่เป็นสัดส่วนกันอย่างพอเหมาะ (balance α and β globin chain)



รูปที่ 1 แสดงโมเลกุลฮีโมโกลบินประกอบด้วยสายแอลฟาและเบต้าโปลิเปปไทด์ (โกลบิน)

ความหมายและชนิดของธาลัสซีเมีย

ภาวะซีดหรือโลหิตจางจะมีปริมาณเม็ดเลือดแดงที่น้อยลงและมีระดับฮีโมโกลบินต่ำลงด้วย สาเหตุใหญ่ๆของโรคโลหิตจางเกิดจากการขาดธาตุเหล็กและธาลัสซีเมีย ในที่นี้จะกล่าวถึงภาวะโลหิตจางจากโรคธาลัสซีเมีย **ธาลัสซีเมีย (thalassemia)** เขียนชื่อย่อ thal หมายถึงโรคโลหิตจางที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม แบ่งเป็น 2 ชนิดได้แก่ แอลฟาธาลัสซีเมียและ เบต้าธาลัสซีเมีย ลำดับ

แอลฟาธาลัสซีเมีย (α -thalassemia) หมายถึงการสร้างสายแอลฟาโกลบินไม่ได้ เรียกว่า แอลฟาศูนย์ธาลัสซีเมีย (α^0) หรือ แอลฟาธาลัสซีเมีย 1 (α -thal1) ถ้าสร้างสายแอลฟาโกลบินลดลงเรียกว่า แอลฟาวกธาลัสซีเมีย (α^+) หรือ แอลฟาธาลัสซีเมีย 2 (α -thal 2)

เบต้าธาลัสซีเมีย (β -thalassemia) หมายถึงการสร้างสายเบต้าโกลบินไม่ได้ เรียกว่า เบต้าศูนย์ธาลัสซีเมีย (β^0 -thal) หรือ สร้างสายเบต้าโกลบินลดลงเรียกว่าเบต้าวกธาลัสซีเมีย (β^+ -thal) ในทางคลินิกผู้ที่เบต้าศูนย์ธาลัสซีเมียจะมีอาการรุนแรงกว่าเบต้าวกธาลัสซีเมีย

ฮีโมโกลบินอี

ในกลุ่มของเบต้าธาลัสซีเมียยังมีฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อยในประเทศไทยคือ ฮีโมโกลบินอี (hemoglobin E หรือ Hb E) ฮีโมโกลบินอี เป็นความผิดปกติที่พบบนสายเบต้าโกลบินผู้ที่มียีนฮีโมโกลบินอีหรือเป็นพาหะของฮีโมโกลบินอีจะมีการสร้างสายเบต้าโกลบินลดลงทำให้เกิดเป็นฮีโมโกลบินที่ไม่เสถียร (unstable Hb) ผู้ป่วยอาจมีภาวะซีดเล็กน้อย

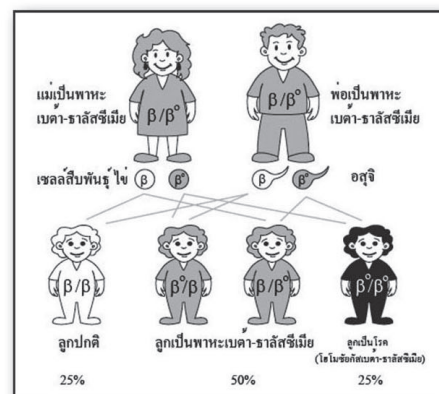
การถ่ายทอดทางพันธุศาสตร์

ยีนที่ควบคุมการสร้างเบต้าโกลบินเรียกว่าเบต้ายีนแบ่งเป็นเบต้าศูนย์ยีน (β^0 -thal) และเบต้าวกธาลัสซีเมีย (β^+ -thal)

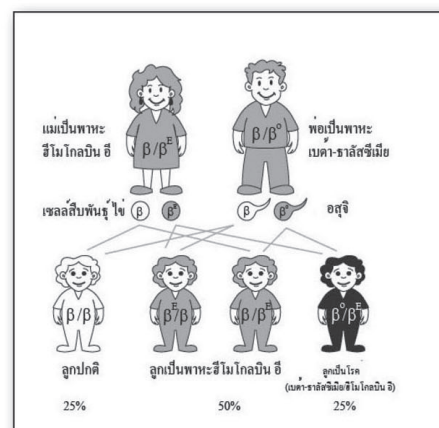
ยีนที่ควบคุมการสร้างฮีโมโกลบินอีเรียกว่าฮีโมโกลบินอียีน (β^E หรือ Hb E)

เนื่องจากโรคธาลัสซีเมียเป็นโรคทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive) ผู้ป่วยที่มียีน 2 ยีนที่ตำแหน่งเดียวกันหรือเป็นอัลลีล (alleles) กัน จะทำให้เกิดโรค เช่น

- ยีนเบต้าธาลัสซีเมียและยีนเบต้าธาลัสซีเมีย ทำให้เกิดโรคไฮโปซัยกัสเบต้าธาลัสซีเมีย (รูปที่ 2)
- ยีนเบต้าธาลัสซีเมียและยีนฮีโมโกลบินอี ทำให้เกิดโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (รูปที่ 3)



รูปที่ 2 แสดงการถ่ายทอดและอัตราเสี่ยงการเป็นโรคไฮโปซัยกัสเบต้าธาลัสซีเมีย



รูปที่ 3 แสดงการถ่ายทอดและอัตราเสี่ยงการเป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

อุบัติการณ์ของพาหะเบต้าธาลัสซีเมีย

ประชากรทั่วโลกเป็นพาหะของธาลัสซีเมีย (carrier หรือ thalassemia trait) ประมาณ 270 ล้านคน ในจำนวนนี้ 80 ล้านคน เป็นพาหะของเบต้าธาลัสซีเมีย และพาหะธาลัสซีเมียมีความผิดปกติของการผ่าเหล่าของเบต้ายีน (β -gene mutations) มากกว่า 200 ชนิด จะพบอุบัติการณ์ของพาหะเบต้าธาลัสซีเมียสูงในเขตร้อนที่มีโรคมาลาเรีย (malarial region) เนื่องจากผู้ที่มียีนของธาลัสซีเมีย จะป้องกันการเสียชีวิตจากมาลาเรียได้

ลักษณะอาการทางคลินิก

เนื่องจากโรคในกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมียมีความหลากหลายของอาการทางคลินิก ตั้งแต่มีอาการมากจำเป็นต้องให้เลือด (transfusion-dependent) จนถึงไม่มีอาการหรือพาหะ (thalassemia trait) ในกลุ่มโรคเบต้าธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรง (severe) จะได้รับการถ่ายทดยีนเบต้าศูนย์ (β^0) จากพ่อและแม่ทำให้เกิดโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงหรือธาลัสซีเมียเมเจอร์ (thalassemia major) หรือ โฮโมซัยกัสมเบต้าธาลัสซีเมีย (homozygous beta-thalassemia) ผู้ป่วยมียีนเป็นเบต้าศูนย์/เบต้าศูนย์ (β^0/β^0) (รูปที่ 2) ซึ่งจะมีอาการชดตั้งแต่อายุ 6 เดือนซึ่งถ้าไม่ได้รับการรักษาโดยการให้เลือดจะเสียชีวิตภายในอายุ 20 ปี

ธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย มีอาการทางคลินิกอยู่ระหว่างผู้ป่วยที่เป็นรุนแรงและพาหะ ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยเมื่อมีอายุมากกว่า 2 ปี อาการชดจะไม่มากโดยระดับความเข้มข้นของเลือดหรือฮีโมโกลบินจะอยู่ประมาณ 8-10 กรัม/เดซิลิตรอาจได้รับเลือดเป็นครั้งคราวเมื่อมีภาวะชด ผู้ป่วยจะได้รับการถ่ายทดยีนเบต้าบวก (β^+ หรือ β^{++}) จากพ่อและแม่ ได้แก่

1. โรคโฮโมซัยกัสมเบต้าธาลัสซีเมียที่ยีนเป็นเบต้าบวก/เบต้าบวก (β^+/β^+ หรือ β^+/β^{++} หรือ β^{++}/β^{++})
2. โรคเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีชนิดเบต้าบวก/ฮีโมโกลบินอี (β^+/β^E หรือ β^{++}/β^E)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ที่เป็นพาหะของเบต้าธาลัสซีเมียโดยทั่วไปจะไม่ชด ถ้าเป็นพาหะชนิดเบต้าศูนย์ (β^0) ตรวจเลือด CBC จะพบขนาดเม็ดเลือดแดงหรือ MCV (mean cell volume) มีขนาดเล็กโดยเฉลี่ยเท่ากับ 63.1 ± 3.4 เฟมโตลิตร (femtoliter, fL) ขณะที่ MCV ของพาหะชนิดเบต้าบวก (β^+) มีค่าเฉลี่ย 69.3 ± 5.6 fL

ผู้ที่เป็นพาหะชนิดเบต้าศูนย์และเบต้าบวกเมื่อตรวจ Hb type (ชนิดของฮีโมโกลบิน) ค่า Hb A₂ จะสูงโดยอยู่ระหว่าง 3.5 - 5.5% (คนปกติ Hb A₂ < 3.5%)

การตรวจระดับโมเลกุล (ตรวจดีเอ็นเอ) เพื่อสำหรับเป็นข้อมูลในการวิจัยก่อนคลอด ในการให้คำปรึกษาทางด้านพันธุศาสตร์ (genetic counseling) หรือสำหรับการวางแผนการรักษาในอนาคตพบว่าผู้ที่เป็นพาหะของเบต้าศูนย์ธาลัสซีเมีย (β^0) จะมีความผิดปกติระดับโมเลกุล เป็น Codons 41/42 (-TTCT), 17 (A-T), 71/72 (+A), 35 (C-A) เป็นต้น ส่วนเบต้าบวกธาลัสซีเมีย (β^+) จะมีความผิดปกติเป็น -28 ATA (A-G) และ Codon 19 (A-G) เป็นต้น

นอกจากนั้นการพบว่ามียีนของแอลฟาธาลัสซีเมียร่วมด้วย (co-inheritance of α -thalassemia) และภาวะที่มีการส่วร้าวปริมาณฮีโมโกลบินเอฟมากขึ้น (Hereditary persistence of hemoglobin F, HPFH) จะทำให้ความรุนแรงของโรคลดลงซึ่งพบได้ในผู้ที่เป็นธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย

ข้อแตกต่างของธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย

ข้อมูลที่ใช้แยกผู้ป่วยจะเป็นธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดียและปัจจัยที่มีผลทำให้ความรุนแรงทางคลินิกลดลงในธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดียมีข้อพิจารณา ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบของธาลัสซีเมียเมเจอร์และ ธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย

ปัจจัย	ธาลัสซีเมียเมเจอร์	ธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย
ลักษณะทางคลินิก		
- อายุที่วินิจฉัยโรค (ปี)	< 2	> 2
- ระดับฮีโมโกลบิน (กรัม/ด.ล.)	6-7	8-10
- ดัชนีมำมโต	มาก	น้อย-ปานกลาง
- ระดับฮีโมโกลบินเอฟ (%)	>50	10-50
- ระดับ Hb A ₂ ในพ่อแม่	สูง	ปกติหรือสูงเล็กน้อย
ตรวจระดับโมเลกุล		
- ชนิดของเบต้าธาลัสซีเมีย	β^0	β^+ หรือ β^{++}
- มีแอลฟาธาลัสซีเมียร่วมด้วย	ไม่มี	มี
- มีภาวะการส่วร้าวฮีโมโกลบินเอฟ (HPFH)	ไม่มี	มี
- พบเคตต้า-เบต้าธาลัสซีเมียร่วมด้วย	ไม่มี	มี
- γ XMN1 Polymorphism*	ไม่มี	มี

* เป็นการตรวจหาความผิดปกติของยีนแกมมา (γ)

สรุป

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดียในที่นี่หมายถึง โรคโฮโมซัยกัสมเบต้าธาลัสซีเมียที่ยีนเป็นเบต้าบวก/เบต้าบวก (β^+/β^+ หรือ β^+/β^{++} หรือ β^{++}/β^{++}) และโรคเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีชนิดเบต้าบวก/ฮีโมโกลบินอี (β^+/β^E หรือ β^{++}/β^E) จะมีอาการทางคลินิกน้อยกว่าธาลัสซีเมียเมเจอร์ โดยมีปัจจัยหลายอย่างที่มากำหนดความรุนแรงได้แก่ อายุที่เริ่มวินิจฉัยมีภาวะชดไม่มาก ดัชนีมำมโตไม่มาก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบการผ่าเหล่าของเบต้ายีนเป็นแบบ β^+ หรือ β^{++} หรือตรวจพบมี แอลฟาธาลัสซีเมียยีนร่วมด้วย ดังนั้นเมื่อพบผู้ป่วยมีปัจจัยเหล่านี้จึงน่าจะเป็นข้อพิจารณาในการประเมินระดับความรุนแรงเพื่อจะใช้เป็นข้อมูลในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Thein SL. Genetic modifiers of beta-thalassemia. Haematologica. 2005 May;90(5):649-60.
2. Cappellini MD, Cohen A, Eleftherion A, Piga A, Porter A and Taher A. Guidelines for the Clinical Management of thalassemia. 2nd edition; Nicosia-Cypus: Teamup Creations Ltd, 2007 P 121-31.