

ฮีโมโกลบินเอฟ (Hemoglobin F)

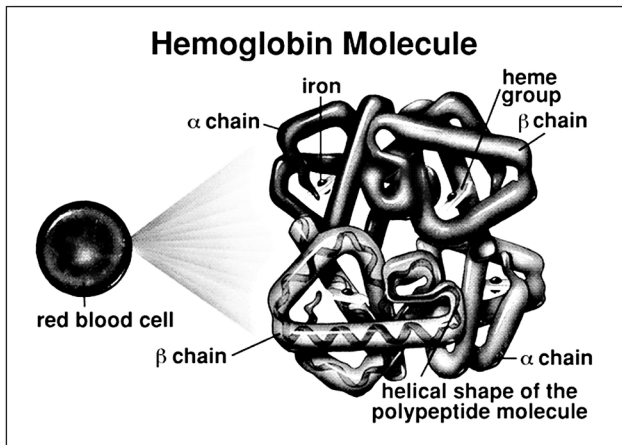
รศ.นพ.กิตติ ต่อจรัส

ฮีโมโกลบิน คืออะไร

ฮีโมโกลบิน (hemoglobin หรือคำย่อคือ Hb) คือสารที่เป็นส่วนประกอบที่สำคัญในเม็ดเลือดแดง (red blood cell) ทำหน้าที่นำออกซิเจน (O_2) ไปสู่ส่วนต่างของร่างกาย โครงสร้างโมเลกุลของฮีโมโกลบินประกอบด้วยสายโพลีเพปไทด์ที่เรียกว่า โพลีเปปไทด์ (polypeptide) เรียกสั้นๆว่าสายโกลบิน (globin) กับกลุ่มของฮีม (heme group) ส่วนของฮีมจะมีฟอร์ไฟริน (prophyrin) กับเหล็ก (iron หรือ Fe) จับอยู่ในส่วนของเหล็ก จะจับกับออกซิเจนเพื่อนำไปเลี้ยงส่วนต่างๆของร่างกาย

ในคนปกติฮีโมโกลบินในผู้ใหญ่ (adult hemoglobin) จะเป็นฮีโมโกลบินเอ (Hb A) จะโครงสร้างประกอบด้วยโกลบินอยู่ 2 ชนิดสายแอลฟาโกลบิน (alpha globin chain หรือเรียกสั้นๆว่า α chain) และสายเบต้าโกลบิน (beta globin chain หรือ β chain) อย่างละ 2 สาย ดังรูปที่ 1 สามารถเขียนเป็นสูตรโครงสร้างของ Hb A ได้เป็น $\alpha_2\beta_2$

คนปกติวัยต่างๆ จะมีชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินในปริมาณที่มากน้อยต่างกัน เช่นในผู้ใหญ่จะมีฮีโมโกลบินเอ (Hb A) 97.5%, ฮีโมโกลบินเอ 2 (Hb A₂) 2.5-3%, และฮีโมโกลบินเอฟ (Hb F) น้อยกว่า 1%



รูปที่ 1 แสดงโมเลกุลฮีโมโกลบินเอในคนปกติ ประกอบด้วยสายแอลฟาและเบต้าโกลบินใน

ฮีโมโกลบินเอฟ คืออะไร

วิวัฒนาการการสร้างฮีโมโกลบิน ตั้งแต่เริ่มแรกเป็นลำดับดังนี้ ภายหลังจากเซลล์สืบพันธุ์เพศชายหรืออสุจิ (sperm) ปฏิสนธิกับเซลล์สืบพันธุ์เพศหญิงหรือไข่ (egg) จะเกิดเป็นตัวอ่อนที่เรียกว่า เอ็มบริโอ (embryo) ซึ่งจะมีการสร้างฮีโมโกลบินของตัวอ่อน (embryonal hemoglobin) ทำหน้าที่เป็นลำดับแรก ต่อมาเมื่ออายุครรภ์ได้ 7-10 สัปดาห์จะสร้าง Hb F บางครั้งจะเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า ฟีตัลฮีโมโกลบิน (fetal hemoglobin) คำว่า fetus หมายถึงทารก เมื่อทารกในครรภ์อายุได้ประมาณ 7 เดือน ทารกจะมี Hb F ซึ่งจะทำหน้าที่นำ O_2 จากฮีโมโกลบิน

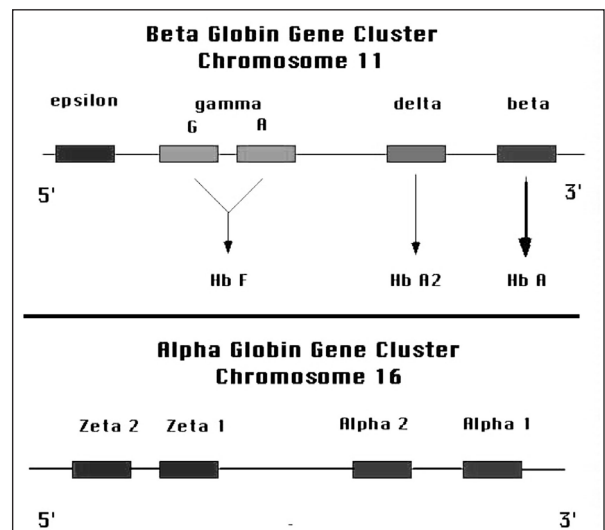
ของมารดา (Hb A) โดยกระบวนการแลกเปลี่ยน O_2 ผ่านทางรก คุณสมบัติของ Hb F จะมีความสามารถจับ O_2 (O_2 affinity) ได้ดีกว่า Hb A

ต่อจากนั้นเมื่อมารดาคลอดบุตร เด็กแรกเกิด (newborn) จะมี Hb F ปริมาณ 50-95% ที่เหลือจะเป็น Hb A ภายหลังเกิดปริมาณ Hb F จะลดลงเรื่อยๆ และในทางกลับกันปริมาณ Hb A จะเพิ่มขึ้นขณะเดียวกันก็จะเริ่มมีการสร้าง Hb A₂ ด้วยเมื่อเด็กมีอายุ 1-2 ปี ปริมาณฮีโมโกลบินที่พบ จะเหมือนกับที่พบได้ในผู้ใหญ่ สูตรโครงสร้างของ Hb F และ Hb A₂ จะเป็น $\alpha_2\gamma_2$ และ $\alpha_2\delta_2$ ตามลำดับ

ยีนที่ควบคุมการสร้างฮีโมโกลบินในอายุต่างๆ

ในคนปกติจะมีโครโมโซม 22 คู่และโครโมโซมเพศ (X, Y) 1 คู่ โครโมโซมคู่ที่ 11 จะเป็นที่อยู่ของกลุ่มเบต้าโกลบินยีน (beta globin gene cluster) ประกอบด้วย เบต้าโกลบินยีน (beta globin gene หรือ β), เดลต้าโกลบินยีน (delta globin gene หรือ δ), แกรมมาโกลบินยีน (gamma globin gene หรือ γ ซึ่งมี 2 ชนิดคือ γ และ γ'), และ เอ็มฟิรอนโกลบินยีน (ϵ gene) โครโมโซมคู่ที่ 16 จะเป็นที่อยู่ของกลุ่มแอลฟาโกลบินยีน (alpha globin gene cluster) ประกอบด้วย แอลฟาโกลบินยีน (alpha globin gene หรือ α ซึ่งมี 2 ชนิดคือ $\alpha 1$ และ $\alpha 2$), และซีต้าโกลบินยีน (zeta globin gene หรือ ζ)

แอลฟาโกลบินยีนกับเบต้าโกลบินยีน ควบคุมสร้างแอลฟาและเบต้าโกลบินเกิดเป็น Hb A ($\alpha_2\beta_2$) ส่วนแอลฟาโกลบินยีนกับเดลต้าโกลบินยีน ควบคุมสร้างแอลฟาและเดลต้าโกลบินเกิดเป็น Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$) และแอลฟาโกลบินยีนกับแกรมมาโกลบินยีน ควบคุมสร้างแอลฟาและแกรมมาโกลบินเกิดเป็น Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงกลุ่มเบต้าโกลบินยีนบนโครโมโซมคู่ที่ 11 และกลุ่มแอลฟาโกลบินยีนบนโครโมโซมคู่ที่ 16 ในการควบคุมการสร้าง Hb A, Hb A₂ และ Hb F

โครงสร้างของฮีโมโกลบินประกอบสายโกลบินอะไรบ้าง

ฮีโมโกลบินเอประกอบด้วยสายแอลฟาโกลบิน 2 สาย (α_2) และ เบต้าโกลบิน 2 สาย (β_2) เขียนเป็น Hb A ($\alpha_2\beta_2$) ฮีโมโกลบินเอ 2 ประกอบด้วยสายแอลฟาโกลบิน 2 สาย (α_2) และ เดลต้าโกลบิน 2 สาย (δ_2) เขียนเป็น Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$) และฮีโมโกลบินเอฟประกอบด้วยสายแอลฟาโกลบิน 2 สาย (α_2) และ แกรมม่าโกลบิน 2 สาย (γ_2) เขียนเป็น Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) ส่วนประกอบโครงสร้างสายโกลบินในฮีโมโกลบินเอฟ ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงสายแอลฟาโกลบินและแกรมม่าในฮีโมโกลบินเอฟ

ฮีโมโกลบินเอฟพบได้ในภาวะใดบ้าง¹

ในภาวะปกติ (physiological condition) สามารถพบปริมาณที่มี Hb F สูงในทารกแรกเกิดและการตั้งครรภ์ ในภาวะที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary condition) พบ Hb F สูงในเซลล์เบต้าธาลัสซีเมีย ($\delta\beta$ thalassaemia) โรคเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ (β thalassaemia major) และธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย (β thalassaemia intermedia) เช่น β thalassaemia/Hb E นอกจากนี้ยังพบได้ในพาหะของเบต้าธาลัสซีเมีย บางชนิด (β thalassemia trait) ภาวะที่มี Hb F สูงทางพันธุกรรม (hereditary persistence of fetal hemoglobin หรือ HPFH) และโรคซิกเคิลเซลล์ (sickle cell anemia) ที่รักษาด้วยยาไฮดรอกซียูเรีย (hydroxyurea)

นอกจากนั้นภาวะที่เกิดขึ้นเองในภายหลัง (acquired condition) จะพบ Hb F สูงในโรคไขกระดูกฝ่อ (bone marrow hypoplasia) มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukaemia) ต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ (thyrotoxicosis) และมะเร็งตับ (hepatoma) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการที่พบ Hb F สูงในภาวะต่างๆ

ภาวะปกติ

- ทารกแรกเกิด
- การตั้งครรภ์

ภาวะที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม

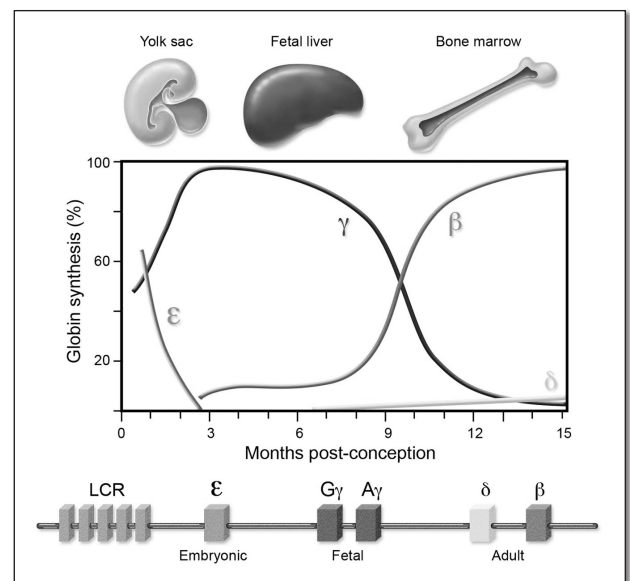
- โรคเบต้าเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์
- โรคเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี
- พาหะของเบต้าธาลัสซีเมียบางชนิด
- เดลต้าเบต้าธาลัสซีเมีย
- ภาวะฮีโมโกลบินเอฟสูง (HPFH)
- โรคซิกเคิลเซลล์ที่รักษาด้วยไฮดรอกซียูเรีย

ภาวะที่เกิดขึ้นเองในภายหลัง

- โรคไขกระดูกฝ่อ
- มะเร็งเม็ดเลือดขาว
- ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดผิดปกติ
- ต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ
- มะเร็งตับ

อวัยวะที่สร้างฮีโมโกลบินตามอายุต่างๆ

หลังปฏิสนธิ ตัวอ่อน (embryo) จะมีโยคแซก (yolk sac) สร้างเอพิจิรอนโกลบิน (ϵ) เกิดเป็นเอมบริโอฮีโมโกลบิน ต่อมาเมื่อทารกในครรภ์มีอายุมากขึ้นประมาณเดือนที่ 3-6 ตับ (fetal liver) จะสร้างแกรมม่าโกลบินเกิดเป็นฮีโมโกลบินเอฟและเมื่อใกล้คลอดจนถึงวัยผู้ใหญ่จะเป็นหน้าที่ของไขกระดูก (bone marrow) จะรับหน้าที่ในการสร้างเบต้าโกลบิน เกิดเป็นฮีโมโกลบินเอ การควบคุมให้หยุดการสร้างฮีโมโกลบินตัวเดิม และเริ่มการสร้างฮีโมโกลบินตัวใหม่เรียกว่ามีการปิดเปิดสวิตช์ของยีน (switching gene) อยู่ภายใต้การควบคุมของ LCR (local control region) ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 แสดงอวัยวะและปริมาณการสร้างสายโกลบิน (globin synthesis) ในวัยต่างๆ ภายใต้การกำกับของ LCR (local control region) ของกลุ่มเบต้าโกลบินยีน

Hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH)²

เป็นภาวะที่ไม่มีการสร้างเบต้าโกลบินเป็นผลให้มีการสร้างแกมมาโกลบินมากขึ้น (persistence of fetal hemoglobin) และเกิดจากถ่ายทอดของยีนหรือ เรียกว่าเป็นพันธุกรรม (hereditary) จึงเรียกภาวะนี้ว่าเป็น hereditary persistence of fetal hemoglobin หรือเขียนย่อเป็น HPFH ภาวะนี้ทำให้มีการสร้าง Hb F สูง อาการไม่รุนแรง ซีดไม่มาก สาเหตุหรือพยาธิสภาพ มีได้หลายอย่างเช่น จากการผ่าเหล่าของยีนแกมมาโกลบินยีน (single point mutation of γ -globin gene promotor) หรือจากการขาดหายไปของกลุ่มเบต้าโกลบินยีน (β -globin gene cluster) ทำให้มีการขาดหายไปของ δ และ β -gene เช่น $\gamma^A(\gamma\delta\beta)^0$ และ HPFH-6 จะพบปริมาณ Hb F ปริมาณ 9.9% และ 17.2-20.0% ตามลำดับ ผู้ที่เป็นพาหะของ HPFH จะไม่มีอาการอะไร ซีดเล็กน้อย MCV ต่ำเล็กน้อย ระดับ Hb F อยู่ระหว่าง 10-20%

Delta-Beta thalassemia [$(\delta\beta)^0$ -thalassemia]³

เซลล์เบต้าธาลัสซีเมีย ($\delta\beta$ thalassaemia) เป็นภาวะที่มีการแสดงออกของแกมมาอี้น (γ -globin gene expression) และไม่มีแสดงออกของเซลล์เบต้าอี้น ($\delta\beta$ -globin gene) จะมีการสร้าง Hb F สูง เม็ดเลือดแดงจะติดสีจางมีขนาดเล็ก (hypochromic microcytic red cell) ผู้ที่เป็นพาหะจะมี Hb F ระหว่าง 4-18%

HPFH-6/ β -thalassemia และ HPFH-6 /Hb E⁴

เป็นธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย (thalassemia intermedia) ที่เกิดจากยีน HPFH-6 ร่วมกับเบต้าอี้น และ HPFH-6 ร่วมกับฮีโมโกลบินอี้นตามลำดับ อาการทางคลินิกจะไม่รุนแรงตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ ซีดเล็กน้อย ขนาดเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular volume หรือ MCV) ต่ำเล็กน้อย ตรวจเสมียร์เลือดพบเม็ดเลือดแดงติดสีจาง (hypochromic) มีขนาดเล็ก

(microcytosis) ตรวจชนิดของฮีโมโกลบิน (Hb type) จะพบ Hb A₂ F และ Hb EF ตามลำดับ ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับเลือด (non-transfusion dependent) การดำเนินชีวิตใกล้เคียงปกติ

สรุป

Hb F ในคนปกติพบได้ในปริมาณที่น้อย (1%) และจะพบได้สูงในเด็กแรกเกิดหรือการตั้งครรภ์ นอกจากภาวะดังกล่าวจะพบ Hb F สูงในพาหะของ HPFH, $\delta\beta$ -thalassemia หรือในโรค β -thalassemia major, β -thalassemia/Hb E, HPFH-6/ β -thalassemia และ HPFH-6 /Hb E จึงมีความจำเป็นต้องให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องเพื่อจะได้วางแผนการรักษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Stephens AD, Angastiniotis M, Baysal E, Chan V, Davis B, Fucharoen S, et al. ICSH recommendations for the measurement of haemoglobin F. Int J Lab Hematol. 2012 Feb;34(1):14-20.
2. Carrocini GC, Zamaro PJ, Bonini-Domingos CR. What influences Hb fetal production in adulthood? Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33(3):231-6.
3. Panyasai S, Fucharoen S, Surapot S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Molecular basis and hematologic characterization of deltabeta-thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin in Thailand. Haematologica. 2004 Jul;89(7):777-81.
4. Fucharoen S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Surapot S. Molecular characterization of thalassemia intermedia associated with HPFH-6/beta-thalassemia and HPFH-6/Hb E in Thai patients. Acta Haematol. 2002;108(3):157-61.