

# สรุปการประชุมวิชาการของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยเรื่องธาลัสซีเมีย

รศ. นพ.กิตติ ต่อจรัส



สมาคมโลหิตวิทยาจัดประชุมวิชาการเมื่อวันที่ 17-20 มีนาคม 2556 ณ โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์มีเรื่องเกี่ยวกับการวินิจฉัยระดับโมเลกุลและการรักษาธาลัสซีเมีย สรุปได้ดังนี้

นพ.กิตติ ต่อจรัส ได้บรรยายการความผิดปกติและวินิจฉัยระดับโมเลกุลของธาลัสซีเมียดังนี้

1. แอลฟาธาลัสซีเมีย ผู้ที่เป็นพาหะแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 ( $\alpha$ -thalassemia 1) ส่วนใหญ่เป็นชนิดเกิดจากการขาดหายของยีนไป (deletion) จากการศึกษาตรวจพบเป็นชนิด SEA (Southeast Asian) และ THAI deletion ร้อยละ 99 และ 1 ตามลำดับ สำหรับ พาหะแอลฟาธาลัสซีเมีย 2 ( $\alpha$ -thalassemia 2) ตรวจพบการขาดหายของยีนทั้งชนิด 3.7 kb (kilobase) และ 4.2 kb deletion โดยชนิด 3.7 kb deletion พบได้มากกว่า ในส่วนของ  $\alpha$ -thalassemia 2 ชนิดไม่มีการขาดหาย (non-deletion) ตรวจพบฮีโมโกลบิน 5 ชนิด คือ ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง (Hb Constant Spring, Hb CS), ปากเซ (Hb Pakse'), กวางสี (Hb Quang Sze), คิวไทยแลนด์ (Hb Q-Thailand) และปากนน้ำโพ (Hb Pak Num Po)

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ประกอบด้วย Hb H, Hb Bart's hydrops fetalis และ AE Bart's disease ตัวอย่างของ Hb H มีลักษณะของยีน (genotype) ได้หลากหลายโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ ชนิดที่มีการขาดหายของยีน (Deletional Hb H disease) และ ไม่มีการขาดหายของยีน (Non-deletional Hb H disease)<sup>1</sup> ดังตารางที่ 1 ส่วนอาการแสดงของ Hb H, Hb H-CS และ Hb PS ดังตารางที่ 2

2. เบต้าธาลัสซีเมีย การสร้างเบต้าโกลบิน ( $\beta$  globin) ได้น้อยหรือไม่มีการสร้างเลยทำให้เกิด  $\beta^+$  หรือ  $\beta^0$ -thalassemia ตามลำดับ พยาธิสภาพส่วนน้อยเกิดจาก deletion ส่วนใหญ่เกิด

ตารางที่ 1 แสดง Genotype ของ Hb H disease

| Genotype                            | Number     | %           |
|-------------------------------------|------------|-------------|
| <b>Deletional Hb H disease</b>      |            |             |
| --SEA/- $\alpha^{3.7}$              | 135        | 43.66       |
| --SEA/- $\alpha^{4.2}$              | 5          | 1.42        |
| --THAI/- $\alpha^{3.7}$             | 1          | 0.28        |
| --SEA/- $\alpha^{4.2}$ (Q-Thailand) | 1          | 0.28        |
| <b>Total</b>                        | <b>142</b> | <b>40.0</b> |
| <b>Non-deletional Hb H disease</b>  |            |             |
| --SEA/ $\alpha^{CS}\alpha$          | 185        | 51.0        |
| --SEA/ $\alpha^{PS}\alpha$          | 23         | 6.48        |
| --SEA/ $\alpha^{PNP}\alpha$         | 3          | 0.84        |
| --SEA/ $\alpha^{QS}\alpha$          | 2          | 0.56        |
| --THAI/ $\alpha^{CS}\alpha$         | 1          | 0.28        |
| --SEA/ $\alpha^{Anti\ G-I}\alpha$   | 1          | 0.28        |
| --SEA/ $\alpha^{AATA}\alpha$        | 1          | 0.28        |
| --SEA/ $(\alpha\alpha)^{unknown}$   | 1          | 0.28        |
| <b>Total</b>                        | <b>213</b> | <b>60.0</b> |

SEA=Southeast Asian; CS=Constant Spring; PS= Pakse'; PNP= Pak Nam Po

ตารางที่ 2 แสดงอาการแสดงของ Hb H, Hb H-CS และ Hb PS

| อาการแสดง               | Hb H         | Hb H-CS และ Hb PS |
|-------------------------|--------------|-------------------|
| จำนวน                   | 125          | 145               |
| อายุที่ให้เลือดครั้งแรก | $11 \pm 5.5$ | $1.5 \pm 2.1$     |
| ประวัติการให้เลือด      | 29%          | 50%               |
| การเจริญเติบโตไม่สมอายุ | พบน้อยมาก    | 15%               |
| ซีด                     | 58%          | 65%               |
| เหลือง                  | 24%          | 27%               |
| ตับโต                   | 6%           | 11%               |
| ม้ามโต                  | 15%          | 24%               |
| น้ำในถุงน้ำดี           | 10%          | 28%               |



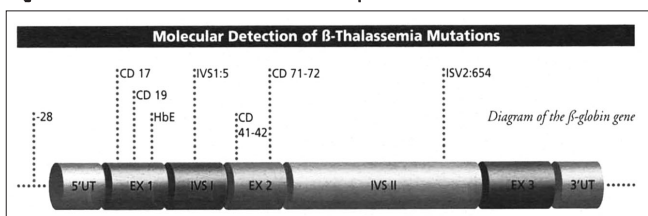
จากในดี.เอ็น.เอ มีการแทนที่ของเบส (single base substitution) ดังรูปที่ 1 ในกระบวนการของกระบวนการสร้างสายโกลบินคือ transcription, mRNA processing และ translation<sup>2</sup> จากการศึกษาในเบต้าธาลัสซีเมีย พบว่าเป็นกลุ่มที่มีอาการน้อย (mild  $\beta^+$ -thalassemia) พบ 3 ชนิด คือ-28 (A-G), -87 (C-A) และ codon 19 (Hb Malay) และ severe  $\beta^+$ -thalassemia พบ 2 ชนิด คือ IVS2#654 (C-T) และ IVS1#5 (G-C) ที่เหลือเป็นกลุ่มที่มีอาการมาก  $\beta^0$ -thalassemia ทั้งหมด ประโยชน์ของการตรวจความผิดปกติระดับโมเลกุล ของเบต้าธาลัสซีเมีย คือใช้ในการวางแผนควบคุมและป้องกันการเกิดผู้ป่วยธาลัสซีเมีย รายใหม่ โดยการวินิจฉัยทารกในครรภ์ก่อนคลอด (prenatal diagnosis, PND) และบอกความรุนแรงของโรค ความผิดปกติของเบต้ายีนที่พบบ่อย ดังตารางที่ 3 และในแต่ละภูมิภาคในประเทศไทย มีความผิดปกติของเบต้ายีนแตกต่างกันดังตารางที่ 4

3. Hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH) เป็นภาวะที่ไม่มีการสร้าง  $\beta$ -globin เป็นผลให้มีการสร้างแกมมาโกลบิน ( $\gamma$ -globin) มากขึ้นทำให้มีปริมาณฮีโมโกลบินเอฟ (Hb F) หรือฟิโตลีโมโกลบิน (fetal Hb) สูงตลอด

(persistence of fetal hemoglobin) และเกิดจากถ่ายทอดของยีนหรือเรียกว่าเป็นพันธุกรรม (hereditary) จึงเรียกภาวะนี้ว่าเป็น hereditary persistence of fetal hemoglobin หรือเขียนย่อเป็น HPFH ภาวะนี้ทำให้มีการสร้าง Hb F สูง อาการไม่รุนแรง ซีดไม่มาก สาเหตุหรือพยาธิสภาพมีได้หลายอย่างเช่นจากการผ่าเหล่าของ  $\gamma$ -gene (single point mutation of  $\gamma$ -globin gene promotor) หรือจากการขาดหายไปส่วนของ  $\beta$ -globin gene cluster ทำให้มีการขาดหายไปของ  $\delta\beta$  และ  $\gamma$ -gene เช่น  $\gamma$  ( $\gamma\delta\beta$ ) และ HPFP-6 การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบปริมาณ Hb F 9.9% และ 17.2-20.0% ตามลำดับ ผู้ที่เป็นพาหะของ HPFP จะมีอาการรุนแรงน้อยอาจซีดเล็กน้อยเม็ดเลือดแดงเล็กหรือ MCV ต่ำเล็กน้อย ระดับ Hb F อยู่ระหว่าง 10-20%

นพ. John B Porter จาก University College London ประเทศอังกฤษ โดยมีผู้อภิปรายร่วมคือ นพ.นพดล ศิริธนารัตนกุล และ นพ.วิพร วิประกษิต ได้บรรยายถึงภาวะเหล็กเกินในโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดที่ไม่พึ่งการให้เลือด (non-transfusion dependent thalassemia หรือ NTD) ผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ ธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย (thalassemia intermedia) เบต้าธาลัสซีเมียที่มีอาการน้อย (mild  $\beta$ -thalassemia) ที่ไม่เคยได้รับเลือดหรือได้รับเลือดเป็นครั้งคราว และกลุ่มผู้ป่วยฮีโมโกลบินเอช พบว่าธาตุเหล็กสะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วยและจากการดูดซึมจากลำไส้มากเกินไป โดยมีเกณฑ์จะเริ่มให้ยาขับเหล็กอยู่ที่ระดับเฟอร์ไรตินมากกว่า 800 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม (นก./มล.) และ/หรือ ระดับธาตุเหล็กในตับ >5 มก.เหล็ก/กรัม น้ำหนักเนื้อตับแห้ง (mg Fe/gdw) จากการศึกษารandomized controlled trial พบว่ายาขับเหล็กดีเฟอราซิรอก (deferasirox) ที่ให้ผลดีในผู้ป่วย NTD โดยขนาดยา deferasirox เริ่มที่ 10 มก./กก./วัน สามารถปรับขนาดยาได้ถึง 20 มก./กก./วัน

รูปที่ 1 แสดงความผิดปกติระดับโมเลกุลของเบต้ายีน



ตารางที่ 3 แสดงความผิดปกติของเบต้ายีนที่พบบ่อย

| $\beta^0$ -thalassemia | $\beta^+$ -thalassemia |
|------------------------|------------------------|
| Codon 41/42 (-TTCT)    | IVS I n 5 (C-G)        |
| Codon 17 (A-T)         | IVS II n 654 (C-T)     |
| Codon 15 (C-A)         | Codon 19 (A-G)         |
| IVS I n 1 (G-T)        | Codon 26 (G-A);Hb E    |
| Codon 71/72 (+A)       |                        |

**ตารางที่ 4** แสดงความผิดปกติของเบต่ายีนในประเทศไทยแบ่งตามภูมิภาค

| No. | ความผิดปกติ (mutation) | ชนิด      | กรุงเทพ <sup>3</sup><br>จำนวน (%) | ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ <sup>4</sup><br>จำนวน (%) | ภาคใต้ <sup>5</sup><br>จำนวน (%) | ภาคเหนือ <sup>6</sup><br>จำนวน (%) |
|-----|------------------------|-----------|-----------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 1.  | Codon 41/42 (-CTTT)    | $\beta^0$ | 50 (36.3)                         | 307 (36.1)                                      | 33 (32.0)                        | 108 (49.5)                         |
| 2.  | Codon 17 (A-T)         | $\beta^0$ | 24 (17.4)                         | 215 (25.3)                                      | 11 (10.7)                        | 75 (34.4)                          |
| 3.  | -28 (A-G)              | $\beta^+$ | 20 (14.5)                         | 191 (22.5)                                      | 8 (7.8)                          | 3 (1.4)                            |
| 4.  | IVS II-654 (C-T)       | $\beta^0$ | 8 (5.8)                           | 19 (2.2)                                        | 1 (0.9)                          | 1 (0.4)                            |
| 5.  | IVS I-5 (G-C)          | $\beta^+$ | 7 (5.1)                           | 14 (1.6)                                        | 23 (12.3)                        | -                                  |
| 6.  | Codon 71/71 (+A)       | $\beta^0$ | 6 (4.3)                           | 36 (4.2)                                        | 1 (0.9)                          | 13 (6)                             |
| 7.  | -31 (A-G)              | $\beta^+$ | 4 (3.0)                           | 1 (0.1)                                         | -                                | 1 (0.4)                            |
| 8.  | Codon 19 (A-G)         | $\beta^+$ | 3 (2.2)                           | 1 (0.1)                                         | 8 (7.8)                          | -                                  |
| 9.  | IVS I-1 (G-T)          | $\beta^0$ | 3 (2.2)                           | 26 (3.1)                                        | 8 (7.8)                          | 15 (6.9)                           |
| 10. | Codon 35 (C-A)         | $\beta^0$ | 2 (1.4)                           | 4 (0.4)                                         | -                                | -                                  |
| 11. | -87 (C-A)              | $\beta^+$ | 1 (0.7)                           | 2 (0.2)                                         | -                                | 2 (1.0)                            |
| 12. | Del 3.4 kb             | $\beta^+$ | 1 (0.7)                           | 19 (2.2)                                        | -                                | -                                  |
| 13. | Codon 126 (T-G)        | $\beta^+$ | 3 (2.2)                           | -                                               | -                                | -                                  |
| 14. | Int (T-G)              | $\beta^0$ | 2 (1.4)                           | -                                               | -                                | -                                  |
| 15. | -30 (T-C)              | $\beta^+$ | 2 (1.4)                           | -                                               | -                                | -                                  |
| 16. | Codon 16/17(+G)        | $\beta^0$ | 1 (0.7)                           | -                                               | -                                | -                                  |
| 17. | Codon 123/125(-8bp)    | $\beta^0$ | 1 (0.7)                           | -                                               | -                                | -                                  |
| 18. | Codon 43 (G-T)         | $\beta^0$ | -                                 | 6 (0.7)                                         | -                                | -                                  |
| 19. | Codon 26 (G-T)         | $\beta^+$ | -                                 | 4 (0.5)                                         | -                                | -                                  |
| 20. | Codon 95 (+A)          | $\beta^+$ | -                                 | 1 (0.1)                                         | 8 (7.8)                          | -                                  |
| 21. | Codon 41 (-C)          | $\beta^+$ | -                                 | -                                               | 1 (0.9)                          | -                                  |
| 22. | Uncharacterized        |           | -                                 | -                                               | 5 (4.8)                          | -                                  |
|     | <b>รวม</b>             |           | <b>138 (100)</b>                  | <b>849 (100)</b>                                | <b>103 (100)</b>                 | <b>218 (100)</b>                   |



## เอกสารอ้างอิง

1. Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:26-34.
2. Kazazian HH, Jr., Boehm CD. Molecular basis and prenatal diagnosis of beta-thalassemia. Blood. 1988 Oct;72(4):1107-16.
3. Viprakasit V, Limwongse C, Sukpanichnant S, Ruangvutilert P, Kanjanakorn C, Glomglao W, et al. Problems in determining thalassemia carrier status in a program for prevention and control of severe thalassemia syndromes: a lesson from Thailand. Clin Chem Lab Med 2013;Inpress.
4. Yamsri S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-Ung N, Fucharoen S. Genotype and phenotype characterizations in a large cohort of beta-thalassemia heterozygote with different forms of alpha-thalassemia in northeast Thailand. Blood Cells Mol Dis. 2011 Aug 15;47(2):120-4.
5. Laosombat V, Fucharoen SP, Panich V, Fucharoen G, Wongchanchailert M, Sriroongrueng W, et al. Molecular basis of beta thalassemia in the south of Thailand. Am J Hematol. 1992 Nov;41(3):194-8.
6. Sirichotiyakul S, Saetung R, Sanguansermisri T. Analysis of beta-thalassemia mutations in northern Thailand using an automated fluorescence DNA sequencing technique. Hemoglobin. 2003 May; 27(2):89-95.