คลินิกธาลัสซีเมีย: Advance in Thalassemia

รศ. นพ. กิตติ ต่อจรัส

การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 39 ของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย เรื่อง “Advances in Hematology” จัดเมื่อวันที่ 7-10 มีนาคม พ.ศ. 2554 ที่ห้องแกรนด์บอลรูม โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ บางกอกคอนเวนชั่นเซ็นเตอร์ เซ็นทรัลเวิล ในส่วนที่จะนำเสนอเป็นการสัมมนาเรื่อง “Advance in Thalassemia” โดย รศ.นพ.กิตติ ต่อจรัส เป็นผู้ดำเนินการอภิปราย

วิทยากรท่านแรกคือ รศ. ดร. สุพรรณ ฟู่เจริญ ผู้อำนวยการศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น บรรยายในหัวข้อ Thalassemia and Hemoglobinopathies in Thailand: Molecular Diagnostics ดังนี้

ธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางกรรมพันธุ์ที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย เนื่องจากมีผู้ป่วยและผู้ที่เป็นพาหะเป็นจำนวนมาก การศึกษาเรื่องธาลัสซีเมียในประเทศไทยโดยในระยะแรกๆ ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาทางคลินิก เพื่อจำแนกชนิดของโรคและเชื่อมโยงลักษณะอาการทางคลินิกและ ผลการตรวจเลือดของผู้ป่วย ต่อมามีการศึกษาในระดับโมเลกุลเพื่อค้นหาสาเหตุที่ทำให้เกิดโรค ทำให้ได้ข้อมูลความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องของ แอลฟ่า เบต้า เดลต้าและแกมมาโกลบินอย่างละเอียดและถือว่าเป็นโรคกรรมพันธุ์ที่มีข้อมูลในระดับโมเลกุลมากที่สุดของประเทศไทย ความรู้พื้นฐานในส่วนนี้ได้ก่อให้เกิดพัฒนาการด้านการตรวจวินิจฉัยยีนผิดปกติที่แม่นยำทำได้ง่ายขึ้นและสามารใช้ในการให้บริการตรวจวินิจฉัยผู้ที่เป็นพาหะและเป็นโรคได้เป็นอย่างดี และยังสามารถใช้ในการตรวจวินิฉัยทารกในครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคชนิดรุนแรงได้ เกิดเป็นการให้บริการตรวจวินิจฉัยที่ครบวงจรขึ้น

รูปแบบการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการจึงเปลี่ยนไป มีความต้องการผลการตรวจในระดับโมเลกุลมากขึ้น เพราะสามารถอธิบายการเกิดโรคในผู้ป่วยได้ชัดเจนกว่า เริ่มมีการขวนขวายหาความรู้เพิ่มเติมของบุคลากรทางการแพทย์ ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เทคนิคการแพทย์ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการและเจ้าหน้าที่ฝ่ายสาธารณสุขที่เกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตามการตรวจวินิจฉัยในระดับโมเลกุลมีหลายวิธีและหลากหลาย ต้องใช้ผลการตรวจเลือดเบื้องต้นประกอบด้วย CBC และ Hb type ตลอดจนประวัติผู้ป่วยประกอบการพิจารณาเลือกวิธีการตรวจเลือดที่เหมาะสมด้วยเสมอ การจำแนกชนิดของผู้ป่วยตามความผิดปกติของยีนจะทำให้สามารถเลือกใช้วิธีการตรวจที่เหมาะสมและถูกแนวทางมากขึ้น ในห้องปฏิบัติการของผู้บรรยายจะจำแนกแนวทางการตรวจระดับโมเลกุลออกเป็นกลุ่มๆ ดังนี้

1. กลุ่ม β-thalassemia

การตรวจเลือดในงานประจำวันสามารถให้การวินิจฉัยผู้ที่เป็นพาหะ β-thalassemia ได้จากปริมาณ Hb A_2 ที่สูงกว่าปกติ แต่การตรวจยีนจะทำให้ทราบข้อมูลเพิ่มเติมว่าเป็นชนิด β^+ หรือ β^0-thalassemia เนื่องจากก่อให้เกิดโรคที่มีความรุนแรงแตกต่างกัน และสามารถใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาและตัดสินใจเลือกการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ด้วย หากเป็นการตรวจในคู่สมรส จึงควรตรวจให้ทราบถึงชนิดของยีนที่ผิดปกติด้วยเพื่อใช้ประกอบการให้คำแนะนำทางพันธุกรรม ปัจจุบันมีการตรวจพบยีน β-thalassemia ในคนไทยแล้วเกือบ 30 ชนิดมีทั้งชนิด β^+ หรือ β^0-thalassemia และมีความถี่ของการตรวจพบแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค การตรวจจึงมีความยุ่งยากพอสมควรและมีหลายวิธี ห้องปฏิบัติการมักเลือกตรวจชนิดที่พบได้บ่อยไว้ก่อน หากตรวจแล้วไม่พบอาจเป็นชนิดที่พบได้น้อย (rare mutation)

2. กลุ่ม α-thalassemia

ในประเทศไทยมี 2 ชนิด คือ α-thalassemia 1 (α^0-thalassemia) และ α-thalassemia 2 (α^+-thalassemia) สำหรับ α-thalassemia 1 ตรวจพบความผิดปกติได้ 2 แบบ คือ ชนิด SEA deletion ที่พบได้บ่อยและชนิด THAI deletion

ที่พบได้ไม่บ่อยนัก ในทางปฏิบัติสามารถตรวจทั้งสองชนิดได้พร้อมกันด้วยวิธี multiplex PCR เพื่อป้องกันการเกิด Hb Bart's hydrops fetalis จากภาวะ homozygous α-thalassemia 1 ชนิด SEA ร่วมกับชนิด THAI deletion ซึ่งเคยมีรายงานแล้วในไทย อย่างไรก็ตามเนื่องจากพบได้ไม่บ่อยนัก เพื่อความประหยัด ห้องปฏิบัติการบางแห่งอาจเลือกตรวจเฉพาะชนิด SEA deletion เพียงชนิดเดียว การส่งตรวจ α-thalassemia 1 จึงควรต้องทราบด้วยว่าห้องปฏิบัติการแห่งนั้นได้ตรวจยีน α-thalassemia 1 ให้ทั้งสองชนิดหรือไม่ สำหรับ α-thalassemia 2 นั้น พบความผิดปกติได้ 2 แบบ คือ ชนิด deletion ซึ่งแบ่งเป็นชนิด 3.7 kb deletion และ 4.2 kb deletion กับชนิด non-deletion ที่เกิดจาก point mutation ที่พบบ่อยได้แก่ Hb Constant Spring และ Hb Paksé อย่างไรก็ตามพาหะ α-thalassemia 2 ไม่ใช่เป้าหมายสำคัญในการดำเนินงานด้านการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียของไทย แต่การตรวจความผิดปกติของยีนในผู้ป่วยโรค α-thalassemia จะมีประโยชน์ต่อการอธิบายลักษณะอาการของโรคและการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรม

3. กลุ่ม αβ-thalassemia

กลุ่มนี้ประกอบด้วยผู้ป่วยที่เป็นทั้ง α- และ β-thalassemia ทำให้มีผลการตรวจเลือดค่อนข้างซับซ้อน การวินิจฉัยที่ถูกต้องอาศัยการตรวจดีเอ็นเอทั้งในส่วนของ α- และ β-globin genes พบได้บ่อยในคนไทยโดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ สำหรับผู้ที่เป็นพาหะได้แก่ พาหะ Hb E หรือ homozygous Hb E ร่วมกับ α-thalassemia โดยเฉพาะ α-thalassemia 1 ซึ่งเป็นเป้าหมายสำคัญของการตรวจ จำเป็นต้องส่งตรวจดีเอ็นเอ (DNA) เพื่อวินิจฉัย α-thalassemia 1 ด้วย สำหรับผู้ที่เป็นพาหะ Hb E อาจพิจารณาเลือกส่งตรวจ α-thalassemia 1 ได้จากปริมาณของ Hb E ที่ตรวจวัดได้ ในห้องปฏิบัติการจะเลือกใช้เกณฑ์ที่ 25 % Hb E หากพบว่าผู้ที่เป็นพาหะ Hb E รายใด มีปริมาณ Hb E น้อยกว่า 25 % จะตรวจ PCR for α-thalassemia 1 ให้ด้วย สำหรับ homozygous Hb E ที่มีหรือไม่มี α-thalassemia 1 ร่วมด้วยนั้น แยกกันไม่ออกด้วยผลการตรวจเลือดต้องตรวจด้วยวิธี PCR เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้อาจตรวจพบผู้ที่เป็นพาหะ β-thalassemia ร่วมกับ α-thalassemia โดยมีผลการตรวจเลือดไม่แตกต่างจากผู้ที่เป็นพาหะ β-thalassemia เพียงอย่างเดียว หากเป็นการตรวจในคู่สมรสที่มีความเสี่ยง อาจต้องพิจารณาตรวจทั้งสองอย่างเพราะอาจเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นทั้งโรค β-thalassemia และ α-thalassemia 1 ได้

ในส่วนของโรค αβ-thalassemia นั้น ที่พบได้บ่อยในคนไทยได้แก่ Hb EA Bart's disease และ Hb EF Bart's disease ทั้งที่มีและไม่มี Hb Constant Spring หรือ Hb Paksé ร่วมด้วย Hb H disease ร่วมกับ β-thalassemia หรือ ฮีโมโกลบินผิดปกติ เป็นต้น ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักมีอาการไม่รุนแรง แต่การวินิจฉัยที่แน่นอนด้วยการตรวจเลือดเพียงอย่างเดียวทำได้ยากมักต้องใช้การตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอร่วมด้วยเสมอ

4. กลุ่ม High Hb F determinants

ภาวะ High Hb F determinants เป็นชื่อรวมๆ ที่ใช้เรียกกลุ่มความผิดปกติของยีนที่ทำให้มีการสร้าง Hb F มากขึ้นในผู้ใหญ่ ผู้ที่เป็นพาหะจะตรวจพบ Hb F ได้สูงกว่าปกติ หากตรวจพบร่วมกับ Hb E จะให้ผลการตรวจเลือดเหมือนกับผู้ที่เป็นโรค β-thalassemia / Hb E แต่มักมีอาการน้อยกว่า ที่พบบ่อยในคนไทยประกอบด้วย $(\gamma\beta)^0$-thalassemia, Hereditary persistence of fetal hemoglobin ชนิด 6 (HPFH-6), $^{G}\gamma(^{A}\gamma\delta\beta)^0$-thalassemia ชนิด deletion-inversion และ Hb Lepore ($\delta\beta$ hybrid Hb) ผู้ป่วยมักมีอาการน้อย แต่วินิจฉัยได้ยากในงานประจำวันและมักสับสนกับกลุ่มโรค β-thalassemia ข้อมูลในปัจจุบันตรวจพบความผิดปกติแล้วในคนไทยอย่างน้อย 5-6 ชนิด การตรวจวินิจฉัยแยกชนิดในผู้ป่วยในกลุ่มนี้ต้องทำการตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอด้วยวิธี PCR

5.กลุ่ม Abnormal Hb

ในปัจจุบันเนื่องจากมีการส่งตรวจหาชนิดและปริมาณฮีโมโกลบินมากขึ้น ประกอบกับมีการนำเครื่องวิเคราะห์ฮีโมโกลบินอัตโนมัติที่ทันสมัยและมีประสิทธิภาพสูงมาใช้ในการตรวจให้บริการในงานประจำวันมากขึ้น เช่น เครื่อง Low pressure liquid chromatography (LPLC), High performance liquid chromatography (HPLC) และ Capillary zone electrophoresis (CE) เป็นผลให้มีการตรวจพบ ฮีโมโกลบินผิดปกติได้บ่อยขึ้นและมีความหลากหลายในคนไทย ส่วนใหญ่สามารถให้การวินิจฉัยได้ทันที แต่หลายชนิดยังไม่เคยมีรายงานมาก่อนในคนไทย การศึกษาฮีโมโกลบินผิดปกติเหล่านี้ทำให้ทราบถึงกลไกการเกิดความผิดปกติในระดับยีนและเป็นการพัฒนาแนวทางการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่ง่ายต่อการปฏิบัติและสามารถใช้ในการวินิจฉัยแยกชนิดได้ จึงมีความสำคัญอย่างมากต่อการตรวจวินิจฉัยในงานประจำวัน ปัจจุบันตรวจพบแล้วมากกว่า 30 ชนิดในคนไทย จำแนกตามชนิดของสายโกลบินที่ผิดปกติได้เป็น α-, β-, γ-หรือ δ-globin chain variants ซึ่งแม้ส่วนใหญ่ไม่ทำให้เกิดโรคใดๆ แต่หากพบร่วมกับยีนธาลัสซีเมียหรือฮีโมโกลบินผิดปกติอื่น อาจก่อให้เกิดอาการทางคลินิกได้ เช่น ภาวะ unusual Hb H disease ภาวะ secondary erythrocytosis หรือ thalassemia hemoglobinopathy เป็นต้น การวินิจฉัยแยกชนิดมักต้องใช้การตรวจดีเอ็นเอเท่านั้น อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าการใช้เทคนิคการตรวจ Hb

หลายๆ อย่างร่วมกันทั้ง LPLC, HPLC และ CE จะให้ข้อมูลที่มีประโยชน์ต่อการทำนายชนิดของความผิดปกติและสามารถเลือกใช้วิธีการตรวจในระดับโมเลกุลที่เหมาะสมมากขึ้น

สรุป แม้การตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอจะให้ข้อมูลในการวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติที่แน่นอนที่สุดแต่การตรวจค่อนข้างยุ่งยาก มีราคาแพงและให้บริการไม่แพร่หลาย การส่งตรวจจึงควรต้องพิจารณาอย่างละเอียด ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นทั้งในระดับการตรวจคัดกรองและการตรวจยืนยันที่ถูกต้อง แม่นยำและเชื่อถือได้ตลอดจนการศึกษาในครอบครัวผู้ป่วย จึงมีความสำคัญมากต่อการพิจารณาเลือกตัวอย่างที่สงสัยไปตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอต่อไป ปัจจุบันเนื่องจากมีองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องมากขึ้นทั้งในระดับโมเลกุลและเทคนิคการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับกลไกของโรคในระดับโมเลกุลและทราบถึงข้อจำกัดของการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีต่างๆ จะทำให้ผู้ที่เกี่ยวข้องสามารถใช้ผลการตรวจได้อย่างมีประสิทธิภาพและสามารถให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแก่ผู้ป่วยได้ดีขึ้น

ของ

วิทยากรท่านที่สองคือ รศ.นพ. ดวงสิทธิ์ วัฒกนารา อาจารย์ภาควิชาสูติ-นรีเวชศาสตร์ คณะแพทย์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล บรรยายในหัวข้อ Preimplantation and Prenatal Genetic Diagnosis of Severe Thalassemia ดังนี้

โรคโลหิตธาลัสซีเมียเกิดจากพันธุกรรมด้อย (autosomal recessive) ที่ทำให้การสังเคราะห์สายโกลบินผิดปกติไป ผู้ป่วยจะซีดเนื่องจากเม็ดเลือดแตกง่าย สายพันธุกรรม alpha ที่ผิดปกติมักเป็นรูปแบบของ deletion ในขณะที่ความผิดปกติของสายพันธุกรรม beta มักเกิดจาก point mutation ทารกที่เป็น homozygous α-thalassemia 1 จะซีดมากและมักเสียชีวิตก่อนคลอดจากหัวใจล้มเหลวและบวมน้ำ สตรีที่ตั้งครรภ์ทารกดังกล่าวจะมีอาการแน่นอึดอัดท้องจากการที่ทารกบวมน้ำอย่างมาก ซึ่งสามารถตรวจพบได้ด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงมาตรฐาน (ultrasound) ตั้งแต่ปลายไตรมาสที่สองถึงต้นไตรมาสที่สาม อาจมีภาวะแทรกซ้อนของครรภ์เป็นพิษและเสี่ยงที่จะตกเลือดหลังคลอด ส่วนทารกที่มีความผิดปกติของสายพันธุกรรม beta อันได้แก่ β-thalassemia homozygote และ β-thalassemia/Hb E disease นั้นจะเริ่มซีดตั้งแต่ 6 เดือนหลังคลอด และมักต้องได้รับการถ่ายเลือดเป็นประจำซึ่งสามารถนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อน เช่น การติดเชื้อและภาวะเหล็กเกินเป็นต้น ซึ่งก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานอย่างมาก วิธีการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกยังมีภาวะแทรกซ้อนสูงและมีค่าใช้จ่ายมาก การควบคุมจำนวนผู้ป่วยใหม่จึงมีความจำเป็น สามารถทำได้โดยการคัดกรองคู่สมรสที่มีพันธุกรรมแฝงให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ร่วมกับให้การวินิจฉัยทารกในครรภ์ที่ป่วยเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

การคัดกรองคู่สมรสที่ทารกในครรภ์เสี่ยงต่อโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

การป้องกันและควบคุมจำนวนผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงเป็นโครงการที่รัฐบาลประเทศไทยให้ความสำคัญมาโดยตลอด เนื้อหาของโครงการประกอบไปด้วยการระบุตัวคู่สมรสที่มีพันธุกรรมแฝงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย คู่สมรสที่มีความเสี่ยงเหล่านี้มีโอกาสร้อยละ 25 ที่ทารกในครรภ์จะป่วยเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

กระบวนการตรวจคัดกรองที่ถือเป็นมาตรฐานในการดูแลสตรีตั้งครรภ์ทุกราย ประกอบด้วยการตรวจขนาดของเม็ดเลือดแดงหรือการตรวจ osmotic fragility ร่วมกับการตรวจคัดกรอง hemoglobin E (Hb E) ด้วย microcolumn หรือ dichlorophenol indophenols (DCIP) ในรายที่ผลการตรวจคัดกรองชี้บ่งภาวะพันธุกรรมแฝงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย จึงยืนยันด้วยการตรวจชนิดของฮีโมโกลบิน (hemoglobin typing) ในรายที่เป็นพาหะของสาย beta หรือการตรวจวิเคราะห์ DNA ในรายที่เป็นพาหะของสาย alpha ต่อไป พิจารณาตรวจสามีด้วยหากพบว่าสตรีตั้งครรภ์รายใดมีพันธุกรรมแฝงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

แนวทางการวินิจฉัยทารกก่อนคลอดในรายที่เสี่ยงต่อโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

Invasive approaches

คู่สมรสที่มีพันธุกรรมแฝงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียจะได้รับคำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ถึงโอกาสที่ทารกในครรภ์จะป่วยเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงรวมทั้งทางเลือกของการวินิจฉัยทารกก่อนคลอด อันได้แก่การทำหัตถการให้ได้มาซึ่งเซลล์ของทารกในครรภ์ เช่น การตัดตรวจเนื้อรก (chorionic villous sampling, CVS) การเจาะตรวจน้ำคร่ำ (genetic amniocentesis) และการเจาะตรวจเลือกจากสายสะดือทารก (percutaneous umbilical blood sampling) เป็นต้น โดยเซลล์ของทารกที่ได้จากการทำหัตถการดังกล่าวจะถูกนำไปวิเคราะห์ลักษณะพันธุกรรมหรือ DNA ของโรคโลหิตจางพันธุกรรมธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง หรืออาจตรวจชนิดของฮีโมโกลบินโดยตรงจากเลือดที่เจาะจากสายสะดือทารกก็ได้

การทำหัตถการดังกล่าวต้องทำโดยผู้ที่มีความชำนาญและได้รับการฝึกอบรมมาโดยเฉพาะ มีความเสี่ยงของการแท้งหลังทำหัตถการประมาณร้อยละ 0.5 ถึง 2

Non-invasive approaches

เนื่องจากการทำหัตถการเพื่อวินิจฉัยทารกก่อนคลอดนั้นมีความเสี่ยงต่อการสูญเสียการตั้งครรภ์ รวมทั้งสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการทำหัตถการดังกล่าวยังมีจำกัด จึงได้มีความพยายามพัฒนาการวินิจฉัยทารกในครรภ์โดยอาศัยเซลล์และสารพันธุกรรม DNA ของทารกที่ส่งผ่านมาในกระแสโลหิตของมารดา การวินิจฉัยทารกในครรภ์ที่มี homozygous α-thalassemia 1 หรือ hemoglobin Bart's disease สามารถทำได้โดยการตรวจพบเซลล์ของทารกที่ไม่ติดสีย้อม alpha globin ในกระแสโลหิตของมารดา ข้อจำกัดของการวิธีดังกล่าวคือปริมาณเซลล์ของทารกในกระแสโลหิตของมารดานั้นมีไม่มาก การตรวจวิเคราะห์ในระดับสารพันธุกรรม DNA จึงมีบทบาทมากกว่าเนื่องจากสามารถใช้วิธี polymerase chain reaction (PCR) เพื่อเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรม DNA ที่สนใจได้

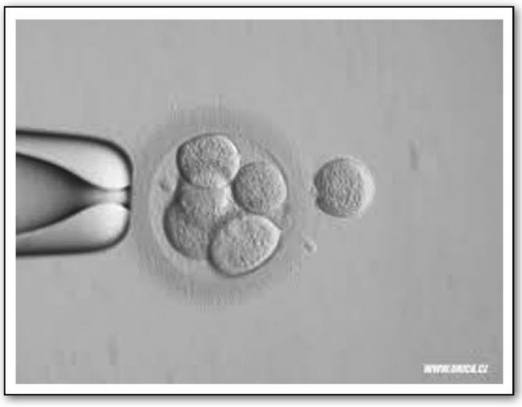
หลักการของการใช้สารพันธุกรรมของทารกในกระแสโลหิตของมารดาเพื่อวินิจฉัยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงนั้นจะตรวจหาภาวะ compound heterozygote ของลักษณะพันธุกรรมด้อยโดยส่วนของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด beta นั้นจะตรวจหาสารพันธุกรรม DNA ที่กลายพันธุ์ (point mutation) หรือ single nucleotide polymorphisms (SNPs) ของบิดาในกระแสโลหิตของมารดา โดยอาจเลือกตรวจเฉพาะการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยในประเทศไทย เช่น β^{E},$\beta^{17\,(A-T)}$ และ $\beta^{41/42(-CTCC)}$ การตรวจไม่พบสารพันธุกรรม DNA ที่กลายพันธุ์ของบิดาแสดงว่าทารกในครรภ์ไม่มีภาวะ compound heterozygote ดังนั้นจึงไม่ต้องทำหัตถการวินิจฉัยทารกก่อนคลอด (prenatal exclusion) ส่วนของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด alpha นั้นมักเป็นการขาดหายไป (deletion) ของสารพันธุกรรมโดยที่พบบ่อยได้แก่ -- SEA , -- THAI และ -- FIL จึงต้องอาศัยการวิเคราะห์ microsatellites ที่อยู่ในช่วงที่สาย DNA นั้นขาดหายไป ความท้าทายของการใช้สารพันธุกรรม DNA ของทารกในกระแสโลหิตของมารดาเพื่อการวินิจฉัยนั้นอยู่ที่สัดส่วนของสารพันธุกรรมดังกล่าวนั้นมีน้อย เมื่อเทียบกับสารพันธุกรรมของมารดา และขนาดของสาร DNA ที่มาจากกระบวนการ apoptosis ของเซลล์เนื้อรก (trophoblasts) นั้นยังสั้นกว่าสาย DNA ปกติ

แนวทางการวินิจฉัยตัวอ่อนก่อนฝังตัวในรายที่เสี่ยงต่อโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

เพื่อหลีกเลี่ยงการจำต้องยุติการตั้งครรภ์ อีกทางเลือกหนึ่งของการควบคุมจำนวนผู้ป่วยใหม่ คือการวินิจฉัยตัวอ่อนก่อนการฝังตัว ซึ่งประกอบไปด้วยสองขั้นตอนคือ

1. การปฏิสนธินอกร่างกายหรือทำเด็กหลอดแก้ว (in vitro fertilization)
2. การวินิจฉัยลักษณะพันธุกรรมของตัวอ่อนที่ได้มา อันประกอบไปด้วยขั้นตอนดังนี้
   - 2.1 การตัดเซลล์จากตัวอ่อน (embryo biopsy and micromanipulation)
   - 2.2 การตรวจวิเคราะห์ทางพันธุกรรมโดย single cell polymerase chain reaction (PCR)

สามารถตรวจวิเคราะห์ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบบ่อยอื่นๆ เช่น trisomy 21 ร่วมด้วย ขั้นตอนทางห้องปฏิบัติการต้องทำอย่างระมัดระวังเพื่อป้องกันการปนเปื้อนสารพันธุกรรมจาก cumulus cells ของมารดา หรือจากเชื้ออสุจิของบิดาในบริเวณ zona pellucid อันจะนำไปสู่ความผิดพลาดในการวินิจฉัย ความชำนาญของห้องปฏิบัติการมีความสำคัญอย่างยิ่งยวดในการลดปัญหาการปนเปื้อน ความล้มเหลวในการเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรม DNA และ ปัญหา allele drop-out ของการวินิจฉัยลักษณะพันธุกรรมจากเซลล์เดียวกัน



รายงานวินิจฉัยตัวอ่อนก่อนฝังตัวในประเทศไทยมีจำกัด เนื่องจากเป็นทางเลือกที่มีต้นทุนสูง การผสมเทียมโดยใช้เชื้ออสุจิหรือไข่ของผู้บริจาคที่ไม่มีพันธุกรรมแฝงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียถือเป็นอีกหนึ่งทางเลือกสำหรับครอบครัวที่ไม่ต้องการยุติการตั้งครรภ์แต่ไม่มีความพร้อมสำหรับการทำเด็กหลอดแก้ว

สรุปทิศทางในอนาคต

การพัฒนาเทคนิคการวินิจฉัยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงของทารกในครรภ์หรือในตัวอ่อนก่อนการฝังตัวยังมีอยู่อย่างต่อเนื่อง การเพิ่มจำนวนและพัฒนาคุณภาพอย่างต่อเนื่องของบุคลากรการแพทย์ที่จะให้บริการดังกล่าวมีความสำคัญไม่ยิ่งหย่อนไปกว่ากัน ภาครัฐบาลได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของปัญหาและให้การสนับสนุนอย่างต่อเนื่อง การส่งเสริมให้มีการตรวจสุขภาพและให้คำปรึกษาแนะนำก่อนมีบุตรมีบทบาทในการเพิ่มประสิทธิภาพของการคัดกรองคู่สมรสที่มีพันธุกรรมแฝงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ซึ่งจะนำไปสู่การลดจำนวนผู้ป่วยใหม่ในที่สุด

วิทยากรท่านสุดท้ายคือ รศ.นพ. นพดล ศิริธนารัตนกุล อาจารย์ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทย์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล บรรยายในหัวข้อ Advance and Alternative Treatment of Thalassemia

การรักษาธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรงในปัจจุบันประกอบด้วยการให้เลือดและยาขับเหล็ก การให้เลือดควรให้ระดับความเข้มข้นของเลือดใกล้เคียงปกติหรือที่เรียกว่า High transfusion โดยรักษาระดับความเข้มข้นก่อนให้เลือด (pretransfusion) ประมาณ 30% (Hct = 30%) จุดมุ่งหมายเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนของภาวะซีดเรื้อรังและให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับเลือดทุกเดือนแต่ผลที่ตามมาคือมีภาวะเหล็กเกินจากเลือดที่ให้

ปัจจุบันมียาขับเหล็กในประเทศไทยทั้ง 3 ชนิดได้แก่ ยาเด็สเฟอร์ราล (desferrioxmine) ซึ่งเป็นยาฉีดใช้กันมามากกว่า 40 ปี สามารถขับธาตุเหล็กออกจากร่างกายได้ดีมีและข้อแทรกซ้อนน้อยแต่ไม่สะดวกในการบริหารยา กล่าวคือต้องใช้เครื่องฉีดยาหรือปั๊ม (infusion pump) ยาตัวที่สองคือยารับประทานดีเฟอร์ริโพรน หรือ แอลวัน (deferiprone, L1) เป็นยาที่ใช้แทนยาฉีดเด็สเฟอร์ราล (second line drug) ใช้ในกรณีที่แพ้ยาหรือมีข้อแทรกซ้อนของยาฉีดไม่สามารถใช้ยาฉีดดังกล่าว เนื่องจากแอลวันเป็นยาเม็ดใหญ่ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อเม็ดจึงใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่หรือเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีที่สามารถรับประทานยาเม็ดได้ ข้อแทรกซ้อนของแอลวันที่สำคัญคือทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำแต่ก็ไม่ได้พบบ่อยพบเพียงร้อยละ 1-5 แต่ถ้ามีภาวะแทรกซ้อนนี้อาจจะเป็นเหตุให้มีอันตรายถึงชีวิตได้จากการติดเชื้อที่รุนแรง และยาตัวสุดท้ายคือยาดีเฟอร์ราซีร็อก (deferasirox) เป็นยาเม็ดต้องละลายน้ำก่อนรับประทานเหมาะสำหรับเด็กอายุน้อยที่รับประทานยาเม็ดไม่ได้และทานวันละครั้งทำให้สะดวกในการรับประทาน

การรักษาอื่นๆ (alternative treatment) ได้แก่การกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟ (Hb F stimulation) ด้วยยาไฮดร็อกซียูเรีย (hydroxyl urea) ใช้ในธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดียเช่นเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี (β-thalassemia/Hb E) ที่มีอาการซีดน้อยถึงปานกลางและยาแอนตี้ออกซิแด็นท์ (antioxidant) ได้แก่ วิตามินอี (vitamin E) และขมิ้นชัน (cucurmin) ทำให้ลดภาวะแทรกซ้อนบางอย่างจากภาวะเหล็กเกินได้

สรุป การรักษาโรคโลหิตจางที่มีอาการรุนแรงในปัจจุบันจะไม่ให้เลือดเมื่อผู้ป่วยมีอาการซีด (occasional transfusion) เท่านั้นจำเป็นจะต้องให้แบบ high transfusion เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่จะตามมาเนื่องจากปัจจุบันผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาขับเหล็กได้แล้วเพราะองค์การเภสัชกรรมสามารถผลิตยาจีพีโอแอลวัน (L1) ได้แล้วประกอบกับทั้งยาฉีดเด็สเฟอร์ราลและยาแอลวันได้บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว นับเป็นโชคดีที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาที่ดีและมีคุณภาพชีวิตที่ดีต่อไป