

## รายงานผู้ป่วย

# รายงานผู้ป่วย $\beta$ -thalassemia/Hemoglobin E 5 ราย ซึ่งมีปริมาณ Hemoglobin F น้อย

พีระพล ว่อง, ปรีศนา เจริญพร, แฉ่งน้อย เจริญนิม และ ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี\*

หน่วยวิจัยธาลัสซีเมีย รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร; \*ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

**บทคัดย่อ:** รายงานผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia / hemoglobin (Hb) E 5 ราย ซึ่งมีปริมาณ Hb F น้อยมาก ผู้ป่วยทั้ง 5 รายเป็น  $\beta^+$ -thalassemia / Hb E ซึ่งมีปริมาณ Hb F เฉลี่ย  $3.4 \pm 1.5\%$  (พิสัย 1.8-4.8%) Hb A เฉลี่ย  $33.2 \pm 5.7\%$  (พิสัย 28.8-43.4%) และ Hb E เฉลี่ย  $50.8 \pm 6.0\%$  (พิสัย 43.1-60.2%) ทำให้ผล Hb typing ดูคล้าย Hb E heterozygote ที่มีปริมาณ Hb E สูงกว่าปกติ มีผู้ป่วย 2 รายที่มีอาการทางคลินิกรุนแรง จำเป็นต้องให้เลือดเป็นประจำทุกเดือน

**Key Words :** ●  $\beta$ -thalassemia / hemoglobin E ●  $\beta^+$ -thalassemia / hemoglobin E  
● Hemoglobin F

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2549;16:323-6.

โรค  $\beta$ -thalassemia / hemoglobin (Hb) E ซึ่งเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดที่พบบ่อยในประเทศไทย เป็นภาวะ compound heterozygote ของยีน  $\beta$ -thalassemia ซึ่งอาจมี phenotype เป็น  $\beta^0$ -thalassemia หรือ  $\beta^+$ -thalassemia ร่วมกับยีน Hb E เมื่อตรวจ Hb typing ของผู้ป่วยจะพบ Hb E และ F เป็น Hb หลัก โดยผู้ป่วยที่มี genotype เป็น  $\beta^0$ -thalassemia / Hb E ( $\beta^0$ -thal / Hb E) จะมีปริมาณ Hb E เฉลี่ยอยู่ในช่วง 45-50%<sup>1,2</sup> และ Hb F เฉลี่ยอยู่ในช่วง 50-55%<sup>1,2</sup> ต่างจากผู้ป่วยที่มี genotype เป็น  $\beta^+$ -thal / Hb E ซึ่งมี Hb A รวมอยู่ด้วย จะมีปริมาณ Hb F เฉลี่ย

น้อยกว่า ( $16.2 \pm 6.1\%$ )<sup>2</sup> และมี Hb A  $28.2 \pm 10.3\%$ <sup>2</sup> โดยมีปริมาณ Hb E เฉลี่ยใกล้เคียงกัน

รายงานผู้ป่วย  $\beta^+$ -thal / Hb E 5 รายต่อไปนี้ มีปริมาณ Hb F เฉลี่ยเพียง  $3.4 \pm 1.5\%$  (พิสัย 1.8-4.8%) ทำให้ผล Hb typing โดยเฉพาะที่ทำโดยวิธี cellulose acetate electrophoresis ได้ผลคล้าย Hb E heterozygote และมีผู้ป่วย 2 รายที่มีอาการทางคลินิกรุนแรง

## รายงานผู้ป่วย

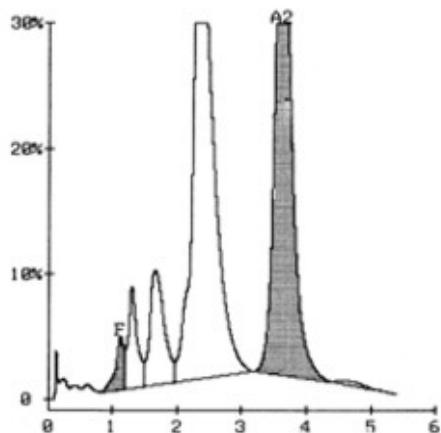
ผู้ป่วย 5 รายได้รับการส่งเลือดมาตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย โดยผู้ป่วย 2 ราย มีอาการของภาวะโลหิตจาง และผู้ป่วย 3 รายส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยหาความเสี่ยงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในคู่สามีภรรยาที่มาฝากครรภ์ครั้งแรก ผล Hb typing ของผู้ป่วยทั้ง 5 ราย คล้ายคลึงกัน คือมี

ได้รับต้นฉบับ 22 พฤษภาคม 2549 ให้ลงตีพิมพ์ 24 กรกฎาคม 2549  
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ นพ.พีระพล ว่อง หน่วยวิจัยธาลัสซีเมีย รพ.มหาวิทยาลัยนเรศวร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร พิษณุโลก 65000

| ANALYTE ID | %    | TIME | AREA    |
|------------|------|------|---------|
| F          | 1.8  | 1.12 | 185828  |
| P2         | 4.8  | 1.29 | 233856  |
| P3         | 7.2  | 1.65 | 418186  |
| Ao         | 43.4 | 2.33 | 2586339 |
| A2         | 43.1 | 3.68 | 2169898 |
| S-WINDOW   | 8.4  | 4.58 | 23298   |

TOTAL AREA 5455717

F 1.8% A2 43.1%



รูปที่ 1 ตัวอย่าง chromatogram ของผู้ป่วยรายที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูล Hb typing ของผู้ป่วย

| Hb type                              | Hb A (%)       | Hb E (%)       | Hb F (%)      |
|--------------------------------------|----------------|----------------|---------------|
| ผู้ป่วยรายที่ 1                      | 43.4           | 43.1           | 1.8           |
| ผู้ป่วยรายที่ 2                      | 31.2           | 50.4           | 4.2           |
| ผู้ป่วยรายที่ 3                      | 30.9           | 50.8           | 4.6           |
| ผู้ป่วยรายที่ 4                      | 28.8           | 60.2           | 1.8           |
| ผู้ป่วยรายที่ 5                      | 31.9           | 49.8           | 4.8           |
| ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน | $33.2 \pm 5.7$ | $50.8 \pm 6.0$ | $3.4 \pm 1.5$ |

ตารางที่ 2 ข้อมูล mutation ที่พบ และผลการตรวจ  $\alpha$ -thalassemia 1 PCR

|                 | Mutations                                     | $\alpha$ -thalassemia 1 PCR* |
|-----------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
| ผู้ป่วยรายที่ 1 | -28 (A -> G) / Codon 26 (GAG ->AAG)           | negative                     |
| ผู้ป่วยรายที่ 2 | -31 (A -> G) / Codon 26 (GAG ->AAG)           | negative                     |
| ผู้ป่วยรายที่ 3 | -31 (A -> G) / Codon 26 (GAG ->AAG)           | negative                     |
| ผู้ป่วยรายที่ 4 | Codon 136 (GGT -> GAT) / Codon 26 (GAG ->AAG) | positive (SEA type)          |
| ผู้ป่วยรายที่ 5 | -31 (A -> G) / Codon 26 (GAG ->AAG)           | negative                     |

\* ชนิด SEA และ THAI deletion

Hb A และ E เป็นหลัก คล้ายผล Hb typing ของ Hb E heterozygote โดยมีปริมาณ Hb F เล็กน้อย ตัวอย่าง chromatogram ของผู้ป่วยรายที่ 1 แสดงดังรูปที่ 1 ชนิดและปริมาณ Hb ของผู้ป่วยทั้ง 5 ราย แสดงดังตารางที่ 1

ผู้ป่วยทั้ง 5 ราย ได้รับการตรวจ DNA sequence ของยีน  $\beta$  globin เพื่อวินิจฉัย genotype และระบุ mutation ของผู้ป่วย พร้อมทั้งตรวจ  $\beta$  - thalassemia 1 PCR (ชนิด SEA และ THAI deletion) เพื่อกำหนด คู่เสี่ยงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย พร้อมกับคู่ของตนเอง ผล genotype ของผู้ป่วยทั้ง 5 รายเป็น  $\beta^+$ -thal / Hb E โดยมีผู้ป่วย 1 รายที่มี  $\beta$  - thalassemia 1 ชนิด SEA แฝงอยู่ด้วย ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 2

ผู้ป่วยรายที่ 1 ได้รับเลือดมาก่อน 2 เดือน นอกนั้นไม่เคยได้รับเลือดก่อนการทำ Hb typing

มีผู้ป่วย 2 ราย คือรายที่ 1 และรายที่ 4 ที่มีอาการทางคลินิกของภาวะโลหิตจาง และต้องได้รับเลือดเป็นประจำ

ตารางที่ 3 ข้อมูลทางโลหิตวิทยาของผู้ป่วย

|                 | เพศ  | อายุ (ปี) | Hb (g/dL) | Hct (%) | MCV (fl) | MCH (pg) | MCHC (g/dL) |
|-----------------|------|-----------|-----------|---------|----------|----------|-------------|
| ผู้ป่วยรายที่ 1 | ชาย  | 49        | 6.1       | 18.9    | 59.8     | 19.3     | 32.3        |
| ผู้ป่วยรายที่ 2 | ชาย  | 39        | 12.3      | 40.4    | -        | -        | -           |
| ผู้ป่วยรายที่ 3 | หญิง | 20        | 9.5       | 31.0    | 65       | -        | -           |
| ผู้ป่วยรายที่ 4 | หญิง | 58        | 5.3       | 17.0    | -        | -        | -           |
| ผู้ป่วยรายที่ 5 | หญิง | 20        | -         | 26.0    | -        | -        | -           |

ทุกเดือนภายหลังการตรวจ ข้อมูลระดับ Hb ของผู้ป่วย ทั้ง 5 รายแสดงดังตารางที่ 3

### วิจารณ์

ผู้ป่วยทั้ง 5 รายนี้ เป็นตัวอย่างของผู้ป่วย  $\beta^+$ -thal / Hb E ซึ่งมีปริมาณ Hb F น้อยมาก ทำให้ผล Hb typing ดูคล้าย Hb E heterozygote ซึ่งมี Hb A และ E เป็นหลัก ต่างกันตรงที่ Hb E heterozygote จะมีปริมาณ Hb A มากกว่า Hb E และมีปริมาณ Hb E เหลือ 25-30%<sup>36</sup> แต่ผู้ป่วย  $\beta^+$ -thal / Hb E 5 รายนี้มีปริมาณ Hb A น้อยกว่า Hb E และมีปริมาณ Hb E เหลือ  $50.8 \pm 6.0\%$  ซึ่งมากกว่า Hb E heterozygote ปกติ จึงอาจทำให้การวินิจฉัยผิดพลาด โดยเฉพาะการทำ Hb typing โดยวิธี cellulose acetate electrophoresis ซึ่งจะไม่ทราบปริมาณ Hb ที่แยกได้แต่ละชนิด ในขั้นตอนแรก และเมื่อเปรียบเทียบผล Hb typing ของผู้ป่วยทั้ง 5 รายกับผล Hb typing ของ Hb E homozygote ซึ่งโดยปกติจะมีปริมาณ Hb F เหลือ 4 - 5%<sup>6</sup> จะพบว่าปริมาณ Hb F เหลือของผู้ป่วยทั้ง 5 รายนี้ใกล้เคียงกับ Hb E homozygote แต่ต่างกันที่  $\beta^+$ -thal / Hb E มี Hb A ร่วมอยู่ด้วย และ Hb E homozygote มีปริมาณ Hb E มากกว่า

โดยปกติ  $\beta^+$ -thal / Hb E จะมีปริมาณ Hb F เหลือน้อยกว่าผู้ป่วย  $\beta^0$ -thal / Hb E อยู่แล้วเนื่องจาก  $\beta^+$ -thal / Hb E ยังมี  $\beta$  globin chain ปกติบางส่วน จึงสามารถสร้าง Hb A ได้บ้าง และทำให้เหลือ  $\beta$  globin

chain ซึ่งจะจับกับ  $\beta$  globin chain เป็น Hb F น้อยลง แต่ไม่ทราบกลไกที่ทำให้ปริมาณ Hb F ในผู้ป่วย  $\beta^+$ -thal / Hb E ทั้ง 5 รายนี้ มีระดับต่ำกว่าปกติมาก เป็นไปได้หรือไม่ว่า อาจมีการลดลงของ  $\beta$  globin chain ร่วมด้วยจริง ในผู้ป่วยทั้ง 5 รายนี้ จากปัจจัยอื่นๆ เช่น ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก หรือมี  $\beta$ -thalassemiaแฝงอยู่ คล้ายกรณีของ  $\beta$ -thal heterozygote ที่มีระดับ Hb A<sub>2</sub> ปกติ<sup>79</sup>

การได้รับเลือดก่อนการทำ Hb typing ในผู้ป่วย  $\beta^+$ -thal / Hb E จะทำให้ปริมาณ Hb F น้อยลง และมีปริมาณ Hb A สูงขึ้น แต่ในผู้ป่วยทั้ง 5 รายนี้ มีเพียงรายที่ 1 ที่เคยได้รับเลือดมาก่อน 2 เดือน อีก 4 รายไม่เคยได้รับเลือดก่อนทำ Hb typing ดังนั้น Hb typing ของผู้ป่วยรายที่ 1 อาจมีผลกระทบจากการได้รับเลือดบ้าง ส่วนอีก 4 ราย เป็น Hb typing ของตัวผู้ป่วยเอง

ผู้ป่วยรายที่ 4 แม้จะมี  $\beta$ -thalassemia 1 ชนิด SEA แฝงอยู่ด้วย แต่ไม่ทำให้สมดุลของ globin chain ดีขึ้น ยังคงมีอาการทางคลินิกของภาวะโลหิตจาง และจำเป็นต้องได้รับเลือด

ผู้ป่วย 2 รายที่มีอาการทางคลินิกของภาวะโลหิตจางรุนแรง และจำเป็นต้องให้เลือดเป็นประจำภายหลังการตรวจ แม้ว่าจะไม่ทราบข้อมูลการตรวจหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางอื่นๆ เพิ่มเติมจากหน่วยงานที่ส่งตรวจ อย่างไรก็ตามการที่พบผู้ป่วย  $\beta^+$ -thal / Hb E 2 ใน 5 รายที่มีอาการทางคลินิกของภาวะโลหิตจาง และต้องได้รับเลือดเป็นประจำ ทำให้เกิดคำถามว่า เราควร

พิจารณายุติการตั้งครรภ์ในกรณีที่พบเด็กในครรภ์เป็น  $\beta^+$ -thal / Hb E บางชนิด เหมือนกับ  $\beta^0$ -thal / Hb E,  $\beta^0$ -thal /  $\beta^0$ -thal และ Hb Bart's Hydrops Fetalis หรือไม่ในอนาคต

### เอกสารอ้างอิง

1. Torcharus K, Sriphaisal T, Krutvecho T, Suwanasophon C, Intarapakawong J. Clinical phenotypes and genotypes diagnosis of thalassemia in children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995;26 (suppl 1):275-7.
2. Laosombat V. Thalassemia in children in southern Thailand. *J Med Assoc Thai* 1986;69:393-9.
3. ภาคผนวก: ผลการตรวจทางโลหิตวิทยาเพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมีย และฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดต่างๆ. ใน: จินตนา ศิรินาวัน, วันชัย วะชีวนาวัน, วรวรรณ ตันไพจิตร, ชนินทร์ ลิ้มวงศ์, บรรณาธิการ. ธาลัสซีเมียสำหรับเวชปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน, 2544:396-9.
4. วิชัย เหล่าสมบัติ. ลักษณะทางคลินิกของโรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า. ใน: วิชัย เหล่าสมบัติ, บรรณาธิการ. ธาลัสซีเมีย. กรุงเทพฯ: โอ เอส พรินต์ติ้ง เฮาส์, 2541:71-88.
5. Charoenkwan P, Wanapirak C, Thanarattanakorn P, et al. Hemoglobin E levels in double heterozygotes of hemoglobin E and SEA-type  $\beta$ -thalassemia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36(2):467-70.
6. Tatsumi N, Tsuda I, Funahara Y, Bunyaratvej A, Fucharoen S. Automatic measurement of hemoglobin F in blood obtained from patients with hemoglobin E / E and  $\beta$ -thalassemia / hemoglobin E. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992;23(suppl 2): 91-4.
7. Steinberg MH, Adams JG. Hemoglobin A<sub>2</sub>: origin, evolution, and aftermath. *Blood* 1991;78:2165-77.
8. Wasi P, Disthasongchan P, Na-Nakorn S. The effects of iron deficiency on the levels of hemoglobins A<sub>2</sub> and E. *J Lab Clin Med* 1968;71:85-91.
9. Fucharoen S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Pengjam Y. Molecular analysis of a Thai  $\beta$ -thalassemia heterozygote with normal haemoglobin A<sub>2</sub> level: implication for population screening. *Ann Clin Biochem* 2002;39:44-49.

## $\beta$ -thalassemia / Hemoglobin E with Low Hemoglobin F: Report of 5 Cases

Peerapon Wong, Prisana Charoenporn, Nangnoy Jermnim  
and Torpong Sanguansermisri\*

Thalassemia Research Unit, Naresuan University Hospital, Faculty of Medicine, Naresuan University; \*Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

**Abstract:** We report 5 cases of  $\beta$ -thalassemia / hemoglobin (Hb) E patients with very low Hb F percentage. These 5 patients were  $\beta^+$ -thalassemia / Hb E. Their Hb type were Hb F  $3.4 \pm 1.5\%$  (mean  $\pm$ SD) (range 1.8-4.8%), Hb A  $33.2 \pm 5.7\%$  (range 28.8-43.4%) and Hb E  $50.8 \pm 6.0\%$  (range 43.1-60.2%). These made their Hb typing results looked like Hb E heterozygote with unusual high Hb E percentage. There were 2 patients with clinically severe who need regular monthly transfusion.

**Key Words :** ●  $\beta$ -thalassemia / hemoglobin E ●  $\beta^+$ -thalassemia / hemoglobin E  
● Hemoglobin F

*Thai J Hematol Transf Med* 2006;16:323-6.