

ย่อวารสาร

Hydroxyurea in the treatment of major β -thalassemia and importance of genetic screening

Alebouyeh M, Moussavi F, Haddad-Deylami H, Vossough P.

Ann Hematol 2004;83:430-433.

ในปัจจุบันพบว่า 5-azacytidine, hydroxyurea และสาร butyrate สามารถเพิ่มระดับของ fetal hemoglobin (Hb F) จึงได้มีการนำ hydroxyurea มาใช้ในผู้ป่วย sickle cell anemia พบว่าสามารถเพิ่มระดับ hemoglobin ได้ ต่อมาได้มีการนำมาใช้ในผู้ป่วย β -thalassemia major โดยพบว่าการสร้าง Hb F ขึ้นกับความแตกต่างของ globin gene และความซับซ้อนทางพันธุกรรม เช่น homozygous Xmn1 ทำให้มี expression ของ G γ gene เพิ่มขึ้น และผู้ป่วยที่มี IVS II-1 mutation ของ beta-globin gene จะมีอาการรุนแรงน้อยกว่าผู้ป่วย β -thalassemia ทั่วไป

การศึกษาที่ทำในประเทศอิหร่าน โดยศึกษาผู้ป่วย homozygous β -thalassemia ตั้งแต่ปี 1995 ถึง 2002 จำนวน 45 ราย ผู้ชาย 20 ราย และผู้หญิง 25 ราย อายุระหว่าง 6-33 ปี (อายุเฉลี่ย 16.3 ปี) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่ตัดม้ามไปแล้ว 22 ราย ได้แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 36 ราย เป็นผู้ป่วยที่ต้องได้รับ packed red cells (PRCs) ทุก 4 สัปดาห์ เพื่อคงระดับ hemoglobin เกิน 10 กรัม/ดล. และได้รับ desferrioxamine 20 มก./กก. ฉีดใต้ผิวหนัง 6 ครั้งต่อสัปดาห์ เพื่อให้ระดับ serum ferritin น้อยกว่า 2,000 นาโนกรัม/มล. กลุ่มที่สอง จำนวน 9 ราย เป็นผู้ป่วย β -thalassemia intermedia และไม่เคยได้รับเลือดมาก่อน โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จะได้รับ hydroxyurea ขนาด 20 มก./กก. สัปดาห์ละ 4 ครั้ง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน (เฉลี่ย 9 เดือน) และหยุดยาถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ folic acid 1 มก.ต่อวัน

เกณฑ์การตอบสนองในผู้ป่วยกลุ่มแรกจะต้องมีระดับ hemoglobin คงที่หรือเพิ่มขึ้นมากกว่า 10.0 (0.5 กรัม/ดล. และต้องการเลือดน้อยลง ส่วนกลุ่มที่สองจะต้องมีระดับ hemoglobin คงที่หรือเพิ่มขึ้นและสามารถยังยั้งกระบวนการและผลข้างเคียงที่เกิดจาก ineffective erythropoiesis เช่น ม้ามโต หรือการเปลี่ยนแปลงของใบหน้า นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจ

ระดับ serum ferritin ตอนเริ่มแรกและตอนมา follow up และมีการตรวจหายีนส์ Xmn1 polymorphism และ IVS II-1 mutation ด้วยวิธี PCR ได้รับการประเมินทั้งด้านร่างกาย การเจริญเติบโตและพัฒนาการ การเปลี่ยนแปลงทางกระดูก ตับม้าม และปัญหาด้านต่อมไร้ท่อ

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มแรก 36 ราย มี 25 ราย ที่ติดตามไประยะเวลาเฉลี่ย 4 ปี (พิสัย 2.5-7.3 ปี) ไม่ต้องได้รับเลือดและระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นจาก 10.0 กรัม/ดล. เป็น 10.7 กรัม/ดล. และระดับ serum ferritin ลดลงจาก 1,877 เป็น 525 นาโนกรัม/มล. มีผู้ป่วย 1 ราย ที่ระยะเวลาที่ได้รับเลือดห่างออกไปเป็นทุก 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่เหลือ 10 ราย ไม่ตอบสนองต่อ hydroxyurea ผู้ป่วยในกลุ่มที่สอง ซึ่งใช้ hydroxyurea ไปนานเฉลี่ย 2-3 ปี (พิสัย 2.8-4.8 ปี) มีค่าเฉลี่ยของ hemoglobin เพิ่มขึ้นจาก 9.3 เป็น 10.4 กรัม/ดล. และ serum ferritin ลดลงจาก 430 เป็น 400 มก./ดล. และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของม้าม ใบหน้า เมื่อนำผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมาวิเคราะห์หายีนส์ Xmn1 polymorphism และ IVS II-1 mutation พบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ hydroxyurea จะมีความผิดปกติแบบ homozygous Xmn1 ($p < 0.05$), homozygous ของ IVS II-1 ($p < 0.05$) และ heterozygous ของ IVS II-1 ($p < 0.05$) ในเรื่องผลข้างเคียงพบว่าผู้ป่วยทุกรายทนยาได้ดี มีเพียง 1 รายที่เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำซึ่งเพิ่มขึ้นหลังหยุดยาชั่วคราว

สรุป การศึกษานี้แสดงถึง interaction ระหว่าง Xmn1 polymorphism และ IVS II-1 mutation ว่าทำให้ผู้ป่วย β -Thal-
semia มีอาการไม่รุนแรง และตอบสนองได้ดีต่อ hydroxyurea ในอนาคตถ้าสามารถตรวจยีนส์ดังกล่าวได้ จะสามารถใช้เป็นข้อมูลเพื่อตัดสินใจในการรักษาด้วย hydroxyurea

นพ.ศุภเดช สุจริตรักษ์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วิจารณ์

รายงานฉบับนี้ได้แสดงถึงผลการรักษา β -Thalassemia ด้วย hydroxyurea โดยลงไปถึงระดับโมเลกุลว่ายีนส์ที่จะช่วยทำนายผลการรักษา ได้แก่ Xmn1 และ IVS II-1 ในอนาคตคาดว่าจะมีการค้นพบยีนส์ใหม่ ๆ ที่มีผลต่อความรุนแรงของโรคนี้ รวมทั้งยีนส์ที่มีผลต่อการรักษาด้วย hydroxyurea ซึ่งจะสามารถลดปัญหาแทรกซ้อนที่ตามมาจากการให้เลือด อย่างไรก็ตามการรักษา

ด้วย hydroxyurea ต้องใช้เวลานาน ซึ่งยังไม่แน่ชัดว่าจะทำให้เกิดมะเร็งได้หรือไม่ รวมทั้งผลต่อการเจริญเติบโต และพัฒนาการของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยานี้เป็นเวลานาน

พ.อ.อภิชัย ลีละสิริ

หน่วยโลหิตวิทยา

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า