นิพนธ์ต้นฉบับ

หมู่เลือด P ในเด็กชายไทยภูเขาเผ่าลาหู่ถิ่นอาศัยในภาคเหนือ

เรืองรอง ชีพสัตยากร, ลัดดา ฟองสถิตย์กุล*, พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ, จุฑาทิพย์ ฟองศรัณย์****, ธานินทร์ ภู่พัฒน์***, ปราณี พิสัยพงศ์*, นัทธพร ศรีบุญมาก** และ มณฑิชา สกุลวัฒนะ***

*ภาควิชาพยาธิวิทยา; *งานธนาคารเลือด; **ภาควิชากุมารเวชศาสตร์; ***ภาควิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; ****หน่วย red cell serology ฝ่ายปฏิบัติการร่วมองค์การอนามัยโลก ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย/บริษัทไทยสเตมไลฟ์จำกัด กทม.*

บทคัดย่อ : *หมู่เลือด p จัดอยู่ในระบบ P หมู่ p มีความสำคัญเพราะไม่มีแอนติเจน P_1, P และ P^k ทำให้สร้าง anti-P_1PP^k ในซีรัม anti-P_1PP^k นี้จะทำปฏิกิริยากับเม็ดเลือดแดงของประชากรส่วนใหญ่* ***วัตถุประสงค์ :*** *เพื่อรายงานการพบหมู่เลือด p ในเด็กชายไทยภูเขาเผ่าลาหู่ 1 ราย* ***วัสดุและวิธีการ :*** *ตรวจหมู่เลือด ABO, Rh, P รวมทั้งตรวจกรองและตรวจแยกชนิดแอนติบอดีในซีรัม* ***ผลการศึกษา :*** *เด็กชายไทยภูเขา เผ่าลาหู่ อายุ 7 ปี มาโรงพยาบาลด้วยอาการเลือดกำเดาออก ซีด เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำจากการติดเชื้อไวรัส และขาดธาตุเหล็กซึ่งเกิดจากพยาธิปากขอ แรกรับแพทย์ได้ขอเม็ดเลือดแดง 2 ยูนิต และเกล็ดเลือด 5 ยูนิต การตรวจที่ธนาคารเลือด ผู้ป่วยมีหมู่เลือด B, R_2R_z (cDE/CDE), p การตรวจกรองและตรวจแยกชนิดแอนติบอดีเป็น anti-P_1PP^k ลักษณะแอนติบอดีมีปฏิกิริยาฮีโมลัยซีสกับ panel red cells ทุกเซลล์และเม็ดเลือดแดงผู้บริจาค 8 ยูนิต เมื่อนำซีรัมผู้ป่วยมาทดสอบกับ dithiothreitol พบเป็น IgM ร่วมกับ IgG autocontrol ให้ผลลบ การตรวจหมู่เลือดในครอบครัว บิดามีหมู่เลือด B, R_1R_z (CDe/CDE), P_1 มารดาหมู่ B, R_1R_2 (CDe/cDE), P_2 พี่สาวหมู่ O, R_1R_1 (CDe/CDe), P_1 ตาหมู่ B, R_1R_2 (CDe/cDE), P_2 การตรวจกรองแอนติบอดีของสมาชิกทุกคนในครอบครัวที่ได้ทดสอบให้ผลลบ ไม่พบหมู่เลือด p ธนาคารเลือดไม่สามารถจัดหาเม็ดเลือดแดงที่เข้ากันให้ได้ ผู้ป่วยจึงได้เพียงเกล็ดเลือดเข้มข้นหมู่ B 5 ยูนิต และรับประทานยาเหล็ก (ferrous fumarate) และ albendazole เพื่อฆ่าพยาธิ การติดตามผู้ป่วย 1 เดือนต่อมา ผู้ป่วยสบายดี ไม่ซีด การตรวจหมู่เลือดซ้ำเป็น p และมี anti-P_1PP^k เหมือนเดิม* ***สรุป :*** *หมู่เลือด p สร้างปัญหาต่อการจัดหาเลือด เนื่องจากมี anti-P_1PP^k ในซีรัม anti-P_1PP^k นี้เป็น IgM ร่วมกับ IgG สามารถจับคอมพลีเมนต์ มีปฏิกิริยาฮีโมลัยซีส การนำเม็ดเลือดแดง P_1 หรือ P_2 ไปให้คนหมู่เลือด p อาจทำให้เกิด transfusion reaction อย่างรุนแรง ดังนั้น คนหมู่เลือด p หากจำเป็นต้องรับเลือด จะต้องรับเลือดจากผู้บริจาคหมู่ p เท่านั้น*

Key Words : ● *p phenotype* ● *Anti-P_1PP^k*

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2548;15:93-103.

หมู่เลือดระบบ P ค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1927 โดย Landsteiner และ Levine ตรวจพบแอนติเจน P_1 ต่อมาปี ค.ศ. 1935 ได้มีการพบแอนติเจน P และ P^k ปัจจุบันระบบ P ตาม International Society of Blood Transfusion (ISBT) จัดให้แอนติเจน P_1 เป็นแอนติเจนเพียงชนิดเดียวของระบบนี้ (ISBT number 003) ส่วนแอนติเจน P และ P^k ซึ่งเดิมอยู่ในระบบ P เปลี่ยนไปอยู่ในกลุ่ม globoside (ISBT number 209)[1]

ได้รับต้นฉบับ 15 มกราคม 2548 ให้ลงตีพิมพ์ 1 กุมภาพันธ์ 2548
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ รศ.พญ.เรืองรอง ชีพสัตยากร ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่

หมู่เลือด P มี phenotype 5 แบบ คือ หมู่ P_1, P_2, P_1^k, P_2^k และ p การจำแนกหมู่เลือดแบ่งตามแอนติเจนที่พบบนเม็ดเลือดแดง โดยแอนติเจน P_1 และ P จะพบในหมู่เลือด P_1 หมู่เลือด P_2 ไม่สร้างแอนติเจน P_1 จึงพบเพียงแอนติเจน P ผู้ที่มีหมู่เลือด P_1^k และ P_2^k ไม่สร้างแอนติเจน P แต่สร้างแอนติเจน P^k ได้ ดังนั้น หมู่เลือด P_1^k จึงพบทั้งแอนติเจน P_1 และ P^k หมู่เลือด P_2^k ไม่สร้างแอนติเจน P_1 จึงพบเฉพาะแอนติเจน P^k ส่วนผู้ที่มีหมู่เลือด p ไม่สามารถสร้างแอนติเจนทั้ง 3 ชนิด จึงไม่พบแอนติเจน P_1, P และ P^{k1-3} (ตารางที่ 1) การกระจายของหมู่เลือดมีความแตกต่างกันตามเชื้อชาติ คนผิวขาวส่วนใหญ่ (ร้อยละ 79) เป็นหมู่เลือด P_1 ส่วนน้อย (ร้อยละ 21) เป็น P_2 คนผิวดำเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 94) เป็นหมู่เลือด P_1 ที่เหลือ (ร้อยละ 6) เป็น P_2 ส่วนในคนไทยพบว่าความถี่ของหมู่เลือดระบบ P ตรงกันข้ามกับคนผิวขาว โดยพบหมู่เลือด P_2 เป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 69) ส่วนน้อย (ร้อยละ 31) เป็น P_1[4] หมู่เลือด P_1^k, P_2^k และ p พบได้น้อยมาก

แอนติบอดีของหมู่เลือดระบบ P เป็นแอนติบอดีที่เกิดตามธรรมชาติ (naturally occurring antibody) ในหมู่เลือด P_1 จะไม่สร้างแอนติบอดีระบบ P เลย ส่วนหมู่เลือด P_2 ขาดแอนติเจน P_1 จึงอาจสร้าง anti-P_1 ขึ้น แต่ anti-P_1 ไม่จำเป็นต้องพบในซีรัมของหมู่เลือด P_2 ทุกราย ในทำนองเดียวกัน หมู่เลือด P_1^k และ P_2^k ขาดแอนติเจน P จึงมีการสร้าง anti-P หมู่เลือด p ขาดทั้งแอนติเจน P_1, P และ P^k จึงสร้าง anti-P_1PP^k ในซีรัม[5,6] รายงานการพบ anti-P_1PP^k มีครั้งแรกในปี ค.ศ. 1951 ในสตรีชาวอเมริกัน ชื่อ Mrs. Jay ซึ่งมีหมู่เลือด p (ชื่อเดิม Tj^a) และเรียกแอนติบอดีนี้ว่า anti-Tj^a ต่อมามีการเปลี่ยนชื่อหมู่เลือด Tj^a เป็น p และเปลี่ยน anti-Tj^a เป็น anti-P_1PP^k anti-P_1PP^k ในซีรัมของหมู่เลือด p บางส่วนเป็น IgG_3 สามารถผ่านรกเป็นสาเหตุของการแท้งบุตรในหญิงตั้งครรภ์ การเกิดโรคเม็ดเลือดแดงแตกในทารกแรกคลอด (hemolytic disease of the newborn) และการเกิดปฏิกิริยาจากการรับเลือด (transfusion reaction) หมู่เลือด p พบน้อยมากในคนไทย เคยมีรายงานหมู่เลือด p และมี anti-P_1PP^k ในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 2 ราย รายแรกเป็นผู้ป่วยเด็กชาย อายุ 9 ปี วินิจฉัยเป็น residual poliomyelitis ซึ่งต้องรับการผ่าตัดเพื่อแก้ไขความพิการ รายที่ 2 เป็นหญิงตั้งครรภ์ อายุ 24 ปี อายุครรภ์ 14 สัปดาห์ มีอาการตกเลือด จากการแท้งบุตรที่ไม่สมบูรณ์[7] ส่วนในภาคเหนือ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ พบได้เช่นเดียวกัน จึงนำเสนอรายงานนี้

รายงานผู้ป่วย

เด็กชายไทยภูเขา เผ่าลาหู่ (มูเซอ)[8] อายุ 7 ปี มาโรงพยาบาลด้วยเรื่อง ไข้สูง 4 วัน เลือดกำเดาออก ไป

ตารางที่ 1 แอนติเจนและแอนติบอดีของหมู่เลือด P และความถี่ของหมู่เลือดในคนเชื้อชาติต่างๆ

หมู่เลือด	แอนติเจนบนเม็ดเลือดแดง	แอนติบอดีในซีรัม	ความถี่ของหมู่เลือด		
			คนผิวขาว[1,2]	คนผิวดำ[1,2]	คนไทย[4]
P_1	P_1, P	-	79%	94%	31%
P_2	P	anti-P_1 *	21%	6%	69%
P_1^k	P_1, P^k	anti-P	น้อยมาก	น้อยมาก	-
P_2^k	P^k	anti-P	น้อยมาก	น้อยมาก	-
p	-	anti-P_1PP^k	น้อยมาก	น้อยมาก	น้อยมาก

**ปกติพบได้ แต่ไม่จำเป็นต้องพบทุกราย*

ตรวจที่โรงพยาบาลอำเภอ พบว่า ซีด เลือดออก จึงส่งตัวมาที่โรงพยาบาลประจำจังหวัดเชียงใหม่ การตรวจที่โรงพยาบาลจังหวัด ผู้ป่วยซีดมาก เกล็ดเลือดต่ำ complete blood count (CBC): hemoglobin 6.79 g/dL, hematocrit 19.6%, white blood cells 7,080/μL (N73%, L18%, M 6%, E2%), platelets 73,800/μL ผู้ป่วยต้องการเลือด แต่ทางโรงพยาบาลจังหวัดหาเลือดให้ไม่ได้ จึงส่งต่อมาที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

การตรวจที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ผู้ป่วยหนัก 22 กิโลกรัม อุณหภูมิ 36.5 °ซ ความดันโลหิต 110/60 มม.ปรอท ชีพจร 100 ครั้ง/นาที หายใจ 24 ครั้ง/นาที ซีด แต่ไม่เหลือง มี clotted blood ที่โพรงจมูกทั้ง 2 ข้าง on left nasal packing หัวใจและปอดปกติ ตับ ม้ามไม่โต ไม่มีจุดเลือดออกตามตัว CBC: hemoglobin 4.7 g/dL, hematocrit 14.5%, white blood cells 3,700/μL (N77%, L20%, band form 3%), platelets 86,000/μL MCV 72 fL MCH 24 pg MCHC 33% การดูสเมียร์เลือด เม็ดเลือดแดงตัวเล็กติดสีจาง เม็ดเลือดขาวมีนิวโทรฟิลเด่น ไม่พบ toxic granulation หรือ vacuolization ไม่พบ blast cell เกล็ดเลือดต่ำ การตรวจปัสสาวะปกติ ไม่พบ urine heme การตรวจ chemistries: BUN 67 mg/dL, creatinine 3.2 mg/dL, sodium 132 mmol/L, potassium 3.8 mmol/L, chloride 103 mmol/L, total CO_2 22 mmol/L. Liver function test: total protein 5.8 g/dL, albumin 3 g/dL, globulin 2.8 g/dL, alkaline phosphatase 217 U/L, cholesterol 241 mg/dL, AST 46 U/L, ALT 67 U/L, total bilirubin 0.44 mg/dL, direct bilirubin 0.09 mg/dL อาการไข้ เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ เข้าได้กับการติดเชื้อไวรัส ลักษณะเม็ดเลือดแดงตัวเล็ก ติดสีจาง เข้ากับภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก ร่วมกับการเสียเลือดจากเลือดกำเดาไหล ทำให้ผู้ป่วยซีด ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการทำ nasal packing ที่จมูกซ้ายเพื่อห้ามเลือด ให้สารน้ำทดแทน และแพทย์ได้ขอเม็ดเลือดแดงเข้มข้น 2 ยูนิต และเกล็ดเลือด 5 ยูนิต มาที่ธนาคารเลือด

การตรวจหมู่เลือดเบื้องต้น ผู้ป่วยเป็นหมู่ B, R_2R_z (cDE/CDE), p direct antiglobulin test ให้ผลลบ, indirect antiglobulin test ให้ผลบวก การตรวจแยกชนิดแอนติบอดีพบ anti-P_1PP^k (anti-Tj^a) ลักษณะแอนติบอดีมีปฏิกิริยาฮีโมลัยซีสที่อุณหภูมิห้องกับเม็ดเลือดแดงผู้บริจาค 8 ยูนิต ธนาคารเลือดไม่สามารถจัดหาเม็ดเลือดแดงให้ได้ จึงจ่ายแต่เพียงเกล็ดเลือดหมู่ B 5 ยูนิต และติดตามผู้ป่วยและครอบครัว มาตรวจหมู่เลือดเพื่อศึกษาเพิ่มเติม

วัสดุและวิธีการ

1. ตรวจหมู่เลือดระบบ ABO, Rh และ P โดยนำเม็ดเลือดแดงผู้ป่วยมาทำปฏิกิริยากับน้ำยาโมโนโคลนัล anti-A, anti-B, anti-A,B (ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย) โมโนโคลนัล anti-C, anti-c, anti-D, anti-E, anti-e (DiaMed, Switzerland) โมโนโคลนัล anti-P_1 (DiaMed, Switzerland), anti-P (OSK15-2, Japan), anti-P^k (OSK7, Japan) และโพลีโคลนัล anti-P_1PP^k (known anti-P_1PP^k, ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติสภากาชาดไทย) ตรวจ serum grouping ระบบ ABO โดยนำซีรัมผู้ป่วยมาทำปฏิกิริยากับเม็ดเลือดแดง A cells และ B cells

2. ตรวจกรองและตรวจแยกชนิดแอนติบอดีในผู้ป่วย โดยนำซีรัมผู้ป่วยมาทำปฏิกิริยากับ screening cells และ panel red cells (ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย) ทำ autocontrol โดยนำซีรัมผู้ป่วยมาทำปฏิกิริยากับเม็ดเลือดแดงตัวเอง

3. นำซีรัมผู้ป่วยที่เก็บแช่แข็งไว้มาทดสอบกับ dithiothreitol[9] เพื่อแยกว่าแอนติบอดีในซีรัมเป็น IgM หรือ IgG

ผลการศึกษา

การตรวจหมู่เลือด ABO cell grouping ของผู้ป่วยเป็นหมู่ B แต่ serum grouping พบว่าซีรัมผู้ป่วยทำปฏิกิริยาฮีโมลัยซีสบางส่วน (partial hemolysis) กับเม็ดเลือดแดง A cells และ B cells (ตารางที่ 2) ระบบ Rh เป็น R_2R_z (cDE/CDE) ระบบ P เป็น p เพราะเม็ดเลือดแดงผู้ป่วยไม่ทำปฏิกิริยากับน้ำยาโมโนโคลนัล anti-P_1, anti-P, anti-P^k และโพลีโคลนัล anti-P_1PP^k (ตารางที่ 3) การตรวจกรองและตรวจแยกชนิดแอนติบอดีพบ anti-P_1PP^k ลักษณะปฏิกิริยามีฮีโมลัยซีสกับ screening cells และ panel red cells ทุกเซลล์ที่อุณหภูมิห้อง autocontrol ให้ผลลบ เมื่อนำซีรัมผู้ป่วยที่เก็บแช่แข็งไว้มา treat ด้วย dithiothreitol (DTT) และนำ DTT-treated serum มาทำปฏิกิริยากับ P_1 และ P_2 red cells อ่านผลที่อุณหภูมิห้อง 37 ˚ซ, antiglobulin test เปรียบเทียบกับ untreated serum (ซีรัมผู้ป่วย + PBS) พบว่า DTT-treated serum ไม่ทำปฏิกิริยากับ P_1 และ P_2 red cells ที่อุณหภูมิห้อง แต่ untreated serum ยังคงทำปฏิกิริยา (ตารางที่ 4) แสดงว่าแอนติบอดีในซีรัมผู้ป่วยมีองค์ประกอบบางส่วนเป็น IgM เนื่องจาก dithiothreitol มีความสามารถในการทำลาย disulfide bond ของ IgM แอนติบอดีที่เป็น IgM ซึ่งทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเมื่อถูก treat ด้วย dithiothreitol จึงสูญเสียคุณสมบัติ[9] แต่เมื่อ incubate ต่อที่ 37 ˚ซ อ่านผลที่ antiglobulin test พบว่า DTT-treated และ untreated serum ยังคงทำปฏิกิริยากับ P_1 และ P_2 red cells ที่ antiglobulin test แสดงว่าแอนติบอดีในซีรัมผู้ป่วยมีบางส่วนเป็น IgG ดังนั้น anti-P_1PP^k ในผู้ป่วยรายนี้จึงมีทั้ง IgM ร่วมกับ IgG ซีรัมที่เก็บแช่แข็งไว้ คอมพลีเมนต์จะถูกทำลาย การทดสอบ dithiothreitol กับ anti-P_1PP^k ที่เก็บแช่แข็ง จึงไม่พบปฏิกิริยาฮีโมลัยซีส การตรวจหมู่เลือดในครอบครัว มารดามีหมู่เลือด B, R_1R_2 (CDe/cDE), P_2 ไม่พบ anti-P_1 ในซีรัม บิดามีหมู่เลือด B, R_1R_z (CDe/CDE), P_1 พี่สาวมีหมู่เลือด O, R_1R_1 (CDe/CDe), P_1 ตามีหมู่เลือด B, R_1R_2 (CDe/cDE), P_2 (รูปที่ 1)

หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับเกล็ดเลือด 5 ยูนิต ผู้ป่วยยังคงซีด CBC: hemoglobin 3.7 g/dL, hematocrit

ตารางที่ 2 การตรวจหมู่เลือด ABO ตรวจกรองแอนติบอดี และautocontrol ในผู้ป่วย

Cell grouping			ABO	Serum grouping		Antibody screening		Autocontrol
anti-A	anti-B	anti-A,B		A cells	B cells	O_1 cells	O_2 cells	
0	4+	4+	B	PH	PH	PH	H	0

+ = ผลบวก; 0 = ผลลบ; PH = partial hemolysis; H = complete hemolysis

ตารางที่ 3 การตรวจหมู่เลือด ABO, Rh และ P ของผู้ป่วยและครอบครัว

	ABO			Rh					P			
	anti-A	anti-B	anti-A,B	anti-C	anti-c	anti-D	anti-E	anti-e	anti-P_1	anti-P	anti-P^k	anti-P_1PP^k
ผู้ป่วย	0	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0
บิดา	0	+	+	+	0	+	+	+	+	ND	ND	+
มารดา	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+
พี่สาว	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+
ตา	0	+	+	+	+	+	+	+	0	ND	ND	+

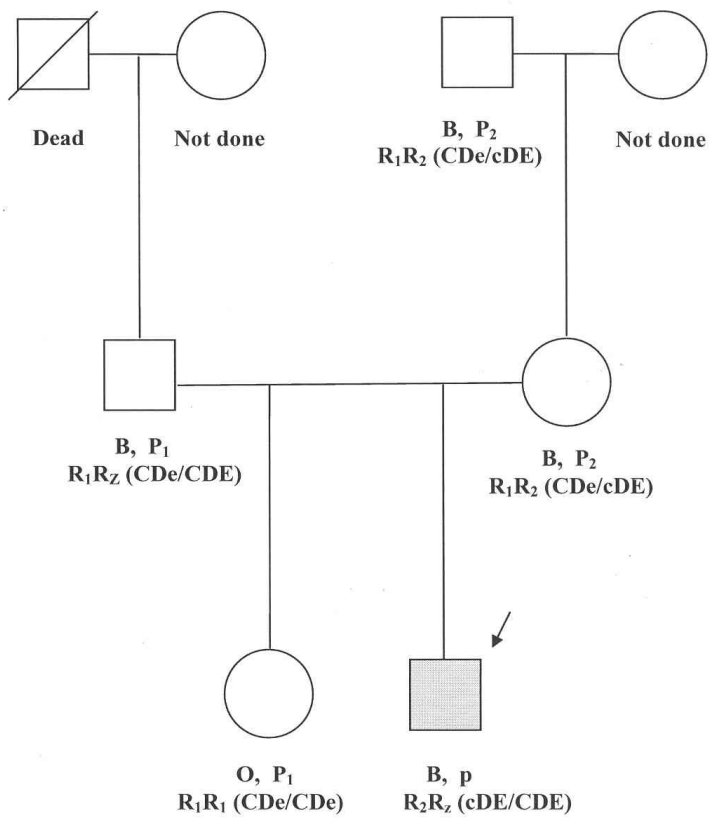
+ = ผลบวก; 0 = ผลลบ; ND = not done

ตารางที่ 4 การทดสอบซีรัมผู้ป่วยด้วย dithiothreitol

Test sample	Dilution*				
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32
Serum+DTT+					
P_1 cells	0, 0, 3^+	0, 0, 2^+	0, 0, 1^+	0, 0, 0	0, 0, 0
P_2 cells	0, 0, 2^+	0, 0, 1^+	0, 0, 0	0, 0, 0	0, 0, 0
Serum+PBS+					
P_1 cells	3^+, 3^+, 3^+	3^+, 3^+, 2^+	2^+, 2^+, 2^+	1^+, 1^+, 1^+	0, 0, 0
P_2 cells	3^+, 3^+, 3^+	3^+, 3^+, 2^+	2^+, 2^+, 1^+	1^+, 1^+, 1^+	0, 0, 0

**อ่านผลที่อุณหภูมิห้อง, 37 °ซ, antiglobulin test*

DTT = dithiothreitol; PBS = phosphate-buffered saline



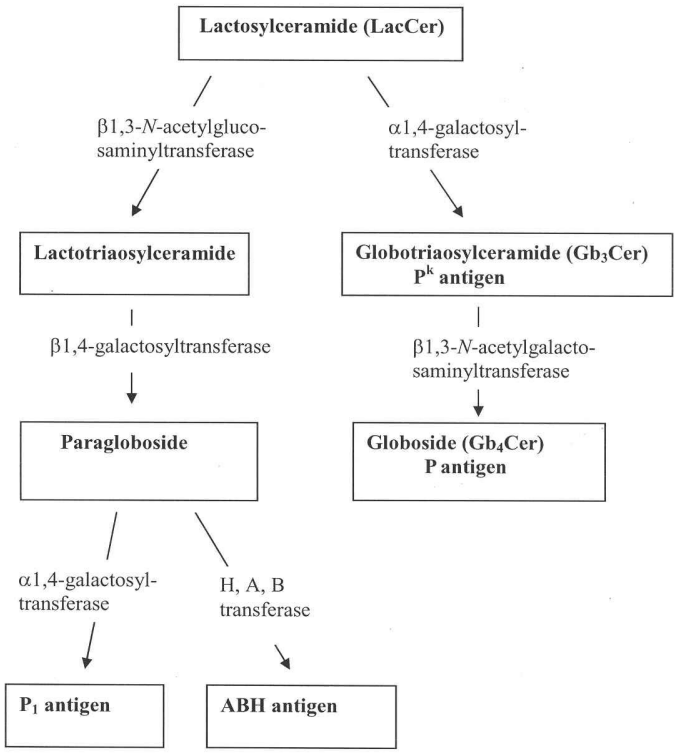
รูปที่ 1 หมู่เลือด ABO, Rh และ P ของผู้ป่วยและครอบครัว

11.5%, white blood cells 12,000/μL (N42%, L39%, E10%, M7%, band form 2%), platelets 368,000/μL แพทย์สงสัยว่าผู้ป่วยอาจเป็น dengue hemorrhagic fever จึงตรวจ dengue IgM และ IgG แต่ให้ผลลบ การตรวจ serum iron และ total iron binding capacity พบว่า serum iron 17 μg/dL (ปกติ 53-167 μg/dL) และ total iron binding capacity 341 μg/dL (ปกติ 150-450 μg/dL) serum iron/total iron binding capacity (SI/TIBC) = 4.98% ค่า SI/TIBC <15% แสดงว่าผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก[10] การตรวจอุจจาระพบไข่ของพยาธิปากขอและ *E.coli cyst* จึงได้ให้ผู้ป่วยรับประทาน albendazole เพื่อฆ่าพยาธิ และยาเสริมเหล็ก ferrous fumarate (200 mg) 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง เช้าเย็น (6 mg/kg/day) การตรวจ chemistries: BUN 16 mg/dL, creatinine 0.6 mg/dL, sodium 139 mmol/L, potassium 4.2 mmol/L, chloride 108 mmol/L, total CO_2 21 mmol/L ultrasound kidney ปกติ อาการ renal insufficiency ดีขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้รับสารน้ำทดแทน เมื่อผู้ป่วยได้ ferrous fumarate เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ตรวจ CBC ซ้ำ : hemoglobin 8.0 g/dL, hematocrit 27.3%, white blood cells 6,700/μL (N37%, L41%, E12%, B2%, M7%, atypical lymphocyte 1%), platelets 271,000/μL อาการซีดดีขึ้น จึงให้ผู้ป่วยกลับบ้านและรับประทาน ferrous fumarate ต่อ การติดตามผู้ป่วยในเวลา 1 เดือนถัดมา ผู้ป่วยสบายดี ไม่ซีด ไม่มีภาวะแทรกซ้อน hemoglobin 14.1 g/dL, hematocrit 40.5% การตรวจหมู่เลือดซ้ำ ผู้ป่วยเป็นหมู่ p และมี anti-P_1PP^k ในซีรัมเหมือนเดิม

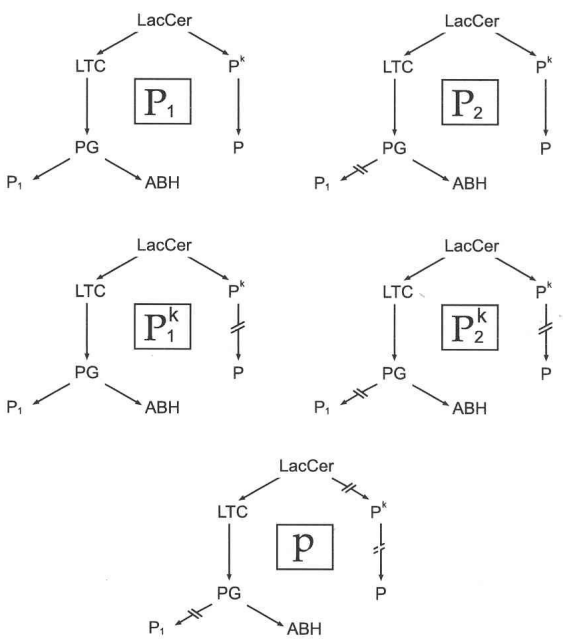
วิจารณ์

แอนติเจนระบบ P มี epitope เป็นไขมันเชื่อมกับน้ำตาลอย่างเป็นเส้นตรง (lipid-linked straight chain carbohydrate unit) การสร้างแอนติเจนเริ่มจากสารต้นกำเนิดคือ lactosylceramide ในคนที่มียีน P^k จะมีการสร้างเอ็นไซม์ α1,4-galactosyltransferase ทำให้มีการเติมน้ำตาล galactose ที่ส่วนปลายของ lactosylceramide ได้ globotriaosylceramide (Gb_3Cer) หรือ CD77 เป็นแอนติเจน P^k คนที่มียีน P จะมีการสร้างเอ็นไซม์ β1,3-*N*-acetylgalactosaminyltransferase ทำให้มีการเติมน้ำตาล N-acetylgalactosamine ต่อจาก globotriaosylceramide ได้ globoside (Gb_4Cer) เป็นแอนติเจน P[3,11,12] (รูปที่ 2) การสร้างแอนติเจน P_1 เป็นคนละ pathway กับแอนติเจน P^k และ P เริ่มจากเอ็นไซม์ β1,3-N-acetylglucosaminyltransferase ทำให้มีการเติมน้ำตาล N-acetylglucosamine ที่สารต้นกำเนิดเป็น lactotriaosylceramide เอ็นไซม์ β1,4-galactosyltransferase จะทำให้มีการเติมน้ำตาล galactose เป็น paragloboside คนที่มียีน P_1 จะมีการสร้างเอ็นไซม์ α1,4- galactosyltransferase ทำให้มีการเติมน้ำตาล galactose ต่อจาก paragloboside เป็นแอนติเจน P_1 เอ็นไซม์ α1,4-galactosyltransferase ที่ใช้ในการสร้างแอนติเจน P_1 และ P^k คล้ายคลึงกัน แต่ต่างกันที่ตัวควบคุมการแสดงออก[13]

บนผิวเม็ดเลือดแดงของผู้ที่มีหมู่เลือด P_1 มีแอนติเจน P_1 และ P ในขณะที่หมู่เลือด P_2 ขาดยีน P_1 ทำให้สร้างแอนติเจน P_1 ไม่ได้ เม็ดเลือดแดงจึงมีเพียงแอนติเจน P หมู่เลือด P_1^k มียีน P_1 แต่ขาดยีน P ทำให้สร้างแอนติเจน P ไม่ได้ จึงพบแต่แอนติเจน P_1 และ P^k เช่นเดียวกันหมู่เลือด P_2^k มียีน P^k แต่ขาดยีน P_1 และ P จึงพบเพียงแอนติเจน P^k หมู่เลือด p ขาดยีน P_1 และ P^k จึงไม่สร้างทั้งแอนติเจน P_1, P และ P^k (รูปที่ 3) แอนติเจนระบบ P นอกจากจะพบบนเม็ดเลือดแดงยังพบได้บนเม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด megakaryocyte, endothelial cell, fibroblast, กล้ามเนื้อเรียบของระบบทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ และอวัยวะสืบพันธุ์, interstitial cell ของเนื้อเยื่อรก และเซลล์มะเร็ง ไม่พบแอนติเจนระบบ P ในสารคัดหลั่ง



รูปที่ 2 การสร้างแอนติเจนของหมู่เลือดระบบ P[3,11,12]



รูปที่ 3 การสร้างแอนติเจน P_1, P^k, P ในคนหมู่เลือด P_1, P_2, P_1^k, P_2^k และ p
LacCer = lactosylceramide; LTC = lactotriaosylceramide; PG = paragloboside[3]

แอนติเจน P พบในประชากรส่วนใหญ่ (high incidence antigen) แอนติเจน P_1 พบมากในอัฟริกาและอเมริกาใต้ แต่พบน้อยในชาวเอเชีย หมู่เลือด P_1^k พบได้บ้างในประชากรของอิตาลี แคนนาดา สวิส อังกฤษ หมู่เลือด P_2^k พบในอาหรับ ฝรั่งเศส ฟินนิส[14] หมู่เลือด p พบในตอนเหนือของสวีเดน และพบได้ในชาวญี่ปุ่น จีน อิสราเอลที่มีเชื้อสายโมรอคโค อิตาลี โปแลนด์ อังกฤษ บราซิล และฝรั่งเศส[15-18] ประเทศไทยแม้ว่าหมู่เลือด p จะพบน้อย[7] แต่ก็พบได้ในคนไทยภูเขาถิ่นอาศัยในภาคเหนือ เนื่องจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของระบบ P ยีน P_1 เป็นยีนเด่น ยีน p เป็นยีนด้อย[13] ผู้ป่วยหมู่เลือด p จึงควรมียีโนไทป์เป็น pp บิดาหมู่เลือด P_1 และมารดาหมู่เลือด P_2 ดังนั้นบิดามียีโนไทป์เป็น P_1p และมารดามียีโนไทป์เป็น P_2p ตามลำดับ บุตรชายจึงได้รับการถ่ายทอดยีน p ครึ่งหนึ่งมาจากบิดา และอีกครึ่งหนึ่งจากมารดา

ผู้ป่วยรายนี้มีการติดเชื้อไวรัส ทำให้มีไข้ ซีด เกล็ดเลือดต่ำ ร่วมกับมีพยาธิปากขอ ในสัตว์ แอนติเจนระบบ P นอกจากจะพบบนเม็ดเลือดแดง ยังเป็น water-soluble glycoprotein ออกมาอยู่ในสารคัดหลั่งและ body fluid สาร P_1 พบในพยาธิไส้เดือน *Lumbricus terrestris*, พยาธิตัวกลม *Ascaris suum* และพยาธิตัวแบน *Echinococcus granulosus* ซึ่งทำให้เกิด hydatid cyst คนที่มีพยาธิเหล่านี้จะมีการกระตุ้นให้สร้าง anti-P_1 ในซีรัม[3] แอนติเจน P เป็น cellular receptor ของเชื้อไวรัส parvo-B19 ซึ่งเป็นสาเหตุของ erythema infectiosum (fifth disease) ในเด็ก การมี viral replication และ cell lysis ต้องอาศัย P receptor ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีแอนติเจน P จึงไม่ติดเชื้อไวรัสนี้ anti-P อาจเป็น IgG autoantibody มีลักษณะเป็น biphasic hemolysin โดย anti-P จะจับกับเม็ดเลือดแดงที่อุณหภูมิต่ำ เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นเป็น 37 °ซ จะมีการกระตุ้นคอมพลีเมนต์และทำลายเม็ดเลือดแดง ซึ่งสามารถทดสอบปฏิกิริยาในหลอดทดลองด้วยการทำ Donath-Landsteiner test[19] anti-P ทำให้เกิดโรค paroxymal cold hemoglobinuria[5] ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการฮีโมลัยซีส การตรวจ heme ในปัสสาวะให้ผลลบ จึงไม่ใช่โรคนี้

Anti-P_1PP^k ที่พบในซีรัมของคนหมู่เลือด p เป็นส่วนผสมของ anti-P และ anti-P_1P^k ถ้านำเม็ดเลือดแดง P_1^k มาดูดซับกับ anti-P_1PP^k จะได้ anti-P และถ้านำเม็ดเลือดแดง P_2 มาดูดซับจะได้ anti-P_1P^k anti-P ซึ่งเป็นองค์ประกอบของ anti-P_1PP^k เป็น IgG สามารถผ่านรกเป็นสาเหตุของการแท้งบุตรในหญิงตั้งครรภ์[3] anti-P^k จะพบร่วมกับ anti-P_1 และ anti-P เสมอ เมื่อนำเม็ดเลือดแดงของหมู่เลือด P_1 มาดูดซับกับซีรัมที่มี anti-P_1PP^k จะได้ anti-P^k การตรวจหมู่เลือด ABO ด้วยการทำ cell grouping ร่วมกับ serum grouping และการตรวจกรองแอนติบอดีในผู้ป่วยสามารถตรวจ anti-P_1PP^k ได้เพราะ anti-P_1PP^k เป็นแอนติบอดีที่จับกับคอมพลีเมนต์ เมื่อทำปฏิกิริยาในหลอดทดลองจะให้ปฏิกิริยาฮีโมลัยซีสที่อุณหภูมิห้องอย่างรวดเร็ว[7] anti-P_1PP^k ในผู้ป่วยเป็นแอนติบอดีที่เกิดตามธรรมชาติประกอบด้วย IgM และ IgG เช่นเดียวกับแอนติบอดีในระบบ ABO ที่พบในคนหมู่เลือด O ดังนั้นถ้าให้เม็ดเลือดแดง P_1 หรือ P_2 แก่ผู้ป่วยอาจทำให้เกิดปฏิกิริยาจากการรับเลือดอย่างรุนแรง เนื่องจากเครือญาติของผู้ป่วยและผู้บริจาคทั่วไป ไม่มีผู้ใดเลยที่มีหมู่เลือด p เหมือนผู้ป่วย ดังนั้น ผู้ป่วยรายนี้หากจำเป็นต้องรับเลือด คงต้องขอความอนุเคราะห์จากศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติสภากาชาดไทย ติดต่อหาเม็ดเลือดแดงหมู่ B, p หรือหมู่ O, p จากสภากาชาดญี่ปุ่นมาให้

หมู่เลือดระบบ P ถูกควบคุมด้วยยีน 3 ชนิด คือ ยีน P_1, P^k และ P ยีน P_1 และ P^k อยู่บนแขนยาวของโครโมโซมคู่ที่ 22 โดยยีน P_1 อยู่ที่ตำแหน่ง 22q11.2-qter[5] ยีน P^k อยู่ตำแหน่ง 22q11.2-q13.2[18] ส่วนยีน P อยู่ที่โครโมโซมคู่ที่ 3 บริเวณแขนยาวตำแหน่ง 3q25[20] การผ่าเหล่าของยีน P ทำให้สร้างแอนติเจน P ไม่ได้จึงแสดงออกเป็นหมู่เลือด P^k ส่วนการผ่าเหล่าของ

ยีน P^k ทำให้สร้างเอ็นไซม์ α1,4-galactosyltransferase ไม่ได้ จึงไม่สร้างทั้งแอนติเจน P^k, P และ P_1 เป็นหมู่เลือด p ยีน P^k ประกอบด้วย 3 exon มีจำนวน 1,059 คู่เบส สามารถถอดรหัสแปลผลเป็นกรดอะมิโน 353 ตัว (Genbank accession no. AB041418) ยีน P มี 5 exon จำนวน 993 คู่เบส ถอดรหัสเป็นกรดอะมิโน 331 ตัว (GenBank accession no. AB050855) ยีน P_1 ในระดับอณูชีววิทยายังไม่มีการศึกษาชัดเจน การผ่าเหล่าของยีน P^k ในหมู่เลือด p ที่มีผู้รายงานไว้[21] ได้แก่ การมีลำดับเบสขาดหายไป เช่น บริเวณตำแหน่ง 241-243 (TTC→del) ทำให้กรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 81 เปลี่ยนแปลง การสอดแทรกลำดับเบส เช่น ตำแหน่ง 68-69 (T→ins) ทำให้มี frameshift และหยุดการสร้างกรดอะมิโน การแทนที่ลำดับเบส เช่น ตำแหน่ง 548 (T→A) ทำให้กรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 183 เปลี่ยนแปลง การผ่าเหล่าของยีน P ในหมู่เลือด P^k เช่น ลำดับเบสตำแหน่ง 202 (C→T) ทำให้หยุดการสร้างกรดอะมิโน ลำดับเบสตำแหน่ง 292-293 (A→ins) ทำให้มี frameshift และการสร้างกรดอะมิโนหยุด ลำดับเบสตำแหน่ง 648 (A→C) ทำให้กรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 216 เปลี่ยนแปลง หมู่เลือด p และ P^k มีการผ่าเหล่าได้หลายตำแหน่ง ดังนั้น หมู่เลือด p และ P^k จึงมียีนที่ควบคุมการแสดงออกได้หลายแบบ

สรุป

เด็กชายไทยภูเขา เผ่าลาหู่ (มูเซอ) อายุ 7 ปี เป็นหมู่เลือด p และมี anti-P_1PP^k ในซีรัม ผู้ป่วยซีด เกล็ดเลือดต่ำ เนื่องจากติดเชื้อไวรัส ขาดธาตุเหล็กจากการมีพยาธิปากขอและเสียเลือด หลังการรักษาด้วย albendazole เพื่อฆ่าพยาธิ และรับประทานยาเหล็ก ferrous fumarate ร่วมกับการให้เกล็ดเลือดและสารน้ำทดแทน ผู้ป่วยดีขึ้น กรณีนี้ยังชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีอาการซีดเรื้อรังสามารถแก้ไขหรือขจัดสาเหตุ การให้ธาตุเหล็กสามารถทำให้หายซีดจนมีระดับฮีโมโกลบินปกติได้ โดยไม่จำเป็นต้องรับเลือด anti-P_1PP^k ของผู้ป่วยเป็นชนิด IgM ร่วมกับ IgG แอนติบอดีนี้เกิดเองตามธรรมชาติ สามารถตรึงคอมพลีเมนต์ ทำปฏิกิริยาฮีโมลัยซีสกับแอนติเจนทุกชนิดในระบบ P ยกเว้น p ดังนั้น ผู้ป่วยหมู่เลือด p หากจำเป็นต้องรับเลือด ต้องรับเลือดจากผู้บริจาคหมู่ p เท่านั้น ถ้านำเม็ดเลือดแดง P_1 หรือ P_2 ไปให้ผู้ป่วยหมู่ p อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาจากการรับเลือดอย่างรุนแรง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ Dr. Yoshihiko Tani. Vice-director, Osaka Red Cross Blood Center, Osaka, Japan ที่ให้น้ำยาโมโนโคลนัล anti-P และ anti-P^k และเจ้าหน้าที่ห้องตรวจโรคเลือดเด็กที่ให้ความร่วมมือต่อการศึกษาครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. *Harmening DM, editor. Modern blood banking and transfusion practices. 4th ed. Philadelphia: F.A.Davis, 1999:170-4.*
2. *Quinley ED, editor. Immunohematology principles and practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:134-7.*
3. *Schenkel-Brunner H, editor. Human blood groups chemical and biochemical basis of antigen specificity. 2nd ed. New York: Springer-Verlag Wien, 2000:273-303.*
4. *จุฑาทิพย์ ฟองศรัณย์, อิศรางค์ นุชประยูร, ศุภวรรณ ยอดอินทร์, ภาวิณี คุปตวินทุ, จรัล คิดประเสริฐ. หมู่โลหิตในกลุ่มผู้บริจาคโลหิตของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2545;12:277-86.*
5. *Brecher ME, editor. Technical manual. 14th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Bank, 2002:207-93.*
6. *Issitt PD, editor. Applied blood group seroloy. 3rd ed. Miami, Florida: Montgomery, 1985:203-18.*
7. *ยุพา เอื้อวิจิตรอรุณ, จงกล อรรคฮาต, จินตนา พัวไพโรจน์. หมู่เลือด p [Tj(a-)] ในประชากรไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ รายงานผู้ป่วย 2 ราย ในรอบ 20 ปี. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2541;8:249-54.*

8. ฐานข้อมูลกลุ่มชาติพันธุ์ลาหู่ (มูเซอ). Available at: http://www.sac.or.th/database/ethnic/lahu.html. Accessed December 22, 2004.
9. Brecher ME, editor. Technical manual. 14th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Bank, 2002:700-1.
10. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Williams WJ, editors. Williams manual of hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003:55-60.
11. Hellberg A, Steffensen R, Yahalom V, et al. Additional molecular bases of the clinically important p blood group phenotype. Transfusion 2003;43:899-907.
12. Hellberg A, Poole J, Olsson ML. Molecular basis of the globoside-deficient P^k blood group phenotype. Identification of four inactivating mutations in the UDP-N-acetylgalactosamine: globotriaosylceramide 3-β-N-acetylgalactosaminyltransferase gene. J Biol Chem 2002;277:29455-9.
13. Iwamura K, Furukawa K, Uchikawa M, et al. The blood group P_1 synthase gene is identical to the Gb3/CD77 synthase gene. A clue to the solution of the $P_1/P_2/p$ puzzle. J Biol Chem 2003;278:44429-38.
14. Hellberg A, Ringressi A, Yanalom V, Säfwenberg J, Reid ME, Olsson ML. Genetic heterogeneity at the glycosyltransferase loci underlying the GLOB blood group system and collection. Br J Haematol 2004;125:528-36.
15. Furukawa K, Iwamura K, Uchikawa M, et al. Molecular basis for the p phenotype. Identification of distinct and multiple mutations in the α1,4-galactosyltransferase gene in Swedish and Japanese individuals. J Biol Chem 2000;275:37752-6.
16. Koda Y, Soejima M, Sato H, Maeda Y, Kimura H. Three-base deletion and one-base insertion of the α(1,4)galactosyltransferase gene responsible for the p phenotype. Transfusion 2002;42:48-51.
17. Yan L, Zhu F, Xu X, Zantek ND. Molecular basis for p blood group phenotype in China. Transfusion 2004;44:136-8.
18. Steffensen R, Carlier K, Wiels J, et al. Cloning and expression of the histo-blood group P^k UDP-galactose: Gal β1-4Glc β1-cer α1,4-galactosyltransferase. Molecular genetic basis of the p phenotype. J Biol Chem 2000;275:16723-9.
19. Brecher ME, editor. Technical manual. 14th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Bank, 2002:721-2.
20. Okajima T, Nakamura Y, Uchikawa M, et al. Expression cloning of human globoside synthase cDNAs. Identification of β3Gal-T3 as UDP-N-acetylgalactosamine:globotriaosylceramide β1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase. J Biol Chem 2000;275:40498-503.
21. P-related blood group system. Alleles of A4GALT and B3GALT3. Available at: http://www.bioc.aecom.yu.edu/bgmut/p_alleles.htm. Accessed December 30, 2004.

The P Phenotype in A Lahu Boy from Northern Thailand

Ruangrong Cheepsattayakorn, Ladda Fongsatitkul*, Pimlak Charoenkwan, Juthatip Fongsarun****, Tanin Bhoopat***, Pranee Pisaipong*, Natthaporn Sriboonmak** and Monticha Sakulwattana***

*Department of Pathology; *Blood Bank; **Department of Pediatrics; ***Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University; ****Red cell serology unit, National Blood Centre, Thailand.*

Background: *The p phenotype belongs to the P system. Group p lacks P_1, P and P^k antigens so that the serum of a p individual contains naturally occurring hemolytic anti-P_1PP^k that reacts with P_1 and P_2 red cells.* ***Objective:*** *To report a case of the p phenotype in a Lahu boy.* ***Materials and Methods:*** *ABO, Rh and P grouping including antibody screening and identification were performed in blood sample from a Lahu boy.* ***Results:*** *A 7 year-old Lahu boy presented with fever, epistaxis, leukopenia and thrombocytopenia. The anemia was a result of iron deficiency and blood loss from epistaxis. Two units of packed red cells and 5 units of platelets were requested. Laboratory testing revealed that the patient belonged to blood group B, R_2R_z (cDE/CDE) and p with anti-P_1PP^k in serum. His anti-P_1PP^k hemolyzed all panel cells and 8 units of donor red cells. Dithiothreitol-treated serum showed that the anti-P_1PP^k was a mixture of IgM and IgG. Autocontrol was negative. Family study shows his father has group B, R_1R_z (CDe/CDE), P_1, his mother has group B, R_1R_2 (CDe/cDE), P_2, his sister has group O, R_1R_1 (CDe/CDe), P_1, the maternal grandfather demonstrated the same group as the mother. Antibody screening in his family was negative. No additional p phenotype was found in this family. The blood bank could not provide packed red cells so he only received 5 units of platelets concentrates. The patient was treated with ferrous fumarate for iron supplementation and albendazole to kill hook worms and his condition improved steadily. One month later the boy recovered completely. His blood was reconfirmed as a p phenotype with anti-P_1PP^k in his serum.* ***Conclusion:*** *The p phenotype made a problem for blood transfusion due to anti-P_1PP^k. The anti-P_1PP^k was a mixture of IgM and IgG that could bind complement and show hemolytic pattern. This may have adverse consequences when transfusing P_1 or P_2 red cells to a p recipient. Therefore a p recipient must only receive blood from a p donor.*

Key Words : ● *p phenotype* ● *Anti-P_1PP^k*

Thai J Hematol Transf Med 2005;15:93-103.

คติธรรมนำกำจัดจุดอ่อน

คนจะดีเพราะมีน้ำใจ
คนจะร้ายเพราะน้ำใจไม่มี

พระครูปริยัติปัญญาวุธ
วัดโคกงาม อ.ด่านซ้าย จ.เลย