

## บทความพินิจ

# ปัญหาทางอายุรกรรมในผู้ป่วย Thalassemia

สุภร จันท์จารุณี

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี



โรคเลือดจางธาลัสซีเมียเป็นปัญหาที่พบบ่อยและสำคัญในประเทศไทย<sup>13</sup> อุบัติการณ์ของยีน  $\beta$ -thalassemia ในประเทศไทยเฉลี่ยทั่วประเทศมีประมาณ 2-9% และของยีน hemoglobin E (Hb E) มีประมาณ 10-15% แต่ในภาคอีสาน อุบัติการณ์จะสูงขึ้นถึง 40-50% ผู้ป่วย thalassemia ที่มีชีวิตอยู่จนถึงวัยผู้ใหญ่มีทั้ง thalassemia minor และ thalassemia major

เราสามารถแบ่งผู้ป่วย thalassemia ออกเป็น 3 ประเภท ตามความรุนแรงของโรค ได้แก่

1. Thalassemia minor เช่น thalassemia trait (ทั้ง  $\alpha$  และ  $\beta$ -thalassemia), homozygous Hb E, Hb E trait, homozygous  $\alpha$ -thalassemia<sup>2</sup> กลุ่มนี้จะไม่มีอาการและอาการแสดง นอกจากระดับ hemoglobin จะต่ำกว่าธรรมดาเล็กน้อย ค่า MCV ต่ำ ตับม้ามไม่โต ความสำคัญของการดูแลให้การรักษาคือ genetic counseling ผู้ป่วยในระยะตั้งครรรักอาจมีเลือดจางลงได้บ้าง และอาจต้องให้เหล็กชั่วคราว

2. Thalassemia intermedia เช่น Hb H disease,  $\beta^+$ -thalassemia/hemoglobin E disease ( $\beta^+$ -thalassemia/Hb E) ที่ระดับ hemoglobin ต่ำไม่มาก เช่น 6-8 g/dL มักมีตับ ม้ามโต ปัญหาส่วนใหญ่คือ hemolysis ขณะมีการติดเชื้อและมีไข้ โรคติดเชื้อที่สำคัญ ได้แก่ enteric fever, cholecystitis ซึ่งอาจพบร่วมกับ gall stone เมื่อเกิดการติดเชื้อจะทำให้เหลืองมากขึ้น และระดับ hemoglobin ลดลงจนบางรายต้อง

ให้เลือด

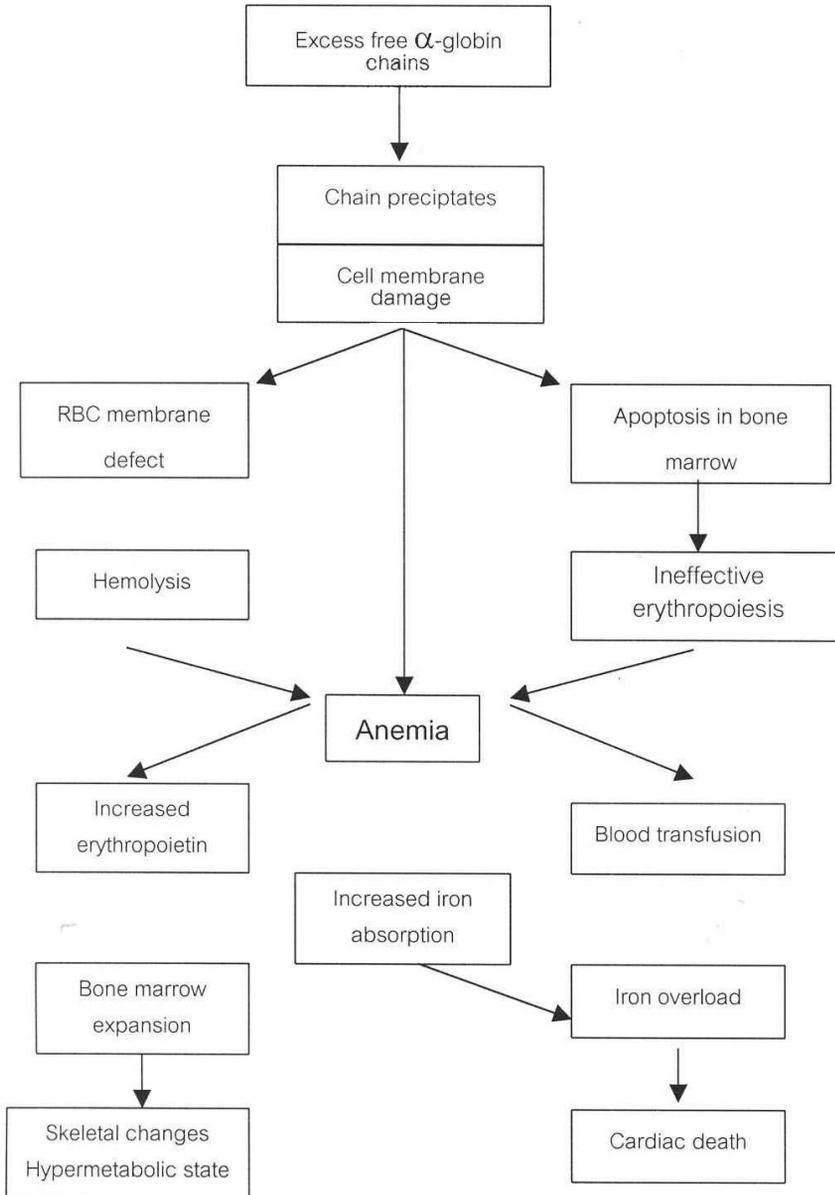
3. Thalassemia major ผู้ป่วยที่เป็นโรคธาลัสซีเมียและแสดงอาการส่วนใหญ่จะอยู่ในกลุ่มที่เป็น homozygous  $\beta$ -thalassemia หรือ  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease ที่มีระดับ hemoglobin ต่ำเช่น  $\beta^0$ -thalassemia/Hb E disease โดยมีพยาธิกำเนิดที่สำคัญอยู่ที่ excess  $\alpha$  chain (แผนภูมิที่ 1)ภาวะ  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease เกิดจาก interaction ระหว่างยีน  $\beta$ -thalassemia และยีน  $\beta^E$ -globin ในประเทศไทย มีจำนวนเด็กเกิดใหม่ที่เป็น  $\beta$ -thalassemia/Hb E ประมาณ 3,250 รายต่อปีและมีผู้ป่วยที่มีชีวิตอยู่ทั้งหมดประมาณ 97,500 ราย ผู้ป่วยจะมีอาการแสดงเช่นเดียวกับกลุ่ม  $\beta$ -thalassemia major syndrome<sup>36</sup> เช่นโลหิตจางโดยผู้ป่วยมีระดับ hemoglobin 3-7 g/dL ม้ามโต กระดูกพรุน (osteoporosis) และ bone deformity ผู้ป่วยเหล่านี้มี life expectancy เฉลี่ย 30 ปี ร่วมกับเจริญเติบโตไม่สมอายุ (growth retardation) มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกและใบหน้าชัดเจน

### ปัญหาทางอายุรกรรมและการดูแลผู้ป่วย thalassemia major

ปัญหาและการดูแลผู้ป่วยในกลุ่มนี้ประกอบด้วย

1. การให้คำแนะนำ (genetic counseling)
2. ให้ folic acid วันละ 1 เม็ด (5 mg)
3. ให้เลือด (blood transfusion) ซึ่งจะให้ในกรณี

**แผนภูมิที่ 1** พยาธิสรีรวิทยาของ  $\beta$ -thalassemia ที่เกิดจากการสะสมของ free  $\beta$ -globin chains<sup>20</sup>



**3.1 ซีดเรื้อรัง** hemoglobin ต่ำกว่า 5 g/dL และมีอาการโลหิตจาง เช่น มึนงง หน้ามืด เป็นลม ใจสั่น มักให้เลือดครั้งละไม่เกิน 1-2 units

**3.2 ภาวะ acute hemolysis** เช่น มีภาวะการติดเชื้อมากแล้วซีดลงอย่างรวดเร็วร่วมกับเหลืองมากขึ้น ผู้ป่วยมักต้องรับการรักษาในโรงพยาบาล และให้เลือดติดต่อกันหลายครั้งเพื่อให้ระดับ hemoglobin ขึ้นถึง 8-10

g/dL เลือดที่ให้ควรพิจารณา leukocyte-poor blood หรือใช้ leukocyte filter เพื่อลดปัญหาการเกิด alloimmunization ของผู้ป่วยซึ่งจะมีผลทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดที่ได้รับเร็วขึ้น<sup>6</sup>

**4. การกระตุ้นการสร้าง hemoglobin F** (hemoglobin F stimulation) ในผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease และ homozygous  $\beta$ -thalassemia

เหตุผลที่มีผู้สนใจเกี่ยวกับการกระตุ้นการสร้าง Hb F สืบเนื่องมาจากในระยะหลัง ได้มีงานวิจัยและหลักฐานแสดงว่าผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease ที่มีระดับ hemoglobin F (Hb F) สูง มีแนวโน้มที่จะมีระดับฮีโมโกลบินสูงกว่ากลุ่มที่มีฮีโมโกลบิน F ต่ำกว่า และ Hb F มีคุณสมบัติในการนำออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อได้ใกล้เคียงกับ Hb A นอกจากนี้ การเพิ่มขึ้นของ Hb F อาจช่วยให้มีความสมดุลในการสร้าง globin ดีขึ้น ดังนั้น การกระตุ้นการสร้าง Hb F จึงเป็นอีกวิธีหนึ่งช่วยลดความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง และอาจช่วยลดความต้องการในการให้เลือดและลดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะเหล็กเกิน รวมทั้งเพิ่มคุณภาพชีวิตให้ผู้ป่วย

มีการศึกษาถึงการใช้ยาที่กระตุ้นการสร้าง Hb F ในผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia<sup>7-18</sup> ได้แก่ยา hydroxyurea, erythropoietin,<sup>9,10</sup> และ butyric acid compound<sup>11</sup> พบว่า ยาดังกล่าวมีผลในการเพิ่มระดับ Hb F ในผู้ป่วย sickle cell disease และ  $\beta$ -thalassemia hydroxyurea เป็น cell cycle-specific agent ซึ่งมีคุณสมบัติในการกระตุ้น (activate)  $\beta$ -globin gene และเพิ่มการสร้าง hemoglobin F (Hb F) เพิ่มความสมดุลของการสร้าง globin (globin synthesis) และเป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อยเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัดอื่นๆ ใดๆ ก็ตามที่ถือโอกาสออกฤทธิ์ของ hydroxyurea ในการกระตุ้น  $\beta$ -globin gene ยังไม่ทราบแน่นอน เชื่อว่ายาไปมีผลต่อ erythroid cellular kinetics ในระยะที่มี marrow recovery จาก cytotoxicity effect นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า hydroxyurea อาจช่วยเพิ่มการสร้าง  $\beta$ -globin ร่วมกับ  $\gamma$ -globin ด้วย

การศึกษาประสิทธิภาพของ hydroxyurea ในการเพิ่ม Hb F ทั้งในสัตว์ทดลอง ในผู้ป่วย sickle cell disease<sup>13</sup> และ  $\beta$ -thalassemia intermedia<sup>14-17</sup> พบว่า hydroxyurea ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoiesis) และเพิ่มระดับ Hb F การศึกษาผลของ hydroxyurea ใน  $\beta$ -thalassemia เริ่มใน

ปี ค.ศ. 1985 โดย Nienhuis และคณะศึกษาในผู้ป่วย 2 รายโดยใช้ยาในขนาด 20 mg/kg/d ติดต่อกัน 3 วัน และเว้นยา 4 วัน และให้ยาอีก 2 วัน พบว่า ผู้ป่วย 1 ราย มี reticulocyte count เพิ่มขึ้น แต่เมื่อเพิ่มยาเป็น 40 มก./กก./วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าไม่มีการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น เนื่องจากมี erythroid progenitor cell ในไขกระดูกลดลงจากผลของ cyto-reduction ต่อมา McDonagh และคณะได้ศึกษาในผู้ป่วย homozygous  $\beta$ -thalassemia 7 ราย โดยใช้ขนาด 10 mg/kg/d ทุกวันและเพิ่มยาครั้งละ 5 mg/kg/d ทุก 8 สัปดาห์ พบว่าไม่มีผลในการลดความต้องการที่รับเลือดในกลุ่มที่เป็น transfusion dependent และเมื่อให้ยาในขนาด 20 mg/kg/d ทุกวัน จะลดการสร้างเม็ดเลือด (blunted erythropoiesis) และการให้ยาทุกวันอาจไม่ได้ผลเท่ากับ intermittent schedule ต่อมา Zeng และคณะ<sup>16</sup> ได้รายงานการรักษาผู้ป่วย nontransfusion dependent  $\beta$ -thalassemia ด้วย hydroxyurea 15 mg/kg และเพิ่มยา 5 mg/kg ทุก 4 สัปดาห์ จน neutrophil count น้อยกว่า  $1,500 \times 10^9/\text{mm}^3$  จึงเริ่มลดยาและให้ยาต่อ 4-6 เดือน หลังจากนั้นลดยาลงเป็น 1 g/d สัปดาห์ละ 4 วัน พบว่าผู้ป่วย  $\beta^+$ -thalassemia 2 ราย มีระดับของ Hb E เพิ่มขึ้นหลังได้รับยา 23 สัปดาห์และ 27 สัปดาห์ โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ hemoglobin

ศ.นพ.สุทัศน์ พุเจริญและคณะได้ศึกษาถึงผลของ hydroxyurea ในขนาด 10-20 mg/kg/d วันละครึ่งเป็นเวลา 20 สัปดาห์ ในผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease ในประเทศไทย<sup>16</sup> (phase I study) พบว่าได้ผลดีในการเพิ่มระดับ Hb F และระดับฮีโมโกลบิน โดยระดับ Hb F เพิ่มขึ้นจากค่าเฉลี่ยของ baseline ถึง 32% ร่วมกับระดับ Hb E ลดลงจาก  $59 \pm 9\%$  เป็น  $49 \pm 8\%$  ระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นจาก  $6.6 \pm 0.6$  g/dL เป็น  $7.3 \pm 0.7$  g/dL นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงอื่นๆ คือระดับ bilirubin ลดลง reticulocyte count ลดลง ค่า

mean corpuscular volume (MCV) และ mean hemoglobin content (MCH) เพิ่มขึ้น และไม่มีผลข้างเคียงที่สำคัญระหว่างที่ผู้ป่วยรับยา 20 สัปดาห์

การศึกษาในระยะต่อมาได้ศึกษาถึงผลของยา hydroxyurea ในระยะยาว โดยใช้ยา hydroxyurea ในขนาดต่ำคือ 5-10 mg/kg/d เป็นเวลา 5 วันต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 3 ปี เพื่อศึกษาผลของยาต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง ระดับของ Hb F ระดับ hemoglobin ติดตามผลข้างเคียงของยาและความปลอดภัยในการใช้ยา<sup>18</sup>

จากการศึกษาดังกล่าวในผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease 20 ราย โดยให้ยา hydroxyurea 5-10 mg/kg/d สัปดาห์ละ 5 วัน และได้ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 36 เดือน พบว่าผู้ป่วยทุกรายรับยาได้ดี โดยไม่มีผลข้างเคียงต่อไขกระดูก หรือต่อการทำงานของตับและไต พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีระดับ Hb F เพิ่มขึ้นจากค่าเฉลี่ย 24.2% เป็น 28.8% (หรือเพิ่มขึ้น 22% จาก baseline) ระดับ hemoglobin Hb F เพิ่มขึ้นจากค่าเฉลี่ย 1.88 g/dL เป็น 2.37 g/dL (หรือเพิ่มขึ้น 26% จาก baseline) ระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นจากค่าเฉลี่ย 6.15 g/dL เป็น 6.71 g/dL ควบคู่กับระดับ Hb E ลดลงจากค่าเฉลี่ย 67.6% เป็น 62.6% ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นทั้ง physical, mental, treatment-related domain นอกจากนี้พบว่าระดับ transferrin receptor ลดลงซึ่งเป็นผลมาจากเม็ดเลือดแดงที่มี มีอายุ (survival) นานขึ้น ภาวะ ineffective erythropoiesis ลดลง อย่างไรก็ตามก็ยังคงต้องทำการรักษา phase III ต่อไป เพื่อศึกษาปัจจัยของผู้ป่วยแต่ละรายที่จะตอบสนองต่อยาดังกล่าว

**5. การติดเชื้อ** ผู้ป่วย thalassemia major มีโอกาสติดเชื้อสูงกว่าคนธรรมดา โดยเฉพาะ ผู้ป่วยที่เคยรับการตัดม้ามแล้ว โรคติดเชื้อที่พบได้บ่อยได้แก่ pharyngotonsillitis, salmonella infection, cholecystitis ซึ่งอาจพบร่วมกับนิ่วในถุงน้ำดี อาจพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานให้ผู้ป่วยทานยาเวลาเริ่มมีไข้<sup>19</sup>

สำหรับการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจาก hepatitis B virus ผู้ป่วยธาลัสซีเมียทุกรายสมควรได้รับการตรวจ hepatitis B antibody ในรายที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันทานสมควรได้รับ hepatitis B vaccine

ปัญหาการติดเชื้อที่ได้จากการรับเลือดที่สำคัญคือ hepatitis C virus และ HIV virus อุบัติการณ์ติดเชื้อ hepatitis C ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย แตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ ผู้ป่วยที่มี chronic hepatitis จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดตับแข็ง (cirrhosis) และ hepatocellular carcinoma นอกจากนี้ hepatitis virus ยังทำให้การทำงานของตับลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินร่วมด้วย ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ต้องรับเลือดจึงสมควรได้รับการตรวจหา hepatitis C virus ทุกปี ในรายที่มี chronic active hepatitis อาจพิจารณารักษาด้วย interferon alpha หรือ interferon alpha ร่วมกับ ribavarin<sup>20</sup>

**6. การตัดม้าม** การตัดม้ามมักพิจารณาให้ผู้ป่วยที่มี hypersplenism เช่น ม้ามโตมากร่วมกับ pancytopenia หรือ ม้ามโตมากและต้องรับเลือดบ่อยๆ ส่วนใหญ่มักจะได้รับการพิจารณาตัดม้ามในวัยเด็กเมื่ออายุ 5 ปี ขึ้นไป ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นหลังตัดม้าม ได้แก่

**6.1 การเปลี่ยนแปลงทางเลือด** ภาวะเกร็ดเลือดสูง หลังตัดม้าม จะมีการเพิ่มขึ้นของ nucleated red blood cell ร่วมกับเกร็ดเลือดสูงขึ้น บางรายเกร็ดเลือดสูงเกิน 1,000,000 cell/ $\mu$ L

**6.2 ภาวะติดเชื้อ** หลังตัดม้ามจะทำให้มีการติดเชื้อง่ายขึ้นและรุนแรงขึ้น bacteria ที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อหลังตัดม้ามที่พบบ่อยได้แก่ Streptococcal pneumoniae, Salmonella, Campylobacter ดังนั้นก่อนตัดม้ามจึงควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและญาติ และให้ pneumococcal และ Hemophilus influenzae type B vaccine แก่ผู้ป่วย ประมาณ 4-6 สัปดาห์ก่อนตัดม้าม

**6.3 ภาวะความดันในหลอดเลือดที่ปอดสูง** (pulmonary hypertension) หลังตัดม้ามจะมีโอกาสเกิดลิ้มเลือดอุดตันในเส้นเลือดที่ปอด (pulmonary throm-

boembolism) ได้บ่อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการตัดม้าม ซึ่งเป็นผลมาจากเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติ microvesicle ร่วมกับ platelet dysfunction complement activation พบว่าการให้ยาต้านเกร็ดเลือด (antiplatelet) เช่น aspirin, dipyridamole จะช่วยให้ผู้ป่วยบางรายมีอาการดีขึ้นสำหรับผู้ป่วยที่เกิด pulmonary thrombolism แล้วอาจต้องให้ anticoagulant เช่น warfarin<sup>21-25</sup>

**7. ภาวะเหล็กเกิน (iron overload)** การรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease และ homozygous  $\beta$ -thalassemia ที่มีอาการส่วนใหญ่คือการให้เลือด ในรายที่ได้รับเลือดเป็นประจำ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาขับเหล็กเพียงพอ ถ้ามีเหล็กสะสมมากจนเกิด secondary hemochromatosis จะมีพยาธิสภาพต่ออวัยวะต่างๆ ที่สำคัญคือโดยเฉพาะ หัวใจ ตับ และ endocrine gland เช่น pituitary gland, gonad ทำให้มีหัวใจเต้นผิดปกติหรือต้อตึงซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ผู้ป่วยเสียชีวิต จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า อัตราส่วนของ transfusion iron load เมื่อเทียบกับปริมาณของ iron chelating agent ที่ใช้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณของเหล็กที่สะสมในตับ ถ้าอัตราส่วนดังกล่าวเพิ่มขึ้นจะมีอุบัติการณ์ของ diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, โรคหัวใจและอัตราการตายเพิ่มขึ้น การพิจารณาใช้ deferoxamine ในผู้ป่วยดังกล่าวจะช่วยลดและป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้ ข้อบ่งชี้ของภาวะ severe iron overload คือ serum ferritin > 2,500 mg/L, liver iron > 15 mg/g dry weight

ยาขับเหล็กที่ใช้คือ desferrioxamine (Deferoxamine) ซึ่งจำเป็นต้องใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังซ้ำๆ (subcutaneous injection) ด้วยเข็ม "butterfly" #25 ในเวลา 12 ชั่วโมง ขนาดของยาที่ใช้ประมาณ 500-2,000 มก. ต่อวัน ขนาดสูงสุดไม่เกิน 50 mg/kg/d และติดตามระดับ serum ferritin เป็นระยะๆ ทุก 6-12 เดือน ให้ระดับ ferritin ต่ำกว่า 1,000  $\mu$ g/L และมี therapeutic index

< 0.025

Therapeutic index

= mean daily dose (mg/kg)\* / ferritin ( $\mu$ g/L)

\*mean daily dose = (actual dose received on each occasion x doses per week) / 7

ผลข้างเคียงของ deferoxamine ได้แก่ อาการบวมแดงที่บริเวณฉีดยา มีรายงานถึงอาการทางตาและทางหูที่เกิดจาก neurotoxicity ในรายที่ได้ยาขนาดสูงมาก

**8. ปัญหาโรคหัวใจ** ความผิดปกติทางระบบหัวใจเป็นสาเหตุสำคัญของการตายในผู้ป่วย thalassemia major ผู้ป่วยที่ยังไม่เคยรักษามาก่อนจะมีหัวใจโตจากโลหิตจางและเมื่อเริ่มเข้าสู่อายุ 20-30 ปี และเกิด secondary hemochromatosis จะเกิดอาการแสดงทางหัวใจมากขึ้นโดยเฉพาะอาการหัวใจวาย (congestive heart failure) หัวใจเต้นผิดปกติ (cardiac dysrhythmias) และปัญหา pulmonary hypertension กับ right-sided congestive heart failure<sup>21-26</sup>

**8.1 ปัญหาหัวใจเต้นผิดปกติ** ผู้ป่วยมาด้วยใจสั่น หน้ามืด เป็นลม การตรวจคลื่นหัวใจอาจพบ prolonged PR interval, first-degree heart block, premature atrial contraction, premature ventricular contraction ในรายที่มีอาการมากอาจพบ atrial fibrillation และ ventricular arrhythmia ซึ่งแสดงถึง myocardial damage จาก iron-overloaded myocardium การรักษาจำเป็นต้องอาศัย iron-chelating agent

**8.2 ปัญหาหัวใจวาย (congestive heart failure)** พบในผู้ป่วยที่มีอาการซีดมาก หรือในผู้ป่วยที่มีเหล็กสะสมในหัวใจจาก hemochromatosis (iron-overloaded myocardium) ถ้าเป็นจากอาการซีดมากจนหัวใจวาย (failing ventricular function) อาจต้องพิจารณาให้เลือดและถ้าต้องให้เลือดทุกเดือนควรพิจารณาในรายที่หัวใจวายจาก hemochromatosis ควรพิจารณารักษาด้วย iron-chelating agent

แนวทางการรักษาปัญหาทางโรคหัวใจจาก hemo-

chromatosis ในผู้ป่วย thalassemia major<sup>27-28</sup>

### 8.2.1 ผู้ป่วยที่มีอาการปานกลาง

- ACE inhibitors
- Iron chelation
- Beta-blocker ในผู้ป่วยที่มีปัญหาหัวใจเต้นผิดปกติ (arrhythmia)

8.2.2 ผู้ป่วยที่มีอาการหนัก (symptomatic patients with severe cardiac impairment)

- จำกัด physical activity
- LPRC blood transfusion และ diuretics
- ยา : ACE inhibitors, diuretics, digitalis (ในผู้ป่วยที่มี atrial fibrillation)

**8.3 ปัญหา pericarditis** พบในผู้ป่วยที่อายุ 10 ปีขึ้นไป ในระยะ late childhood หรือ adolescent ส่วนใหญ่เป็น sterile pericarditis มาด้วยอาการ เจ็บหน้าอก, ฟังได้ pericardial rub และตรวจพบอาการแสดงของ pericardial effusion โดยไม่มี cardiac tamponade อาการดังกล่าวจะหายไปตัวเอง และเป็นซ้ำได้อีก ไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอนของ pericarditis

**9. อาการทางตับและถุงน้ำดี** ผู้ป่วย thalassemia major มักมีตับโตจาก extramedullary hematopoiesis ต่อมาถ้าผู้ป่วยได้รับเลือดจำนวนมากจะมีตับโตจากตับแข็ง (extensive cirrhosis) ร่วมกับเหล็กสะสมใน kupffer cell และ parenchymal cell (hemochromatosis) การรักษาต้องอาศัย iron-chelating agent

นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ viral hepatitis จะเหลืองมากกว่าปกติและมีอุบัติการณ์ของ chronic active hepatitis สูงกว่าคนปกติที่ได้รับเชื้อ hepatitis B virus อาจพบ hypergammaglobulinemia, hypoalbuminemia บางรายมี coagulopathy จากการที่ตับสร้าง coagulation factor ลดลง

ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วย thalassemia major

จะมี gall stone เมื่ออายุเกิน 15 ปีขึ้นไป ในรายที่มี gall stones ร่วมกับอาการ obstructive jaundice หรือ biliary colic ควรได้รับการพิจารณาผ่าตัด<sup>29</sup>

### 10. ภาวะ autoimmune hemolytic anemia

(AIHA) ผู้ป่วย thalassemia major มีอุบัติการณ์ของ AIHA สูงกว่าปกติในรายนี้ต้องให้เลือดบ่อยๆ สมควรตรวจ direct Combs' test ด้วย

### 11. ภาวะแทรกซ้อนจากการทำงานต่อมไร้ท่อผิดปกติ

(growth and endocrine abnormality) ทำงานลดลงเกิดจากเหล็กไปสะสมใน endocrine organ ได้แก่ hypogonadism, hypothalamic pituitary, hypoparathyroidism, growth retardation ในบางรายอาจมี impaired glucose tolerance test หรือ เบาหวาน จากเหล็กไปสะสมในตับอ่อน

การเปลี่ยนแปลงทางกระดูกที่สำคัญในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอาการโลหิตจางมากคือ ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) bone mass ลดลง ซึ่งเป็นผลจาก medullary expansion, hemosiderosis ร่วมกับ hypogonadism รวมทั้งความผิดปกติของต่อมไร้ท่ออื่นๆ และการทำงานของตับลดลง ภาวะโลหิตจางส่งผลให้มีการสร้างเม็ดเลือดในกระดูกมากขึ้น medullary space กว้างขึ้น ร่วมกับ cortical thinning<sup>30-31</sup> Ferrana<sup>33</sup> และคณะได้ศึกษาภาวะ osteoporosis ในผู้ป่วย homozygous  $\beta$ -thalassemia พบว่าปัจจัยที่มีผลคือ ความสม่ำเสมอของการรับเลือดเพื่อป้องกัน medullary expansion ขนาดของยาขับเหล็กที่เพียงพอ และภาวะ hypogonadism

ศ.พญ.เพ็ญศรี ภูตระกูล<sup>31</sup> ได้ทำการศึกษา histology ของกระดูกในผู้ป่วย 2 ราย พบว่ากระดูกมี unmineralized bone หนากว่าปกติ เมื่อให้การรักษาด้วย hypertransfusion พบว่ามี mineralized bone เพิ่มขึ้น

รศ.พัฒน มหาโชคเลิศวัฒนา และคณะ<sup>32</sup> ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่เป็นโรคธาลัสซีเมียพบว่า ส่วน

ใหญ่จะพบ osteopenia หรือ osteoporosis โดยตรวจพบ bone mineral density ต่ำกว่าปกติมาก ความรุนแรงของโรคธาลัสซีเมียเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิด osteoporosis ปัจจัยเสริมอื่นๆ ที่พบคือ delayed bone age การขาดวิตามินดี ระดับ IGF-1 ต่ำ และมีเหล็กสะสมในกระดูก การศึกษา histology และ histomorphometry ของกระดูกในผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia พบว่า osteoporosis ในธาลัสซีเมียเกิดจากมีการลดลงของ bone formation, bone resorption และ mineralization

Investigations ที่สำคัญทางด้านความผิดปกติของต่อมไร้ท่อในผู้ป่วย thalassemia ได้แก่

- Bone age (X-ray of wrist and hand), Bone mineral density (BMD)
- Thyroid function (TSH and FT4)
- Hypothalamic-pituitary-gonadal function (gonadotrophin-releasing-hormone, Gn-RH), stimulation test for luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH)
- Sex steroids (serum testosterone, serum 17- $\beta$  estradiol)

การรักษาภาวะแทรกซ้อนทางระบบต่อมไร้ท่อ<sup>34</sup> ส่วนใหญ่ต้องอาศัยยาขับเหล็กเพื่อลดปัญหาภาวะเหล็กเกินและสะสมในต่อมไร้ท่อ สำหรับภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุนผู้ป่วยควรจะได้รับอาหารที่มีแคลเซียมสูงและถ้าจำเป็นอาจจะต้องให้ยาแคลเซียม ร่วมกับ vitamin D และ hormone-replacement therapy ระยะเวลาหลังได้มีการศึกษาถึงการให้ pamidronate ซึ่งเป็น bisphosphonates พบว่าช่วยรักษาภาวะ osteoporosis และเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก และลดอาการปวดกระดูกแต่มีราคาแพง

ภาวะ extramedullary hematopoiesis บางครั้งก็ทำให้เกิด neurologic compression syndrome ขึ้น

ได้ เช่น spinal cord compression หรือ epilepsy การรักษาคือการให้เลือด ซึ่งจะทำให้ความต้องการที่จะสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง ผู้ป่วยส่วนมากจะไม่มี long term sequelae จากภาวะดังกล่าว<sup>35-36</sup>

**12. ปัญหาแผลเรื้อรังที่ขา** ส่วนใหญ่เกิดที่ข้อเท้าและเป็นเรื้อรัง ไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอน แต่เชื่อว่าอาจจากขาด Zinc การรักษาจึงให้ใช้ Zinc ทั้ง topical และ Zinc tablet

**13. ภาวะการติดเชื้อ Pythium** ซึ่งทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดแดงโดยเริ่มจากแผลที่ขาแล้วลุกลามขึ้นมาตามหลอดเลือดแดงที่ขาและมาที่ aorta หรือ femoral artery การรักษาดังนี้ควรให้ SSKI และผ่าตัด<sup>37</sup>

**14. การปลูกถ่ายไขกระดูก** การทำการปลูกถ่ายไขกระดูกสำหรับผู้ป่วย thalassemia มักจะทำในผู้ป่วยเด็กเป็นส่วนใหญ่<sup>38-39</sup> Lucarelli และคณะได้ศึกษาผลของการทำการปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วย thalassemia พบว่ามีปัจจัยที่สำคัญที่มีผลต่อ outcome ได้แก่ภาวะ hepatomegaly และ portal fibrosis จาก hemochromatosis ถ้าผู้ป่วยไม่มีภาวะทั้ง 2 เลย จะจัดเป็น class 1 ผู้ป่วยที่มีภาวะใดภาวะหนึ่งจัดเป็น class 2 และผู้ป่วยที่มีทั้ง 2 ภาวะ จัดเป็น class 3 พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม class 1 มี event free survival สูงถึง 90% ในขณะที่ผู้ป่วย class 3 มี event free survival ไม่ถึง 50%

### เอกสารอ้างอิง

1. Wasi P, Na-Nakorn S, Pootrakul S, Sookanek M, Disthasongchan P, Panich V, Pornpatkul M. Alpha and beta-thalassemia in Thailand. *Ann N Y Acad Sci* 1969;165:60-82.
2. Wasi P, Pootrakul P, Fucharoen S, Winichagoon P, Wilairat P, Promboon A. Thalassemia in Southeast Asia : Determination of different degrees of severity of anemia in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 1985;445: 119-26.
3. Fucharoen S, Winichagoon P. Hemoglobinopathies in

- Southeast Asia. *Hemoglobin* 1987;11:65-8.
4. Winichagoon P, Thonglairoam V, Fucharoen S, Wasi P, Fukumaki Y, Wasi P. Severity differences in  $\beta$ -thalassemia/haemoglobin E syndromes : Implication of genetic factors. *Br J Haematol* 1993;83:633-9.
  5. Fucharoen S, Winichagoon P, Pootradul P, Piankijagum A, Wasi P. Variable severity of Southeast Asian  $\beta$ -thalassemia/HbE disease. *Birth Defect* 1988;23:241-8.
  6. Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol* 1995;32:262-8.
  7. Rund D, Rachmilewitz E. Thalassemia major 1995: older patients, new therapies. *Blood Rev*, 1995;9:25-32.
  8. Stomatoyannopoulos JA, Nienhuis AW. Therapeutic approaches to hemoglobin switching in treatment of hemoglobinopathies. *Ann Rev Med* 1992;43:497-521.
  9. Rodgers GP, Cover GJ, Uyesaka N, et al. Augmentation by erythropoietin of the fetal-hemoglobin response to hydroxyurea in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1990;322:1037-45.
  10. Rachmilewitz EA, Aker M, Perry D, et al. Sustained increase in haemoglobin and RBC following long-term administration of recombinant human erythropoietin to patients with homozygous beta thalassemia. *Br J Haematol* 1995;90:341-5.
  11. Charache S, Dover GJ, Moore RD, et al. Hydroxyurea : Effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood* 1992;79:2555-65.
  12. Hajjar FM, Pearson HA. Pharmacologic treatment of thalassemia intermedia with hydroxyurea. *J Pediatr* 1994;125:490.
  13. Huang SZ., Zeng YT, Zhou XD, et al. Quantitation of mRNA levels in hydroxyurea treated sickle cell and  $\beta$ -thalassemia patients. *Blood* 1991;79:368a.
  14. Zeng YT, Huang SZ, Ren ZR, et al. Hydroxyurea therapy in  $\beta$ -thalassemia intermedia : improvement in haematological parameters due to enhanced  $\beta$ -globin synthesis. *Br J Haematol* 1995;90:557-63.
  15. Olivieri NF. Reactivation of fetal hemoglobin in patients with  $\beta$ -thalassemia. *Semin Hemato* 1996;33: 24-42.
  16. Fucharoen S, Siriratanakul N, Winichagoon P, et al. Hydroxyurea increases hemoglobin F levels and improves the effectiveness of erythropoiesis in  $\beta$ -thalassemia/Hemoglobin E disease. *Blood* 1996;87: 887-92.
  17. Loukopoulos D, Voskaridou E, Stamoulakatou A. Hydroxyurea therapy in thalassemia. *Am NY Acad Sci* 1998;850:120-8.
  18. Chuncharunee S, Sura T, Winichagoon P, Jindadamrongwech S, Pootrakul P, Srirunkapracha P, Bunyaratavej A, Fucharoen S, Rodgers GP. Long-term treatment of  $\beta$ -thalassemia/ hemoglobinE with low dose hydroxyurea. *Blood* 2000;96 part 1:605a (abstract)
  19. Aswapokee A, Aswapokee N, Fucharoen S, Sukroongreung S, Wasi P. Severe infection in thalassemia : a prospective study. *Birth Defects* 1987;23(5A):521-6
  20. Thalassemia International Federation : Guidelines for the Clinical Management of Talassemia. Nicosia, Cyprus, TIF, 2000
  21. Sonakul D, Pacharre P, Thakerngol K. Pathological findings in 76 autopsy cases of thalassemia. *Birth Defects* 1987;23(5A):157-76.
  22. Sonakul D, Fucharoen S. Pulmonary thromboembolism in thalassemic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992;23(Suppl 2):25-8.
  23. Eldor A, Lellouche F, Goldfarb A, Rachmilewitz EA, Maclouf J. In vivo platelet activation in beta-thalassemia major reflected by increased platelet-tromboxane urinary metabolites. *Blood* 1991;77:1749-53.
  24. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in Thalassemia *Blood* 2002;99:36-43
  25. Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, Vassilopoulos G, Mantzourant M, Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia. *Chest* 1995;107:50-3.
  26. Fucharoen S, Youngchaiyud P, Wasi P. Hypoxaemia and the effect of aspirin in the thalassaemia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1981;12:90-3.
  27. Vecchio C, Derchi G. Management of cardiac complications in patients with thalassemia major. *Semin Hematol* 1995;32:288-96.
  28. Walker JM, Holden S, Anderson L. Cardiac care for thalassemia patients at University College Hospital,

- London. *Seventh International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies, Bangkok, Thailand, 1999:194-6 (abstr 1901)*
29. Chandrachoensin-Wilde C, Chairongruang S, Jitnusun P, Fucharoen S, Vathanopas V. Gallstones in thalassemia. *Birth Defects* 1987;23(5B):263-7.
  30. Wonke B. Bone disease in beta-thalassemia major. *Br J Hematol* 1998;103:987-01.
  31. Pootrakul P, Hungsprenges S, Fucharoen S, Bayink D, Thompson E, English E, et al. Relation between erythropoiesis and bone metabolism in thalassemia. *N Engl J Med* 1981;304:1470-3.
  32. Mahachoklertwattana P, Sirikulchayanont V, Chuan-sumrit A, Kamsombat P, Choubtum L, Sriphrapadang A, et al. Bone mineral metabolism and histomorphometry in  $\beta$ -thalassemia *Seventh National Conference on Thalassemia, Bangkok, Thailand, 2001:61-7.*
  33. Ferrara M, Ponte G, Napoli G, Gangone F, Esposito L. Osteoporosis in homozygous beta-thalassemia. *Blood* 1997;90:(Suppl 1)(part 2 of 2):35b (abstract)
  34. Kattamis CA, Kattamis AC. Management of thalassemias : growth and development, hormone substitution, vitamin supplementation, and vaccination. *Semin Hematol* 1995;32:269-79.
  35. Lee AC, Chiu W, Tai KS, et al. Hypertransfusion for spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis. *Pediatr hematol Oncol* 1996;13:89-94.
  36. Fucharoen S, Suthipongchai S, Pongvarin N, Ladpli S, Sonakul D, Wasi P. Intracranial extramedullary hematopoiesis inducing epilepsy in a patient with beta-thalassemia-hemoglobin E. *Arch Intern Med* 1985;145:739-42.
  37. Sathapatayavongs B, Leelachaikul P, Prachaktam R, et al. Human pythiosis associated with thalassemia hemoglobinopathy syndrome. *J Infect Dis* 1989;159:274-80.
  38. Thomas ED, Buckner CD, Sanders Je, et al. Marrow transplant for thalassemia. *Lancet* 1982;ii:227-9.
  39. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Eng J Med* 1990;322:417-21.

