

รายงานผู้ป่วย

Hereditary Hemochromatosis : Case Report and Review Literatures

นันทนา กสิตานนท์, พิมล รัตนอำพันวัลย์, บุญสม ชัยมงคล, วีระศักดิ์ นาวารวงศ์,
นิเวศน์ นันทจิต, วรวิ ตันติแพทยากร, ธเนศ ชิตาพานารักษ์, ศตวรรษ ทองสวัสดิ์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ: Hereditary hemochromatosis เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยในประเทศทางยุโรป แต่มีรายงานน้อยมากในประเทศไทยแถบเอเชีย ผู้รายงานขอเสนอผู้ป่วย 2 ราย ในครอบครัวเดียวกัน คนแรกเป็นผู้ป่วยชาย อายุ 43 ปี เป็นโรคเบาหวาน มาโรงพยาบาล ด้วยอาการสำคัญว่า สีผิวคล้ำมากขึ้น และความรู้สึกทางเพศลดลง ผู้ป่วยปฏิเสธประวัติการได้รับเลือด การดื่มแอลกอฮอล์ และการใช้ยาใด ๆ เป็นประจำ ตรวจร่างกายพบลักษณะสีผิวคล้ำทั่วไปโดยเฉพาะที่หลังมือและหลังเท้า ลักษณะป่งซีของเพศชาย เช่น หนวดและขนรักแร้น้อยลง ขนาดอัณฑะเล็กลง การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า transferrin saturation 91% ผลพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อตับมีปริมาณเหล็กสะสมเพิ่มมากขึ้น การประเมินทางโลหิตวิทยาไม่พบความผิดปกติในการสร้างหรือทำลายเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น ให้การวินิจฉัยว่าเป็น hereditary hemochromatosis นอกจากนี้ยังตรวจพบว่าผู้ป่วยมี HLA B 7 จากการสืบค้นในครอบครัวของผู้ป่วยพบว่า น้องชายของผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงคล้ายกับผู้ป่วย แต่อาการน้อยกว่าผู้ป่วย ได้นำน้องชายผู้ป่วยมาตรวจเลือดหา transferrin saturation 94% และการตัดตรวจชิ้นเนื้อจากตับ พบมีปริมาณเหล็กสะสมมากในเนื้อตับเช่นเดียวกับผู้ป่วย ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการเจาะเลือดออก เมื่อทราบแน่ชัดว่าผู้ป่วยเป็นโรคนี้ ระยะต่อมา ได้ให้ iron-chelating agent (desferrioxamine methanesulfonate) แทนเนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะซีดหลังจากเจาะเลือดออกหลายครั้ง ปัจจุบันผู้ป่วยมารับการตรวจติดตามผลที่ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และพบว่า สามารถลดการเข้าเลือดระดับน้ำตาลในเลือดลงได้

Key Words: • Hemochromatosis • HLA B7 • Desferrioxamine • Methanesulfonate • Blood letting

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2540;7:265-278.

Hereditary Hemochromatosis : Case Report and Review of Literatures

Nantana Kasitanon, Pimon Ratanaampawan, Boonsom Chaimongkol, Veerasak Navarawong,
Niwet Nanthachit, Worawee Tantipantayankoon, Tanat Chitapanaruck, Satawat Tongswawadi

Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiangmai University, Chiangmai, Thailand.

Abstract: Hereditary hemochromatosis is a common inherited disease in Europe but uncommon in Asia. This report showed two cases of hereditary hemochromatosis from one Thai family. The first case was 43-year-old male with diabetes. He presented with the symptoms of impotence and dark skin. He occasionally consumed alcoholic beverage and never received blood transfusion. His abnormal physical findings were bronze-colored skin, hairless and small testes. The helpful investigations included : transferrin saturation was 91 %, liver tissue with Prussian-blue staining showed increased iron content. He was diagnosed to be hereditary hemochromatosis and his HLA typing was HLA B7/-. After screening his family members, it was found that his younger brother had the symptom of impotence along with transferrin saturation of 94 % and highly iron-deposited liver tissue. The patient was initially treated by intermittent blood letting. Later, he had developed anemia, so he was treated with iron-chelating agent (desferrioxamine methanesulfonate) instead. After treatment, his glycemic control came to acceptable level with lower dose of oral hypoglycemic agent.

Key Words: • Hemochromatosis • HLA B7 • Desferrioxamine • Methanesulfonate • Blood letting

Thai J Hematol Transf Med 1997;7:265-278.

- ได้รับต้นฉบับเมื่อ 26 กุมภาพันธ์ 2541 พิจารณาให้ตีพิมพ์เมื่อ 26 มีนาคม 2541
- ติดต่อขอสำเนาต้นฉบับได้ที่ รศ.พญ.บุญสม ชัยมงคล หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่

บทนำ

Hereditary hemochromatosis เป็นโรคทางพันธุกรรม ซึ่งถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ซึ่งพบอุบัติการณ์สูงในประเทศทางตะวันตก ได้แก่ ฝรั่งเศส สวีเดน สก๊อตแลนด์ แคนาดา อเมริกา อาฟริกา โปรตุเกส ยุคตาร์ ออสเตรเลีย และนิวซีแลนด์ แต่เป็นโรคที่มีรายงานน้อยในประเทศแถบเอเชีย ผู้รายงานขอนำเสนอผู้ป่วย hereditary hemochromatosis ของครอบครัวหนึ่ง

รายงานผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 43 ปี ภูมิลำเนา จ.เชียงราย อาชีพ ครู มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมานาน 3 ปี ควบคุมอาการด้วยยาลดระดับน้ำตาล ได้แก่ glibenclamide (5 มก.) 2 เม็ด 2 เวลา ก่อนอาหาร และ metformin (500 มก.) 1 เม็ด 3 เวลา หลังอาหาร ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับที่ยอมรับได้ (FBS ของผู้ป่วยประมาณ 160-259 mg/dL)

6 เดือนก่อนผู้ป่วยรู้สึกสมรรถภาพทางเพศลดลง ขนตามบริเวณต่าง ๆ ลดลง

5 เดือนก่อนรู้สึกผิวหนังคันมากขึ้น

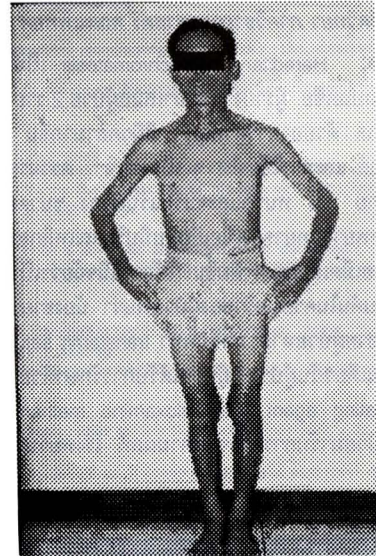
4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยไปรับการตรวจสุขภาพที่โรงพยาบาลเอกชนในจังหวัดเชียงราย และได้ตรวจหน้าที่ของตับ พบเอนไซม์ของตับผิดปกติ แพทย์จึงได้ส่งตัวผู้ป่วยมายังโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ เพื่อรับการวินิจฉัยหาสาเหตุและการรักษาต่อไป

ประวัติอดีต : ไม่มีประวัติชืดเป็น ๆ หาย ๆ ผู้ป่วยไม่มีประวัติรับการเติมเลือดมาก่อนไม่ได้ใช้ยาใด ๆ เป็นประจำ ดื่มแอลกอฮอล์นาน ๆ ครั้ง

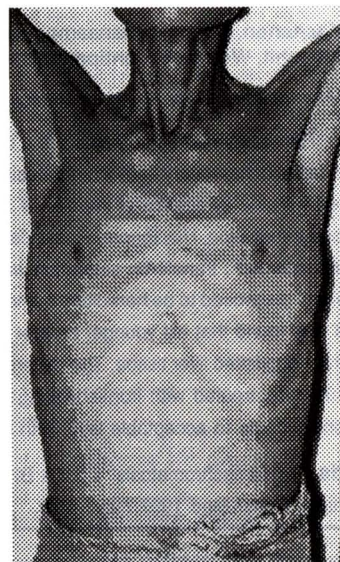
ประวัติครอบครัว : บิดา มารดา พี่น้องของผู้ป่วยไม่มีประวัติโรคเบาหวาน หรือสีผิวผิดปกติ นอกจากน้องชาย อายุ 35 ปี ให้ประวัติว่ามีความรู้สึกทางเพศลดลง แต่ขนและผิวหนังยังปกติ ไม่มีอาการของโรคเบาหวาน

การตรวจร่างกาย : พบว่า อุนหภูมิ ชีพจร อัตราการหายใจ ความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่ชืด ไม่เหลือง ไม่มีจุดเลือดออกตามตัว คลำไม่พบต่อมน้ำเหลือง ไม่

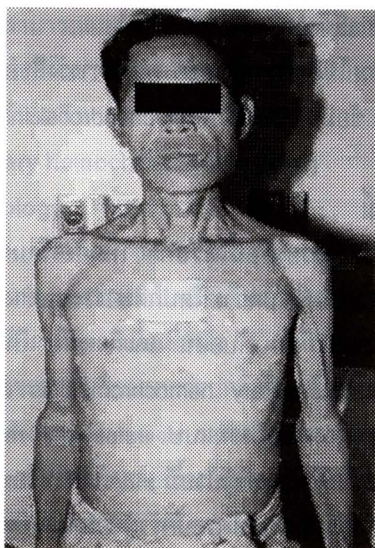
มีการขยายตัวของหลอดเลือดฝอยบริเวณหนังทรวงอก เต้านมเป็นแบบชายปกติ หัวใจและปอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตับและม้ามคลำไม่ได้ ขนาดอวัยวะเล็กลง ไม่บวม สีผิวเป็นสีน้ำตาลคล้ำปนเทา โดยเฉพาะบริเวณหลังมือ หลังเท้า ขนคิ้วบางลง ไม่มีหนวด ไม่มีขนรักแร้ ไม่มีขนเหนือหัวหน้า และขนหน้าแข้ง ดังรูป 1-4



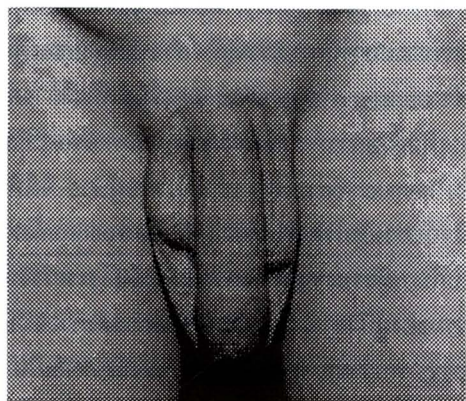
รูปที่ 1



รูปที่ 2



รูปที่ 3



รูปที่ 4

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC : Hemoglobin 11.4 g/dL, hematocrit 34 %, white blood cell count 5,800 cell/cumm, differential count : polymorphonuclear 56%, lymphocyte 36%, eosinophils 3%, monocyte 5%, platelets adequate

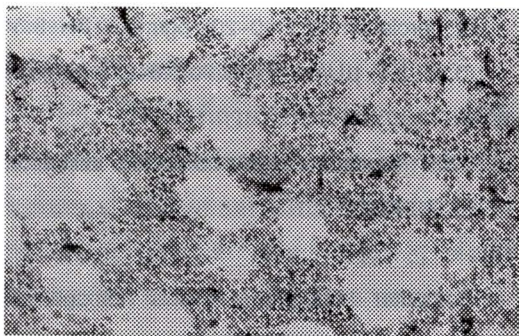
Peripheral blood smear : Normochromic normocytic red blood cell

LFT : Albumin 4.8 (3.2-5.0)g/dL, globulin 2.5 (2.8-3.5) g/dL, alkaline phosphatase

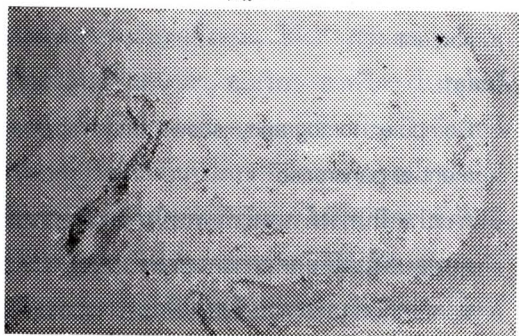
127(23-98)u/L, cholesterol 160(150-250)mg/dL, SGOT 236 (3-35) u/L, SGPT 186 (7-33)u/L total bilirubin 0.4(0.2-1.0) mg/dL, direct bilirubin 0.1(0-0.2) mg/dL

Chest film : no cardiomegaly, no definite infiltration
การวินิจฉัยเบื้องต้นเข้าได้กับ hemochromatosis จึงได้ตรวจหาระดับ transferrin saturation ผลได้ 91%, Hb typing normal, reticulocyte count 0.4%, Coombs' test negative, anti HBs antibody positive, anti HCV antibody negative, bone marrow biopsy : normal both cellularity and differentiation, iron stain increased, skin biopsy : compatible with hemochromatosis, liver biopsy : hemochromatosis and early fibrosis (รูปที่ 5-6) HLA typing B 7/- และไม่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้ผู้ป่วยมีเหล็กเกินปกติ

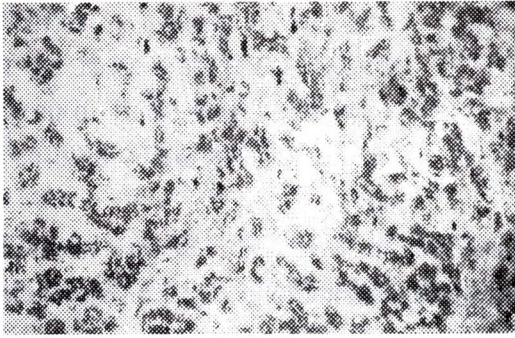
การวินิจฉัยขั้นสุดท้าย : Hereditary hemochromatosis
การตรวจพิเศษเพิ่มเติม เพื่อค้นหาภาวะแทรกซ้อนจากโรค



รูปที่ 5 : Bone marrow biopsy



รูปที่ 6 : Skin biopsy



รูปที่ 7 : Liver biopsy

ต่อมใต้สมอง

- Magnetic resonance image shows hypointense of the pituitary gland on T2WI ซึ่งเข้าได้กับภาวะ hemochromatosis
- การประเมินทางด้านหน้าที่ของต่อมใต้สมองด้วยการวัดระดับฮอร์โมนในเลือดเข้าได้กับภาวะ pituitary hypogonadism (FSH 3.7 (5-25) IU/L, LH 2.6 (5-20) IU/L, testosterone 0.33 (3-9) ng/mL) ส่วนระดับ serum cortisol, prolactin และผล thyroid function test ปกติ (cortisol level 18.10 µg/dL, prolactin 12.7 (0-20) pg/mL, TSH 3.64 (0.25-3.1) µU/mL FT₄ 0.70(0.8-2.0) ng/dL)

หัวใจ

- CXR : no cardiomegaly no definite infiltration
- EKG : RBBB

ตับ

- Computer tomography shows homogenous increased in density of the liver
- Liver biopsy : early fibrosis, increased iron content

ตับอ่อน

- Computer tomography shows fatty replacement of pancreas
- การประเมินทางด้านหน้าที่ พบมีภาวะเบาหวานที่ตอบสนองไม่สู้ดีต่อการควบคุมด้วยยาลดระดับน้ำตาลชนิดรับประทาน ซึ่งเข้าได้กับภาวะการสร้างอินซูลินลดลง

กระดูกและข้อ

ผู้ป่วยไม่มีอาการปวดข้อ ตรวจทางรังสีของกระดูก
เข่า ข้อมือ ไม่พบลักษณะ chondrocalcinosis

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น hemochromatosis ที่พบความผิดปกติของระบบต่าง ๆ ได้แก่ ต่อมใต้สมอง ตับ ตับอ่อน และผิวหนัง เป็นที่ทราบกันว่าโรค hereditary hemochromatosis เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive และสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยมี HLA A3 หรือ B7 จึงได้ทำการตรวจกรองในครอบครัวผู้ป่วยตั้งแต่บิดามารดา และพี่น้องของผู้ป่วย พบว่าผล CBC อยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งหมด transferrin saturation ของบิดา และพี่สาวเท่ากับ 29.6, 25% ตามลำดับ (มารดาของผู้ป่วยไม่สามารถมารับการตรวจได้) ส่วนน้องชายของผู้ป่วยมีค่า transferrin saturation 94% จึงได้ทำการตรวจเพิ่มเติมด้วยการทำ liver biopsy ผลทางพยาธิวิทยาเป็น hemochromatosis เช่นเดียวกับผู้ป่วย จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรค hereditary hemochromatosis เช่นกัน ผู้รายงานได้หาความสัมพันธ์ระหว่างพันธุกรรมของผู้ป่วย และน้องชายด้วยการส่งตรวจ HLA typing พบว่าผล HLA typing ของน้องชายเป็น B7 ซึ่งตรงกับ HLA typing ของผู้ป่วย ดังนั้นแม้ว่าในการตรวจแลบครั้งนี้จะไม่สามารถตรวจหา hepatic iron ได้โดยตรง แต่ก็ไม่พบสาเหตุอื่นของ iron overload ในผู้ป่วยและน้องชาย ทำให้ได้ข้อสรุปว่าผู้ป่วยและน้องชายเป็น hereditary hemochromatosis ภายหลังการวินิจฉัย ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการเจาะเลือดออกสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ครั้งละ 500 มล. 1 เดือน ผู้ป่วยเริ่มมีอาการซีด และบวม จึงได้เปลี่ยนมาใช้ iron-chelating agent (desferoxamine) แทน ปัจจุบันผู้ป่วยยังรับการตรวจติดตามผลที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย พบว่าสามารถลดการใช้ยาลดระดับน้ำตาลได้ดีขึ้น ต่อมาทางหน่วยต่อมไร้ท่อได้เปลี่ยนการควบคุมน้ำตาลของผู้ป่วย โดยใช้ insulin 18 u ฉีด ได้ผิวหนัง

ตอนเช้าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ สิวขาวขึ้น ส่วนอาการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศยังคงเดิม

Hereditary hemochromatosis (HHC)

Terminology

● **Hemosiderosis** หมายถึง ภาวะที่มีการสะสมของhemosiderinในเนื้อเยื่อต่างๆของร่างกาย โดยที่ไม่มีการทำลายเนื้อเยื่อนั้น ๆ ระดับของเหล็กในเลือดอาจจะปกติหรือมากกว่าปกติเพียงเล็กน้อย^{1,2}

● **Hemochromatosis** หมายถึง ภาวะ hemosiderosis ที่มีการทำลายเนื้อเยื่อของอวัยวะนั้น ๆ ร่วมด้วย โดยพยาธิสภาพที่พบมีลักษณะเป็นพังผืดกระจายทั่ว ๆ ไปทำให้อวัยวะนั้น ๆ เสื่อมสมรรถภาพ^{1,2}

Classification

การแบ่งประเภทของ hemochromatosis อาจแบ่งได้หลายแบบ ส่วนใหญ่แบ่งออกเป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ ได้แก่ 1. ไม่ทราบสาเหตุ (primary) และ 2. มีสาเหตุ(secondary) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Classification of hemochromatosis^{1,3}

- A. Primary (genetic, idiopathic, hereditary)
- B. Secondary (acquired)
 - 1. Chronic anemia
 - 1.1 Ineffective erythropoiesis
 - Thalassemia
 - Sideroblastic anemia (hereditary or acquired)
 - Hemolytic anemia (hereditary or acquired)
 - 1.2 Bonemarrow failure
 - Aplastic anemia
 - Acute leukemia
 - 2. Associated with liver disease
 - 3. Associated with dietary iron overload

จากตารางจะพอสรุปได้ว่า primary hemochromatosis คือโรคที่ไม่มีสาเหตุมาก่อน (เป็น pri-

mary, idiopathic) และเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary, genetic) ในขณะที่ secondary hemochromatosis คือภาวะ hemochromatosis ที่เกิดตามหลังโรคอื่นๆ (secondary) โดยโรคที่เป็นสาเหตุน่าจะเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary, genetic) หรือเกิดภายหลัง (acquired) ก็ได้ การแบ่งประเภทของ hemochromatosis ในตำราบางเล่ม⁴ แบ่งออกเป็น genetic และ acquired ซึ่ง genetic ในที่นี้หมายถึง โรคที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ไม่ว่าเป็น thalassemia, hereditary sideroblastic anemia, hereditary hemolytic anemia (pyruvate Kinase deficiency, G6PD deficiency, congenital dyserythropoietic anemia), neonatal hemochromatosis, congenital atransferrinemia จะอยู่ในประเภท genetic hemochromatosis ทั้งสิ้น ในขณะที่ตำราส่วนใหญ่³ genetic hemochromatosis คือ hemochromatosis ที่ไม่ทราบสาเหตุเท่านั้น (idiopathic hemochromatosis)

Prevalence

Geographic distribution

HHC เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive และนับว่าเป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมของประเทศทางตะวันตกโดยพบว่ามี gene frequency ตั้งแต่ 0.05-7%^{1,2,4,5} heterozygous gene พบประมาณ 10-24%²⁻⁴ และ homozygous gene ตั้งแต่ 0.0045-2%^{2,5} ซึ่ง prevalence ต่างๆ เป็นรายงานจากประเทศทางตะวันตกทั้งหมด ได้แก่ ฝรั่งเศส สวีเดน สกอตแลนด์ แคนาดา อเมริกา ออฟริกา โปรตุเกส ยูคาร์ รวมถึงประเทศ ออสเตรเลีย และนิวซีแลนด์ ประเทศโปรตุเกสเป็นประเทศที่มีความชุกของโรคสูงสุดคือพบ heterozygous gene ได้ถึง 2% แต่ไม่มีรายงานถึงประเทศที่มีความชุกต่ำสุดโดยเฉลี่ยแล้ว gene frequency ประมาณ 0.05% heterozygous gene ประมาณ 10% และ homozygous gene ประมาณ

0.3%

สำหรับประเทศทางแถบเอเชียยังไม่มีรายงานการศึกษาถึงความชุกของโรคที่ชัดเจน อาจเนื่องจากโรคนี้เป็นโรคที่พบได้น้อยในแถบเอเชียหรือประเทศทางตะวันออก

Sex distribution

เนื่องจากเพศหญิงมีโอกาที่จะสูญเสียเลือดตามธรรมชาติของร่างกายได้มากกว่าเพศชาย เช่น การมีประจำเดือน, การตั้งครรภ์^{2-4,6} หรือได้รับแร่เหล็กจากการรับประทานอาหารได้น้อยกว่า (ค่าเฉลี่ยของเหล็กในอาหารประมาณ 5 mg/1000 calories อาหาร) จึงทำให้พบ HHC ในเพศชายได้มากกว่า 5-10 เท่า²⁻⁴

Age distribution

HHC เป็นโรคที่ต้องอาศัยเวลาในการสะสมเหล็กตามอวัยวะต่างๆ อย่างน้อยเป็นเวลานานนับสิบปี ทำให้พบว่าผู้ป่วยมีอาการเริ่มแรกเมื่ออายุประมาณ 40-60 ปี^{2,3,6} น้อยมากที่จะมีอาการเริ่มแรกก่อนอายุ 20 ปี³ หรือในผู้หญิงที่อยู่ในวัยมีประจำเดือน^{2,3,4}

Genetic and mode of inheritance

HHC ถ่ายทอดทาง autosomal recessive โดยพบว่า gene ที่ผิดปกติเรียกว่า HLA-H gene อยู่บนแขนสั้นของ chromosome คู่ที่ 6^{1-4,6} ซึ่งมีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับ HLA-A3 และ B7 ในกลุ่มประชากรตรวจพบ HLA-A3 และ B7 ได้ 28% และ 33% ตามลำดับ และพบ gene ดังกล่าวนี้นี้ในกลุ่มผู้ป่วย HHC ได้มากถึง 70% และ 50% ตามลำดับ ส่วนความสัมพันธ์ระหว่าง HLA-H และ HLA-B14 ไม่ชัดเจน^{2,4}

HLA-H gene จะอยู่ใกล้กับบริเวณที่มี markers ดังต่อไปนี้ ได้แก่ D6S248, D6S265, HLA-H, HLA-F, D6S105 รวมเป็นระยะทางยาวประมาณ 3000 kb6 และพบว่า 50% ของคนที่มี D6S265-1, HLA-A3, D6S105-8 จะมี HLA-H gene ร่วมด้วย⁷ จากนี้ markers ต่างๆ เหล่านี้ยังมีส่วนในการกำหนดความรุนแรงของอาการหรือทำให้ heterozygous gene

มี partial expression ได้⁵

ในการศึกษาระยะหลัง ๆ พบว่า HLA-H gene ส่วนใหญ่เกิดจาก single mutation ของ base จาก G เป็น A ทำให้เกิด amino acid ตัวใหม่มาแทนที่ (cys to tyr) ตรงตำแหน่งที่ 282 โดยพบความผิดปกติได้ประมาณ 69-85% ในผู้ป่วย HHC ในขณะที่พบเพียง 1-3.2% ในกลุ่มประชากร^{8,9} ส่วนการพบ His63Asp เป็นความผิดปกติที่พบได้รองลงไปและยังไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดโรค HHC เนื่องจากพบได้ทั้งในผู้ป่วย HHC และคนทั่วไปได้พอๆ กัน

Physiopathogenesis

Iron metabolism

คนปกติ total body iron มีประมาณ 3-5 gm^{1,3} โดยที่ 80% อยู่ในรูปของ hemoglobin, myoglobin และ tissue enzyme อีก 20% อยู่ใน storage compartment โดยเฉพาะใน RES และอีกเล็กน้อยอยู่ในรูป plasma ferritin และ lactoferritin¹

ในภาวะปกติที่ร่างกายไม่มีการสูญเสียเลือด iron balance จะคงอยู่ได้ด้วยการรักษาสสมดุลของ absorption กับ excretion โดยที่การดูดซึมของ Iron จะเกิดบริเวณ duodenum และ proximal jejunum^{1,6} วันละ 1 mg ในเพศชาย และ 1.5 mg ในเพศหญิงที่อยู่ในวัยมีประจำเดือน^{1,3} ส่วนการขับถ่ายนั้นร่างกายจะสูญเสียธาตุเหล็กออกทางการหลั่งลอกของ Gl epithelial cell เหงื่อ น้ำดี ปัสสาวะ น้ำนม ในปริมาณค่อนข้างคงที่ ดังนั้นระดับธาตุเหล็กจึงเปลี่ยนแปลงตามการดูดซับเป็นหลัก

ธาตุเหล็กในอาหารมี 2 รูป คือ heme และ non-heme iron ปริมาณธาตุเหล็กและอัตราส่วนของธาตุเหล็กทั้งสองรูปนี้ไม่แน่นอนแล้วแต่ชนิดของอาหาร อย่างไรก็ตามโดยเฉลี่ยแล้วอาหารของประเทศทางตะวันตกจะมีปริมาณธาตุเหล็กประมาณ 5 mg ต่ออาหาร 1000 แคลอรี และอยู่ในรูปของ non-heme 90-95% ของธาตุเหล็กในอาหารทั้งหมด¹ ในเพศชายที่ต้องการแคลอรีวันละ 3000 แคลอรีจะได้รับธาตุเหล็ก 10-20 mg^{1,6} โดยที่ร่างกายจะสามารถดูดซึมได้เพียง 10% ^{1,6}

แต่เนื่องจากร่างกายดูดซึม heme iron ได้ดีกว่าทำให้ธาตุเหล็กที่ดูดซึมได้มาจาก heme iron ถึง 1 ใน 3⁽⁷⁾ ทั้งๆที่มีอยู่ในอาหารน้อยกว่า non-heme เกือบ 10 เท่า นอกจากนี้การดูดซึมของ non-heme จะมีการเปลี่ยนแปลงได้จากหลายปัจจัย เช่น อาหารประเภทน้ำตาล กรดอะมิโน วิตามินซี heme-iron จะทำให้การดูดซึมธาตุเหล็กดีขึ้น ในขณะที่อาหารประเภทไฟเบอร์ ชา ยา cholestyramine, tetracycline กลับทำให้การดูดซึมธาตุเหล็กลดลง แต่ปัจจัยต่างๆเหล่านี้ไม่มีผลกับการดูดซึมธาตุเหล็กที่อยู่ในรูป heme¹

นอกจากปัจจัยที่อยู่ใน lumen แล้วปัจจัยอื่นๆที่อาจจะมีผลต่อการดูดซึมธาตุเหล็ก คือ mucosal iron concentration, hypoxia, tissue iron store, rate of erythropoiesis, plasma transferrin saturation, plasma iron turnover, humoral factor เป็นต้น ทำให้การดูดซึมธาตุเหล็กมีความแตกต่างกันได้ตั้งแต่ 0.5-5 mg ต่อวัน¹

หลังจากที่ธาตุเหล็กถูกดูดซึมเข้าสู่ mucosal cell แล้วจะมีการนำธาตุเหล็กไปยังบริเวณ basolateral surface ของ cell เพื่อนำไปสู่ circulation และไปยังเนื้อเยื่อต่างๆตามลำดับ การนำธาตุเหล็กไปสู่เนื้อเยื่อนั้นอาศัย plasma protein หลายตัวได้แก่ transferrin, hemopexin, haptoglobin, ferritin แต่ตัวที่ทำหน้าที่หลักคือ transferrin

ส่วนใหญ่ของธาตุเหล็กที่ดูดซึมได้จะถูกนำไปยัง bone marrow เพื่อสร้าง hemoglobin ใน reticulocyte ส่วนที่เหลือจะไปสะสมทั้งในรูปของ ferritin และ hemosiderin ที่ตับและกล้ามเนื้อผ่านทาง specific receptor ของ plasma protein ต่างๆ ดังกล่าวข้างต้น

Pathogenesis

HHC เกิดจากการที่สมดุลของ iron metabolism เสียไป กล่าวคือ มีการดูดซึมธาตุเหล็กจากลำไส้เพิ่มมากขึ้นกว่าปกติและขาดการประเมินว่าขณะนั้น total body iron เป็นอย่างไรทำให้การดูดซึมธาตุเหล็กเกิดขึ้นต่อไปเรื่อย ๆ แม้ว่าร่างกายจะอยู่ในภาวะธาตุเหล็กเกินแล้วก็ตาม ถึงแม้ว่า total body iron ที่เพิ่ม

มากขึ้นจะทำให้อัตราการดูดซึมธาตุเหล็กลดน้อยลง แต่เมื่อเทียบกับคนปกติที่มีธาตุเหล็กในร่างกายขนาดนั้นก็ยังนับว่ามีอัตราการดูดซึมที่สูงกว่า^{2-4,8}

มีการศึกษาเพื่อหาสาเหตุที่แท้จริงว่าเพราะเหตุใดผู้ป่วย HHC จึงมีการดูดซึมธาตุเหล็กจากลำไส้เพิ่มมากขึ้น เช่น ทฤษฎีของ regulation of the synthesis of ferritin and transferrin receptor^{3,4} แต่ไม่พบความผิดปกติใดๆ และยังพบว่าการสร้าง receptor ดังกล่าวเพื่อตอบสนองต่อการเสียเลือดเป็นเช่นเดียวกับคนปกติ ส่วนทฤษฎีอื่นที่อาจอธิบายการเกิดโรคได้คือการที่ธาตุเหล็กออกจากระบบทางเดินอาหารและ RES เร็วกว่าปกติ^{1,3,4} หรือการที่พบ iron binding protien ของ epithelium ในทางเดินอาหารหรือเนื้อเยื่อต่างๆเพิ่มมากขึ้น^{1,4} อย่างไรก็ตามจนถึงปัจจุบันก็ยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน

หลังจากที่ผู้ป่วย HHC มีการสะสมธาตุเหล็กได้ระยะเวลาหนึ่ง iron storage ในเนื้อเยื่อต่างๆไม่ว่าจะเป็น ferritin หรือ hemosiderin จะไม่สามารถรองรับธาตุเหล็กได้ทั้งหมด ทำให้เกิดธาตุเหล็กอิสระและอนุมูลอิสระตามมา อนุมูลอิสระดังกล่าวจะไป peroxidize lipid membrane ของ mitochondria และ cell membrane^{1,4} ทำให้เกิด cell injury และ fibrosis ตามมา นอกจากนี้การเกิด tissue fibrosis ยังเกิดจากการที่ธาตุเหล็กอิสระ กระตุ้นการเกิด fibrosis โดยตรงหรือโดยเป็น cofactor ของ enzyme ที่ใช้ในการสร้าง collagen

อาการแสดง

Hereditary hemochromatosis (HHC) เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive (AR) ลักษณะ genotype มี 2 ลักษณะ คือ homozygotes และ heterozygotes ซึ่งในกลุ่ม heterozygotes เป็นกลุ่มที่อาจมีการเผาผลาญเหล็กผิดปกติได้ประมาณ 15-25%¹⁰ แต่จะไม่พบลักษณะของการสะสม เหล็กในร่างกายที่มากจนทำให้การทำงานของอวัยวะนั้น ๆ ผิดปกติ อาการแสดงทาง

คลินิกจะพบเฉพาะในกลุ่ม homozygotes เท่านั้น ส่วนใหญ่อาการแสดงมักเกิดขึ้นเมื่อมีเหล็กสะสมในร่างกายมากกว่า 20 กรัม⁶ อายุที่พบมากกว่า 40 ปีขึ้นไป

เมื่อ 50 ปีก่อน การวินิจฉัย HHC ใช้ classic triads ได้แก่ ผิวหนังสีbronze เบาหวาน และตับโต ต่อมาจากการศึกษาของ Acams¹¹ พบอาการดังกล่าว

ตารางที่ 1 แสดงอาการของผู้ป่วย HHC

Presenting Symptoms	Paul C. Adam ⁽¹²⁾	Garry Gitrick ⁽⁶⁾
Weakness and malaise	9%	75%
Abdominal pain	16%	60%
Arthralgia	11%	50%
Impotence and loss of libido	38%	40%
Hepatomegaly	84%	75%

ตามอวัยวะต่าง ๆ ลดลง และตรวจเลือดจะพบน้ำตาลสูงขึ้น

อาจจำแนกอาการแสดงของโรคตามอวัยวะที่มีเหล็กสะสม ได้แก่

1. **ตับ** มักเป็นอวัยวะแรกที่แสดงอาการ พบลักษณะตับโตมากกว่าร้อยละ 95 ของผู้ป่วยที่มีอาการหรืออาจมีเพียงตับโตโดยการทำงานของตับปกติหรือผิดปกติก็ได้ ปริมาณการถูกทำลายของเนื้อตับขึ้นอยู่กับอายุและเพศ โดยอายุที่มากขึ้นการถูกทำลายจะมากขึ้น เพศชายมีการทำลายมากกว่าเพศหญิง ส่วนอาการของโรคตับเรื้อรัง เช่น palmar erythema, spider angiomas, gynecomastia นั้น ใน HHC พบน้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังจากสาเหตุอื่น เช่น ตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วย HHC พบว่ากลายเป็นมะเร็งของตับได้ถึงร้อยละ 30
2. **ผิวหนัง** มีลักษณะสีผิวที่เข้มขึ้น ลักษณะเฉพาะของสีผิวคือมีสีเทาเงิน เกิดจากมีเม็ดสีจำนวนมากบริเวณชั้นผิวหนัง dermis โดยมีการกระจายของเม็ดสีทั่ว ๆ ไป แต่หนาแน่นบริเวณหน้า คอ หลังมือ

ร่วมกันเพียงร้อยละ 7 เท่านั้น

เนื่องจากการสะสมของเหล็กจะเพิ่มปริมาณมากขึ้นตามอายุ ดังรูปที่ 1 ระยะแรกผู้ป่วยจะไม่แสดงอาการ แต่เมื่อผู้ป่วยมีอายุอยู่ในช่วง 30-40 ปีขึ้นไปจึงแสดงอาการของโรคขึ้นตามอายุ อาการทั่วไป ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย ผิวหนังสีเข้มขึ้น ปวดข้อ ตับโต ปวดท้อง อวัยวะเพศขนาดเล็กลง การกระจายของขน

หลังเท้า อวัยวะเพศ และบริเวณแผลเป็น มากกว่าบริเวณอื่น เคยมีผู้รายงานการตรวจพบเม็ดสีบริเวณเพดานปาก และที่จอบประสาทตาได้ด้วย

3. ระบบต่อมไร้ท่อ

- ตับอ่อน เบาหวาน พบประมาณ 71% และ 20% ในผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะตับแข็งตามลำดับ ในการศึกษาในระยะแรกเชื่อว่าเกิดจากการที่มีเหล็กไปสะสมและทำลายที่ islet cell ของตับอ่อน ต่อมาการศึกษาในรายละเอียดพบว่าผู้ป่วย HHC ที่มีภาวะเบาหวานระดับ insulin ค่อนข้างสูง และมีการดื้อต่อ Insulin คล้ายกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (NIDDM)¹² ซึ่งอาจเกิดจากการทำงานของตับที่เสื่อมลงด้วย ส่วนการทำงานของตับอ่อนด้านการหลั่งน้ำย่อยในผู้ป่วย HHC มักปกติ
- อวัยวะเพศ อาการฝ่อของอัณฑะและความรู้สึกทางเพศลดลง พบได้บ่อยใน HHC ซึ่งประมาณ 50% พบการทำงานของต่อมพิทูอิทารีส่วนหน้าเสื่อมลง ขาดการหลั่ง ฮอร์โมน gonadotropin และ prolactin หรืออาจเกิดจากการ

สะสมของเหล็กที่อันตรายโดยตรง สาเหตุอื่น ๆ เช่น จากภาวะที่ตับทำงานเสื่อมลง และผลของอัลกอฮอล์

- การสะสมของเหล็กที่ต่อมไร้ท่ออื่น ๆ เช่น ต่อมหมวกไต ต่อมไทรอยด์ และพาราไทรอยด์พบน้อยมากใน HHC

4. **ระบบข้อ** ความผิดปกติของระบบข้อใน HHC พบได้ 33-81% ซึ่งอาการดังกล่าวไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาและปริมาณของเหล็กที่สะสมในร่างกาย และพบว่าเป็นอาการสำคัญที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย HHC¹³

ลักษณะข้ออักเสบที่พบบ่อยใน HHC อาการจะค่อยเป็นค่อยไป มักมีการเสื่อมของข้อ metacarpophalangeal (MCP), proximal interphalangeal (PIP) อาการเริ่มแรกมักเป็นอาการปวด ไม่สามารถงอนิ้วได้ พบที่ข้อ MCP ที่ 2 และ 3 ได้บ่อย ต่อมาจะมี subchondral cyst ตามด้วยการเสื่อมของ articular cartilage ช่องข้อแคบลงและมี subchondral bone sclerosis ทำให้มีการผิดรูปของกระดูกได้ นอกจากนี้ข้อนิ้วมียังพบที่ข้อขนาดใหญ่ เช่น ข้อมือ ข้อไหล่ ข้อเข่า ข้อสะโพก อาการทางข้อพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย¹¹

ลักษณะมี chondrocalcinosis จากภาพถ่ายทางรังสีของข้อได้ พบได้ 50% ของผู้ป่วย HHC ที่มีอาการทางข้อ แต่ภาวะ chondrocalcinosis ใน HHC ต่างจาก Idiopathic chondrocalcinosis คือ อายุจะน้อยกว่าและพบความผิดปกติที่ข้อ MCP และข้อมือได้บ่อยกว่า อย่างไรก็ตามข้อเข่าเป็นข้อที่พบ chondrocalcinosis บ่อยที่สุด

ความสัมพันธ์ของการเกิดอาการทางข้อ กับภาวะ HHC ยังไม่ทราบพยาธิสภาพที่แน่ชัด การตรวจสอบทางเนื้อเยื่อพบมีการอักเสบเพียงเล็กน้อยพบ calcium pyrophosphate และพบระดับ hemosiderin ใน synovial synthetic cells มากกว่าใน phagocytic cells ซึ่งแตกต่างจากพยาธิสภาพของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มของเหล็กใน synovial

membranes

5. **หัวใจ** อาการทางหัวใจพบได้ 5-15% อาการทางหัวใจที่พบบ่อยที่สุด คือ ภาวะหัวใจล้มเหลวและเดินผิดจังหวะ ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีการสะสมของเหล็กเป็นเวลานาน ผู้ป่วย HHC ที่ได้รับวิตามินซีในปริมาณมากจะแสดงอาการ

อาการหัวใจล้มเหลวอาจเกิดขึ้นทันทีทันใดและอาจได้รับการวินิจฉัยผิด ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการของ HHC อย่างอื่น ซึ่งภาวะนี้จะดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษาด้วยการทำ phlebotomy

การเต้นของหัวใจผิดจังหวะพบได้หลายแบบ คือ supraventricular ectopic beats, atrial flutter atrial fibrillation และ atrioventricular block

เหล็กสะสมที่หัวใจจะสะสมที่กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่าง มากกว่าหัวใจห้องบน ดังนั้นภาวะที่มี supraventricular arrhythmias มักสัมพันธ์กับปริมาณของเหล็กที่กระจายไปยังกล้ามเนื้อหัวใจห้องบน และ sinoatrial nodes

อาการอื่น ๆ ที่อาจพบได้ ใน HHC เช่น อาการปวดท้องด้านบนโดยไม่ทราบสาเหตุ อาการทางระบบประสาท เช่น อาการหูหนวก

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. **Serum ferritin levels** เป็นการทดสอบขั้นแรกที่ดีและไม่มียอันตรายสำหรับผู้ป่วย hemochromatosis ระดับ ferritin จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณของเหล็กที่สะสมในร่างกาย ระดับ ferritin ในเลือดทั้งกลุ่ม heterozygotes และ homozygotes จะมีค่าสูงกว่าคนปกติโดยเฉพาะกลุ่ม homozygotes ที่อาการรุนแรงมีค่า ferritin มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ

ค่า ferritin อาจพบว่าสูงได้ในคนปกติ เช่น ในภาวะติดเชื้อ มะเร็ง มะเร็งเม็ดเลือดขาว ภาวะที่มีการทำลายของเซลล์ตับ ผู้ป่วยดื่มสุรา มีโรคตับ

2. **Transferrin saturation** (iron / TIBC x 100) ระดับเหล็กในเลือด และ transferrin saturation จะสูงขึ้นตั้งแต่ระยะแรกของโรค พบว่ามีค่ามากกว่า 25% ใน

heterozygotes มากกว่า 50% ใน homozygotes

การตรวจ serum ferritin และ transferrin saturation ร่วมกันในผู้ป่วยที่มาจากครอบครัวที่มีประวัติ HHC ในการวินิจฉัยโรค HHC มีความไว 94% ความจำเพาะ 86%

3. Chelating test สามารถใช้แทนการดูเนื้อเยื่อตับในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำการเจาะเนื้อเยื่อตับได้ โดยการวัดปริมาณเหล็กในปัสสาวะที่ขับออกมาใน 24 ชั่วโมง หลังจากได้รับ desferrioxamine 0.5 กรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ถ้าปริมาณของเหล็กในปัสสาวะมากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อวัน จะเป็นตัวช่วยชี้บ่งว่ามีภาวะเหล็กสะสมในเนื้อเยื่อในร่างกายมากกว่าปกติ ซึ่งมักจะมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วย HHC ที่ไม่ได้รับการรักษา

4. Liver biopsy เป็นการทดสอบที่แน่นอนในการวินิจฉัย hemochromatosis และควรทำหลังจากตรวจพบความผิดปกติของระดับ ferritin และ transferrin saturation ซึ่งการดูเนื้อเยื่อตับจะสามารถช่วยประเมินปริมาณเหล็กในเนื้อเยื่อ ความมาน้อยของเนื้อเยื่อที่ถูกทำลาย และการวัด hepatic iron concentration ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไป

การดูเนื้อเยื่อโดยการย้อม hemosiderin iron โดยการใช้ Perl's prussian blue reaction ซึ่งเป็นการย้อมที่ทำสำหรับเนื้อเยื่อตับที่สงสัย hemochromatosis ลักษณะที่ตรวจพบในระยะแรกของ HHC จะมี hemosiderin บริเวณ periportal area หลังจากนั้นจะมีการแพร่กระจายออกไปทั่วตับ คือ ทั้งใน biliary duct epithelium, Kuffer's cells และเนื้อเยื่อที่อยู่รอบ ๆ โดยแบ่งความมาน้อยของปริมาณเหล็กในเนื้อเยื่อตับได้เป็น เกรด 0-4 เกรด 0-1 ปกติ, เกรด 2-4 มีเหล็กสะสมในเนื้อเยื่อตับมากขึ้น ผู้ป่วย HHC ระยะรุนแรงจะตรวจพบเกรด 4 จะพบเนื้อเยื่อพังผืดเป็นแถบบาง ๆ แผ่กระจายจาก portal tracts พบมีไขมันในเซลล์ตับ แต่ไม่พบเซลล์อักเสบและตาย ตับจะกลายเป็นตับแข็งอย่างช้า ๆ โดยที่เนื้อเยื่อพังผืดจะแพร่กระจายมากขึ้นตามลำดับ

ผู้ป่วยปกติที่มีภาวะตับแข็งก็อาจย้อม

หาปริมาณของเหล็กในเนื้อเยื่อตับได้ตั้งแต่อย่างน้อยปานกลาง

5. Hepatic iron concentration เป็นการวัดเหล็กทั้งในรูป heme และ non-heme โดยวิธี colorimetric หรือ atomic absorption spectrophotometry ความเข้มข้นของเหล็กจะคำนวณออกมาเป็นกรัมต่อน้ำหนักแห้งของตับ ค่าเฉลี่ยของ hepatic iron concentration ในผู้ชายในประเทศที่พัฒนาแล้ว ประมาณ 15 ไมโครโมลต่อน้ำหนักแห้งของตับเป็นกรัม

ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ก็จะมีค่า hepatic iron concentration มากขึ้น แต่ค่าจะน้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติ

Hepatic iron index มีประโยชน์ในการแยกผู้ป่วย homozygotes HHC ที่อายุน้อยออกจาก heterozygotes HHC และผู้ป่วยที่เป็นโรคตับจากการดื่มสุรา

$$\text{Hepatic iron index} = \frac{\text{Hepatic iron concentration } (\mu\text{mol/g dry weight})}{\text{Age (year)}}$$

ค่า hepatic iron index ใน HHC กลุ่ม homozygotes จะมีค่ามากกว่า 1.9 ในขณะที่กลุ่ม heterozygotes และผู้ป่วยที่ดื่มสุรา จะมีค่าน้อยกว่า 1.9

6. Quantitative phlebotomy การทำ phlebotomy ทุกสัปดาห์ โดยคำนวณว่า 500 มล.ของเลือด จะมีเหล็ก 250 มิลลิกรัม ทำจนกว่า hemoglobin ต่ำกว่า 11 กรัม/เดซิลิตร และค่า hemoglobin จะเพิ่มขึ้นเมื่อหยุดทำ phlebotomy ในคนปกติจะเริ่มมีการขาดเหล็กเมื่อเอาเหล็กออกประมาณ 1.5-2.0 g ของเหล็ก

7. Computed tomography (CT) จะพบลักษณะของตับที่มีความหนาแน่นมากขึ้นจาก CT บริเวณช่องท้องในผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินในร่างกาย พบว่าความหนาแน่นของตับจาก CT มากกว่า 36 CT units อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าค่าความหนาแน่นน้อยกว่า 36 CT units ก็ไม่สามารถแยกภาวะเหล็กเกินออกไปได้ เนื่องจากการตรวจด้วยวิธีนี้มีความไวต่ำ ในภาวะที่มีไขมันสะสมในตับและภาวะตับแข็ง จะทำให้ค่าความ

หนาแน่นต่ำลดลง เป็นผลให้การแปรค่าผิดไปได้

8. Magnetic resonance imaging (MRI) เป็นอีกวิธีหนึ่งในการวัดปริมาณของเหล็กที่สะสมที่ตับ โดยการใช้ relaxation rates (T1 และ T2) แต่จะได้ผลที่ถูกต้องเมื่อมีความเข้มข้นของเหล็กปริมาณมาก ๆ จึงไม่นิยมใช้เนื่องจากมีความไวต่ำและราคาแพง

9. Magnetic susceptibility measurement of human iron stores เป็นเทคนิคพิเศษที่ต้องอาศัย superconducting quantum-interference device (SQUID) susceptometer โดยวิธีนี้จะอาศัยคุณสมบัติ paramagnetic ของ ferritin และ hemosiderin เปรียบเทียบค่า hepatic iron concentrations ที่วัดโดยวิธีนี้จะให้ค่าใกล้เคียงกับค่าที่วัดโดยใช้วิธีชีวเคมี เป็นวิธีตรวจที่ให้ค่าแน่นอนกว่าการวัดด้วย CT และ MRI แต่ไม่เหมาะสำหรับใช้ทั่วไป เพราะค่าใช้จ่ายสูง

การวินิจฉัย

การวินิจฉัย HHC อาศัยอาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ให้ผลบ่งชี้ว่ามีการสะสมของเหล็กในร่างกายที่มากผิดปกติ ร่วมกับการที่มีเนื้อเยื่อของอวัยวะต่าง ๆ ถูกทำลายเนื่องจากเหล็กที่สะสมอยู่ร่วมกับประวัติโรคตับ หรือมะเร็งตับ ในครอบครัวก็จะทำให้คิดถึงภาวะ HHC มากขึ้น รวมทั้งประวัติ จำนวนอัลกอฮอล์ที่ดื่ม การได้รับยาที่มีเหล็ก โดยการรับประทานหรือทางหลอดเลือด ประจำเดือนมากผิดปกติ การตั้งท้องหลายครั้ง การบริจาคโลหิต และสาเหตุอื่นที่ทำให้เสียเลือด เพราะปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อการสะสมของเหล็กในร่างกาย

ควรตรวจทางโลหิตวิทยาเพื่อหาสาเหตุของภาวะซีดจากการสร้างเม็ดเลือดแดงผิดปกติ เพื่อแยกภาวะที่มีเหล็กเกินจากความผิดปกติทางโลหิต เช่น thalassemia major และ sideroblastic anemia

การสืบค้นภาวะ hereditary hemochromatosis ในครอบครัวผู้ป่วย

เมื่อพบผู้ป่วย HHC ควรสืบหาผู้ป่วยคน

อื่น ๆ ในครอบครัว เพื่อจะได้ให้การวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ระยะแรก ซึ่งจะนำไปสู่การรักษาก่อนที่จะถูกทำลายและเสียหายเกินไป ควรเริ่มตรวจเลือดในญาติรุ่นถัดไป 1 รุ่น (first degree relative) เมื่ออายุตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป โดยตรวจ serum ferritin concentration, serum iron concentration, transferrin saturation เพราะเป็นการตรวจจำเพาะเพื่อการวินิจฉัย hemochromatosis ที่เชื่อถือได้มากที่สุด ถ้าพบผลการตรวจเลือดผิดปกติควรทำการเจาะเนื้อเยื่อตับเพื่อนำมาย้อมเหล็ก และหาค่า hepatic iron concentration ต่อไป หรือในกรณีที่ผู้รับการตรวจมีข้อห้ามในการเจาะตับหรือปฏิเสธการเจาะตับ อาจทำ chelating studies

ถึงแม้ว่าการตรวจเลือดจะให้ผลปกติก็ไม่สามารถบอกได้ว่าจะไม่มีความเสี่ยงในวันข้างหน้า จึงควรตรวจเลือดเป็นระยะ ความถี่ของการตรวจขึ้นอยู่กับว่าผลการตรวจเข้าได้กับลักษณะ homozygotes หรือ heterozygotes มากกว่ากัน และผลการตรวจ HLA typing จะเป็นตัวช่วยพยากรณ์การเกิด hemochromatosis ได้ ในกรณีที่ HLA เหมือนกับผู้ป่วย ควรตรวจเลือดทุก 2 ปี

การแยกภาวะ hemochromatosis จากภาวะ alcoholic liver disease

Alcoholic liver disease เป็นโรคที่พบพบบ่อย ให้การวินิจฉัยแยกจาก hemochromatosis และการวินิจฉัยสับสนกับภาวะ hemochromatosis บ่อยที่สุดโรคหนึ่ง

กลไกของการเพิ่มขึ้นของเหล็กในร่างกายของคนที่มีอัลกอฮอล์จำนวนมากนั้น ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกิดจากการกระตุ้นการดูดซึมของเหล็กจากอาหารโดยตรงหรือเกิดจากผลทางอ้อมเนื่องมาจากการขาด folic acid แต่จากการทดลองพบว่าการดูดซึมของเหล็กไม่ได้เพิ่มมากขึ้นในผู้ถูกทดสอบที่ได้รับอัลกอฮอล์ในระยะสั้นกลับทำให้การดูดซึม organic iron ได้น้อยลง แต่ไม่มีผลต่อ inorganic iron¹⁶ และคนที่

ดื่มอัลกอฮอล์มาเป็นเวลานานที่ไม่มีภาวะขาด folic acid ก็มีการสะสมเหล็กในร่างกายที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน

ในกลุ่มที่เป็นโรคตับแข็งจากอัลกอฮอล์ที่พบมีการสะสมของเหล็กในเนื้อเยื่อตับมากสามารถจัดได้เป็น 2 กลุ่ม

1. กลุ่มที่มีการเพิ่มขึ้นของเหล็กในตับเพิ่มขึ้นเล็กน้อยถึงปานกลาง แต่ระดับเหล็กสะสมในร่างกายปกติ
2. กลุ่ม hereditary hemochromatosis ที่มีภาวะ alcoholism ร่วมด้วย ซึ่งผู้ป่วย HHC ที่ดื่มอัลกอฮอล์มาก รวมด้วยนั้นจะทำให้เกิดภาวะตับแข็งได้เร็วกว่า

HHC ที่ไม่ดื่ม และมีอัตราการตายมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

เนื่องจากภาวะ hemochromatosis และภาวะตับแข็งจากอัลกอฮอล์มีอาการแสดงและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่คล้ายคลึงกันบางอย่าง เช่น ค่า serum iron concentration, transferrin saturation และ serum ferritin ที่เพิ่มขึ้นได้ การแยกทั้ง 2 ภาวะนี้อาจใช้หลักเกณฑ์ดังต่อไปนี้ในการช่วยแยก ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงความแตกต่างระหว่างภาวะ hemochromatosis กับภาวะ alcoholic liver disease

Clinical feature	Hemochromatosis	Alcoholic liver disease
1. Evidence of hepatocellular disease eg Jaundice, ascites and manifestation of portal hypertension	Uncommon	Common
2. Features of alcoholism eg cerebellar ataxia, peripheral neuropathy	Uncommon	Common
3. Serum ferritin (15–350 µg/L)*	> 1500 µg/L	< 1500 µg/L
4. Liver pathologic finding	Hepatocyte iron	Fatty change, PMN, Mallory's body
– Reticuloendothelial iron deposition	Little (early stage)	often
– Stainable hepatic iron	Grade 2–4	Grade 1–2 (late stage)
– Hepatic iron index	> 2	< 2
– Hepatic iron concentration (< 35 (mol/g))	200–800 (mol/g)	40–100 (mol/g)
– HLA typing**	Positive	Negative

* ในกรณีที่ serum ferritin < 1500 µg/L การตรวจ ESR, C-reactive protein ร่วมด้วย จะช่วยบอกได้ว่าเป็นจาก hemochromatosis ในกรณีที่ serum ferritin สูง แต่ ESR และ C-reactive protein ปกติ

** จะช่วยแยกทั้ง 2 ภาวะได้ดี โดยเฉพาะในกรณีของ HHC ที่มีภาวะ alcoholism ร่วมด้วย

การรักษา

1. **Phlebotomy** เป็นการรักษาที่ดีที่สุดผู้ป่วย hemochromatosis ที่มีภาวะเหล็กเกิน โดยการทำการ phlebotomy ในระยะแรกที่มีเหล็กสะสมในร่างกายมากนั้นจะนำเลือดออกครั้งละ 500 มล. (250 มิลลิกรัมของเหล็ก) 1–2 ครั้งต่อสัปดาห์ จนกระทั่ง

ระดับ hematocrit ลดลงเหลือ 32–35% เรียกระยะนี้ว่า phase of rapid-sequence phlebotomy ซึ่งอาจประเมินภาวะเหล็กในร่างกายโดยการวัด serum ferritin และ saturation transferrin

ระยะต่อมาเมื่อปริมาณเหล็กลดลงแล้ว หรือ hematocrit ลดลงถึง 32–35 เปอร์เซ็นต์ แล้วก็เข้าสู่

การรักษาในช่วง maintenance phase โดยการทำการ phlebotomy ทุก 1-12 เดือน เพื่อป้องกันการสะสมใหม่ของเหล็กในร่างกาย วัดระดับ transferrin saturation และ serum ferritin ทุก 1 ปี เพื่อป้องกันการเกิดภาวะขาดแคลน

2. Chelating therapy มีผู้ป่วย hemochromatosis จำนวนน้อยที่อาจมีภาวะซีดมากจากการเสื่อมของตับ และภาวะการถูกกดของไขกระดูก หรือภาวะ unstable cardiac angina ซึ่งไม่สามารถทนต่อการทำการ phlebotomy ได้ ดังนั้นการรักษาภาวะเหล็กเกินในร่างกายจึงต้องใช้สารเคมีไปจับกับเหล็ก แล้วกลายเป็นสารประกอบที่ละลายน้ำได้ เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยวิธี phlebotomy แล้ววิธีนี้สามารถลดปริมาณเหล็กในร่างกายได้ช้ากว่า ผลข้างเคียงมากกว่าและแพงกว่า ดังนั้นการใช้ chelating therapy ควรใช้จำกัดในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อการทำการ phlebotomy ได้

Iron chelator ที่ใช้ในปัจจุบัน คือ desferrioxamine โดยให้ทางหลอดเลือดดำ ขนาด 1.5-2 g/d ถ้าให้มากกว่า 50-60 mg/kg/d อาจมีพิษต่อระบบประสาท การรับภาพ การได้ยิน ลดการทำงานของปอด วิธีนี้สามารถนำเหล็กออกจากร่างกายได้ 10-20 mg/day

การให้ ascorbic acid เชื่อว่าจะทำให้ reticuloendothelial cells ปลดปล่อยเหล็กมากขึ้น เพิ่มการขับเหล็กโดยการให้ desferrioxamine แต่การให้ ascorbic acid ต้องให้ด้วยความระมัดระวัง เพราะเพิ่มพิษต่อหัวใจ เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือภาวะหัวใจวาย เพราะทำให้การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงในผู้ป่วยที่มีเหล็กในร่างกายมากเกินไป

8. การรักษาตามภาวะต่าง ๆ

- Diabetes : DM ใน hemochromatosis รักษาโดยใช้ oral hypoglycemic agent หรือ insulin และภาวะนี้จะดีขึ้นหลังการทำ phlebotomy
- Heart failure ภาวะหัวใจวาย หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ ควรรักษาอย่างรีบด่วน เนื่องจากอาจมี

อันตรายถึงชีวิต โดยการทำ rapid-sequence phlebotomy, antiarrhythmia therapy, ยาขับปัสสาวะ ซึ่งการรักษาด้วยการทำการ phlebotomy จะทำให้อาการทางหัวใจดีขึ้น

- Hypogonadism สาเหตุของการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ เนื่องจากการถูกทำลายของ anterior-pituitary gland (secondary hypogonadism) พบประมาณ 80% ภาวะ primary testicular failure พบได้ไม่บ่อยใน hemochromatosis คือพบประมาณ 20% มีผู้ป่วยน้อยรายที่อาการดีขึ้นหลังทำการ phlebotomy, ผู้ป่วยบางรายอาจดีขึ้นจากการให้ testosterone และการทำการ phlebotomy
- Arthritis อาการหลังจากทำการ phlebotomy ดีขึ้นหนึ่งในสาม อาการคงเดิม หนึ่งในสาม และอาการเลวลงหนึ่งในสาม ยาในกลุ่ม nonsteroidal drug therapy จะช่วยบรรเทาอาการได้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะข้อเสื่อมร่วมด้วย ในผู้ป่วยบางรายอาการทรุดลงจนอาจต้องทำการผ่าตัดเปลี่ยนข้อ
- Hepatoma 30% ของผู้ป่วย hemochromatosis จะกลายเป็นมะเร็งตับ มะเร็งตับใน hemochromatosis จะพบเป็นลักษณะ multifocal carcinoma มากกว่า เป็นก้อนเดี่ยว ระดับ (α -fetoprotein) ไม่สูงมาก โดยมากภาวะมะเร็งตับจะพบในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งอยู่ก่อน ดังนั้นการสืบค้นหาโรคของผู้ป่วย ตั้งแต่อายุน้อยเพื่อเริ่มต้นรักษา ก่อนเกิดภาวะตับแข็งจะช่วยป้องกันการเกิดภาวะตับแข็ง และภาวะมะเร็งตับได้ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งตั้งแต่เริ่มให้การวินิจฉัยมีอัตราการตายมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะตับแข็งถึง 5.5 เท่า

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ นายแพทย์ชัยโรจน์ แสงอุดม, นายแพทย์อำนาจ อยู่สุข นายแพทย์ชาติชาย กว้างสุขสถิตย์ ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำและอ่านผลทางพยาธิวิทยา

เอกสารอ้างอิง

1. Powell LW, Summers KM, Halliday JW. Hemo-
chromatosis. Gastroenterology. 5th edition. 1995:
2325-37.
2. Powell LW. Hemochromatosis and Related Iron
Storage Disease. Gastroenterology. 5th edition.
1995-81.
3. Lawrie W, Powell LW, Isselbacher KJ.
Hemochromatosis. Harrison's Principles of Internal
Medicine. 14th edition. 1998:2149-58.
4. Fairbanks VF, Balducci WP. Iron overload. Williams
Hematology. 5th edition 1995;529-35.
5. Powell LW, Legett BA, et al. Evidence that the
ancestral haplotype in Australian hemochromatosis
patients may be associated with a common mutation
in the gene. Am J Hum Genet 1995;57:362-7.
6. Gitnick Gary. Metal storage diseases. Disease of the
liver and biliary tract 1992:505-13.
7. Worwood M, Dorak MT, Nicklin S, et al. The
Prevalence of the haemochromatosis - associated
genotype D6S265-1, D6S105-8 in blood donors. Br.
J Haematol 1996;93:838-40.
8. Carella M, D' Ambrosio L, Totaro A, et al. Mutation
analysis of the HLA-H gene in Italian hemochromatosis
patients. Am J Hum Genet 1997;60:828-32.
9. Fleet JC. Discovery of the hemochromatosis gene
will require rethinking the regulation of iron metabo-
lism. Nutrition Reviews 1996;54:285-92.
10. Bulaj ZJ, Griffen M Linda, Jorde B Lynn, et al. Clinical
and biochemical abnormalities in people heterozygous
for hemochromatosis. N Eng J Med 1996;335:
1799-805.
11. Adams PC, Deugnier Yves, Moirand Roman, et al.
The relationship between iron overload, Clinical
symptoms, and age in 410 patients with genetic
hemochromatosis. Hepatology 1997;25:162-6.
12. Adam PC. Metal overload disease. Current diagnosis
and treatment in gastroenterology international
edition 1996;539-47.
13. Adam PC, Speechley M. The effect of arthritis on the
quality of life in hereditary hemochromatosis. J
Rheumatol 1996; 23:707-10.
14. Corwin QE. Hemochromatosis and other iron
storage disorders. Wintrobe's Clinical Hematology.
9th edition. 1993:872-81.
15. Adams PC, Agnew shane. Alcoholism in hereditary
hemochromatosis revisited, prevalence and clinical
consequences among homozygous siblings.
Hepatology 1996;23:724-7.
16. Celada A, Rudolf M, Donath A. Effect of a single
ingestion of alcohol on iron absorption. Am J
Hematol 1978;5:225-37.
17. Celada A, Rudolf H, Donath A. Effect of experimental
chronic alcohol ingestion and folic acid deficiency on
iron absorption. Blood 1979;54:906-15.