

บทบรรณาธิการ

ปัจจัยที่มีผลต่อการเจริญเติบโตในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือด

พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางทางพันธุกรรมซึ่งเกิดจากความผิดปกติของยีนโกลบิน ทำให้การสร้างโปรตีนโกลบินทำได้น้อยลงหรือไม่ได้เลย ส่งผลให้การสร้างฮีโมโกลบินได้น้อยลง เม็ดเลือดแดงมีลักษณะผิดปกติและแตกง่าย ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียจะมีอาการซีด ซึ่งมีความรุนแรงมากน้อยต่างกันตามชนิดของความผิดปกติของยีนโกลบินและยีนที่เกี่ยวข้อง ปัจจุบันธาลัสซีเมียแบ่งตามจุดประสงค์ในการวางแผนการรักษาและติดตามผลข้างเคียงเป็นชนิดพึ่งพาเลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT) และธาลัสซีเมียชนิดไม่พึ่งพาเลือด (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT) ผู้ป่วย TDT จำเป็นต้องได้รับเลือดแดงอย่างสม่ำเสมอในปริมาณที่พอเพียงที่จะบรรเทาอาการซีดและกีดขวางการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติ (suppress ineffective erythropoiesis) ในระยะยาวผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับภาวะซีดเรื้อรังและภาวะธาตุเหล็กเกิน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ภาวะแทรกซ้อนด้านต่อมไร้ท่อ เช่น ตัวเตี้ย เป็นหนุ่มสาวช้า เบาหวาน และภาวะแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือด¹

ภาวะตัวเตี้ยเป็นภาวะแทรกซ้อนด้านต่อมไร้ท่อที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย TDT โดยมีรายงานความชุกร้อยละ 25-55²⁻⁹ ภาวะตัวเตี้ยใน TDT เป็นผลรวมของหลายปัจจัย โดยปัจจัยหลัก ได้แก่ ภาวะซีดเรื้อรัง ภาวะธาตุเหล็กเกิน ผลข้างเคียงของยาขับธาตุเหล็ก desferrioxamine ภาวะพร่องฮอร์โมนต่างๆ เช่น ไทรอยด์ (thyroid hormone) ฮอร์โมนการเจริญเติบโต (growth hormone) การขาดสารอาหารและภาวะพร่องวิตามินดี^{5,7,10-14} นอกจากนี้ ภาวะตัวเตี้ยใน TDT จะพบมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยอายุเพิ่มขึ้น^{4,8,15-17} การศึกษาในประเทศอิตาลีพบว่าผู้ป่วย TDT ที่เกิดในช่วงหลังจากปี ค.ศ. 1996 มีความชุกของภาวะตัวเตี้ยร้อยละ 35 ที่อายุ 16 ปี ซึ่งเป็นความชุกที่น้อยลงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เกิดก่อนหน้า ซึ่งเป็นผลจากแนวทางการรักษาด้วยการให้เลือดแดง การให้ยาขับธาตุเหล็ก และการเฝ้าระวังและรักษาภาวะแทรกซ้อนในปัจจุบัน⁹

ภาวะซีดเรื้อรังเป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลให้เกิดภาวะตัวเตี้ย จากการศึกษาในประเทศไทยในผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียชนิดโฮโมซัยกัส-เบต้า-ธาลัสซีเมีย และเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอแบบ hypertransfusion และกลุ่มที่ได้รับเลือดเมื่อมีอาการซีด พบว่า เมื่อติดตามผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไปจนถึงอายุ 10 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอมีค่า Z score ของส่วนสูงไม่ต่ำกว่า -1 SD ในขณะที่อีกกลุ่มหนึ่งมีค่าต่ำกว่า -1 SD และค่า Z score ลดลงเรื่อยๆ¹⁸ อีกการศึกษาหนึ่งซึ่งเป็นการศึกษาแบบ longitudinal study ในผู้ป่วย TDT 50 ราย ที่อายุเฉลี่ย 13 ปี พบภาวะตัวเตี้ยหรือค่า Z score ของส่วนสูงต่ำกว่า -2 SD ร้อยละ 38 ซึ่งความชุกของภาวะตัวเตี้ยเพิ่มขึ้นตามอายุ และปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะตัวเตี้ยได้แก่ เพศชาย ระดับฮีโมโกลบินก่อนให้เลือดที่ต่ำกว่า 8 ก. ต่อ ดล. ระดับเฟอร์ริติน (ferritin) ที่สูงกว่า 1,800 นก. ต่อ มล. และค่า cardiac T2* ที่ต่ำกว่า 20 ms นอกจากนี้ การศึกษานี้พบว่า Z score ของส่วนสูงของผู้ป่วยจะต่ำที่สุดในช่วงอายุ 12-14 ปี แต่ค่า Z score จะสูงขึ้นบ้างหลังจากอายุ 14 ปี ซึ่งน่าจะสัมพันธ์กับการเข้าวัยหนุ่มสาว⁴ การศึกษาในผู้ป่วย TDT ชาวจีน ให้ผลแบบเดียวกันคือ ผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดที่สูงกว่าจะมีค่า Z score ของส่วนสูงที่มากกว่า⁸

ภาวะธาตุเหล็กเกินเป็นอีกปัจจัยหลักที่เกี่ยวข้องกับภาวะตัวเตี้ย การศึกษาโดย Shalitin S และคณะ พบว่าระดับเฟอร์ริตินที่สูงกว่า 2,500 นก. ต่อ มล. ในช่วงวัยหนุ่มสาวมีความสัมพันธ์กับภาวะ hypogonadism และระดับเฟอร์ริตินที่สูงกว่า 3,000 นก. ต่อ มล. ในช่วงก่อนเข้าวัยหนุ่มสาวมีความสัมพันธ์กับส่วนสูงสุดท้ายอย่างมีนัยสำคัญ⁵ ซึ่งภาวะธาตุเหล็กเกินทำให้เกิดความผิดปกติของต่อมไร้ท่อต่างๆ ที่มีผลต่อการเจริญเติบโต ได้แก่ ภาวะพร่องฮอร์โมนการเจริญเติบโต ไทรอยด์ และฮอร์โมนเพศ^{6,7,19} นอกจากนี้ มีการศึกษาที่แสดงว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนการเจริญเติบโตต่ำกว่าปกติ (impaired GH-IGF1-IGFBP3 axis) ซึ่งความบกพร่องของการตอบสนอง

ต่อฮอร์โมนการเจริญเติบโตที่สัมพันธ์กับระดับเพอร์ไรตินที่เพิ่มขึ้น¹¹ และพบว่าการตอบสนองของระดับ IGF1 และ IGFBP3 ต่อการกระตุ้นด้วย GH ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดนี้ขึ้นหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับเลือดแดงเพื่อแก้ไขภาวะซีด²⁰

ยาขับธาตุเหล็กเดสเฟอร์ร็อกซามีนเป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดแรกที่ใช้รักษาภาวะธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการลดปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในร่างกาย และลดผลข้างเคียงของภาวะธาตุเหล็กเกิน อย่างไรก็ดี มีรายงานว่ายาเดสเฟอร์ร็อกซามีนมีผลข้างเคียงทำให้เกิดความผิดปกติของกระดูก ได้แก่ กระดูกสันหลังช่วงอกและเอวแบนลง (flattening of thoracic and lumbar vertebra), metaphyseal dysplasia และ growth plate กว้างขึ้น ซึ่งโดยรวมส่งผลให้เกิดความสูงช่วงลำตัวลดลง (short trunk) และภาวะตัวเตี้ย²¹ ผลข้างเคียงต่อกระดูกมักจะเกิดในรายที่ใช้ขนาดของยาสูงและเริ่มยาเมื่ออายุน้อย^{22,23}

De Virgiliis S และคณะ ได้รายงานภาวะการเจริญเติบโตช้าในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับยาเดสเฟอร์ร็อกซามีนในขนาด 50-80 มก. ต่อ กก. ต่อวัน โดยเริ่มพร้อมกับการเริ่มให้เลือดแดงที่อายุเฉลี่ย 8 เดือน ซึ่งพบว่าส่วนสูงเฉลี่ยของผู้ป่วยที่อายุ 2-6 ปี น้อยกว่ากลุ่มที่เริ่มยาหลังอายุ 3 ปี และกลุ่มที่ได้รับยาในปริมาณที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ภาพรังสีของกระดูกในผู้ที่มีการเจริญเติบโตช้าพบลักษณะคล้าย rickets และพบวาระดับธาตุสังกะสีและเอนไซม์ alkaline phosphatase ต่ำกว่าปกติ ซึ่งจากการศึกษาชิ้นนี้ สันนิษฐานว่าการเจริญเติบโตช้าเกิดจากการพร่องของแร่ธาตุต่างๆ ในกรณีของการให้ยาขับธาตุเหล็กเมื่อร่างกายมีธาตุเหล็กในปริมาณไม่มาก หรือเป็นผลจากยาเดสเฟอร์ร็อกซามีนเอง และแนะนำให้เริ่มยาขับธาตุเหล็กเมื่อผู้ป่วยอายุมากกว่า 3 ปี ได้รับเลือดมากกว่า 20-30 ครั้ง และค่าเพอร์ไรตินเกิน 800-1,000 นก. ต่อ มล. ขึ้นไป²²

Chan YL และคณะ ได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ growth plate และ metaphysis ที่มีลักษณะเข้าได้กับ dysplasia จากยาเดสเฟอร์ร็อกซามีน จากภาพรังสีของมือซ้ายของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย 35 ราย อายุระหว่าง 6-20 ปี ที่ได้รับเลือดแดงอย่างเพียงพอและได้รับยาเดสเฟอร์ร็อกซามีนในขนาดไม่เกิน 50 มก. ต่อ กก. ต่อวัน พบว่าผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 34) มีความผิดปกติของภาพรังสีกระดูก ได้แก่ irregularity at metaphyseal-physal junction, metaphyseal sclerosis, widening of growth plates และความผิดปกติของ epiphysis ผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่มีและไม่มี ความผิดปกติของภาพรังสีกระดูกมีการเจริญเติบโตช้าโดยกลุ่มที่มีความผิดปกติของภาพรังสีกระดูกมีค่าเปอร์เซ็นต์ไทรลของส่วนสูงที่ลดลงมากกว่าอีกกลุ่มหนึ่งอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ลักษณะ

พื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มด้านอายุที่เริ่มได้รับยาขับธาตุเหล็ก ปริมาณของเลือดแดงที่ได้รับ ขนาดของยาเดสเฟอร์ร็อกซามีน และระดับเพอร์ไรตินไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาชิ้นนี้ชี้ให้เห็นความสำคัญของการตรวจติดตามภาพรังสีกระดูกในผู้ป่วย TDT ที่ได้รับยาเดสเฟอร์ร็อกซามีน²⁴ ในปัจจุบันแนะนำให้ตรวจภาพรังสีของกระดูกข้อมือปีละครั้งเนื่องจากส่วนปลายของกระดูก ulna มักจะเกิดการเปลี่ยนแปลงก่อนกระดูกอื่นจึงสามารถใช้ในการคัดกรองได้²⁵

โดยสรุปแล้ว ภาวะตัวเตี้ยเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย TDT สาเหตุของภาวะตัวเตี้ยเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน โดยปัจจัยหลักได้แก่ ภาวะซีดเรื้อรัง ภาวะธาตุเหล็กเกิน ผลข้างเคียงจากยาขับธาตุเหล็ก ภาวะพร่องฮอร์โมนต่างๆ และการขาดสารอาหาร แนวทางการติดตามการเจริญเติบโตของ Thalassemia International Federation ปี ค.ศ. 2014 แนะนำให้ติดตามส่วนสูงและส่วนสูงในท่อน้ำ อัตราการเพิ่มของส่วนสูง (growth velocity) และ puberty stage ทุก 6 เดือน ตรวจภาพรังสีของกระดูกประเมินอายุกระดูก และความหนาแน่นของกระดูกในช่วงวัยรุ่น ตรวจระดับฮอร์โมนต่างๆ ตามข้อบ่งชี้ การป้องกันภาวะตัวเตี้ยในผู้ป่วย TDT ทำโดยการให้เลือดแดงและให้ยาขับธาตุเหล็กให้เพียงพอ ดูแลภาวะโภชนาการ และการให้ฮอร์โมนทดแทนในกรณีที่มีภาวะพร่องฮอร์โมน²⁶

เอกสารอ้างอิง

1. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. *Thalassaemia. Lancet.* 2012;379:373-83.
2. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. *Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF).* *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;2(suppl 2):249-55.
3. Isik P, Yerali N, Tavil B, Demirel F, Karacam GB, Sac RU, et al. *Endocrinopathies in Turkish children with beta thalassemia major: results from a single center study.* *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31:607-15.
4. Nokeaingtong K, Charoenkwan P, Silvilairat S, Saekho S, Pongprot Y, Dejkharnon P. *A longitudinal study of growth and relation with anemia and iron overload in pediatric patients with transfusion-dependent thalassemia.* *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38:457-62.
5. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Kornreich L, et al. *Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients.* *Eur J Haematol.* 2005;74:93-100.

6. Sharma R, Seth A, Chandra J, Gohain S, Kapoor S, Singh P, et al. Endocrinopathies in adolescents with thalassaemia major receiving oral iron chelation therapy. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36:22-7.
7. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol*. 2009;146: 546-56.
8. Yin XL, Wu ZK, He YY, Zhou TH, Zhou YL, Zhang XH. Treatment and complications of thalassemia major in Guangxi, Southern China. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:1174-8.
9. Origa R, Danjou F, Orecchia V, Zappu A, Dessì C, Foschini ML, et al. Current growth patterns in children and adolescents with thalassemia major. *Blood*. 2016;128:2580-2.
10. Fahim FM, Saad K, Askar EA, Eldin EN, Thabet AF. Growth Parameters and vitamin D status in children with thalassemia major in upper Egypt. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7:10-4.
11. Soliman AT, Khalafallah H, Ashour R. Growth and factors affecting it in thalassemia major. *Hemoglobin*. 2009;33(suppl 1):S116-26.
12. Skordis N, Kyriakou A. The multifactorial origin of growth failure in thalassaemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011;8(suppl 2):271-7.
13. Fung EB. The importance of nutrition for health in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1368: 40-8.
14. Nakavachara P, Viprakasit V. Children with hemoglobin E/beta-thalassemia have a high risk of being vitamin D deficient even if they get abundant sun exposure: a study from Thailand. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1683-8.
15. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Vullo C, De Sanctis V, Melevendi C, et al. Growth and sexual maturation in thalassemia major. *J Pediatr*. 1985;106:150-5.
16. Hattab FN. Patterns of physical growth and dental development in Jordanian children and adolescents with thalassemia major. *J Oral Sci*. 2013;55:71-7.
17. Saxena A. Growth retardation in thalassemia major patients. *Int J Hum Genet*. 2003;3:237-46.
18. Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, Assteerawatt A, Suwantol L, Veerakul G, et al. Linear growth in homozygous beta-thalassemia and beta-thalassemia/hemoglobin E patients under different treatment regimens. *J Med Assoc Thai*. 2001;84:929-41.
19. Eshragi P, Tamaddoni A, Zarifi K, Mohammadhasani A, Aminzadeh M. Thyroid function in major thalassemia patients: Is it related to height and chelation therapy? *Caspian J Int Med*. 2011;2:189-93.
20. Mahachokkietwattana P, Yimsumruay T, Poomthavorn P, Chuan-sumrit A, Khlairit P. Acute effects of blood transfusion on growth hormone and insulin-like growth factor-1 levels in children with thalassemia. *Hormone Res Paediatr*. 2011;75:240-5.
21. Brill PW, Winchester P, Giardina PJ, Cunningham-Rundles S. Deferoxamine-induced bone dysplasia in patients with thalassemia major. *Am J Roentgenol*. 1991;156:561-5.
22. De Virgiliis S, Congia M, Frau F, Argioli F, Diana G, Cucca F, et al. Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassemia major. *J Pediatr*. 1988;113:661-9.
23. Olivieri NF, Koren G, Harris J, Khattak S, Freedman MH, Templeton DM, et al. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1992;14:48-56.
24. Chan YL, Li CK, Pang LM, Chik KW. Desferrioxamine-induced long bone changes in thalassaemic patients - radiographic features, prevalence and relations with growth. *Clin Radiol*. 2000;55:610-4.
25. Tyler PA, Madani G, Chaudhuri R, Wilson LF, Dick EA. The radiological appearances of thalassaemia. *Clinical Radiol*. 2006;61: 40-52.
26. De Sanctis V, Skordis N, Soliman AT. Endocrine disease. In: Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, eds. *Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT)*. 3rd ed. Nicosia: Thalassemia International Federation; 2014:156-57.

