

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคบีตาธาลัสซีเมีย

สุดาร์ตน์ สติตธรรมนิตย์*
 นกชาญ เอื้อประเสริฐ*

Satitthummanid S, Uaprasert N. Cardiovascular complications in β -thalassemia patients.

Chula Med J 2014 Nov – Dec; 58(6): 657 - 72

Thalassemia syndromes are the most common monogenic disease and a major public health burden in Thailand. The improvement in treatments, especially blood transfusion and iron chelation, results in significantly increased life expectancy of thalassemia patients. However, cardiovascular disorders remain the leading cause of death in both thalassemia major and thalassemia intermedia patients. Notably, clinical manifestations and pathophysiology of cardiovascular complications in both β -thalassemia subgroups are substantially different. The major cardiovascular complication of thalassemia major is left ventricular systolic dysfunction, whereas the major complications of thalassemia intermedia are pulmonary arterial hypertension and right-sided heart failure. In this article, we review the cardiovascular complications focusing on the mechanisms underlying these abnormalities in both thalassemia major and thalassemia intermedia.

Keywords: Cardiovascular complications, β -thalassemia, pathophysiology.

Reprint request: Satitthummanid S. Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. February 10, 2014.

สุตารัตน์ สติธรรมนิตย, นภชาญ เอื้อประเสริฐ. ภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคบีต่าธาลัสซีเมีย. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2557 พ.ย. - ธ.ค.; 58(6): 657 - 72

โลหิตจางธาลัสซีเมียเป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่พบบ่อยที่สุด และเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย ความก้าวหน้าในการดูแลรักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะการให้เลือดและขับเหล็กทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอายุยืนยาวขึ้น อย่างไรก็ตามภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดยังคงถือเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญที่สุดของผู้ป่วยบีต่าธาลัสซีเมีย ทั้งชนิดรุนแรงมากและรุนแรงปานกลาง โดยภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยบีต่าธาลัสซีเมีย ทั้งสองกลุ่มนี้มีความแตกต่างกันมากทั้งอาการแสดงทางคลินิก และพยาธิวิทยาของการเกิด โดยพบว่าผู้ป่วยบีต่าธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงมากพบภาวะหัวใจล้มเหลวด้านซ้ายได้เป็นส่วนใหญ่ ส่วนผู้ป่วยบีต่าธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงปานกลางส่วนใหญ่พบภาวะความดันโลหิตแดงในปอดสูง และหัวใจล้มเหลวด้านขวา บทบาทของโรคนี้ได้เรียงเรียงความผิดปกติทางหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยบีต่าธาลัสซีเมียทั้งชนิดรุนแรงมากและรุนแรงปานกลาง โดยจะเน้นที่กลไกการเกิดความผิดปกติซึ่งมีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

คำสำคัญ : ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด, บีต่าธาลัสซีเมีย, พยาธิวิทยา.

ธาลัสซีเมีย (thalassemia) เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมของโกลบินยีน (globin gene) ซึ่งทำให้สร้างสายโปรตีนโกลบิน (globin chain) ที่เป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ในเม็ดเลือดแดงลดลง ส่วนใหญ่เป็นการถ่ายทอดแบบยีนด้อย (recessive trait) ส่วนน้อยที่ถ่ายทอดแบบยีนเด่น (autosomal dominant form) ซึ่งสายโปรตีนโกลบินหลักแบ่งเป็นสายโปรตีนแอลฟาโกลบิน (α -globin chain) สายโปรตีนบีตาโกลบิน (β -globin chain) การกลายพันธุ์ของโกลบินยีนนำไปสู่ความไม่สมดุลของการสร้างสายโปรตีนโกลบิน ทำให้สายโปรตีนโกลบินที่เกินจับตัวกันตกตะกอนในเม็ดเลือดแดงโดยเริ่มตั้งแต่เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง (erythroid precursor) ทำให้เกิดการทำลายของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก (ineffective erythropoiesis) ส่งผลให้เกิดการสังเคราะห์เม็ดเลือดแดงลดลง และได้เซลล์เม็ดเลือดแดงที่ไม่สมบูรณ์แตกง่าย (hemolysis) นำไปสู่ภาวะโลหิตจาง⁽¹⁾

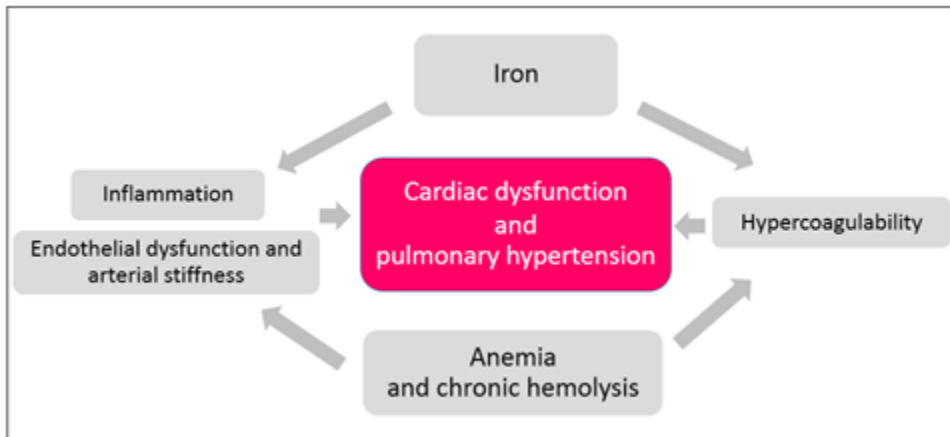
บีตาธาลัสซีเมีย (β -thalassemia) มีการสร้างสาย β -globin น้อยผิดปกติ มีผลทำให้สาย α -globin จับตัวตกตะกอนในเม็ดเลือดแดง เกิดภาวะ ineffective erythropoiesis ทำให้เกิดการขยายตัวของไขกระดูกส่งผลให้กระดูกผิดรูป เช่น กระดูกโป่งหน้า และทำให้เกิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis) และผู้ป่วยมีม้ามและตับโตผิดปกติ⁽²⁾ ความรุนแรงของบีตาธาลัสซีเมียขึ้นกับระดับความผิดปกติของยีน โดยนิยมแบ่งกลุ่มตามความรุนแรงของอาการและอาการแสดงเป็น β -thalassemia major มักจะแสดงอาการตั้งแต่อายุ 6 - 24 เดือน เจริญเติบโตช้า และจำเป็นต้องได้รับเลือดและยาขับเหล็กอย่างสม่ำเสมอ (transfusion dependent) ตั้งแต่อายุน้อย หากไม่ได้รับการรักษา จะเสียชีวิตตั้งแต่อายุน้อยกว่า 20 - 30 ปี หากได้รับการรักษาที่เหมาะสม จะมีชีวิตได้ถึงอายุ 40 ปี β -thalassemia intermedia คือ เป็นกลุ่มที่มีความหลากหลายของอาการตั้งแต่อาการน้อยถึงมากหากอาการน้อย อาจจะไม่มีอาการหรือมีเพียงภาวะซีดเล็กน้อยส่วนที่ออกมาทาง

รุนแรง จะแสดงอาการที่อายุประมาณ 2 - 6 ปี อาจต้องได้รับเลือดเป็นระยะแต่ไม่จำเป็นต้องสม่ำเสมอ (transfusion independent) และ β -thalassemia minor คือ ไม่มีอาการ มีเพียงเม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็กและติดสีน้อยกว่าปกติ ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ปกติหรือต่ำกว่าปกติเพียงเล็กน้อย ซึ่งไม่จำเป็นต้องรักษา นอกจากนี้ยังพบร่วมกับการกลายพันธุ์ที่ทำให้มีโครงสร้างของสายโปรตีนบีตาผิดปกติ (β -globin variant) เช่น β -thalassemia/HbE, β -thalassemia/HbC หรือ β -thalassemia/HbS เป็นต้น⁽³⁾ โดย β -thalassemia/HbE เป็นกลุ่มบีตาธาลัสซีเมียที่พบบ่อยที่สุดในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มีความรุนแรงหลากหลาย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการแสดงแบบ β -thalassemia intermedia สำหรับประเทศไทยพบผู้ป่วย β -thalassemia/HbE ประมาณ 100,000 คน จึงถือเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ⁽⁴⁾

การดูแลรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียในปัจจุบันมีความก้าวหน้ามากขึ้น มีการให้เลือดและยาขับเหล็ก (iron chelation) การดูแลรักษาประคับประคอง รวมทั้งการป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิตลดลงมาก อายุขัยยืนยาวมากขึ้น อีกทั้งยังสามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation) ในผู้ป่วยที่มีความเหมาะสม การศึกษาในหลายประเทศพบว่าผู้ป่วยบีตาธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงมาก (β -thalassemia major) มีอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้น⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตามจากการติดตามดูแลรักษาและศึกษาผู้ป่วยเหล่านี้เป็นระยะเวลานานพบว่าภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular complication) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของทั้ง β -thalassemia major และ intermedia ซึ่งมีพยาธิสภาพการเกิดโรคที่แตกต่างกัน กล่าวคือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) เป็นโรคแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วย β -thalassemia major โดยผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจถึง 71%⁽¹⁾ ในขณะที่ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism) และภาวะความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูง

(pulmonary arterial hypertension) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงปานกลาง (β -thalassemia intermedia) นอกจากนี้ยังมีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดอื่น ๆ ที่พบแตกต่างกัน

(ตารางที่ 1) ดังนั้นแพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ควรมีความตระหนัก และมีความรู้ความเข้าใจในภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้เป็นอย่างดี⁽⁶⁾



รูปที่ 1. แสดงพยาธิสภาพที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย

ตารางที่ 1. สรุปข้อแตกต่างของภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วย thalassemia major และ thalassemia intermedia

	Thalassemia major	Thalassemia intermedia
กล้ามเนื้อหัวใจ	หัวใจห้องล่างซ้ายล้มเหลว หัวใจห้องล่างซ้ายขยายโตขึ้นและบีบตัวผิดปกติ (systolic dysfunction)	หัวใจห้องล่างขวาล้มเหลว หัวใจห้องล่างซ้ายคลายตัวผิดปกติ (diastolic dysfunction)
ความดันหลอดเลือดแดงปอด	พบน้อย	ความดันหลอดเลือดแดงที่ปอดสูง
ลิ้นหัวใจผิดปกติ	พบน้อย	ลิ้นหัวใจรั่วหรือตีบ
หัวใจเต้นผิดจังหวะ	Atrial fibrillation, Atrial flutter Ventricular tachycardia Atrial/Ventricular extrasystoles Complete heart block	Atrial fibrillation Ventricular tachycardia Bradycardia, AV nodal block
หลอดเลือดแดง	หลอดเลือดแดงแข็ง	หลอดเลือดอุดตัน ได้แก่ chronic leg ulcer, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, cerebral thrombosis
อื่น ๆ	Pericarditis, myocarditis	พบน้อย

β -thalassemia major

เป็นโรคธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรงมาก จำเป็นต้องได้รับเลือดตั้งแต่ทารก มีตับม้ามโต และมีความผิดปกติของโครงกระดูกร่างกาย หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมจะเสียชีวิตตั้งแต่อายุน้อย โดยหากมีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวแล้วมักจะเสียชีวิตภายหลังจากนั้น 1 - 2 ปี จำเป็นต้องได้รับเลือดตลอดชีวิต โดยมักจะได้รับเลือดมากกว่า 8 ครั้งต่อปี ซึ่งในแต่ละครั้งอาจได้รับเลือดมากกว่า 1 ยูนิต^(7, 8)

Thalassemia major (TM) รู้จักกันในระยะแรกในช่วงปี ค.ศ. 1920 ว่าเป็นกลุ่มอาการซีด ม้ามโต กระดูกมีรูปร่างผิดปกติ และมักเสียชีวิตตั้งแต่เด็ก หลังจากได้รับการวินิจฉัยเพียง 2 - 3 เดือน โดยเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งพบถึง 2 ใน 3 ของผู้ป่วยที่อายุประมาณ 16 ปี⁽⁹⁾ หลังจากนั้นช่วงปี ค.ศ.1960 เริ่มมีการรักษาโดยการให้เลือดด้วย packed red cell เพื่อรักษาอาการซีดรุนแรง⁽¹⁰⁾ พบว่าสามารถยืดอายุผู้ป่วยได้ โดยมีการศึกษาพบว่า 37% ของผู้ป่วยที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ จะมีอายุยืนยาวเฉลี่ยถึง 23 ปี⁽¹¹⁾ และพบอุบัติการณ์ของการเกิด heart failure ประมาณ 7% ในผู้ป่วยที่อายุ 35 ปี⁽¹²⁾ ซึ่งสาเหตุการเกิดหัวใจล้มเหลว พบว่ามีปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือภาวะ iron overload จากการได้รับเลือดปริมาณมาก ดังนั้นหลังจากปี ค.ศ.1970 จึงเริ่มมีการนำยาขับเหล็กมาใช้ในการรักษาควบคู่ไปกับการให้เลือด ประกอบกับมีความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสภาพการเกิดโรคมากขึ้น ดังนั้นหากได้รับเลือดและยาขับเหล็กที่เหมาะสมตั้งแต่เริ่มแรกที่ได้รับการวินิจฉัย ทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวมากขึ้น โดยมีอายุไขเฉลี่ยมากขึ้นถึงประมาณ 35 ปี⁽¹³⁾

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular complications in β -thalassemia major)

I: Untransfusion

เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ มักจะเกิดปัญหา high-output heart failure ซึ่งพยาธิสภาพเกิดจาก

1. ineffective erythropoiesis และ chronic hemolysis นำไปสู่ภาวะโลหิตจางรุนแรงเรื้อรัง

2. abnormal Hb with increased oxygen affinity (HbF) ทำให้เกิด tissue hypoxia

ทั้งสองกลไก ทำให้เกิดการขยายตัวของไขกระดูกเพื่อผลิตเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น (bone marrow expansion) และตับม้ามโตจากการสร้างเม็ดเลือดแดงนอกไขกระดูกเพิ่มขึ้น (extramedullary erythropoiesis) และเกิด intrahepatic shunt ซ้ำเติมการเกิด high-output heart failure⁽¹⁰⁾

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคธาลัสซีเมียมีการดูดซึมธาตุเหล็กจากลำไส้เล็กเพิ่มมากขึ้นกว่าปกติ⁽¹⁴⁾ และยังมีการศึกษาพบความผิดปกติของ hepcidin regulation^(15, 16) โดย hepcidin เป็นโปรตีนที่ยับยั้งการนำเหล็กออกจากเซลล์ โดยการจับกับสาร ferroportin ซึ่งเป็น iron exporter ของเซลล์บุผนังลำไส้ (enterocyte), hepatocyte และ macrophage ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของ hepcidin จะยับยั้งการดูดซึมธาตุเหล็กในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม (duodenum) และยับยั้งการนำเหล็กออกจากเซลล์ hepatocyte และ macrophage ซึ่งโดยปกติระดับของ hepcidin จะเพิ่มสูงขึ้นกรณีที่มี iron storage สูง⁽¹⁷⁾ แต่ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียกลับพบว่าระดับ hepcidin ต่ำกว่าปกติ เนื่องจากร่างกายมีภาวะซีดและเนื้อเยื่อในร่างกายขาดออกซิเจนเรื้อรัง ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่ามี humoral factor บางอย่างที่ลดการสร้าง hepcidin⁽²⁰⁾ ทำให้มีการดูดซึมธาตุเหล็กจากดูโอดีนัมมากขึ้นเพิ่มการปล่อยธาตุเหล็กจาก hepatocyte และ macrophage^(18, 19) จากกลไกที่ร่างกายตอบสนองดังข้างต้น ร่วมกับภาวะ chronic hemolysis จึงทำให้มีธาตุเหล็กสะสมเพิ่มขึ้นในร่างกาย รวมทั้งมีเหล็กอิสระ (free iron) ในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้น อย่างไรก็ตามโดยรวมทั้งหมดแล้วยังมีปริมาณไม่มากเหมือนในกลุ่มที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ ดังนั้นคนไข้กลุ่มนี้ปัญหาหลักที่ทำให้เกิด heart failure คือการที่มีภาวะซีดที่รุนแรง ซึ่งปัจจุบันพบคนไข้กลุ่มนี้บ่อยลงและมักเสียชีวิตตั้งแต่อายุน้อย

การเปลี่ยนแปลงทางระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic) ที่เกิดขึ้นคือมีการเพิ่มขึ้นของ cardiac preload และ venous return มีการลดลงของ systemic vascular resistance (SVR) หรือ afterload⁽²¹⁾ เนื่องจากมีการลดลงของ blood viscosity และ blood pressure นำไปสู่ภาวะ high output state มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac index หรือ cardiac output⁽²²⁾ ซึ่งแตกต่างจากภาวะซีดเรื้อรังทั่วไป คือ cardiac index ในกลุ่มนี้สูงขึ้นมากและเร็ว^(23, 24) กรณี high output state และ SVR ต่ำ ทำให้ diastolic รวมถึง systolic BP ต่ำลง⁽⁸⁾ การเปลี่ยนแปลงของหัวใจที่เกิดขึ้นคือมีการเพิ่มขึ้นของ left ventricular (LV) mass, volume และ diameter โดยมีการขยายขนาดของหัวใจหรือ diameter เพิ่มขึ้นในสัดส่วนที่มากกว่า LV mass หรือที่เรียกว่า eccentric hypertrophy จำเป็นที่หัวใจจะต้องมีการบีบตัวมากขึ้น จึงมี LV ejection fraction มากกว่าคนปกติ ตามกฎ Starling's Law นำมาสู่คำแนะนำว่า normal LVEF ในคนไข้กลุ่มนี้ควรมากกว่า 60%⁽²⁵⁾ ในระยะท้ายจะทำให้เกิด LV dysfunction^(23, 26 - 28) และพบว่ามี myocardial fibrosis and stiffness⁽²⁹⁾ ได้โดยไม่ต้องมีภาวะเหล็กเกินในร่างกายมีการศึกษาพบการเพิ่มขึ้นของ carotid resistance แม้ว่าเพิ่มไม่มากแต่มิฉะนั้นสำคัญ การเปลี่ยนแปลงนี้อาจเกิดจากการที่มี vascular endothelial dysfunction และ structural wall remodeling ประกอบกับการเพิ่มขึ้นของ ventricular stress จากการที่มี cardiac dilatation จากสาเหตุ anemia โดยมีความสัมพันธ์กับ myocyte hypertrophy และ hyperplasia cardiac dilatation⁽²⁶⁾

นอกจากนี้แล้วยังมีรายงานการเกิด pericarditis, myocarditis และ arrhythmia ซึ่งมักพบเป็น premature atrial contraction (PAC), premature ventricular contraction (PVC) บางส่วนเป็น atrial flutter หรือ ventricular tachycardia (VT) พบการนำไฟฟ้าผ่าน atrioventricular node ช้ากว่าปกติ ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้⁽⁹⁾

II: Intensified blood transfusion:

การให้เลือดสม่ำเสมอเป็นการรักษาที่สำคัญของโรคธาลัสซีเมีย เพื่อให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวมากขึ้นเป้าหมายการรักษาคือพยายามให้ระดับ Hb คงที่มากกว่า 9 - 10.5 g/dl⁽³⁰⁾ แต่จะทำให้เกิดมีภาวะเหล็ก เกินในร่างกายอย่างรุนแรงได้ (severe iron overload) โดยเลือดที่ให้ 1 ถุง มีธาตุเหล็ก 250 - 300 mg iron (1 mg/mL) ดังนั้นการได้รับเลือด 2 ถุง เทียบเท่ากับการรับประทานธาตุเหล็กปกติถึง 1 - 2 ปี ดังนั้นคนไข้ กลุ่มนี้จะมีเหล็กสะสมในร่างกายมาก ประกอบกับร่างกายมนุษย์มีการสูญเสียเหล็กจากการหลุดลอกของ เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารเพียงวันละ 1 - 2 mg เท่านั้น นอกจากนี้ระดับ hepcidin ที่ลดลงทำให้มีการดูดซึมธาตุเหล็กจากลำไส้เพิ่มขึ้น^(18, 19) ส่งเสริมภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

ธาตุเหล็กที่เกินในร่างกายจะไปสะสมที่อวัยวะต่าง ๆ เกิดความผิดปกติในการทำงาน เช่น สะสมที่หัวใจทำให้เกิด cardiomyopathy โดยเป็นได้ทั้ง systolic และ diastolic dysfunction สะสมที่ตับเกิดตับแข็ง สะสมที่ระบบต่อมไร้ท่อ เกิดเป็นเบาหวาน, hypothyroidism และ growth hormone deficiency เป็นต้น ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดร่วมเหล่านี้มีส่วนส่งเสริมให้การทำงานของหัวใจผิดปกติ นำไปสู่ภาวะหัวใจล้มเหลวและเสียชีวิตในที่สุด⁽³⁰⁾ ซึ่งสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของ TM ที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ ก็คือหัวใจล้มเหลวเช่นเดียวกันกับกลุ่มที่ไม่ได้รับเลือด แต่กลไกการเกิดโรคแตกต่างกันกล่าวคือ หัวใจล้มเหลวในกลุ่ม intensified transfusion เกิดจาก iron overload เป็นสำคัญ โดยที่ iron overload นั้นทำให้ left ventricle โตขึ้นและบีบตัวลดลง และยังก่อให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ เมื่อเวลาผ่านไป left ventricle จะโตมากขึ้นเรื่อย ๆ และมีการลดลงของ systolic function

พยาธิสภาพของการเกิด myocardial iron overload

เหล็กในพลาสมาปกติจะจับกับโปรตีน transferrin เป็น transferrin bound iron ไม่มี free iron เนื่องจากเป็นอันตรายต่อเซลล์ ดังนั้นเมื่อร่างกายมีภาวะเหล็กเกินจาก

กลไกดังกล่าวข้างต้น (blood transfusion, increased iron turnover, increased intestinal absorption) ทำให้ transferrin ถูกจับจนอิ่มตัว (saturation) ทำให้เกิดมี free iron ซึ่งเป็นอันตรายมากที่สุดกว่าธาตุเหล็กในรูปแบบอื่น ๆ ในพลาสมา หรือที่เรียกว่า labile plasma iron ในรูป Fe^{2+} (ferrous iron) ผ่านเข้าสู่ cardiomyocyte โดยผ่าน voltage-dependent L-type Ca^{2+} channel และ divalent metal transporter1 (DMT1) (32, 33) ตำแหน่งที่มีการสะสมของเหล็กมากที่สุดคือ subepicardium โดยมีการสะสมเป็น 3 รูปแบบ คือ ferritin, hemosiderin และ labile cellular iron (non-transferrin bound iron) (NTBI) ซึ่งเป็นรูปแบบที่มีอันตรายต่อเซลล์มากที่สุด และถูก iron chelator จับได้ง่ายที่สุด (10, 34, 35)

Labile plasma iron จะไปกระตุ้นกลไกการสร้าง reactive oxygen species โดยการไปเพิ่ม lipid peroxidation เกิด peroxidative damage ต่อโครงสร้างภายในเซลล์ เช่น lysosomal membrane disruption ทำให้มีการหลั่ง hydrolytic enzyme เข้าสู่ไซโตพลาสซึม นำไปสู่การเกิด apoptosis และเกิดพังผืดขึ้นมาแทนที่กล้ามเนื้อหัวใจปกติ (34, 35) เมื่อเกิดพังผืดก็จะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจเสียหายที่บีบตัวไม่ดี และเกิดการนำไฟฟ้า (electrical conduction) ผิดปกติไปคือ มีการนำไฟฟ้าช้าลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวลดลง แข็งตัวมากขึ้น (muscle rigidity) และขนาดหัวใจโต (7)

Cardiovascular consequence:

1. Thalassaemia cardiomyopathy

ประกอบด้วยอาการแสดงออกทางคลินิกได้ 2 รูปแบบ คือ dilated หรือ restrictive cardiomyopathy (10) เป็นภาวะที่ไม่ใช่เพียงเป็นผลจาก volume or iron overload เท่านั้น เนื่องจากแนวโน้มการเกิด iron toxicity แตกต่างกันไปในแต่ละราย ดังนั้น ความแตกต่างทางพันธุกรรมน่าจะมีผลต่อกลไกการเกิด iron toxicity โดยมีการศึกษาพบว่า gene ที่มีผลต่อการเพิ่มระดับของเหล็ก

ในหัวใจคือ glutathione S-transferase-M1 (GSTM1) (36, 37)

1.1 Ventricular systolic impairment or dilated cardiomyopathy (DCM)

DCM with restrictive features เป็นการแสดงทางคลินิกที่พบบ่อยที่สุด อธิบายจากการที่ iron ไป deposit ที่ myocardium กระจายไปปริมาณมากโดยเฉพาะชั้น subepicardium ในระยะท้ายจะพบ right ventricular (RV) cardiomyopathy ร่วมด้วย ไม่ค่อยพบ ischemic cardiomyopathy เนื่องจากโอกาสเกิด coronary artery disease น้อย กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะซีดเรื้อรังและ high cardiac output state ยิ่งส่งเสริมให้เกิด LV systolic dysfunction เนื่องจาก iron toxicity เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดความผิดปกติทางคลินิกของหัวใจในรูปแบบนี้ ดังนั้น LV function อาจกลับมามีขึ้นได้หลังได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็กอย่างเหมาะสม (8)

1.2 Restrictive or diastolic dysfunction

มีการศึกษาว่าพบ LV contraction ปกติ แต่ diastolic function เป็น restrictive LV filling สูงถึง 12% ของผู้ป่วย คาดว่าเป็นจาก myocardial iron deposition โดยที่ในบางรายไม่มีผลต่อ LV contraction ซึ่งกลุ่มนี้มักจะทำให้เกิด pulmonary arterial pressure สูงขึ้นแล้วตามมด้วย RV failure (38, 39)

มีการศึกษาพบว่าความผิดปกติแรกของการเกิด diastolic dysfunction คือ prolonged isovolumic relaxation time (40) อย่างไรก็ตาม การศึกษาเกี่ยวกับ diastolic dysfunction ยังมีข้อขัดแย้งกันอยู่พอสมควร และยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่ชัดเจนและยังไม่มียาจำเพาะที่ใช้พยากรณ์โรคได้ นอกจากนี้ภาวะโลหิตจางเอง ทำให้ blood viscosity และ pulmonary vascular resistance (PVR) ลดลง ซึ่งเป็นปัจจัยกวน (confounding factor) ที่สำคัญที่ทำให้ยากต่อการประเมิน cardiac dysfunction ที่แท้จริง (30)

1.3 Primary right ventricular involvement

Impaired RV function มีสาเหตุจากการที่ RV มีแนวโน้มที่เหล็กจะมาสะสมได้มาก เนื่องจากผนังกล้ามเนื้อหัวใจบางกว่า left ventricle มาก⁽⁸⁾ มีการศึกษาเกี่ยวกับ tissue Doppler imaging velocity และ strain imaging แสดงให้เห็นว่ามี early RV impairment ในภาวะเหล็กเกิน⁽⁴¹⁾ ภาวะนี้มักเกิดระยะท้ายของ thalassemia cardiomyopathy สามารถหายกลับเป็นปกติได้ และสัมพันธ์กับภาวะ restrictive LV cardiomyopathy เพราะกลไกการเกิดที่สำคัญ คือ myocardial iron deposition เหมือนกัน

2. Myocarditis

มีการศึกษา cohort ในคนไข้ TM 1,048 คน พบว่ามี 4.5% ที่เป็น acute myocarditis จากนั้นติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไป 5 ปี พบว่าเกิด acute heart failure 23.4% ซึ่งส่วนใหญ่เสียชีวิตภายในปีแรก 27.6% เกิด chronic heart failure เสียชีวิตที่ประมาณ 3 ปีส่วนที่เหลือหายกลับเป็นปกติ⁽⁴²⁾ ซึ่งน่าจะเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่น่าไปสู่การเกิด cardiomyopathy ในผู้ป่วย thalassemia โดยเฉพาะในผู้ที่ได้รับเลือดบ่อย ๆ ซึ่งจะเพิ่มโอกาสติดเชื้อบางชนิด เช่น ไวรัส (transfusion-associated viral infection) โดยมีหลักฐานสนับสนุนในการศึกษาหนึ่งพบว่า มี autoantibody ปริมาณมากในซีรัมของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย⁽³⁰⁾ อีกปัจจัยหนึ่งคือ ภาวะเหล็กเกินอาจจะมีผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจไวต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น อีกทั้งการได้รับเลือดยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ hepatitis C ทำให้เกิด myocarditis ได้อีกทางหนึ่ง

3. Vascular involvement

ภาวะ hemolysis ทำให้เกิดการลดลงของ nitric oxide (NO) เป็นปัจจัยหลักสำคัญที่ทำให้เกิด vascular dysfunction ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย^(44, 45) เมื่อเกิดการแตกของเซลล์เม็ดเลือดแดง plasma hemoglobin และ heme มีผลเป็น proinflammatory, proliferative

และ pro-oxidant effect ต่อเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) โดยปกติแล้ว NO สร้างโดย endothelial nitric oxide synthase (eNOS) เปลี่ยน L-arginine ให้เป็น NO ซึ่งมีหน้าที่ทำให้เกิด smooth muscle relaxation และยับยั้งทั้ง platelet activation และ platelet aggregation ดังนั้นจึงเป็นการควบคุม vessel tone และป้องกันการกระตุ้นของเกล็ดเลือด แต่ free heme หรือ oxyhemoglobin ที่เกิดจากการแตกของเซลล์เม็ดเลือดแดงในคนไข้ธาลัสซีเมีย เป็น NO scavenger คือไปจับกับ NO และทำลาย substrate ในการสร้าง NO ทำให้ระดับ NO ลดลงและนำไปสู่ vascular dysfunction ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย⁽⁴⁶⁾

มีการศึกษาพบว่าผลของภาวะเหล็กเกินทำให้ endothelium-derived nitric oxide ลดลง จากการลดลงของ eNOS⁽⁴⁷⁾ หรือผลทางอ้อมผ่าน membrane peroxidation เกิดการสร้าง lipid peroxidyl radicals ทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของ NO ลดลง⁽⁴⁸⁾ ทำให้เกิดการเพิ่ม arterial stiffness โดยมีการศึกษาสนับสนุนพบการเพิ่มขึ้นของ aortic stiffness และ augmentation index และการเกิด endothelial dysfunction brachioradial pulse⁽⁴⁹⁾ และนอกจากนี้ยังพบการลดลงของ brachioradial pulse wave velocity (PWV) และ flow-mediated dilation⁽⁵⁰⁾ ซึ่งบ่งถึงว่ามีภาวะ vascular dysfunction จริงในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

4. Arrhythmia and heart conduction abnormality

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะใน TM เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง และทำให้เสียชีวิตได้ เกิดได้จากทั้งกลไกของ triggered activity และ reentrant arrhythmias⁽⁵¹⁾ ซึ่งการสะสมของเหล็กในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ มีลักษณะไม่สม่ำเสมอและเป็นหย่อม ๆ ทำให้การนำกระแสไฟฟ้าไม่สม่ำเสมออาจนำไปสู่การเกิด re-entry และเกิดเป็น fatal arrhythmia ได้⁽⁵²⁾ นอกจากนี้ยังทำให้มีการลดลงของ Na current ทำให้ระยะเวลาของการเกิด action potential สั้นลงเกิด slow conduction และ impulse block โดยจะพบภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้หลายชนิด

ได้แก่ bradycardia, prolongation of PR, QRS and QT interval, second- and third-degree AV block, atrial and ventricular extrasystoles, atrial and ventricular tachycardia โดยมีอุบัติการณ์การเกิด ventricular late potentials ถึง 31.5% สัมพันธ์กับการเกิด non-sustained ventricular tachycardia⁽⁵³⁾

อีกกลไกที่เกี่ยวข้องคือ ภาวะเหล็กเกินทำให้เกิดความผิดปกติของ Na⁺-K⁺ATPase pump และ Na⁺-Ca²⁺ exchange ทำให้เกิด Ca²⁺ ไหลเข้าเซลล์ ซึ่งความผิดปกตินี้มีอยู่อย่างต่อเนื่องจากการที่เหล็กไปยังยังการดึง Ca²⁺ กลับเข้า sarcolemma ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (iron-inhibited sarcolemmal Ca²⁺ pump activity) นำไปสู่การเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ⁽⁵⁴⁾

Atrial fibrillation เป็นหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดที่พบบ่อยที่สุดในขณะที่ ventricular arrhythmia พบน้อยกว่าแต่จำเพาะต่อการที่มีภาวะเหล็กเกินสะสมในหัวใจมากกว่าส่วนการนำไฟฟ้าผิดปกติชนิด complete heart block พบได้บ่อยถึง 50% ของผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตรวจพบหัวใจเต้นผิดจังหวะก่อนอายุ 20 ปี⁽⁵²⁾

β -thalassemia intermedia

β -thalassemia intermedia (TI) เป็นกลุ่มโรคธาลัสซีเมียที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลาง มีความจำเป็นต้องได้รับเลือดซ้ำๆ ในกลุ่ม TM โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยได้รับเลือดน้อยกว่า 8 ยูนิตต่อปี⁽⁶⁾ จะพบภาวะซีดน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate anemia) ระดับ Hb ประมาณ 7 - 11 g/dL มีตับม้ามโต มีความผิดปกติของกระดูกใบหน้า การมีภาวะเหล็กเกินรุนแรงมากหรือน้อยขึ้นกับความรุนแรงของภาวะซีด และความถี่ของการได้รับเลือด⁽¹⁶⁾

ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วย TI แต่กลไกการเกิดโรคนั้นแตกต่างกับกลุ่ม TM ซึ่งเกิดจากภาวะเหล็กเกินเป็นหลัก ขณะที่ TI จะมีความรุนแรงของภาวะซีดน้อยกว่าความจำเป็นในการต้องได้รับเลือดน้อยกว่า TM แต่กลับ

เป็นว่าผู้ป่วยจะมีภาวะโลหิตจางอยู่ตลอดเวลา จึงเกิดภาวะ tissue hypoxia และภาวะโลหิตจางที่ไม่ได้รับการแก้ไขอย่างต่อเนื่องและยาวนาน กลายเป็นกลไกหลักต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ⁽¹⁰⁾ โดยทำให้เกิด ineffective erythropoiesis และมีการเพิ่มการดูดซึมธาตุเหล็กจากลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม⁽⁵⁶⁾ นอกจากนี้กลุ่ม TI จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่เป็นผลจากภาวะหลอดเลือดอุดตัน (thrombotic complication) ซึ่งแตกต่างจาก TM

พยาธิสภาพที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดใน Thalassemia intermedia

1. High output state

มีการศึกษาพบว่าคนไข้ TI มี cardiac output มากกว่าปกติถึงเกือบสองเท่าจากการตรวจ echocardiography⁽⁵⁷⁾ โดยที่เกิดจาก ineffective erythropoiesis และ chronic hemolysis นอกจากนี้การมี HbF ซึ่งมี oxygen affinity สูงเพิ่มขึ้นทำให้นำพาออกซิเจนให้กับเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกายได้น้อย ทำให้ร่างกายขาดออกซิเจนเป็นระยะเวลานานส่งผลให้เกิด bone marrow expansion และตับม้ามโตจาก extramedullary erythropoiesis เพื่อสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้นมาทดแทนนำไปสู่ภาวะ high output state ผ่าน peripheral vasodilatation และ intramedullary shunt ประกอบกับหลอดเลือดใน TI มีแนวโน้มที่จะขยายตัวจาก elastic tissue injury⁽⁵⁸⁾

2. Iron overload

ภาวะเหล็กเกินในโรคธาลัสซีเมีย มีกลไกดังที่ได้กล่าวไว้แล้วในข้างต้น ซึ่งปริมาณและความรุนแรงในกลุ่ม TI จะน้อยกว่า TM ที่ได้รับ intensified transfusion

3. Hemolysis-induced tissue injury

ภาวะ chronic hemolysis เกิดการปล่อย free heme และส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง

ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นไปกระตุ้นกลไกการอักเสบ มี การทำลายและลดการสร้าง nitric oxide ทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) ส่งเสริมการก่อตัวของ ลิ้มเลือดในร่างกาย

4. Hypercoagulability

Free α -globin chain ที่เกินจากการสร้างของ β -globin chain ที่ลดลงประกอบกับ free iron ในกระแสเลือดที่เกิดจาก hemolysis ทำให้เกิด oxidative damage ต่อเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง นำไปสู่การเพิ่มขึ้นของ negatively charged phospholipid ที่ผิวเซลล์ส่งเสริม การเกิดการแข็งตัวของเลือด^(59, 60) ประกอบกับการภาวะ endothelial dysfunction มีการศึกษาพบการเพิ่มขึ้นของ intercellular adhesion molecule (ICAM) และ vascular cell adhesion molecule (VCAM) บนเซลล์บุผนัง หลอดเลือด และมีการลดลงของ NO bioavailability ส่งเสริมให้เกิดภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ (hypercoagulability)^(50, 61) นอกจากนี้ยังพบว่าเกล็ดเลือดถูก กระตุ้นให้เกาะกลุ่มกันมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วย ที่ถูกตัดม้ามอาจทำให้เกล็ดเลือดมีปริมาณมากขึ้นหลัง การตัดม้าม ยิ่งทำให้เกิดการเกาะกลุ่มมากขึ้น มีการศึกษา พบการลดลงของ protein C และ protein S และมีการเพิ่ม ขึ้นของ thrombin-antithrombin complex ภายหลัง การตัดม้ามซึ่งแสดงให้เห็นถึงการกระตุ้นกลไกการแข็งตัว ของเลือดเพิ่มขึ้น⁽⁵⁹⁾ อีกทั้งยังพบปฏิกิริยาการอักเสบเพิ่ม ขึ้นจากการเพิ่มขึ้นของ cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการ อักเสบ และการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด monocyte และ neutrophil เพิ่มขึ้นส่งเสริมให้เกิดภาวะเลือดแข็งตัว ง่ายผิดปกติมากขึ้นไปอีก

Cardiovascular consequence

1. Pulmonary arterial hypertension

มีการศึกษาพบความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ถึง 60% ของผู้ป่วย TI ถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่จำเพาะ ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเลือด (non-transfused TI) และเป็น

ปัจจัยหลักที่นำไปสู่การเกิด right-sided heart failure ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เกิด congestive heart failure ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยที่ LV systolic function ไม่มีความผิดปกติ⁽⁵⁶⁾ กลไกการเกิดเป็นจาก high output state ร่วมกับ pulmonary vascular resistance (PVR) เพิ่มขึ้น ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ PVR เป็นผลจากหลายกลไก ได้แก่ hypercoagulability, endothelial dysfunction, reduced NO availability, elastic tissue disorder และ lung tissue injury⁽⁴⁴⁾

นอกจากนี้ยังอาจมีปัจจัยส่งเสริมการเพิ่มขึ้นของ PVR ได้แก่ recurrent respiratory tract infection, chest wall deformity, extramedullary intrapulmonary hemopoietic mass และ age-related diffuse elastic tissue disorder จากการศึกษาที่มีภาวะเหล็กเกินทำให้เกิด interstitial pulmonary fibrosis⁽²⁸⁾

2. Right-sided heart failure

เป็นผลที่เกิดตามมาของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงเป็นระยะเวลานานทำให้ right ventricle ทำงานหนักในการบีบตัวเพื่อนำเลือดไปพอกที่ปอดซึ่งมี ความดันในหลอดเลือดปอดที่สูง เกิด right ventricular hypertrophy และ dilatation เมื่อเป็นมากขึ้นเกิด right-sided heart failure ตามมาได้

3. Left ventricular involvement

ปัญหาของ left-sided heart disease ของ TI ไม่ชัดเจนเท่า TM การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นคือมี LV diameter, volume และ mass เพิ่มขึ้นจากภาวะ high output state มี diastolic dysfunction ได้โดยไม่พบ ปัญหาของ systolic dysfunction⁽⁵⁶⁾

4. Valvular involvement

มีการศึกษาพบมีการหนาตัวและมีแคลเซียม เกาะที่ลิ้นหัวใจที่ mitral annulus และ papillary muscle มากขึ้น ตามมาด้วยการเกิด moderate valvular

regurgitation หรือบางครั้งเกิดลิ้นหัวใจตีบ ได้แก่ aortic stenosis ซึ่งเป็นผลจาก high output state, iron overload และ elastic tissue abnormality⁽⁵⁷⁾ แม้ว่าผลกระทบด้านการไหลเวียนโลหิตของ mild หรือ moderate valvular abnormality มักจะไม่ค่อยมีความสำคัญ แต่อาจเป็นส่วนส่งเสริมให้เกิดอาการของโรคหัวใจที่รุนแรงมากขึ้นได้

5. Vascular manifestation

ภาวะ hypercoagulability และ hemolysis-related elastic tissue abnormality นำไปสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดต่าง ๆ มากมาย พบมีการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน และการหลุดลอยของลิ่มเลือดสูงขึ้น รวมทั้งมี fatal cerebral hemorrhage, anginal symptom, ascending aorta aneurysm formation และ gastrointestinal bleeding เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ภาวะ elastic tissue abnormality ยังอาจนำไปสู่การเกิดแผลที่ขาเรื้อรัง (chronic leg ulcer) ซึ่งพบบ่อยในคนไข้ TI

อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้าม และเกิดในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเลือดสม่ำเสมอถึง 29% เมื่อเทียบกับผู้ป่วย TM ที่ได้รับเลือดสม่ำเสมอซึ่งพบเพียง 2% ซึ่งเน้นย้ำให้เห็นว่าบทบาทของการให้เลือดในการยับยั้งการเกิด hypercoagulability ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย⁽⁶²⁾ โดยภาวะหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีความหลากหลายของตำแหน่งที่เกิด โดยพบหลอดเลือดดำชั้นลึกที่ขาอุดตัน (deep vein thrombosis) 40%, portal vein thrombosis 19%, pulmonary thromboembolism 12% และ cerebral thrombosis 9% นอกจากนี้ยังพบในกลุ่มที่ไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ แต่ตรวจพบจากการทำ autopsy โดยพบลิ่มเลือดในหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvasculature) ของปอดและสมองในรายที่ไม่มีอาการผิดปกติหรือมีปัจจัยเสี่ยงใด ๆ⁽⁶²⁾

สรุป

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วยบีตาธาลัสซีเมีย โดยพยาธิสภาพการเกิดที่สำคัญในผู้ป่วย TM คือ iron overload จาก intensified blood transfusion นำไปสู่ heart failure ซึ่งมักมีผลต่อ left-sided heart ส่วนใน TI คือภาวะ hypercoagulability จากภาวะซีด hemolysis และการตัดม้าม นำไปสู่การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงในปอดสูง และ right-sided heart failure ดังนั้นการให้เลือดและยาขับเหล็กอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จะช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิต ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีคุณภาพชีวิตที่ดีมากขึ้นได้

อ้างอิง

1. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004; 14 - 34
2. Borgna-Pignatti C, Marsella M, Zanforlin N. The natural history of thalassemia intermedia. Ann N Y Acad Sci 2010 Aug; 1202: 214 - 20
3. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 11
4. Riewpaiboon A, Nuchprayoon I, Torcharus K, Indaratna K, Thavorncharoensap M, Ubol BO. Economic burden of beta-thalassemia/Hb E and beta-thalassemia major in Thai children. BMC Res Notes 2010;3:29
5. Maggio A, Vitrano A, Capra M, Cuccia L, Gagliardotto F, Filosa A, Magnano C, Rizzo M, Caruso V, Gerardi C, et al. Improving survival with deferiprone treatment in patients with thalassemia major: a prospective multicenter randomised clinical trial under the auspices of the Italian Society for

- Thalassemia and Hemoglobinopathies. *Blood Cells Mol Dis* 2009 May; 42(3): 247 - 51
6. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004 Oct; 89(10): 1187 - 93
 7. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, Galanello R, Hoffman TM, Kiernan MS, Lerakis S, Piga A, et al. Cardiovascular function and treatment in beta-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013 Jul; 128(3): 281-308
 8. Walker JM. Thalassaemia major and the heart: a toxic cardiomyopathy tamed? *Heart* 2013 Jun; 99(12): 827 - 34
 9. Ehlers KH, Levin AR, Markenson AL, Marcus JR, Klein AA, Hilgartner MW, Engle MA. Longitudinal study of cardiac function in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 344: 397-404
 10. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Hahalis G, Hamodraka E, Tsiapras D, Keren A. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail* 2010 May; 3(3): 451 - 8
 11. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994 Sep; 331(9): 574 - 8
 12. Borgna-Pignatti C. The life of patients with thalassemia major. *Haematologica* 2010 Mar; 95(3): 345 - 8
 13. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000 Jun; 355(9220): 2051 - 2
 14. Brittenham GM. New advances in iron metabolism, iron deficiency, and iron overload. *Curr Opin Hematol* 1994 Mar; 1(2): 101 - 6
 15. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol* 2009; 122(2-3): 78 -86
 16. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005 Sep; 353(11): 1135 - 46
 17. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003 Aug; 102(3): 783 - 8
 18. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, Goldberg YP, Sakellaropoulos N, Ganz T, Nemeth E. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood* 2005 May; 105(10):4103 - 5
 19. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron-loading anemias. *Haematologica* 2006 Jun; 91(6): 727-32
 20. Rachmilewitz EA, Weizer-Stern O, Adamsky K, Amariglio N, Rechavi G, Breda L, Rivella S, Cabantchik ZI. Role of iron in inducing oxidative stress in thalassemia: Can it be prevented by inhibition of absorption and by antioxidants? *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 118 - 23
 21. Stoyanova E, Cloutier G, Felfly H, Lemsaddek W,

- Ah-Son N, Trudel M. Evidence for a novel mechanism independent of myocardial iron in beta-thalassemia cardiac pathogenesis. *PLoS One* 2012; 7(12): e52128
22. Anand IS. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology. *Heart Fail Rev* 2008 Dec; 13(4): 379-86
23. Bahl VK, Malhotra OP, Kumar D, Agarwal R, Goswami KC, Bajaj R, Shrivastava S. Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic severe anemia: a combined M-mode, two-dimensional, and Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1992 Dec; 124(6): 1516 - 23
24. Aessopos A, Deftereos S, Farmakis D, Corovesis C, Tassiopoulos S, Tsironi M, Georgonikou D, Moysakis J. Cardiovascular adaptation to chronic anemia in the elderly: an echocardiographic study. *Clin Invest Med* 2004 Oct; 27(5): 265 - 73
25. Aessopos A, Kati M, Tsironi M. Congestive heart failure and treatment in thalassemia major. *Hemoglobin* 2008; 32(1-2): 63 - 73
26. Olivetti G, Quaini F, Lagrasta C, Ricci R, Tiberti G, Capasso JM, Anversa P. Myocyte cellular hypertrophy and hyperplasia contribute to ventricular wall remodeling in anemia-induced cardiac hypertrophy in rats. *Am J Pathol* 1992 Jul; 141(1): 227-39
27. Pereira AA, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2003 Nov; (87): S32 - S39
28. Maggio A, Vitrano A, Calvaruso G, Barone R, Rigano P, Mancuso L, Cuccia L, Capra M, Pitrolo L, Prossomariti L, et al. Serial echocardiographic left ventricular ejection fraction measurements: a tool for detecting thalassemia major patients at risk of cardiac death. *Blood Cells Mol Dis* 2013 Apr; 50(4): 241 - 6
29. Iimoto DS, Covell JW, Harper E. Increase in cross-linking of type I and type III collagens associated with volume-overload hypertrophy. *Circ Res* 1988 Aug; 63(2): 399 - 408
30. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. The management of the cardiac complications of thalassaemia major. In: Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A, eds. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia*. 2nd ed. Nicosia, CY: Thalassaemia International Federation, 2008: 83-91
31. Isma'eel H, Cappellini MD, Taher A. Chronic transfusion, iron overload and cardiac dysfunction: a multi-dimensional perspective. *Br J Cardiol* 2008 Jan; 15(1); 40-6
32. Ludwiczek S, Theurl I, Muckenthaler MU, Jakab M, Mair SM, Theurl M, Kiss J, Paulmichl M, Hentze MW, Ritter M, et al. Ca²⁺ channel blockers reverse iron overload by a new mechanism via divalent metal transporter-1. *Nat Med* 2007 Apr; 13(4): 448-54
33. Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE, Dawood F, Ackerley C, Yazdanpanah M, Wilson GJ, Schwartz A, Liu PP, et al. L-type Ca²⁺ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nat Med* 2003 Sep; 9(9): 1187 - 94

34. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990;186: 1 - 85
35. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci* 1998 Jun; 850: 191 - 201
36. Wu KH, Chang JG, Ho YJ, Wu SF, Peng CT. Glutathione S-transferase M1 gene polymorphisms are associated with cardiac iron deposition in patients with beta-thalassemia major. *Hemoglobin* 2006; 30(2): 251-6
37. Origa R, Satta S, Matta G, Galanello R. Glutathione S-transferase gene polymorphism and cardiac iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2008 Jul; 142(1): 143 - 5
38. Kremastinos DT, Tsiapras DP, Tsetsos GA, Rentoukas EI, Vretou HP, Toutouzas PK. Left ventricular diastolic Doppler characteristics in beta-thalassemia major. *Circulation* 1993 Sep; 88(3):1127 - 35
39. Hahalis G, Manolis AS, Gerasimidou I, Alexopoulos D, Sitafidis G, Kourakli A, Korfer R, Koerner MM, Vagenakis AG, Zoumbos NC. Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: echocardiographic and clinical correlates. *Am Heart J* 2001 Mar; 141(3): 428 - 34
40. Gharzuddine WS, Kazma HK, Nuwayhid IA, Bitar FF, Koussa SF, Moukarbel GV, Taher AT. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in beta-thalassaemia major. Evidence for an early stage of impaired relaxation. *Eur J Echocardiogr* 2002 Mar; 3(1): 47 - 51
41. Hamdy AM, Zein El-Abdin MY, Abdel-Hafez MA. Right ventricular function in patients with beta thalassaemia: relation to serum ferritin level. *Echocardiography* 2007 Sep; 24(8): 795 - 801
42. Kremastinos DT, Tiniakos G, Theodorakis GN, Katritsis DG, Toutouzas PK. Myocarditis in beta-thalassemia major. A cause of heart failure. *Circulation* 1995 Jan;91(1):66-71
43. Pradhan V, Badakere S, Ghosh K. Antihistone and other autoantibodies in beta-thalassemia major patients receiving iron chelators. *Acta Haematol* 2003;109(1):35-9
44. Gladwin MT. Role of the red blood cell in nitric oxide homeostasis and hypoxic vasodilation. *Adv Exp Med Biol* 2006;588:189-205
45. Hahalis G, Kremastinos DT, Terzis G, Kalogeropoulos AP, Chrysanthopoulou A, Karakantza M, Kourakli A, Adamopoulos S, Tselepis AD, Grapsas N, et al. Global vasomotor dysfunction and accelerated vascular aging in beta-thalassemia major. *Atherosclerosis* 2008 Jun; 198(2): 448-57
46. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005 Apr; 293(13): 1653-62
47. Butthep P, Rummavas S, Wisedpanichkij R, Jindadamrongwech S, Fucharoen S, Bunyaratvej A. Increased circulating activated endothelial cells, vascular endothelial growth factor, and tumor necrosis factor in thalassemia. *Am J Hematol* 2002

- Jun; 70(2): 100 - 6
48. Marx JJ, Kartikasari AE, Georgiou NA. Can iron chelators influence the progression of atherosclerosis? *Hemoglobin* 2008;32(1-2): 123-34
49. Stakos DA, Margaritis D, Tziakas DN, Kotsianidis I, Chalikias GK, Tsatalas K, Bourikas G, Boudoulas H. Cardiovascular involvement in patients with beta-thalassemia major without cardiac iron overload. *Int J Cardiol* 2009 May; 134(2): 207 - 11
50. Cheung YF, Chan GC, Ha SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation* 2002 Nov;106(20):2561-6
51. Lekawanvijit S, Chattipakorn N. Iron overload thalassemic cardiomyopathy: iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity. *Can J Cardiol* 2009 Apr; 25(4): 213 - 8
52. Laurita KR, Chuck ET, Yang T, Dong WQ, Kuryshv YA, Brittenham GM, Rosenbaum DS, Brown AM. Optical mapping reveals conduction slowing and impulse block in iron-overload cardiomyopathy. *J Lab Clin Med* 2003 Aug;142(2):83-9
53. Franzoni F, Galetta F, Di Muro C, Buti G, Pentimone F, Santoro G. Heart rate variability and ventricular late potentials in beta-thalassemia major. *Haematologica* 2004 Feb;89(2): 233-4
54. Kaneko M, Elimban V, Dhalla NS. Mechanism for depression of heart sarcolemmal Ca²⁺ pump by oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1989 Sep;257(3 Pt 2):H804-H811
55. Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late cardiac complications of chronic, severe, refractory anemia with hemochromatosis. *Circulation* 1964 Nov;30:698-705
56. Aessopos A, Kati M, Farmakis D. Heart disease in thalassemia intermedia: a review of the underlying pathophysiology. *Haematologica* 2007 May; 92(5): 658 - 65
57. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, Joussef J, Rombos J, Loukopoulos D. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood* 2001 Jun; 97(11): 3411 - 6
58. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2006 Jul; 37(1): 12 - 20
59. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002 Jan;99(1): 36-43
60. Borenstain-Ben Yashar V, Barenholz Y, Hy-Am E, Rachmilewitz EA, Eldor A. Phosphatidylserine in the outer leaflet of red blood cells from beta-thalassemia patients may explain the chronic hypercoagulable state and thrombotic episodes. *Am J Hematol* 1993 Sep; 44(1): 63 - 5
61. Aggeli C, Antoniadis C, Cosma C, Chrysohoou C, Tousoulis D, Ladis V, Karageorga M, Pitsavos C, Stefanadis C. Endothelial dysfunction and inflammatory process in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. *Int J Cardiol* 2005 Oct; 105(1): 80 - 4

62. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia-intermedia. *Br J Haematol* 2000 Nov; 111(2): 467-73
63. Sonakul D, Fucharoen S. Pulmonary thromboembolism in thalassemic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992; 23 Suppl 2: 25 - 8