

## บทบรรณาธิการ

# Iron Overload Cardiomyopathy in Thalassemia

วิชัย ประยูรวิวัฒน์

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

พบภาวะ iron overload cardiomyopathy สูงขึ้น โดยพบมีอาการตั้งแต่ในระยะแรก ไม่มีอาการจนถึงอาการมาก การทำงานของหัวใจล้มเหลว จนรักษาไม่ได้ผล ฉะนั้น จึงควรให้การวินิจฉัยและรักษาในระยะแรก จะทำให้ช่วยผู้ป่วยได้ มีการทำ MRI มาประเมินภาวะเหล็กเกินของกล้ามเนื้อหัวใจ รวมทั้งให้ยาขับเหล็กมารักษาระยะเหล็กเกิน จะช่วยให้การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจดีขึ้น<sup>1</sup> ธาตุเหล็กเป็นสิ่งที่จำเป็น และเป็นส่วนประกอบสำคัญในกระบวนการทางชีววิทยาต่างๆ ของร่างกาย แต่ถ้ามีจำนวนมากเกิน จะทำลายเนื้อเยื่อต่างๆ ได้จากการมี oxidative stress<sup>2</sup>

เหล็กที่เกินในร่างกายจะถูกสะสมไว้ที่ตับ ม้าม หัวใจ ไชกระดูก ต่อมไต้สมอง ตับอ่อน และระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้อวัยวะต่างๆ เหล่านี้ทำงานผิดปกติ<sup>1</sup> ภาวะ iron overload cardiomyopathy เป็นผลมาจากการมีเหล็กสะสมในกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้การทำงานของหัวใจล้มเหลว เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของผู้ป่วย thalassemia ที่ได้รับเลือดบ่อยๆ<sup>3</sup>

การรักษาภาวะ iron overload จะช่วยให้กล้ามเนื้อหัวใจกลับมาทำงานได้ดีขึ้น ลดภาวะหัวใจล้มเหลวได้<sup>4</sup> iron overload cardiomyopathy คือ การมี systolic หรือ diastolic cardiac dysfunction ที่เกิดจากการมีเหล็กสะสมในกล้ามเนื้อหัวใจ<sup>2</sup>

ภาวะเหล็กเกินเกิดจากร่างกายดูดซึมเหล็กมากขึ้นในทางเดินอาหาร อาจเรียก hemochromatosis หรือการได้รับเหล็กมากเกินไปจากการรับประทาน หรือการได้รับเลือดบ่อยๆ การเพิ่มการดูดซึมธาตุเหล็กจากทางเดินอาหาร พบใน porphyria cutanea tarda<sup>5</sup>, chronic liver disease<sup>6</sup>, hepatitis B<sup>7</sup> หรือ C<sup>8</sup> sideroblastic anemia<sup>9</sup> และ severe thalassemia<sup>10</sup> การกินอาหารที่มีธาตุเหล็กสูง<sup>11,12</sup> การให้เลือดในผู้ป่วย thalassemia PRC 1 ฝูงจะมีเหล็กอยู่ 200-250 มก. โดยที่ไม่มีกลไกขับเหล็กออกจากร่างกายโดยตรง การให้เลือดบ่อยๆ จึงทำให้มีภาวะเหล็กเกินในร่างกายไปสะสมในอวัยวะต่างๆ ดังกล่าว<sup>13-15</sup>

พยาธิกำเนิด เหล็กจะไปสะสมในกล้ามเนื้อหัวใจซ้ำๆ ซึ่งขึ้นกับปริมาณเหล็กในเลือด ในภาวะปกติ cardiac iron จะถูกควบคุมผ่านทาง transferrin ภาวะเหล็กเกิน transferrin จะถูกทำให้อิ่มตัว จับกับเหล็กจะมี non-transferrin-bound iron ถูกปล่อยออกมาในกระแสเลือด ไปสะสมในกล้ามเนื้อหัวใจ เหล็กจับกับ

ferritin ส่งผ่านมาทำลายใน lysosome จึงมีเหล็กสะสมใน cardiac myocyte<sup>16</sup> เหล็กจะสะสมเริ่มจาก pericardium แล้วมาที่ myocardium ต่อไปที่ endocardium ซึ่งช่วยในการอธิบายถึงการที่เสีย systolic function จะพบในระยะท้ายของโรค<sup>2</sup>

อาการแสดงทางคลินิก ระยะแรกอาจไม่มีอาการแสดงอะไร จนถึง irreversible heart failure ได้ ผู้ป่วยจะมี tachycardia, volume overload eccentric left ventricular hypertrophy, endocrinopathies<sup>4,17,18</sup> ผู้ป่วยมาด้วย exertional shortness of breath จาก LV diastolic dysfunction แล้วอาจกลายเป็น dilated cardiomyopathy มี LV systolic dysfunction<sup>19-21</sup>

เหล็กจะสะสม ventricular myocardium ก่อน atrial myocardium<sup>16</sup> สะสมใน conduction system ทำให้เกิด bradyarrhythmias เกิด first-degree AV blocks และ supraventricular arrhythmias<sup>22</sup> มี atrial และ ventricular tachyarrhythmias, paroxysmal atrial fibrillation พบบ่อยที่สุด<sup>4</sup> LV dysfunction ขึ้นรุนแรง เมื่อมีภาวะเหล็กเกินขึ้นรุนแรง มักจะมีชีวิตน้อยกว่า 1 ปี โดยเฉลี่ย

การวินิจฉัยดูจาก plasma transferrin saturation > 55% และ ferritin > 200 ng/mL ferritin เป็น acute-phase reactant<sup>23</sup> จะมีค่าสูงขึ้นได้ในภาวะ active inflammation และโรคตับบางชนิด<sup>24</sup> มีรายงานว่าเมื่อมีเหล็กสะสมในกล้ามเนื้อหัวใจมาก โดยที่ระดับ ferritin ต่ำ<sup>25,26</sup> ค่า serum ferritin มีความแปรปรวนสูง ทำให้นำมาใช้ดูการตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีนัก การสะสมของเหล็กในกล้ามเนื้อหัวใจ จะเป็นทยอยๆ ไม่สม่ำเสมอ การดูเหล็กจากเนื้อเยื่อ จะได้ผลไม่แน่นอน<sup>22</sup> การตรวจหัวใจด้วย echocardiography จะตรวจพบ biventricular dilatation และเป็น restrictive cardiomyopathy<sup>27</sup> และพบ ventricular diastolic dysfunction ก่อน systolic dysfunction

Beta-thalassemia major มี chronic hemolysis<sup>28</sup> มีภาวะแทรกซ้อนของหัวใจที่เกิดจากภาวะเหล็กเกิน มาสะสมที่กล้ามเนื้อหัวใจ ใช้ระดับ ferritin ในการวินิจฉัยภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วย thalassemia ซึ่งเกิดจากการให้เลือด และมีการดูดซึมเหล็กจากลำไส้มากขึ้น<sup>29</sup> เหล็กที่เกินเป็นสาเหตุให้เกิด free radical มี oxidative action ต่อ lipid ของ cardiomyocyte membrane ซึ่งถูกทำลายไป<sup>30</sup>

ภาวะ cardiomyopathy ที่เกิดในผู้ป่วย thalassemia เกิดจาก ineffective erythrocytosis มี chronic anemia และ hypoxia<sup>31</sup> จึงทำให้ผู้ป่วยเกิดการขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจได้ง่ายขึ้น ทำให้มีค่า troponin T สูงขึ้นได้ ค่า troponin T ใช้บอกการที่กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ในระยะแรกก่อนที่จะตรวจพบจากการทำ echocardiography ในผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia ได้ ดังนั้น อาจวัดค่า troponin เพื่อตรวจหา micro-injury ในระยะแรกเพื่อป้องกัน cardiac dysfunction ได้<sup>32</sup> cardiac dysfunction เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia การได้รับเลือดบ่อยๆ ภาวะ ineffective erythropoiesis และมีการดูดซึมธาตุเหล็กในทางเดินอาหารมากขึ้น ทำให้เกิดภาวะเหล็กเกิน เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้

ได้มีการศึกษา<sup>33</sup> ผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia 75 ราย (หญิง 39 ชาย 36) อายุ 1-44 ปี รักษาด้วยยาขับเหล็ก deferoxamine 5-7 วันต่อสัปดาห์ ตรวจวัด serum ferritin และ Lt ventricular ejection fraction ก่อนและหลังให้ยาขับเหล็ก พบว่าค่า mean ejection fraction ได้ร้อยละ 60.45 และร้อยละ 62.9 ก่อนและหลังการรักษาพร้อมกับมีค่า ferritin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แสดงว่าการลดระดับ serum ferritin จะทำให้การทำงานของ LV ดีขึ้น มีการศึกษาการทำงานของ RV กับระดับ serum ferritin ในผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia 30 ราย เปรียบเทียบกับคนปกติ 15 ราย วัด right ventricular end diastolic pressure และ end systolic pressure, RV% fractional shortening และ RV pressure ร่วมกับระดับ serum ferritin พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin สูงกว่า จะมีค่าเหล่านี้สูงกว่ากลุ่มที่มี serum ferritin ต่ำกว่า ค่า serum ferritin ที่สูงจะพบ pulmonary hypertension มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ แสดงว่าผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia มี RV diastolic dysfunction มี pulmonary hypertension พบบ่อย และค่า RV systolic dysfunction มีความสัมพันธ์กับค่า serum ferritin ที่สูงขึ้น<sup>34</sup>

มีการศึกษาพบว่า diastolic function จะเสียก่อน systolic function ในผู้ป่วย hemochromatosis วัดระดับ serum ferritin และ diastolic function ในผู้ป่วย thalassemia major 29 ราย ที่มี LV systolic function ปกติ ผลไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่า serum ferritin และ diastolic function<sup>35</sup>

มีการใช้ magnetic resonance<sup>36</sup> ชนิดใหม่ที่ใช้แยกเหล็กที่สะสมในรูป ferritin และ hemosiderin ในหัวใจ นำมาศึกษาความสัมพันธ์ของ myocardial storage iron fractions และ LV function ในผู้ป่วย thalassemia major ผู้ป่วยที่มีเหล็กเกิน

เหล็กจะอยู่ในรูปของ soluble form (ferritin) และ insoluble form (hemosiderin) จึงใช้วัดเป็น ferritin iron index และ hemosiderin iron index ในผู้ป่วย thalassemia major 14 ราย ที่ได้รับยาขับเหล็ก deferoxamine พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างค่า ferritin index กับ left ventricular shortening fraction จึงอาจใช้ magnetic resonance วัด tissue iron toxicity ในผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินจากการรับเลือด

แพทย์หญิงนริศรา วงศ์ทอง และคณะ<sup>37</sup> ได้ศึกษาหาความสัมพันธ์ ระหว่างค่า serum ferritin ในปริมาณที่แตกต่างกันมีผลต่อการทำงานของหัวใจ พบว่าค่า serum ferritin ที่สูงขึ้น มีความสัมพันธ์กับ LV ejection fraction ที่ต่ำลง แต่ไม่มีความสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเกิดจาก serum ferritin สูงขึ้นในภาวะ inflammation และผู้ป่วยมีการใช้ยาขับเหล็กร่วมด้วย ทำให้ค่า serum ferritin ไม่คงที่ อาจต้องเจาะหลายครั้ง เพื่อจะดูความสัมพันธ์ทางคลินิก และจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ศึกษาน้อย ควรศึกษาในจำนวนผู้ป่วยมากขึ้น

$\beta$ -thalassemia cardiomyopathy<sup>38</sup> แบ่งเป็น dilated phenotype มี LV dilatation มีการบีบตัวของหัวใจผิดปกติ และ restrictive phenotype ทำให้มี restrictive left ventricular filling pulmonary hypertension และ right heart failure ความผิดปกติเกิดจาก สาเหตุต่างๆ หลายอย่างร่วมกัน โดยภาวะเหล็กเกินเป็นสาเหตุสำคัญ จึงต้องการการดูแลที่เหมาะสม โดยเฉพาะการให้เลือด และให้ยาขับเหล็ก ที่มีประสิทธิภาพจะช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิต และมีชีวิตยืนยาวขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

1. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: Better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1001-12.
2. Liu P, Olivieri N. Iron overload cardiomyopathies: new insights into an old disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:101-10.
3. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331:574-8.
4. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress. *Am J Med* 2005;118:957-67.
5. Ajioka RS, Phillips JD, Weiss RB, et al. Down-regulation of hepcidin in porphyria cutanea tarda. *Blood* 2008;112:4723-8.
6. Aigner E, Theurl I, Theurl M, et al. Pathways underlying iron accumulation in human nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1374-83.

7. Senba M, Nakamura T, Itakura H. Statistical analysis of relationship between iron accumulation and hepatitis B surface antigen. *Am J Clin Pathol* 1985;84:340-2.
8. Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, et al. Hepatic iron accumulation is associated with disease progression and resistance to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1886-93.
9. Yamamoto M, Nakajima O. Animal models for X-linked sideroblastic anemia. *Int J Hematol* 2000;72:157-64.
10. Shehee WR, Oliver P, Smithies O. Lethal thalassemia after insertional disruption of the mouse major adult beta-globin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:3177-81.
11. Moyo VM, Mandishona E, Hasstedt SJ, et al. Evidence of genetic transmission in African iron overload. *Blood* 1998;91:1076-82.
12. McNamara L, MacPhail AP, Gordeuk VR, Hasstedt SJ, Rouault T. Is there a link between African iron overload and the described mutations of the hereditary haemochromatosis gene? *Br J Haematol* 1998;102:1176-8.
13. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia—a global public health problem. *Nat Med* 1996;2:847-9.
14. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001;79:704-12.
15. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103:4023-7.
16. Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev* 2008;22(Suppl 2):S14-21.
17. Hahalis G, Manolis AS, Apostolopoulos D, Alexopoulos D, Vagenakis AG, Zoumbos NC. Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassaemia major. *Eur Heart J* 2002;23:147-56.
18. Hahalis G, Manolis AS, Gerasimidou I, et al. Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: echocardiographic and clinical correlates. *Am Heart J* 2001;141:428-34.
19. Horwitz LD, Rosenthal EA. Iron-mediated cardiovascular injury. *Vasc Med* 1999;4:93-9.
20. Skinner C, Kenmure AC. Haemochromatosis presenting as congestive cardiomyopathy and responding to venesection. *Br Heart J* 1973;35:466-8.
21. Wasserman AJ, Richardson DW, Baird CL, Wyso EM. Cardiac hemochromatosis simulating constrictive pericarditis. *Am J Med* 1962;32:316-23.
22. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971;51:209-21.
23. Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, Zhou CY, Linder MC. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997;90:4979-86.
24. Chapman RW, Morgan MY, Laulich M, Hoffbrand AV, Sherlock S. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1982;27:909-16.
25. Brownell A, Lowson S, Brozovic M. Serum ferritin concentration in sickle cell crisis. *J Clin Pathol* 1986;39:253-5.
26. Fischer R, Longo F, Nielsen P, Engelhardt R, Hider RC, Piga A. Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with beta-thalassaemia major: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry. *Br J Haematol* 2003;121:938-48.
27. Lubitz SA, Goldberg SH, Mehta D. Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemochromatosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:58-73.
28. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med* 2010;12:61-76.
29. Trinder D, Fox C, Vautier G, Olynyk JK. Molecular pathogenesis of iron overload. *Gut* 2002;51:290-5.
30. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:443-50.
31. Fowler NO, Holmes JC. Ventricular function in anemia. *J Appl Physiol* 1971;31:260-5.
32. Shahramian I, Razzaghian M, Ramazani AA, Ahmadi GA, Noori NM, Rezaee AR. The correlation between troponin and ferritin serum levels in the patients with major beta-thalassemia. *Int Cardiovasc Res J* 2013;7:51-5.
33. Montazare Lotfe Elahi S, Hashemi A, Behjati SM, Zaolfaghari F, Dehghani A, Akhavane ghalibaf M, beigomi M. The relation between left ventricular function and serum ferritin in major beta-thalassemia. *Iranian J Pediatr Hematol Oncol* 2011;1:94-7.
34. Hamdy AM, Zein El-Abdin MY, Abdel-Hafez MA. Right ventricular function in patients with beta thalassemia: relation to serum ferritin level. *Echocardiography* 2007;24:795-801.
35. Ashena Z, Ghafurian S, Ehsani MA. The relation between left ventricular diastolic indices and serum ferritin in thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:3-14.
36. Sheth S, Tang H, Jensen JH, Altmann K, Prakash A, Printz BF, Brown AL, Hordof AJ, Tosti CLL, Azabagic A, Swaminathan S, Brown TR, Olivieri NF, Brittenham GM. Left ventricular function declines with increasing myocardial ferritin iron in thalassemia major. *Blood* 2005;106:3852;
37. Wongtong N, Pornvipavee R, Ananwattanasuk T, Lerdrattanasakulchai Y. Relationship between serum ferritin level and left ventricular function in thalassemia patients. *J Hematol Transfus Med* 2016;26:207-13
38. 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;3:451-8.

