

همو کروماتوز اولیه : مطالعه يك خانواده و گزارش يك مورد بانارسائی انحصاری گونا دو تروپین های هیپوفیزی (هیپو گونا دیسم ثانویه)

دکتر سید حسین میر مجلسی* دکتر هوشنگ نصر** دکتر اعتماد مقدم***

مجله نظام پزشکی
سال پنجم ، شماره ۳ ، صفحه ۲۵۳ ، ۲۵۳۵

وجود همو کروماتوز اولیه از تمام نقاط دنیا گزارش شده است، ولی شیوع آن در مناطقی که فقر آهن در آنها شایع است، کمتر میباشد و بطور متوسط يك بار بین ۷۰۰۰ مرگ و میر بیمارستانی و يك بار بین ۲۰۰۰۰ مورد بستری شدن در بیمارستان گزارش شده است (۸۹). از آنجا که در این بیماری آهن بمقدار زیادتر از غذای معمولی جذب میشود و با فرض اینکه موازنه مثبت روزانه آهن در این بیماران ۲ میلی گرم باشد، واضح است که برای تجمع ۲۰ تا ۶۰ گرم آهن، لازم است که بیمار برای سالیان دراز آهن اضافی را از لوله گوارش جذب کند. بهمین جهت علائم بیماری معمولاً بین سنین ۴۰ و ۶۰ ظاهر میشود و فقط در بیست درصد از بیماران این علائم ممکن است در سنین پائین تر از ۴۰ ظاهر گردد. هنوز مواردی از این بیماری در کمتر از ۱۳ سالگی شرح داده نشده است. شروع تظاهرات بالینی بین سنین ۲۰ و ۳۰ فقط در چهار درصد از موارد اتفاق می افتد (۱۰).

همو کروماتوز اولیه ۱۰ تا ۲۰ بار در مردان شایع تر از زنان است و این اختلاف فاحش با احتمال زیاد ناشی از این امر است که زنان در طول عمر بطور متوسط ۱۰ تا ۳۵ گرم آهن در نتیجه قاعدگی، بارداری و شیر دادن از دست میدهند. شروع بیماری در زنان معمولاً سالها پس از سترونی صورت میگردد و بیش از ۵۰ درصد زنان مبتلا به این بیماری دچار کمی یا فقدان خونریزی ماهانه بوده اند (۱۰).

همو کروماتوز اولیه بیماری است که در نتیجه تجمع فوق العاده آهن در بدن بوجود می آید. تجمع آهن در بافتها سبب اختلال در کار و ساختمان آنها میشود و در نتیجه تظاهرات بالینی بیماری پدیدار میگردد.

احتمالاً این بیماری برای نخستین بار بوسیله تروسو (Trousseau) در سال ۱۸۶۵ میلادی ضمن بحث درباره بیماری قند شرح داده شد (۱). متعاقباً مطالعات زیاد از طرف محققین مختلف سبب شد که در این باره اطلاعات بیشتری به دست آید و ثابت شود که این بیماری ناشی از جذب بیش از حد آهن از غذای معمولی میباشد (۶-۲). در همو کروماتوز اولیه، ذخیره آهن بدن ممکن است به ۲۰ تا ۶۰ گرم برسد (۶). در مقام مقایسه باید گفت که ذخیره آهن بدن در يك فرد سالم و بالغ در حدود ۴ گرم است که از آن ۳ گرم در همو گلوبین، میو گلوبین و سایر آنزیم های آهن دار متمرکز است و يك گرم بصورت آهن ذخیره موجود میباشد. آهن ذخیره بیشتر در کبد، طحال و مغز استخوان وجود دارد و در بافتها بدو صورت فری تین (Ferritin) و هموسیدرین (Hemosiderin) یافت میشود. در افراد سالم، بیشتر آهن ذخیره بصورت فری تین وجود دارد و نسبت هموسیدرین به فری تین به ۰/۹ میرسد. در همو کروماتوز نسبت هموسیدرین به فری تین بالا رفته و ممکن است به ۴ تا ۱۱ برسد (۷).

* دانشکده پزشکی دارپوش کبیر - دانشگاه تهران.
** انستیتو تحقیقاتی بیولوژی تولید مثل - وزارت بهداشتی تهران.
*** بیمارستان فیروزگر - تهران.

همو کروماتوز اولیه امروزه بصورت یک بیماری متابولیک ارثی نگریده می شود. نشانه های بیماری ممکن است در بین ۵۰ درصد از برادران و خواهران بیمار دیده شود، ولی وقوع آن در نسل های متوالی نادر است (۱۱).

تظاهرات بالینی عمده همو کروماتوز اولیه علاوه بر نشانه های سه گانه سیروز کبد (۹۱ درصد)، پیگمانتا-بیون پوست (۹۰ درصد) و بیماری قند (۷۶ درصد)، شامل نشانه های دیگر نظیر عوارض قلبی، گوارشی، روانی و التهاب مفاصل نیز می باشد (۱۲). اختلالات غدد آندوکراین بویژه هیپوفیز قدامی، کراداً در این بیماری گزارش شده است (۲۰-۱۳). هپاتوم در این بیماری نسبتاً شایع است و در میان هر هفت بیمار مبتلا به همو کروماتوز اولیه، یک بیمار دچار هپاتوم می گردد. در این مقاله ابتدا به شرح حال یک مرد جوان هیپوگوناد و مبتلا به همو کروماتوز اولیه می پردازیم. سپس مطالعاتی را که از نظر میزان آهن سرم، کار کبد و قند خون در خانواده بیمار انجام دادیم، بیان می کنیم. در ضمن این مطالعه معلوم شد که یکی از خواهران بیمار که دارای آهن سرم بالا بود، به همو کروماتوز اولیه مبتلا می باشد. بعلاوه تحقیقاتی را که مخصوصاً از نظر ارزیابی کار هیپوفیز قدامی با استفاده از عوامل رها کننده هورمون های لوتئین زاوتیرو تروپ هیپوفیز قدامی در این بیمار انجام داده ایم، مورد بررسی قرار می دهیم.

غ. ق. مرد ۳۰ ساله اهل وساکن بابل:

بیمار در تاریخ ۲۹/۱۲/۵۱ بعلت «زرد شدن» ملتحمه چشم، تیرگی، پوست، خستگی و ضعف بستری شد. بیماری از سال ۱۳۴۱ شروع شده است. در آن سال بدلیل زردی ملتحمه چشم و تیرگی پوست به پزشک مراجعه کرد و با تشخیص «یرقان» تحت درمان قرار گرفت ولی تیرگی رنگ پوست و زردی ملتحمه همچنان باقی ماند؛ هر چند که شدت ضعف داشت.

در سال ۱۳۴۹ بدلیل همین عوارض بیمار برای نخستین بار به بیمارستان فیروزگر مراجعه کرد. از تناوب اسهال و بیبوست نیز شکایت داشت. در معاینه تیرگی رنگ پوست، زردی ملتحمه چشم و بزرگی کبد و طحال مشاهده می شد.

همو گلوبین، همتو کریت، فورمول شمارش خون، سرعت رسوب گلوبول های قرمز، بیلی روبین، فسفاتاز قلیائی، پروتئین های سرم، زمان پروترومبین، کلاسترول، قند خون (ناشتا)، اسید اوریک، کلسیم و فسفر خون طبیعی بود. ائوزفیلها ۷ درصد، SGPT ۸۰ تا ۵۲ واحد، SGOT ۱۰۰-۹۲ واحد و احتیاس BSP در ۴۵ دقیقه ۶ درصد بود. آهن سرم ۱۸۰ میکروگرم و ظرفیت بخود بستن آهن سرم ۲۸۴ میکروگرم بود.

در اوائل سال ۱۳۵۱ بدلیل تشدید تیرگی رنگ پوست و ملتحمه چشم بیمار مجدداً بستری می شود. در این موقع برای نخستین بار از ضعف توانائی جنسی نیز شکایت می کند. بعلاوه اظهار میدارد که بیضه ها بطور متناوب از سال ۱۳۴۹ دردناک شده اند.

معاینه بیمار در این زمان جز تیرگی رنگ پوست و مخاط ملتحمه نکته مثبتی نداشت. بعلت منفی بودن آزمایش های مختلف امکان ناراحتی های روانی مطرح گردید و بیمار به روانپزشک معرفی شد، ولی درمان مؤثر واقع نشد و ناتوانی جنسی همچنان باقی ماند. در اسفند سال ۱۳۵۱ بعلت تیرگی پوست و ضعف قوای جنسی امکان همو کروماتوز مطرح گردید و بیمار مجدداً بستری شد.

علاوه بر آنچه رفت، بیمار از درد شکم و نفخ شکایت داشت. اشتها کم و مدفوع ظاهراً فوق العاده چرب و زرد رنگ بوده است. سابقه بیماری های مهمی در گذشته را ذکر نمی کرد. در گذشته، برداشتن لوزه ها و آپاندیس انجام شده بود. بیمار هیچگونه داری حاوی آهن در گذشته مصرف نمی کرده است و در زمان حال نیز مصرف نمی کند. در گذشته بندرت مشروبات الکلی استعمال می کرده ولی از ۵ سال قبل آنرا ترک کرده است. بدلیل حرفه خود باد.ت. و آلدردین تماس داشته است.

بیمار از وجود هرگونه رابطه خویشاوندی بین پدر و مادرش اظهار بی اطلاعی می کند. پدر و مادر بیمار هر دو در قید حیات و سالم می باشد. سه برادر و پنج خواهر بیمار ظاهراً سالم هستند. مادر بیمار ۱۵ سال قبل در زمان حاملگی دچار یرقان شده بود. جز این هر نوع سابقه بیماری های کبدی، بیماری قند و بیماری های دیگر را انکار می کند.

معاینه بالینی:

حال عمومی بیمار خوب و رنگ پوست مخصوصاً پوست صورت و دستها تیره متمایل به قهوه ای بود. در صورت کک و مک وجود داشت. مخاط ملتحمه تیره متمایل به قهوه ای رنگ بود. صداهای قلب طبیعی بود و بندرت ضربه های غیر منظم بگوش می خورد. شکم نرم بود. کبد دو بند انگشت زیر دنده ها حس می شد و نسبتاً دردناک بود. طحال قابل لمس نبود. بیضه ها کوچک و قطرشان در حدود ۲ سانتی متر و نسبتاً نرم بودند، موی صورت کم ولی بقیه موی بدن و شکل کلی بدن طبیعی بود. فشار خون ۱۳۰/۸۰ و نبض ۸۰ بار در دقیقه بود.

داده های آزمایشگاهی، تغییر فاحشی را نشان نداد. الکترو کاردیوگرام ریتم سینوسی و ضربه های اکتوپیک دهلیزی نادری را نشان میداد. ST-T در اشتقاق های ۲، ۳ و aVF فرورفتگی داشت.

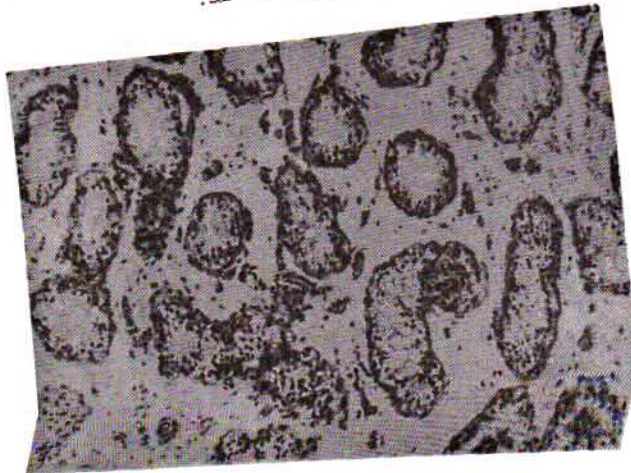
جدول شماره ۱ داده‌های آزمایشگاهی در خانواده بیمار

| نسبت | نام | سن | آهن سرم | TIBC | SGPT | 2h p.p.B.S. | بیلی روبین | قند ادرار |
|-------|----------|----|---------|------|------|-------------|------------|-----------|
| | | | | | | | | منفی |
| | | | | | | | | منفی |
| پدر | حسین | ۶۲ | ۲۰۰ | ۲۴۰ | ۲۴ | ۶۲ | ۰/۲/۰/۱۲ | منفی |
| مادر | صدیقه | ۵۷ | ۱۵۰ | ۳۸۰ | ۱۶ | ۷۵ | ۰/۹/۰/۱۵ | منفی |
| خواهر | بتول | ۳۴ | ۱۷۰ | ۳۷۰ | ۱۳ | ۵۰ | ۰/۶/۰/۱۴ | منفی |
| خواهر | عذرا | ۳۰ | ۲۷۰ | ۳۲۵ | ۳۶ | - | ۰/۴/۰/۱۲ | منفی |
| خواهر | آقدس | ۲۴ | ۱۵۰ | ۴۰۰ | ۶ | ۶۲ | ۰/۹/۰/۱۴ | منفی |
| خواهر | ایران | ۱۷ | ۱۶۸ | ۲۸۰ | ۱۰ | ۷۰ | ۰/۱۵/۰/۱۴ | - |
| برادر | محمد رضا | ۳۶ | ۱۴۰ | ۳۵۰ | - | - | - | منفی |
| برادر | جواد | ۲۰ | ۱۷۰ | ۳۱۰ | ۱۳ | ۶۰ | ۰/۱۷/۰/۱۳ | - |

در طی این مدت بیمار از نظر کار هیپوفیز مورد مطالعه قرار گرفت. در ضمن بیمار بمدت یک ماه با کلسومفن درمان شد (۲۷)، ولی تکرار آزمایش‌های کارکرد هیپوفیز بعد از فصد ۲۰ لیتر خون بهبود واضحی را نشان نداد و بیمار همچنان از ناتوانی جنسی شکایت داشت (جدول شماره ۲ و ۳).

بیمار در تاریخ ۲۲/۱۱/۵۲ پس از فصد ۲۰ لیتر خون مجدداً بستری شد. معاینه بیمار روشن شدن واضح رنگ پوست و ملتحمه چشم را نشان میداد. صدهای قلب طبیعی بود و آرتیمی وجود نداشت. کبد و طحال قابل لمس نبود. در قوام و اندازه بیضه‌ها تغییری حاصل نشده بود.

آزمایش‌های مختلف تغییری را نشان نداد. بیوپسی مجدد کبد بوسیله سوزن منگینی هموکروماتوز و سیروز را نشان داد. مقادیر زیادی آهن مجدداً در بیوپسی مشاهده شد.

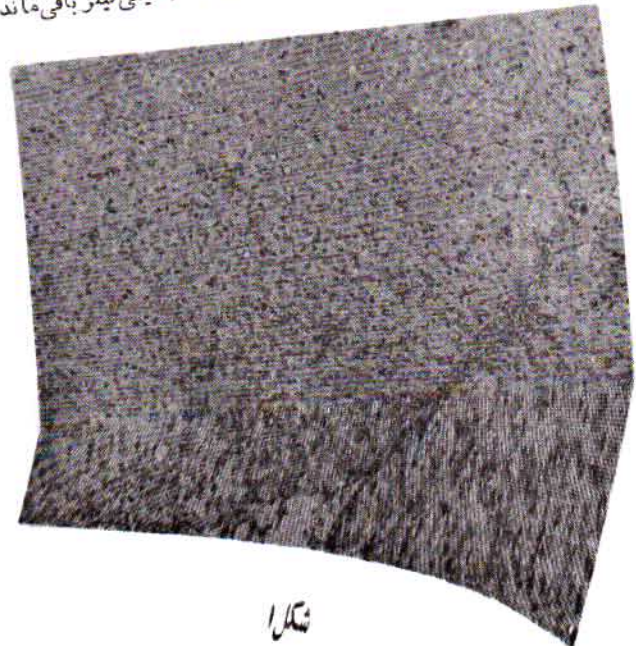


شکل ۲

رادیوگرافی سینه، جمجمه و روده که چک طبیعی بود. کیسه صفرا در کولیسکوگرافی خوراکی مشاهده نشد. بیوپسی کبد بوسیله سوزن منگینی تصویر هموکروماتوز و سیروز نسبتاً زودرس را نشان داد. سلول‌های کبد و کوپفر و سلول‌های اپی تلیال مجاری صفرا حاوی مقدار زیادی آهن بودند. (شکل ۱).

در بیوپسی بیضه، توقف کامل اسپرماتوژنز مشاهده شد. لوله‌های سمینیفیر فقط حاوی سلول‌های سرتولی واسپرماتوگونیا بودند. در بافت انترستیس اختلالی وجود نداشت. رنگ آمیزی بیوپسی بیضه از نظر آهن منفی بود (شکل ۲).

سیر بیماری - پس از بیوپسی کبد، از نظر درمانی، فصد مکرر به بیمار توصیه شد. این پیشنهاد در ابتدا مورد قبول بیمار قرار نگرفت ولی پس از دو سه ماه بطور نسبتاً منظم هفته‌ای ۵۰۰ میلی لیتر خون از بیمار گرفته میشد. در تمام این مدت هموگلوبین بالاتر از ۱۱ گرم و هماتوکریت بالاتر از ۳۴ درصد در ۱۰۰ میلی لیتر باقی ماند.



شکل ۱

جدول شماره ۲- اندازه گیری هورمون رشد و پرولاکتین سرم

| زمان | هورمون رشد | | پرولاکتین |
|-----------|------------|----------|-----------|
| | بیمار ۵۱ | بیمار ۵۲ | بیمار ۵۵۱ |
| صفر | ۲/۹ | ۳/۰ | ۸/۸ |
| ۳۰ دقیقه | ۲۲/۲ | ۱۱/۵ | - |
| ۶۰ دقیقه | ۲۵/۲ | ۱۹/۰ | ۲/۵ |
| ۹۰ دقیقه | ۱۸/۱ | ۱۳/۵ | ۳۲ |
| ۱۲۰ دقیقه | ۸/۳ | ۵/۳ | ۲۵/۵ |

جدول شماره ۳- اندازه گیری گونادوتروپین های هیپوفیزی سرم

| زمان | LH | | FST | |
|----------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | بیمار شماره ۱ | بیمار شماره ۲ | بیمار شماره ۱ | بیمار شماره ۲ |
| | ۱۵ | ۲۵۵ | ۱ | ۲ |
| صفر | ۲/۳ | ۱ | ۱۳/۹ | ۶/۷ |
| ۳۰ دقیقه | ۱ | ۱ | ۶۹ | ۷/۷ |
| ۶۰ | ۱ | ۱ | ۷۳ | ۷/۷ |
| ۹۰ | ۱ | ۱ | ۵۶/۵ | ۶ |
| ۱۲۰ | ۱ | ۱ | ۵۰/۵ | ۵/۷ |

۵۵ بعد از دادن ۷۵۰ میلی گرم DOPA-L از راه دهان در زمان صفر - غلظت نانوگرم در سی سی.

۵۵ بعد از تزریق داخل عضله ای ۵ میلی گرم Perphenazin - غلظت نانوگرم در سی سی.

بیمار آخرین بار در مهرماه ۱۳۵۴ در بیمارستان داریوش کبیر بستری می شود. بیوپسی کبد نشان داد که مقدار آهن تقریباً به میزان طبیعی رسیده است ولی سرورز کبد نسبتاً پیشرفته است. فصد بیمار قطع شده است و قرار است که هر دو یا سه ماه یکبار ۵۰ سانتی متر مکعب خون گرفته شود.

بررسی خانواده بیمار

پدر بیمار ۶۲ ساله و مادرش ۵۷ ساله است. بیمار دارای سه برادر و پنج خواهر میباشد. مقدار آهن سرم و ظرفیت تام بهم بستن آهن سرم (TIBC) در والدین و چهار خواهر و دو برادر بیمار اندازه گیری شد. چنانکه در جدول شماره یک مبینیم آهن سرم در پدر (۲۰۰ میکروگرم درصد) یک برادر (۱۷۰ میکروگرم درصد) و دو خواهر (۲۷۰ و ۱۷۰ میکروگرم درصد) بالاتر از حدود طبیعی است.

بیوپسی کبد در یک خواهر، وجود همو کروماتوز را تأیید کرد. متأسفانه پدر بیمار با انجام بیوپسی کبد موافقت نکرد ولی بالا بودن ارزش آهن سرم دد او نشان دهنده این امکان است که بیماری از طریق او به فرزندش انتقال پیدا کرده است. این ارقام موافق باورانت بیماری از نوع غالب میباشد.

اندازه گیری بیلی روبین، SGPT و قند خون دو ساعت بعد از غذا و همچنین آزمایش ادرار از نظر قند در همه افراد این خانواده طبیعی یا منفی بوده است.

ع. ق زن ۲۸ ساله ساکن تهران خانداد

در نتیجه اندازه گیری آهن سرم در خانواده بیمار و بعلاوه بالا بودن آهن سرم و اشباع بودن ترانس فرین، این خواهر بیمار برای انجام بیوپسی کبد در تاریخ ۳/۳/۵۶ بستری شد. در سابقه این

۵۵/۱۱/۱۷ بعد از تزریق زیر جلدی ۱۰۰ میکروگرم LH-RF غلظت MIU/ML

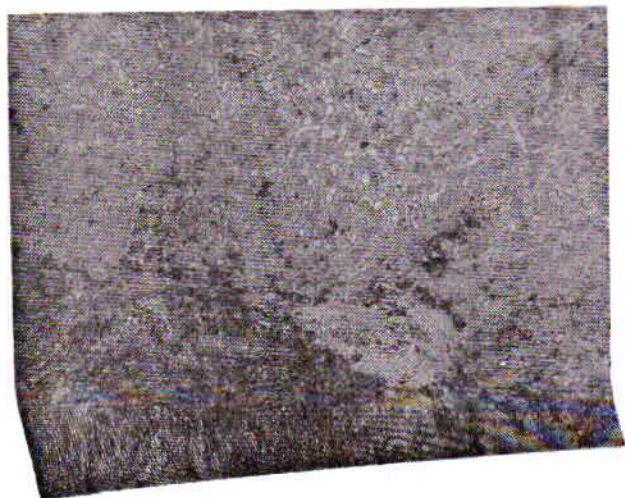
۵۵/۲/۱۵ بعد از تزریق داخل وریدی ۲۰۰ میکروگرم LH-RF و متعاقب یک ماه درمان و نوبه با ۵۰ میلی گرم کلومیفن.

۵۵۵ بعد از تزریق زیر جلدی ۱۰۰ میکروگرم LH-RF.

بیمار ناراحتی های عمده ای جز دردهای خفیف در ناحیه راست فوقانی شکم وجود نداشت. بعلاوه ۱۲ سال پیش دچار هماتوری بوده است. قاعدگی بیمار مرتب بوده است. بیمار سه بار حامله شده و وضع حمل کرده بود. در این بیمار نیز سابقه مصرف الکل یا قرص های آهن دار وجود نداشت.

معاینه بیمار کاملاً طبیعی بود و بویژه تغییر واضحی از نظر رنگه پوست و یا ملتحمه وجود نداشت و کبد و طحال لمس نمیشد. نتایج آزمایش های بیمار از نظر همو گلوبین، هماتوکریت، فورمول شمارش خون، سرعت رسوب گلوبول های قرمز، بیلی روبین، فسفاتاز قلیایی، ترانس آمینازها، پروتئین سرم، BSP و آزمون تحمل گلوکز طبیعی بود.

بیوپسی کبد با سوزن منگینی همو کروماتوز بسیار زود رسی را نشان میداد. آهن فراوان در سلول های کبد وجود داشت ولی ساختمان کبد طبیعی بود (شکل ۳).



شکل ۳

کیتو استروئیدها و ۱۷- کیوتونیک استروئیدها طبیعی بود پس از تزریق ۴۰ واحد ACTH از راه ورید در ۸ ساعت، افزایش معمولی استروئیدها مشاهده شد.

ت - گونادوتروپین‌های هیپوفیزی پلازما (FSH-LH): در بیمار اول میزان هورمون لوتئین‌زا (LH) و تحریر کننده فولیکولی (FSH) پلازما که در حال ناشتا پائین بود، پس از تزریق زیر جلدی ۱۰۰ میکروگرم عامل رها کننده هورمون لوتئین‌زا (LH-RF) افزایشی نشان نداد. پس از سه ماه فصد و متعاقب یک ماه درمان روزانه با ۲۰ میلی‌گرم کلومیفن میزان هورمون‌های فوق در پلازما در حال ناشتا پائین بود پس از تزریق داخل وریدی ۲۰۰ میکروگرم عامل رها کننده هورمون لوتئین‌زا، افزایشی حاصل نشد (جدول شماره ۳). این مشاهدات نشان می‌دهند که در این بیمار، اختلال در ترشح گونادوتروپین‌های هیپوفیزی به ضایعات هیپوتالاموسی مربوط نیست - چون در این صورت میزان هورمون‌های فوق پس از تزریق عامل رها کننده مربوط باید افزایشی را نشان میداد - بلکه ناشی از اختلال در هیپوفیز قدامی می‌باشد. از طرف دیگر در بیمار دوم میزان گونادوتروپین‌های پلازما هم در حال ناشتا و هم پس از تزریق زیر جلدی ۱۰۰ میکروگرم عامل رها کننده هورمون لوتئین‌زا، طبیعی بوده است. همچنین این مشاهده ثابت میکند که ۱۰۰ میکروگرم عامل رها کننده هورمون لوتئین‌زا برای تحریر یک هیپوفیز سالم و افزایش گونادوتروپین، کافی می‌باشد.

این تحقیقات نشان می‌دهند که تنها اختلال آندوکسینی در بیمار اول نقصان ترشح گونادوتروپین‌های هیپوفیز قدامی می‌باشد. بیوپسی بیضه در این بیمار، ضایعه اولیه بیضه‌ها، ناشی از رسوب آهن، را رد می‌کند و عدم افزایش ترشح گونادوتروپین‌ها پس از تزریق عامل رها کننده هورمون لوتئین‌زا، این اختلال را بخوبی در خود هیپوفیز قدامی متمرکز می‌کند.

بحث

- مسائلی که در این گزارش قابل توجه‌اند عبارتند از:
- ۱- خانواده‌ای بودن هموکروماتوز در بیمار.
 - ۲- دوران جوانی که در آن نشانه‌های بیماری ظاهر شده‌است.
 - ۳- وجود هموکروماتوز در خواهر بیمار در سن ۲۸ سالگی در حالی که مرتباً قاعده و سه‌بار نیز حامله شده‌است.
 - ۴- تحقیقات درباره ارزیابی کارکرد هیپوفیز قدامی و کونادها در این بیماران.

بدلیل وجود آهن زیاد در کبد، این بیمار نیز تحت درمان با فصد ۵۰ میلی لیتر خون در هفته قرار گرفت و پس از فصد ۱۹ لیتر خون، بیوپسی کبد در تاریخ ۱۱/۴/۵۳ مجدداً انجام شد. نتیجه آزمایش‌های بیمار مجدداً در حدود طبیعی بود. بیوپسی مجدد با سوزن منگینی بهبود فاحشی را از نظر ذخیره آهن نشان میداد. معهدا همچنان مقداری آهن در سلولهای کبد وجود داشت.

این بیمار نیز از نظر غدد داخلی و مخصوصاً هیپوفیز مورد مطالعه قرار گرفت که نتایج آن در جدول شماره ۲ و ۳ ذکر شده است. در طول انجام فصد قاعدگی بیمار متوقف گردید ولی نتایج آزمایش‌های هیپوفیز طبیعی بود.

آخرین بار در شهر بورما ۱۳۵۳ بیمار در بیمارستان داریوش کبیر بستری می‌شود.

بیوپسی کبد نشان داد که آهن اضافی کاملاً از بین رفته است و ساختمان کبد سالم مانده است. پس از قطع فصد، بیمار حامله می‌شود و دوران حاملگی بی‌هیچگونه عارضه‌ای با بدنیا آمدن یک نوزاد سالم در شهریور ۱۳۵۴ پایان می‌یابد.

تحقیقات آندوکسینی - هیپوفیز قدامی: الف - هورمون رشد (GH): میزان هورمون رشد پلازما در بیمار اول و دوم در حال ناشتا و همچنین پس از دادن ۷۵۰ میلی‌گرم DOPA - L از راه دهان (۳۰) در حدود طبیعی بود (جدول شماره ۲).

ب- پرولاکتین: میزان پرولاکتین سرم در حال ناشتا و پس از تزریق داخل عضله ۵ میلی‌گرم Perphenazine (۲۸) در بیمار اول طبیعی بود (جدول شماره ۲).

پ - هورمون تیروتروپ (TSH): میزان هورمون تیروتروپ خون بیمار اول در حال ناشتا ۲/۳ میکرو واحد در میلی لیتر (طبیعی ۵-۰) و پس از تزریق داخل وریدی ۲ میلی‌گرم عامل رها کننده هورمون تیروتروپ (TRF) ۹/۸ میکرو واحد در میلی لیتر در ۲۰ دقیقه و ۸/۶ میکرو واحد در میلی لیتر در ۶۰ دقیقه بود. این ارقام نشان دهنده طبیعی بودن این قسمت از کار هیپوفیز قدامی در بیمار اول می‌باشد. اندازه گیری PBI و هورمون تیروتروپ در بیمار دوم نیز طبیعی بود.

ت - هورمون کورتیکو تروپ (ACTH): متأسفانه امکان اندازه‌گیری مستقیم این هورمون میسر نبود. معهدا ارزیابی طرز کار هیپوفیز قدامی از این نظر بطور غیر مستقیم طبیعی بود. بیمار اول پس از نوشیدن ۱۵۰۰ میلی لیتر آب، ۱۳۶۰ میلی لیتر ادرار در ۵ ساعت دفع کرد که بطور غیر مستقیم نشان دهنده طبیعی بودن غدد فوق کلیوی و بنا بر این هورمون کورتیکو تروپ هیپوفیز می‌باشد.

از آنجا که اندازه‌گیری معنوی ۲۴ ساعته ادرار بیمار اول از نظر ۱۷-

با در نظر گرفتن سالیان زیادی که برای تجمع آهن در بدن برای بوجود آمدن هموگروماتوز لازم است، میتوان تصور کرد که اختلال در جذب آهن در لوله گوارش این بیماران از دوران جوانی و شاید از اوائل کودکی وجود داشته است. از طرف دیگر بدلیل قاعدگی و حاملگی های مکرر در خواهر بیمار، این اختلال باید باشد بیشتر و در او وجود بوده باشد. متأسفانه تحقیقات مخصوص جذب و بطور کلی متابولیسم آهن در این بیماران بدلائل فنی انجام نگردید.

مسئله جالب دیگر در بیمار، پیدایش هیپوگوناדיسم و تحقیقاتی است که در این زمینه انجام گردید. در بررسی ۱۵۰۰ مورد هموگروماتوز اولیه، شیوع نقصان توانائی جنسی ۲۴ درصد از موارد گزارش شده است. (۱۲) معیضاً تحقیقات دقیق تر در این زمینه نشان میدهند که اختلالات گوناگونی و اصولاً هیپوفیزی در این بیماران فوق العاده شایع می باشد (۱۸ و ۱۹).

هیپوگوناדיسم یکی از اختلالات آندوکرین شایع و زودرس در هموگروماتوز میباشد (۱۸ و ۱۹) و تاکنون درباره ایجاد آن علل زیر در نظر گرفته شده است:

۱- رسوب آهن در قسمت قدامی هیپوفیز سبب مختل شدن ترشح گوناوتروپین ها میشود و اختلال ناشی از ترشح گوناوتروپین ها سبب پیدایش هیپوگوناדיسم ثانویه میگردد.

۲- بندرت رسوب آهن در بیضه ها ممکن است سبب از بین رفتن نسج فعال بیضه ها شود و هیپوگوناדיسم اولیه بوجود آورد.

۳- بدلیل اختلال کارکرد کبد، کاتابولیسم استروژن ها مختل شده از طریق کنترل پس نورد منفی (Negative Feed-Back) سبب توقف ترشح گوناوتروپین ها میگردد که بنوبه خود هیپوگوناדיسم بوجود می آورد.

مطالعات مختلف درباره هیپوفیز قدامی در هموگروماتوز نشان داده اند که اگر کار هیپوفیز در هموگروماتوز بدقت مطالعه شود، در بسیاری از بیماران مبتلا به آن، اختلالات عمده ای درباره یک یا بیش از یکی از هورمون های هیپوفیز بدست خواهد آمد. در مطالعه کار هیپوفیز قدامی در ۳۳ بیمار مبتلا به هموگروماتوز (۱۹) شایع ترین اختلال پائین بودن هورمون لوتئین زا (LH) بود که در ۱۴ نفر از ۳۲ نفر (۴۴ درصد) کمتر از حد معمول بوده است. PBI در دو بیمار پائین بود که در یک بیمار پس از دادن (TSH) افزایش پیدا کرد و بنابراین منشأ هیپوفیزی هیپوتیرئیدیسم را نشان داد. در چهار بیمار واکنش ترشحی هورمون رشد (G.H.) در قبیل هیپوگلیسمی ناشی از تزریق انسولین، کمتر از طبیعی بود.

چنانکه در مقدمه گفته شد خانواده ای بودن هموگروماتوز اولیه بطور انکارناپذیری باثبات رسیده است. در مطالعه ۱۵۰۰ مورد هموگروماتوز اولیه که تا ۱۹۶۷ شرح داده شده بود در ۱۲۰ مورد یا ۸ درصد، این بیماری بصورت خانوادگی وجود داشته است (۱۲). اگر آهن خون و ظرفیت بخود بستن آهن آن (IBC) در بستگان بیمار مورد مطالعه قرار گیرد، در بسیاری از آنان این ارزش ها بالاتر از حد طبیعی خواهد بود. اگر بیوپسی کبد در این افراد انجام شود، ممکن است هموگروماتوز اولیه زودرس در آنان مشاهده گردد. در خانواده بیمار مورد مطالعه، بطور قطع لااقل خواهر بیمار دچار هموگروماتوز و بعلاوه آهن خون در یک خواهر و یک برادر بیمار نیز بالاتر از حد طبیعی بوده است. و احتمالاً اگر بیوپسی کبد در آنها انجام میشد ممکن بود وجود هموگروماتوز نیز مشاهده گردد. از طرف دیگر افراد دیگری از این خانواده که در موقع آزمایش دارای ارزش های آهن خون طبیعی بودند، ممکن است که در آینده دچار هیپرسیدرمی و یا هموگروماتوز گردند. نکته جالب دیگر سنین نسبتاً جوانی است که در آن افراد این خانواده به هموگروماتوز مبتلا میگرددند.

نشانه های بیماری در خود بیمار لااقل از سن بیست و یک سالگی آشکار شده بوده است. با احتمال زیاد یرقانی که بیمار از آن شکایت داشت، چیزی جز پیگماتتاسیون قهوه ای رنگ ملتحمه نبوده است. و در حقیقت اندازه گیری های متعدد بلی روبین هیچوقت وجود یرقان را در این بیمار تأیید نکرده است. شش سال پس از پیدایش علائم پوستی هموگروماتوز، درد بیضه ها و آنگاه ناتوانی جنسی سبب شد که بیمار به پزشک مراجعه کند. متأسفانه بدلیل عدم توجه بعلائم پوست و طبیعی بودن نسبی آزمون های مختلف، هیپوگوناדיسم بیمار به اختلالات روانی نسبت داده شد و بیمار به روانپزشک معرفی گردید. گرچه افسردگی واضطراب در این بیمار ممکن است یکی از تظاهرات هموگروماتوز اولیه و یا نتیجه ناتوانی جنسی باشد، معیضاً درمان های مربوط از این بابت مؤثر واقع نگردید.

در خواهر بیمار گرچه نشانه های بالینی بیماری وجود نداشت ولی بیوپسی کبد بطور قطع وجود هموگروماتوز اولیه را تأیید کرد. این بیمار در موقع بیوپسی ۲۸ ساله بود و چنانکه گفته شد مرتباً قاعده می شده و دارای سفرفزند نیز بوده است. با در نظر گرفتن اینکه نشانه های بیماری فقط در ۴ درصد از بیماران بین ۲۰ و ۳۰ سالگی ظاهر می شود (۱۰)، وجود هموگروماتوز در ۲۱ و ۲۸ سالگی در بیماران فوق الذکر قابل توجه می باشد و ممکن است که بطور ذتیت استعداد خاصی از این نظر در این خانواده موجود باشد.

بمقدار مختلف، غیاب اسپرما توژیدها و ضخیم شدن جدار لوله‌ها مشاهده گردید. سلول‌های لیدینگ (Leydig) معمولاً بمقداری کمتر از طبیعی وجود داشتند ولی در دو نفر کاملاً از بین رفته بودند. در هیچیک از این بیضه‌ها رسوب آهن مشاهده نگردید. نه‌نفر از این ۱۵ بیمار، مرض قند داشتند. چنانکه می‌بینیم بسیاری از بیماران مبتلا به همو کروماتوز، دچار اختلال کار هیپوفیز میباشند و در این بیماران مطالعه غدد آندوکراین محیطی و درجه وخامت بیماری کبدی نشان داده است که در این غدد، آهن رسوب نکرده است و بین شدت نارسائی هیپوفیز و درجه نارسائی کبد رابطه مستقیمی موجود نمیشد. بنابراین علت اختلالات آندوکراین را در کار و ساختمان هیپوفیز قدامی باید جستجو کرد.

اختلال کار هیپوفیز قدامی تاکنون به رسوب آهن و تخریب متعاقب سلول‌های ترشح کننده هورمون‌های مختلف در این غده نسبت داده شده بود و در حقیقت مطالعات پاتولوژیک در بیماران مبتلا به همو کروماتوز اولیه این فرضیه را کاملاً باثبات رسانیده است (۱۳ و ۵). معیناً مطالعات اخیر نشان داده است که اختلال کار هیپوفیز قدامی ممکن است به وجود ضایعات در هیپوتالاموس نیز مربوط باشد. چنانکه میدانیم هیپوفیز قدامی خود تحت فرمان مراکز هیپوتالاموس میباشند که با ترشح عوامل رهاکننده (Releasing Factors) و عوامل بازدارنده‌رهای (Inhibiting Releasing Factors) ترشح و با عدم ترشح هورمون‌های هیپوفیز قدامی را سبب میشوند (۲۱). بنابراین اگر در نتیجه رسوب آهن، این مراکز هیپوتالاموسی در همو کروماتوز اولیه آزرده شوند، ممکن است که بطور ثانوی در کار هیپوفیز قدامی ایجاد اختلال کنند.

تاکنون درباره این جنبه کار هیپوفیز قدامی در همو کروماتوز مطالعات چندانی انجام نگرفته است. بنابراین در مطالعه بیمار که از کم کاری گونادی شکایت داشت، تحقیقاتی در این زمینه صورت گرفت. چنانکه گفته شد بیمار مدت دو سال، قبل از تشخیص بیماریش از کاهش تمایل جنسی و فقدان نمود شکایت داشت. این هیپو گونادیسیم مسلماً نمیتوانست در نتیجه وخامت کار کبد در این بیمار باشد، چون هم از نظر بالینی و هم از نظر آزمایشگاهی کار کبد تقریباً طبیعی بود. بیوپسی بیضه و عدم رسوب آهن در آن امکان وجود هیپو گونادیسیم اولیه را از میان برد. در نتیجه ضایعات هیپوتالاموس با ایجاد اختلال ثانویه در کار هیپوفیز قدامی و یا اختلال اولیه هیپوفیز ممکن بود هیپو گونادیسیم بیمار را توجیه کند. چنانکه از مطالعه جدولها معلوم است با وجود تزریق عامل هیپوتالاموسی رهاکننده هورمون لوتهین‌زا، تغییری در هورمون‌های هیپوفیزی LH و FSH مشاهده نگردید. فقدان این واکنش‌ترشحی، نشان دهنده اختلال

میزان کورتیزول پلاسمای بیماران در حال استراحت طبیعی بود ولی پس از هیپو گلیسمی ناشی از تزریق انسولین در یک بیمار واکنش ترشح کورتیزول کمتر از طبیعی بود.

کاهش فعالیت جنسی در ۶۳ درصد از این بیماران وجود داشت. عده زیادی از زنان مبتلا به همو کروماتوز از کاهش تمایل جنسی شکایت داشتند. در ۵۲ درصد از بیماران کاهش یا فقدان کامل موی بدن مشاهده شد. در مردان، توزیع زنانه موها در ناحیه زهار و اختلال خفیف‌تر موهای ناحیه زیر بغل شایع بود. از ۲۳ بیمار مرد ۱۳ نفر یا ۵۷ درصد دچار آتروفی بیضه‌ها شده بودند. ارقام مشابه برای بیماران مبتلا به سیروز از نظر کاهش فعالیت جنسی ۴۷ درصد، نقصان موی بدن ۲۹ درصد و از نظر آتروفی بیضه‌ها ۷۱ درصد بوده است.

استاکس (Stocks) و مارتین (Martin) کار هیپوفیز قدامی را در ۱۴ مرد و یک زن مبتلا به همو کروماتوز که سنشان بین ۳۴ و ۷۴ سال و مدت بیماری‌شان بین ۲ هفته و ۱۹ سال بود، مورد مطالعه قرار دادند (۱۸). نتیجه این بررسی نشان داد که کار هیپوفیز قدامی در اکثر این بیماران بطور فاحشی مختل میباشند. در چهار بیمار نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی نارسائی شدید هیپوفیز و در نه بیمار اختلال خفیف‌تری که لااقل یک هورمون هیپوفیز قدامی را در بر می‌گرفت، مشاهده شد. فقط ۶ نفر (۴۰ درصد) از بیماران فاقد اختلالات در کار هیپوفیز قدامی بودند. گونادوتروپین ادرار در ۶ بیمار و هورمون لوتهین‌زا (LH) در پلازما در ۷ بیمار، تقلیل پیدا کرده بود. در قبال هیپو گلیسمی ناشی از تزریق و ریدی انسولین، واکنش ترشحی هورمون رشد در نه‌نفر و واکنش ترشحی کورتیزول پلازما در ۶ نفر کاهش یافته بود. در دو بیمار (TSH) پائین بوده و علائم هیپوتیروئیدیسیم وجود داشته است.

از چهارده بیمار مرد، ده نفر دچار کم کاری گونادها بودند ولی هیچکدام نارسائی فاحش کبد یا بزرگی پستان‌ها را نداشتند و استروژن ادرار در همه طبیعی بود. بیضه‌ها در سه نفر بطور فاحش و در پنج نفر کمی خفیف‌تر آتروفی داشت. از دست دادن تمایل جنسی و ناتوانی جنسی با اندازه بیضه‌ها نسبت مستقیم داشت. هشت مرد دارای رویش زنانه موهای بدن بودند، و در چهار مرد رشد موهای صورت نقصان پیدا کرده بود. فقط در یک بیمار پس از انجام فصد مکرر و برگشت ارزش آهن خون بحدود طبیعی، توانائی جنسی بهبود یافته بود.

بیوپسی بیضه‌ها در ده نفر که هشت نفرشان از کاهش یا از دست دادن کامل توانائی جنسی شکایت داشتند، نشان داد که فقط در چهار نفر بافت بیضه‌ها طبیعی بود. در دیگران آتروفی لوله‌های سمینفر

متأسفانه پس از فصد مقادیر زیادی خون در این بیمار، تکرار آزمایش‌های هیپوفیز نشان داده است که بهبود در کار این غده و هیپو گونادیزم بیمار حاصل نشده است. عدم بهبود پس از فصد از طرف متخصصین دیگر نیز گزارش شده است (۱۸۹۲۰). و این واکنش منفی برخلاف بهبود فاحشی است که پس از فصد مکرر از نظر کبد و سایر اعضاء در بیماران همو کروماتوز پیدا میشود. این پدیده نشان میدهد که حساسیت سلول‌های هیپوفیز قدامی به آهن بسیار زیاد میباشد و احتمالاً پس از تخریب سلول‌های موجود، با وجود از بین بردن عامل مخرب، بازسازی و نوسازی سلول‌های هیپوفیز صورت نمیگیرد. در گزارش جدیدی که بعد از نوشتن این مقاله منتشر شده است (۲۷)، ده بیمار مرد مبتلا به همو کروماتوز و هیپو گونادیزم تحت مطالعه قرار گرفته‌اند و هیچکدام به کلومیفن و یا فاکتور رها کننده هورمون لوتینین زا جواب نداده‌اند. این گزارش تأیید میکند که علت هیپو گونادیزم در همو کروماتوز، آسیب سلول‌های گونادوتروپین ساز در هیپوفیز قدامی میباشد.

اولیه در هیپوفیز قدامی است و دخالت هیپوتالاموس در پیدایش هیپو گونادیزم در بیماران مبتلا به همو کروماتوز را نفی میکند. مقادیر عامل رها کننده LH (LH-RF) که باین بیمار تزریق شده است، بیش از حدی است که معمولاً با پیدایش واکنش ترشچی همراه است. بعلاوه انجام مطالعات مشابه در خواهر بیمار نشان دهنده سالم بودن کار هیپوفیز در او و مناسب بودن مقادیری است که در خود بیمار بکار رفته است. مطالعه هورمون‌های FSH و LH در بیمار پس از درمان با کلومیفن که معمولاً سبب تحریک ترشح این هورمون‌ها میشود (۲۹)، نیز نشان میدهد که عوامل هیپوتالاموسی در ایجاد گونادیزم بیمار مؤثر نبوده‌اند. معمولاً استعمال کلومیفن از طریق هیپوتالاموس سبب ترشح گونادوتروپین‌های هیپوفیزی میگردد. طبیعی بودن سایر هورمون‌های هیپوفیز قدامی در بیمار اول نشان میدهد که نقصان ترشچی منحصرأ به گونادوتروپین‌ها مربوط بوده است.

REFERENCES :

- 1- Trousseau, A.: Clinique médicale de L.Hotel-Dieu de Paris, 2d ed; 672. Bailliere, Paris, 1865.
- 2- Troisier, M.: Diabète Sucré. Bull. Soc. Anat. Paris; 16: 231, 1871.
- 3- Von recklinghausen, F.D.: Uber Hemochromatose. Tagebl. Versamml. Natur. Arzte. Heidelberg 62: 324, 1889.
- 4- Sheldon, J. H.: The iron content of tissues in hemochromatosis, with special reference to the brain. Quart. J. Med. 21: 123, 1927,
- 5- Sheldon, J.H.: Hemochromatosis, Humphrey Milford, London, 1935.
- 6- Finch, S.C., Finch, C.A.: Idiopathic hemochromatosis, An iron storage disease. Medicine 34: 381, 1955.
- 7- Heilmeyer, L. Ferritin, in iron in clinical medicine, Edited by R.O. Wallerstein. p. 24. University of California Press, Berkeley, 1958.
- 8- Lisa, J.R., Hart, J.F.: Pigment cirrhosis: Rate of occurrence and difficulties in diagnosis, New York J. Med. 39:521, 1939.
- 9- King, W.E., Downie, E.: Hemochromatosis: Observations on the incidence and on the value of liver biopsy in diagnosis. Quart. J. Med. 17 : 247, 1948.
- 10- Pollycove, M.: Hemochromatosis, in the metabolic basis of inherited disease; edited by J. B. Stanbury, J.B. Wyngaarden and D.S. Fredrickson, 3d. ed. p. 1069. McCraw_Hill. Book co. New york, 1972.
- 11- Ibidem. P. 1074.
- 12- Heilmeyer, L.: Pathogenesis of hemochromatosis. Medicine 46; 209, 1967.
- 13- Althausen, T.L., Kerr, W.J.: Haemochromatosis. II. A report of 3 cases with endocrine disturbances and notes on a previously reported case. Discussion and etiology. Endocrinology 17: 621, 1933.
- 14- Clinicopathological. conference: Haemochromatosis versus Addison's disease. Amer. J. Med. 9: 383, 1950.
- 15- De Gennes, C.: Le syndrome endocrinien des cirrhoses bronzées. Acta Gastroent. Belg. 15: 208, 1952.
- 16- Azerad, E., Lubetzki, J.: Evolution particulière de l'insuffisance endocrinienne et syndrome de Sheehan terminal dans une hemochromatose idiopathique. Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 144: 777, 1963.
- 17- Kent, J.R., Aronow, W.S., Meister, L.: Hypogonadotrophic hypogonadism in hemochromatosis. Calif Med. 3: 450, 1969.

18. Stocks, A.E., Martin, F.I.R.: Pituitary function in haemochromatosis. Amer. J. Med. 45: 839, 1968.
- 19- Stocks, A. E., Powell, L.W.: Pituitary function in idiopathic haemochromatosis and cirrhosis of the liver. Lancet 2: 298, 1972.
20. Barry, M.: Iron and the liver. Gut 15:324. 1974.
21. Brazeau, P., Guillemin, R.: Somatostatin. New comer from the hypothalamus. N. Engl. J. Med. 290, 963, 1974.
22. Kastin, A. J; Schally, A. V., Gual, C.; Midgley. A. R; Bowers, C. Y. and Diaz - Infante. A. Stimulation of LH release in men and women by LH - releasing hormone purified from porcine hypothalami. J. Clin. Endocr, 29, 1046, 1969.
23. Burgus, R.; Butcher. M, Ling N; Monahon, M; Rivier J; Fellows, R.; Amoss, M; Blackwell R; Vale W; Guillemín R; Structure moleculaire du facteur hypothalamique (LRF) d'origine ovine controlant la secretion de l'hormone gonadotrope hypophysaire de luteinisation (LH). C. R. Acad. Sci. Paris, serie D, 273, 1611, 1971.
24. Matsuo, H; Baba, Y; Nair. R. M. G., Arimura, A. and Schally, A. V. «Structure of the porcine LH - and FSH - releasing hormone- I. The proposed amino-acid sequenc». Biochem. Biohys. Res. Comm. 43, 1334 1971.
25. Kastin, A. J., Schally, A. V. Gual, C., Midgley, A. R. Arimura, A; Miller, M. C., & Cabeza; A. : Administration of LH - releasing hormone of human origin to man . J. Clin. Endocr. 32 : 287, 1971.
26. Mortimer, C. H; Besser, G. M; McNeilly, A. S, Marshall, J. C., Harsoulis: P., Tunbnidge, W. M. G., Gomez - pan, and Hall, R.: «Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone-Releasing Hormone Test in patients with Hypothalamic - gonadal Dysfunction». Brit Med J. 2: 73, 1973.
27. Tourniaire, J., Fèvre, M., Mazenod, B. & G. Ponsin: «Effect of clomiphene citrate and synthetic LHRH on serum Luteinizing Hormone(LH)in men with idiopathic Hemochromatosis» J Clin Endocrinol. Metab. 38, 1122: 1974.
28. Zarate, A., Jacobs, L. S., Canales, E. S.; Scholly, A. U., De la Cruz, A; Soria, J. & Daughaday, W. H.: Functional evaluation of pituitary reserve in patients with amenorrhea - galactorrhea syndrome utilizing LH-RH. L - DOPA, and chlorpromazine. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 855, 1973.
29. Kistner, R. W; Smith, O. W. Site of Action of clomiphene and its use as test of pituitary function I;Obst. Gynaec. Brit. Commonwealth 78:812, 1971.
30. Mims, R. B; Stein, R. B.; and Bethune, J. C. «The effect of a single dose of L - DOPA on pituitary hormones in acromegaly, obesity, and in normal subjects». J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 34, 1973.

توضیح برای رفع اشتباه

در شماره ۱، سال پنجم مجله نظام پزشکی ایران تحت عنوان گزارش یک مورد استئوزنزامیوفاکتا اصطلاح دیسپلازی اپی فیزی، اشتباهاً چاپ شده است. مسلماً خوانندگان توجه فرموده اند که این دو بیماری متفاوت است.

دبیر کل سازمان مرکزی نظام پزشکی
دکتر حفیظی