هموکروماتوز اولیه : مطالعه یك خانواده و گزارش یك مورد بانارسائی انحصاری گونادوتروپین‌های هیپوفیزی (هیپوگونادیسم ثانویه)

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

دکتر سیدحسین میرمجلسی* دکتر هوشنگ نصر** دکتر اعتماد مقدم***

هموکروماتوز اولیه بیماری است که در نتیجه تجمع فوق‌العاده آهن دربدن بوجود میآید. تجمع آهن دربافت‌ها سبب اختلال در کار وساختمان آنهامیشود ودرنتیجه تظاهرات بالینی بیماری‌پدیدار میگردد .

احتمالا این‌بیماری برای‌نخستین باربوسیله تروسو (Trousseau) درسال ۱۸۶۵میلادی ضمن‌بحث درباره بیماری قند شرح داده شد (۱). متعاقباً مطالعات زیاد از طرف محققین مختلف سبب شد که دراین‌باره اطلاعات بیشتری به‌دست‌آید وثابت شود که این‌بیماری ناشی از جذب بیش ازحد آهن از غذای معمولی میباشد(۶-۲). درهموکروماتوز اولیه، ذخیره‌آهن بدن ممکن است به۲۰ تا۶۰ گرم برسد(۶). درمقام مقایسه باید گفت که ذخیره‌آهن‌بدن دریك فردسالم وبالغ‌درحدود۴ گرم‌است که از آن ۳ گرم درهموگلوبین، میوگلوبین وسایر آنزیم‌هـای آهن‌دار متمرکز است و یك گرم بصورت آهن ذخیره موجود میباشد. آهن ذخیره بیشتر درکبد ، طحال ومغز استخوان وجود دارد و دربافت‌ها بدوصورت فری‌تین (Ferritin) و هموسیدرین (Hemosiderin) یافت میشود .

در افراد سالم، بیشتر آهن ذخیره بصورت فـری‌تین وجود دارد و نسبت هموسیدرین به‌فری‌تین به۰/۹ میرسد. درهموکروماتوز نسبت هموسیدرین به فری تین بـالا رفته و ممکن است به ۴ تـا ۱۱ برسد(۷).

وجود هموکروماتوز اولیه ازتمام‌نقاط دنیاگزارش‌شده‌است، ولی شیوع آن در مناطقی‌که فقرآهن درآنها شایع است، کمتر میباشد وبطور متوسط یك باربین ۷۰۰۰ مرگ و میر بیمارستانی و یك باربین۲۰۰۰۰ مورد بستری شدن دربیمارستان گزارش شده‌است (۸و۹). ازآنجاکه دراین بیماری آهن بمقدار زیادتر از غذای معمولی جذب میشود وبافرض اینکه موازنه مثبت روزانه آهن در این بیماران ۲ میلی‌گرم باشد، واضح است‌که برای تجمع ۲۰تا ۶۰ گرم آهن، لازم است‌که بیمار برای سالیان دراز آهن‌اضافی را ازلوله‌گوارش جذب‌کند. بهمین جهت علائم بیماری معمولا بین سنین ۴۰ و۶۰ ظاهر میشود وفقط دربیست درصد از بیماران این علائم ممکن است در سنین پـائین‌تر از ۴۰ ظاهر گردد . هنوز مواردی از این بیمـاری درکمتر از ۱۳ سالگی شرح‌داده نشده است . شروع تظاهرات بالینی بین سنین ۲۰و۳۰ فقط در چهـار درصد از موارد اتفاق میافتد (۱۰).

هموکروماتوز اولیه ۱۰ تا ۲۰ بـار در مردان شایع‌تر از زنان است واین‌اختلاف فاحش باحتمال زیاد ناشی از این امر است‌که زنان در طول عمر بطور متوسط ۱۰ تا ۳۵ گرم آهن در نتیجه قاعدگی ، بارداری وشیر دادن از دست میدهند . شروع بیماری در زنان معمولا سالها پس از سترونی صورت میگیرد وبیش از۵۰ درصدزنان مبتلابه‌این‌بیماری دچارکمی یافقدان خونریزی‌ماهانه بوده‌اند (۱۰).

* دانشکده پزشکی داریوش‌کبیر ـ دانشگاه تهران.
** انستیتو تحقیقاتی‌بیولوژی تولید مثل ـ وزارت بهداری تهران.
*** بیمارستان فیروزگر ـ تهران .

هموکروماتوز اولیه امروزه بصورت یك بیماری متابولیك ارثی نگریسته میشود . نشانه‌های بیماری ممکن‌است دربین ۵۰ درصداز برادران وخواهران بیمار دیده شود، ولی وقوع آن در نسل‌های متوالی نادر است(۱۱).

تظاهرات‌بالینی‌عمده‌هموکروماتوز اولیه‌علاوه بر نشانه‌های‌سه‌گانه سیروزکبد(۹۱ درصد)، پیگمانتاسیون‌پوست(۹۰ درصد)وبیماری قند(۷۶ درصد)،شامل نشانه‌های دیگر نظیر عوارض قلبی، گوارشی، روانی والتهاب‌مفاصل‌نیز میباشد(۱۲). اختلالات غدد آندوکرین بویژه هیپوفیز قدامی، کراراً در این بیماری گزارش شده است (۲۰-۱۳). هپاتوم دراین‌بیماری‌نسبتاً شایع است ودرمیان‌هر هفت بیمارمبتلا بههموکروماتوز اولیه، یك بیمار دچارهپاتوم میگردد. دراین مقاله ابتدا بهشرح حال یك مرد جوان هیپوگوناد و مبتلا بههموکروماتوز اولیه می‌پردازیم . سپس مطالعاتی راکه از نظر میزان‌آهن سرم، کارکبد وقندخون درخانوادهٔ بیمارانجام‌داده‌ایم، بیان می‌کنیم. درضمن این مطالعه معلوم شدکه یکی ازخواهران بیمارکه دارای آهن سرم بالا بود، بههموکروماتوز اولیه مبتلا میباشد . بعلاوه تحقیقاتی راکه مخصوصاً از نظر ارزیابی کار هیپوفیز قدامی بااستفاده از عوامل رهاکننده هورمون‌های‌لوتئین زاوتیروتروپ هیپوفیز قدامی دراین بیماران انجام داده‌ایم،مورد بررسی قرار میدهیم .

غ.ق مرد ۳۰ ساله اهل وساکن بابل :

بیمار در تاریخ ۵۱/۱۲/۲۹ بعلت «زرد شدن» ملتحمه چشم ، تیرگی پوست، خستگی‌وضعف بستری شد. بیماری از سال۱۳۴۱ شروع شده است . در آن سال بدلیل زردی ملتحمه چشم وتیرگی پوست‌به‌پزشك مراجعه‌کرد وباتشخیص «یرقان» تحت درمان‌قرار گرفت ولی‌تیرگی رنگ‌پوست وزردی ملتحمه همچنان باقی‌ماند؛ هرچندکه شدت وضعف داشت.

در سال ۱۳۴۹ بدلیل همین عوارض بیمار برای نخستین بار به بیمارستان فیروزگر مراجعه‌کرد . از تناوب اسهال ویبوست نیز شکایت داشت . درمعاینه تیرگی رنگ پوست، زردی ملتحمه چشم وبزرگی کبد وطحال مشاهده می‌شد.

هموگلوبین، هماتوکریت ، فورمول‌شمارش‌خون، سرعت رسوب گلبول‌های قرمز، بیلی‌روبین، فسفاتاز قلیائی، پروتئین‌های سرم، زمان پروترومبین ، کلسترول، قند خون (ناشتا) ، اسیداوریك، کلسیم وفسفرخون طبیعی‌بود . ائوزفیل‌ها ۷ درصد ، SGPT ۸۰ تا ۵۲ واحد، SGOT، ۱۰۰-۹۲ واحد واحتباس BSP در ۴۵ دقیقه ۶ درصد بود . آهن سرم ۱۸۰ میکروگرم وظرفیت بخود بستن آهن سرم ۲۸۴ میکروگرم بود.

در اوائل سال ۱۳۵۱ بدلیل تشدید تیرگی رنگ پوست وملتحمه چشم بیمار مجدداً بستری میشود . دراین موقع برای نخستین‌بار ازضعف توانائی جنسی‌نیز شکایت میکند . بعلاوه اظهار میداردکه بیضه‌ها بطور متناوب از سال ۱۳۴۹ دردناك شده‌اند .

معاینه بیمار دراین زمان جزتیرگی رنگ پوست و مخاط ملتحمه نکته مثبتی نداشت . بعلت منفی بودن آزمایش‌های مختلف امکان ناراحتی‌های روانی‌مطرح گردید وبیمار بهروانپزشك معرفی‌شد، ولی درمان مؤثر واقع نشد وناتوانی جنسی همچنان باقی ماند . دراسفند سال۱۳۵۱ بعلت تیرگی پوست وضعف قوای جنسی‌امکان هموکروماتوزمطرح گردید وبیمار مجدداً بستری شد.

علاوه برآنچه رفت، بیمار از درد شکم ونفخ شکایت داشت. اشتها کم ومدفوع ظاهراً فوق‌العاده چرب وزرد رنگ بوده است.سابقه بیماری‌های مهمی‌درگذشته را ذکر نمیکرد . درگذشته، برداشتن لوزه‌ها وآپاندیس انجام شده بود . بیمار هیچگونه داروی حاوی آهن درگذشته مصرف نمیکرده است و در زمان حال نیز مصرف نمی‌کند. درگذشته بندرت مشروبات الکلی استعمال میکرده‌ولی از ۵ سال قبل آنرا ترك‌کرده است. بدلیل حرفهٔ خود باد.د.ت وآلدرین تماس داشته است .

بیمار ازوجود هرگونه‌رابطه خویشاوندی بین پدر ومادرش‌اظهار بی‌اطلاعی میکند . پدر و مادر بیمار هردو در قید حیات وسالم میباشند. سه‌برادر وپنج‌خواهر بیمارظاهراً سالم‌هستند. مادر بیمار ۱۵ سال قبل در زمان حاملگی دچار یرقان شده بود. جزاین هر نوع‌سابقه بیماریهای‌کبدی، بیماری قند وبیماریهای دیگر را انکار میکند.

معاینه بالینی:

حال‌عمومی بیمارخوب ورنگ‌پوست مخصوصاً پوست‌صورت ودستها تیره متمایل بقهوه‌ای بود. درصورت کك‌ومك وجود داشت. مخاط ملتحمه تیره متمایل بقهوه‌ای رنگ بود. صداهای قلب طبیعی بود و بندرت ضربه‌های غیر منظم بگوش میخورد. شکم نرم بود. کبد دوبندانگشت زیردنده‌ها حس‌می‌شد ونسبتاً دردناك‌بود. طحال‌قابل لمس نبود. بیضه‌ها کوچك وقطرشان درحدود ۲ سانتی‌متر ونسبتا نرم بودند، موی صورت کم ولی بقیه موی بدن وشکل‌کلی بدن طبیعی بود. فشارخون ۱۳۰/۸۰ و نبض ۸۰بار در دقیقه بود.

داده‌های آزمایشگاهی، تغییرفاحشی را نشان نداد. الکترو کاردیوگرام ریتم سینوسی وضربه‌های اکتوپیك دهلیزی نادری را نشان میداد. ST-T در اشتقاق‌های۲،۳و aVF فرورفتگی‌داشت.

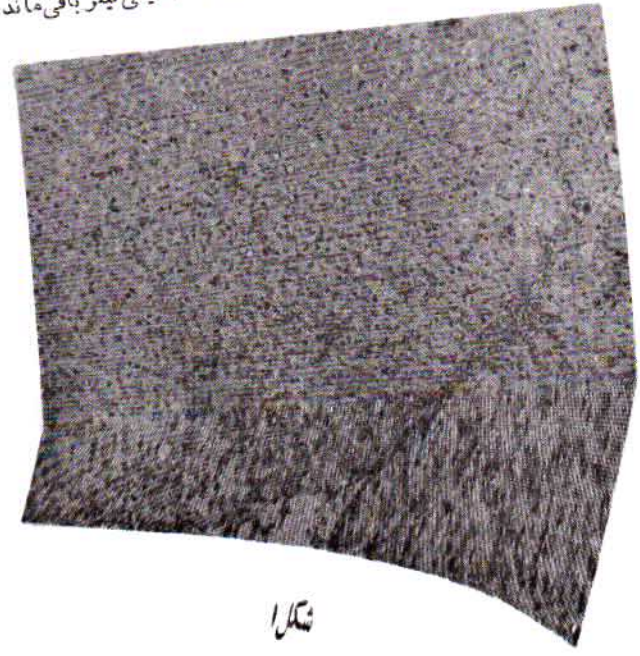
جدول شماره ۱ داده‌های آزمایشگاهی در خانواده بیمار

نسبت	نام	سن	آهن سرم	TIBC	SGPT	2h p.p.B.S.	بیلی روبین	قند ادرار
پدر	حسین	۶۲	۲۰۰	۳۴۰	۲۴	۶۲	۰/۷/۰/۳	منفی
مادر	صدیقه	۵۷	۱۵۰	۳۸۰	۱۶	۷۵	۰/۹/۰/۵	منفی
خواهر	بتول	۳۴	۱۷۰	۳۷۰	۱۳	۵۰	۰/۶/۰/۴	منفی
خواهر	عذرا	۳۰	۲۷۰	۳۲۵	۳۶	–	۰/۴/۰/۲	منفی
خواهر	اقدس	۲۴	۱۵۰	۴۰۰	۶	۶۲	۰/۹/۰/۴	منفی
خواهر	ایران	۱۷	۱۶۸	۲۸۰	۱۰	۷۰	۰/۵/۰/۴	منفی
برادر	محمدرضا	۳۶	۱۴۰	۳۵۰	–	–	–	–
برادر	جواد	۲۰	۱۷۰	۳۱۰	۱۳	۶۰	۰/۷/۰/۳	منفی

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

در بیوپسی بیضه، توقف کامل اسپرماتوژنز مشاهده شد. لوله‌های سمینیفر فقط حاوی سلول‌های سرتولی‌واسپرماتوگونیا بودند. در بافت انترستیس اختلالی وجود نداشت. رنگ‌آمیزی بیوپسی بیضه از نظر آهن منفی بود (شکل ۲).

سیر بیماری ـ 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 سه‌ماه بطور نسبتاً منظم هفته‌ای ۵۰۰ میلی‌لیتر خون از بیمار گرفته میشد. در تمام این مدت هموگلوبین بالاتر از ۱۱ گرم و هماتوکریت بالاتر از ۳۴ درصد در ۱۰۰ میلی‌لیتر باقی ماند.



شکل ۱

درطی این مدت بیمار از نظر کار هیپوفیز مورد مطالعه قرار گرفت. در ضمن بیمار بمدت یک ماه باکلسومفن 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 ۵۲/۱۱/۲۲ پس از فصد ۲۰ لیتر خون مجدداً بستری شد. معاینه بیمار روشن شدن واضح رنگ پوست وملتحمه چشم را نشان میداد. صداهای قلب طبیعی بود و آرتیمی وجود نداشت. کبد و طحال قابل لمس نبود. در قوام و اندازه بیضه‌ها تغییری حاصل نشده بود.

آزمایش های مختلف تغییری را نشان نداد. بیوپسی مجدد کبد بوسیله سوزن منگینی هماکروماتوز و سیروزرا نشان داد. مقادیر زیادی آهن مجدداً در بیوپسی مشاهده شد.



شکل ۲

جدول شماره ۲ــ اندازه‌گیری هورمون رشد و پرولاکتین سرم

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

۵ بعداز دادن ۷۵۰ میلی‌گرم L—DOPA از راه دهان در زمان صفر ـ غلظت نانوگرم در سی‌سی.

۵۵ بعداز تزریق داخل عضله‌ای ۵ میلی‌گرمPerphenazin ـ غلظت نانوگرم درسی‌سی.

بیمار آخرین‌بار در مهرماه ۱۳۵۴ در بیمارستان داریوش کبیر بستری‌می‌شود. بیوپسی کبد نشان‌داد که مقدار آهن تقریباً بمیزان طبیعی رسیده است ولی سیروز کبد نسبتاً پیشرفته است. فصد بیمار قطع شده است وقرار است که هردو یا سه‌ماه یکبار ۵۰ سانتی‌متر مکعب خون گرفته شود.

بررسی خانواده بیمار

پدر بیمار ۶۲ساله ومادرش ۵۷ ساله است. بیمار دارای سه‌برادر وپنج خواهر میباشد. مقدارآهن سرم وظرفیت تام بهم بستن آهن سرم (TIBC) در والدین و چهار خواهر و دو برادر بیمار اندازه گیری شد. چنانکه درجدول شماره یك میبینیم آهن سرم در پدر (۲۰۰ میکروگرم درصد) یك برادر (۱۷۰ میکروگرم درصد) و دو خواهر (۲۷۰ و ۱۷۰میکروگرم درصد) بالاتر از حدود طبیعی است .

بیوپسی کبد در یك خواهر، وجود هموکروماتوز را تأئید کرد. متأسفانه پدر بیمار باانجام بیوپسی کبدموافقت نکرد ولی‌بالابودن ارزش آهن‌سرم دراو نشان دهنده این‌امکان‌است که بیماری‌ازطریق او به فرزندش انتقال پیدا کرده است. این ارقام موافق باوراثت بیماری ازنوع غالب میباشند.

اندازه گیری بیلی روبین، SGPT وقند خون دو ساعت بعد ازغذا وهمچنین آزمایش‌ادرار ازنظر قند درهمه‌افراد این خانواده‌طبیعی یا منفی بوده است.

ع. ق زن ۲۸ ساله ساکن تهران خانه‌دار

درنتیجه اندازه گیری آهن سرم در خانواده بیمار وبعلت بالابودن آهن سرم واشباع بودن ترانس فرین، این خواهر بیمار برای انجام بیوپسی کبد در تاریخ ۵۲/۳/۳ بستری شد. درسابقه این

جدول شماره ۳ــ اندازه‌گیری گو نادوتروپین‌های هیپوفیزی سرم

زمان	LH		FST	
	بیمارشماره ۱	بیمارشماره۳	بیمار شماره۱	بیمار شماره۳
	۱۰ ۲۵۵	۵۵۵	۲ ۱	
سفر	۱ ۲/۳	۱۳/۹	۱ ۶/۷	۱۵/۵
۳۰ دقیقه	۱ ۱	۶۹	۱ ۷/۷	۲۵/۳
۶۰ »	۱ ۱	۷۳	۱ ۷/۷	۲۵
۹۰ »	۱ ۱	۵۶/۵	۱ ۶	۲۳/۵
۱۲۰ »	۱ ۱	۵۰/۵	۱ ۵/۷	۲۱/۵

۵ ۵۱/۱۱/۱۷ بعداز تزریق زیرجلدی ۱۰۰ میکروگرم LH-RF غلظت MIU/ML

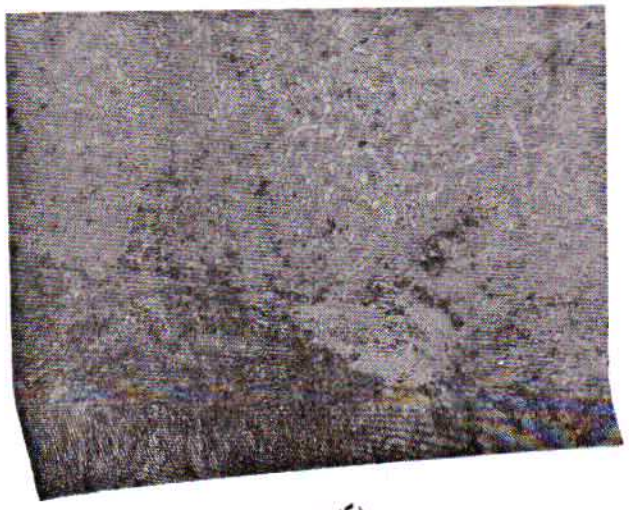
۵۵ ۵۳/۲/۱۵ بعداز تزریق داخل وریدی ۲۰۰ میکروگرم LH-RF ومتعاقب یك ماه درمان روزانه با ۵۰ میلی‌گرم‌کلومیفن.

۵۵۵ بعداز تزریق زیر جلدی ۱۰۰ میکروگرم LH-RF .

بیمار ناراحتی‌های عمده‌ای جز دردهای خفیف در ناحیه راست فوقانی شکم وجود نداشت. بعلاوه ۱۲ سال پیش دچار هماتوری بوده است. قاعدگی بیمار مرتب بوده‌است. بیمار سه‌بار حامله‌شده و وضع حمل کرده بود. در این بیمار نیز سابقه مصرف الکل یا قرص‌های آهن‌دار وجود نداشت.

معاینه بیمارکاملاً طبیعی بود وبویژه تغییر واضحی از نظر رنگ پوست ویا ملتحمه وجود نداشت وکبد وطحال لمس نمیشد. نتایج آزمایش‌های بیمار از نظر هموگلوبین ، هماتوکریت ، فورمول شمارش‌خون، سرعت رسوب گلبول‌های‌قرمز، بیلی‌روبین، فسفاتاز قلیائی، ترانس‌آمینازها، پروتئین‌سرم، BSP وآزمون‌تحمل گلوکز طبیعی بود.

بیوپسی کبد با سوزن منگینی هموکروماتوز بسیار زود رسی را نشان میداد. آهن فراوان درسلول‌های کبد وجود داشت ولی ساختمان‌کبد طبیعی بود (شکل ۳).



شکل ۳

بدلیل وجود آهن زیاد در کبد، این بیمار نیز تحت درمان با فصد ۵۰۰ میلی لیتر خون در هفته قرار گرفت و پس از فصد ۱۹ لیتر خون، بیوپسی کبد در تاریخ ۵۳/۴/۱۱ مجدداً انجام شد. نتیجه آزمایش های بیمار مجدداً در حدود طبیعی بود. بیوپسی مجدد با سوزن منگینی بهبود فاحشی را از نظر ذخیره آهن نشان میداد. معهذا 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. درطول انجام فصد قاعدگی بیمار متوقف گردید ولی نتایج آزمایش های هیپوفیز طبیعی بود.

آخرین بار در شهریور ماه 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 به‌دنیا آمدن یك نوزاد سالم در شهریور ۱۳۵۴ پایان می‌یابد.

تحقیقات آندوکرینی – هیپوفیز قدامی: الف – هورمون رشد (GH): میزان هورمون رشد پلاسما در بیمار اول و دوم درحال ناشتا وهمچنین پس از دادن ۷۵۰ میلی گرم L – DOPA از راه دهان (۳۰) در حدود طبیعی بود (جدول شماره ۲).

ب– پرولاکتین : میزان پرولاکتین سرم درحال ناشتا و پس از تزریق داخل عضله ۵ میلی گرم Perphenazine (۲۸) در بیمار اول طبیعی بود (جدول شماره ۲).

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

ت – هورمون کورتیکوتروپ (ACTH): متأسفانه امکان اندازه‌گیری مستقیم این هورمون میسر نبود. معهذا ارزیابی طرز کار هیپوفیز قدامی ازاین نظر بطور غیرمستقیم طبیعی بود. بیمار اول پس از نوشیدن ۱۵۰۰ میلی‌لیتر آب، ۱۳۶۰ میلی لیتر ادرار در ۵ ساعت دفع کرد که بطور غیرمستقیم نشان دهنده طبیعی بودن غدد فوق کلیوی و بنابراین این هورمون کورتیکوتروپ هیپوفیز می‌باشد. اندازه گیری محتوای ۲۴ ساعته ادرار بیمار اول از نظر ۱۷– کیتواستروئیدها و ۱۷– کیتوژنیك استروئیدها طبیعی بود وپس از تزریق ۴۰ واحد ACTH ازراه ورید در ۸ ساعت، افزایش معمولی استروئیدها مشاهده شد.

ث – گونادوتروپین‌های هیپوفیزی پلاسما (FSH_LH) : در بیمار اول میزان هورمون لوتئین‌زا (LH) و تحریك کننده فولیکولی (FSH) پلاسما که در حال ناشتا پائین بود، پس از تزریق زیر جلدی ۱۰۰ میکروگرم عامل رهاکننده هورمون لوتئین‌زا (LH_RF) افزایشی نشان نداد. پس از سه ماه فصد و متعاقب یك ماه درمان روزانه با ۵۰ میلی گرم کلومیفن میزان هورمونهای فوق درپلاسما درحال ناشتا پائین بود وپس از تزریق داخل وریدی ۲۰۰ میکروگرم عامل رهاکننده 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 رهاکننده مربوط باید افزایشی را نشان میداد – بلکه ناشی از اختلال در هیپوفیز قدامی میباشد. ازطرف دیگر دربیمار دوم میزان گونادوتروپین‌های پلاسما هم درحال ناشتا و هم پس‌ازتزریق زیرجلدی ۱۰۰ میکروگرم عامل رهاکننده هورمون لوتئین‌زا، طبیعی بوده است. همچنین این مشاهده ثابت میکند که ۱۰۰ میکروگرم عامل رها کننده هورمون لوتئین‌زا برای تحریك یك هیپوفیز سالم و افزایش گونادوتروپین، کافی می‌باشد.

این تحقیقات نشان میدهند که تنها اختلال آندوکرینی در بیمار اول نقصان ترشح گونادوتروپین‌های هیپوفیزقدامی‌میباشد. بیوپسی بیضه دراین بیمار، ضایعه اولیه بیضه‌ها، ناشی از رسوب آهن، را رد می کند و عدم افزایش ترشح گونادوتروپین‌ها پس از تزریق عامل رهاکننده هورمون لوتئین‌زا، این اختلال را بخوبی درخود هیپوفیز قدامی متمرکز می کند.

بحث

مسائلی که در این گزارش قابل توجه‌اند عبارتند از:

۱– خانواده‌ای بودن هماکروماتوز در بیمار.

۲– دوران جوانی که در آن نشانه‌های بیماری ظاهرشده‌است.

۳– وجود هماکروماتوز درخواهر بیمار در سن ۲۸ سالگی درحالی که مرتباً قاعده وسه‌بار نیز حامله شده‌است.

۴– تحقیقات درباره ارزیابی کارکرد هیپوفیزقدامی وگونادها در این بیماران.

چنانکه درمقدمه گفته شد خانواده‌ای بودن هموکروماتوز اولیه بطور انکارناپذیری باثبات رسیده است. در مطالعه ۱۵۰۰ مورد هموکروماتوز اولیه که تا ۱۹۶۷ شرح داده شده بود در ۱۲۰ مورد یا ۸ درصد، این بیماری بصورت خانواده‌ای وجود داشته است (۱۲). اگر آهن خون وظرفیت بخود بستن آهن آن (IBC) در بستگان بیمار مورد مطالعه قرار گیرد، دربسیاری از آنان این ارزش‌ها بالاتر ازحد طبیعی خواهد بود. اگر بیوپسی کبد دراین افراد انجام شود، ممکن‌است هموکروماتوز اولیه زودرس درآنان مشاهده گردد. در خانواده بیمار مورد مطالعه، بطور قطع لااقل خواهر بیمار دچار هموکروماتوز و بعلاوه آهن خون در یك خواهر و یك برادر بیمار نیز بالاتر ازحد طبیعی بوده‌است. و احتمالا اگر بیوپسی کبد در آنها انجام میشد ممکن بود وجود هموکروماتوز نیز مشاهده گردد. از طرف دیگر افراد دیگری از این خانواده که در موقع آزمایش دارای ارزش‌های آهن خون طبیعی بودند، ممکن‌است که درآینده دچارهیپرسیدرمی و یا هموکروماتوز گردند. نکته جالب دیگر سنین نسبتاً جوانی است که درآن افراد این خانواده بهموکروماتوز مبتلامیگردند.

نشانه‌های بیماری در خود بیمار لااقل از سن بیست ویك سالگی آشکار شده بوده‌است. باحتمال زیاد یرقانی که بیمار ازآن شکایت داشت، چیزی جز پیگمانتاسیون قهوه‌ای رنگ ملتحمه نبوده‌است. و در حقیقت اندازه گیری‌های متعدد بیلی‌روبین هیچوقت وجود یرقان را دراین بیمار تأئید نکرده‌است. شش سال پس ازپیدایش علائم پوستی هموکروماتوز، درد بیضه‌ها وآنگاه ناتوانی جنسی سبب شدکه بیمار به‌پزشك‌مراجعه‌کند. متأسفانه بدلیل عدم توجه بعلائم‌پوست وطبیعی بودن نسبی آزمون‌های‌مختلف، هیپوگونادیسم بیمار به‌اختلالات روانی نسبت داده‌شد وبیمار به‌روانپزشك معرفی گردید. گرچه افسردگی واضطراب دراین‌بیمار ممکن است‌یکی از تظاهرات هموکروماتوز اولیه ویا نتیجه ناتوانی جنسی باشد، معهذا درمان‌های مربوط از این بابت مؤثر واقع نگردید.

در خواهر بیمار گرچه نشانه‌های بالینی بیماری وجود نداشت ولی‌بیوپسی کبد بطورقطع وجود هماکروماتوزاولیه‌را تأئیدکرد. این بیمار درموقع بیوپسی ۲۸ ساله بودوچنانکه گفته شد مرتباً قاعده می‌شده و دارای سه‌فرزند نیز بوده است. با در نظر گرفتن اینکه نشانه‌های بیماری فقط در ۴درصد از بیماران بین ۲۰ و ۳۰ سالگی‌ظاهر می‌شود(۱۰)، وجود هماکروماتوز در۲۱و۲۸سالگی در بیماران فوق‌الذکر قابل توجه می‌باشد و ممکن است که بطور ژنتیك استعداد خاصی از این نظر دراین خانواده موجود باشد.

با درنظر گرفتن سالیان زیادی‌که برای تجمع آهن دربدن برای بوجود آمدن هموکروماتوز لازم است، میتوان تصور کردکه اختلال درجذب‌آهن درلوله گوارش این‌بیماران از دوران‌جوانی و شاید از اوائل کودکی وجود داشته است. از طرف دیگر بدلیل قاعدگی وحاملگی‌های مکرر درخواهر بیمار، این اختلال باید باشدت بیشتری دراو موجود بوده باشد. متأسفانه تحقیقات مخصوص جذب وبطورکلی متابولیسم آهن دراین بیماران بدلائل فنی انجام‌نگردید.

مسئله جالب دیگر در بیمار، پیدایش هیپوگونادیسم و تحقیقاتی است‌که در این زمینه انجام گردید. در بررسی ۱۵۰۰ مورد هموکروماتوز اولیه، شیوع نقصان توانائی‌جنسی در۲۴ درصد از موارد گزارش شده است.(۱۲) معهذا تحقیقات دقیق‌تر در این زمینه نشان میدهندکه اختلالات گونادی و اصولا هیپوفیزی در این بیماران فوق‌العاده شایع می‌باشد (۱۸ و ۱۹).

هیپوگونادیسم یکی از اختلالات آندوکرین شایع وزودرس در هموکروماتوز میباشد (۱۸و۱۹) وتاکنون درباره ایجاد آن علل زیر درنظر گرفته شده است:

۱ـ رسوب آهن درقسمت قدامی هیپوفیز سبب مختل شدن ترشح گونادوتروپین‌ها میشود واختلال ناشی‌از ترشح گونادوتروپین‌ها سبب پیدایش هیپوگونادیسم ثانویه میگردد.

۲ـ بندرت‌رسوب‌آهن دربیضه‌ها ممکن است سبب ازبین رفتن‌نسج فعال بیضه‌ها شود وهیپوگونادیسم اولیه بوجود آورد.

۳ـ بدلیل‌اختلال کارکردکبد، کاتابولیسم استروژن‌ها مختل‌شده از طریق کنترل پس‌نورد منفی (Negative Feed_Back) سبب توقف‌ترشح گونادوتروپین‌ها میگرددکه بنوبه خود هیپوگونادیسم بوجود میآورد.

مطالعات مختلف دربـاره هیپوفیز قدامی در هموکروماتوز نشان داده‌اندکه‌اگر کارهیپوفیز درهموکروماتوز بدقت مطالعه شود،در بسیاری از بیماران مبتلا به‌آن، اختلالات عمده‌ای درباره یك یـا بیش از یکی از هورمون‌هـای هیپوفیز بدست خواهد آمد. در مطالعه‌کار هیپوفیزقدامی در۳۳بیمار مبتلا بهموکروماتوز(۱۹) شایع‌ترین اختلال پائین بودن هورمون لوتئین زا (LH) بود که در ۱۴ نفر از۳۲ نفر (۴۴ درصد) کمتر ازحد معمول بوده‌است. PBI در دو بیمار پائین بودکه در یك بیمار پس از دادن (TSH) افزایش پیداکرد وبنابراین منشاء هیپوفیزی هیپوتیروئیدیسم را نشان‌داد. درچهار بیمار واکنش ترشحی هورمون رشد (G.H.)، درقبال هیپوگلیسمی ناشی‌ازتزریق انسولین، کمتر از طبیعی بود.

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

کاهش فعالیت جنسی در ۶۳ درصد از این بیماران وجود داشت. عده زیادی از زنان مبتلا به‌هموکروماتوز از کاهش تمایل جنسی شکایت داشتند. در ۵۲ درصد از بیماران کاهش یا فقدان کامل موی بدن مشاهده شد. درمردان، توزیع زنانه موها در ناحیه زهار واختلال 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 به‌سیروز از نظر کاهش فعالیت جنسی ۴۷ درصد، نقصان موی بدن ۲۹ درصد واز نظر آتروفی بیضه‌ها ۷۱ درصد بوده است.

استاکس (Stocks) و مارتین (Martin) کار هیپوفیز قدامی را در ۱۴ مرد ویك‌زن مبتلا به‌هموکروماتوز 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 میباشد. درچهار بیمار نشانه‌های بالینی وآزمایشگاهی نارسائی شدید هیپوفیز ودر نه بیمار اختلال خفیف‌تری که لااقل یك هورمون هیپوفیز قدامی را دربرمیگرفت، مشاهده شد. فقط ۶ نفر (۴۰ درصد) ازبیماران فاقد اختلالات درکار هیپوفیز قدامی بودند. گونادوتروپین‌ادرار در ۶ بیمار وهورمون لوتئین زا (LH) درپلاسما در ۷ بیمار، تقلیل پیدا کرده‌بود. درقبال هیپوگلیسمی‌ناشی‌ازتزریق وریدی‌انسولین، واکنش‌ترشحی‌هورمون رشد درنه‌نفر و واکنش ترشحی کورتیزول پلاسما در ۶ نفر کاهش یافته بود. در دوبیمار (TSH) پائین‌بوده وعلائم هیپوتیروئیدیسم وجود داشته است.

از چهارده بیمار مرد، ده نفر دچارکم کاری گونادها بودند ولی هیچکدام نارسائی فاحش کبد یا بزرگی پستان‌ها را نداشتند واستروژن ادرار درهمه طبیعی‌بود. بیضه‌ها درسه نفر بطورفاحش ودرپنج نفر کمی‌خفیف‌تر آتروفی‌داشت. از دست دادن تمایل‌جنسی و ناتوانی جنسی بااندازهٔ بیضه‌ها نسبت مستقیم داشت. هشت مرد دارای‌رویش زنانه موهای بدن بودند، ودرچهار مرد رشد موهای صورت نقصان پیدا کرده بود. فقط دریك بیمار پس از انجام‌فصد مکرر وبرگشت ارزش‌آهن خون بحدود طبیعی، توانائی جنسی بهبود یافته بود.

بیوپسی بیضه‌ها درده نفر که هشت‌نفرشان ازکاهش یا از دست‌دادن کامل توانائی جنسی شکایت داشتند، نشان دادکه فقط درچهارنفر بافت بیضه‌ها طبیعی بود. در دیگران آتروفی لوله‌های سمینیفر بمقدار مختلف، غیاب اسپرماتوزئیدها و ضخیم شدن جدار لوله‌ها مشاهده گردید. سلول‌های‌لیدیگ (Leydig) معمولا بمقداری‌کمتر از طبیعی وجود داشتند ولی در دونفر کاملا ازبین رفته بودند. در هیچیك از این بیضه‌ها رسوب آهن مشاهده نگردید. نه‌نفر ازاین ۱۵ بیمار، مرض قند داشتند. چنانکه می‌بینیم بسیاری از بیماران مبتلا به‌هموکروماتوز، دچار اختلال کار هیپوفیز میباشند ودر این بیماران مطالعه غدد آندوکرین محیطی و درجه وخامت بیماری کبدی نشان داده است‌که دراین غدد، آهن رسوب نکرده است وبین شدت نارسائی هیپوفیز و درجه نارسائی کبد رابطه مستقیمی موجود نمیباشد. بنابراین علت اختلالات آندوکرین را درکار وساختمان هیپوفیز قدامی باید جستجوکرد.

اختلال‌کار هیپوفیز قدامی‌تاکنون به رسوب آهن وتخریب‌متعاقب سلول‌های‌ترشح‌کننده هورمون‌های‌مختلف‌دراین‌غده نسبت داده‌شده بودودرحقیقت‌مطالعات پاتولوژیك‌دربیماران مبتلا به‌هموکروماتوز اولیه این فرضیه را کاملا باثبات رسانیده است (۱۳ و ۵). معهذا مطالعات‌اخیر نشان داده‌است که‌اختلال کارهیپوفیز قدامی‌ممکن‌است به‌وجود ضایعات درهیپوتالاموس‌نیزمربوط باشد. چنانکه میدانیم هیپرفیزقدامی‌خود تحت فرمان مراکزی در هیپوتالاموس میباشد که باترشح عوامل رهاکننده (Releasing Factors) و عوامل بازدارندهٔ‌رهائی (Inhibiting Releasing Factors) ترشح وباعدم ترشح‌هورمون‌های هیپوفیز قدامی را سبب میشوند (۲۱). بنابراین اگر در نتیجه رسوب‌آهن، این‌مراکز هیپوتالاموسی در هموکروماتوز اولیه‌آزرده شوند، ممکن است‌که بطور ثانوی در کار هیپوفیز قدامی ایجاد اختلال کنند.

تاکنون دربارهٔ این جنبهٔ‌کار هیپوفیز قدامی در هموکروماتوز مطالعات چندانی انجام نگرفته است. بنابراین در مطالعه بیمار که‌ازکم‌کاری گونادی شکایت‌داشت، تحقیقاتی دراین زمینه‌صورت گرفت. چنانکه گفته‌شد بیمارمدت دوسال، قبل ازتشخیص‌بیماریش ازکاهش‌تمایل‌جنسی وفقدان نموذشکایت‌داشت. این‌هیپوگونادیسم مسلماً نمیتوانست درنتیجه وخامت‌کارکبد دراین بیمار باشد، چون هم از نظر بالینی وهم از نظر آزمایشگاهی کارکبد تقریباًطبیعی بود. بیوپسی بیضه‌وعدم رسوب‌آهن‌درآن‌امکان وجودهیپوگونادیسم اولیه را از میان برد. در نتیجه ضایعات هیپوتالاموس بااایجاد اختلال ثانویه درکار هیپوفیز قدامی و یا اختلال اولیه هیپوفیز ممکن بود هیپوگونادیسم بیمار را توجیه‌کند. چنانکه ازمطالعه جدول‌ها معلوم است باوجود تزریق عامل هیپوتالاموسی‌رهاکننده هورمون لوتئین‌زا، تغییری در هورمون‌های هیپوفیزی LH و FSH مشاهده نگردید. فقدان این واکنش‌ترشحی، نشان دهنده‌اختلال

اولیه در هیپوفیز قدامی است و دخالت هیپوتالاموس در پیدایش هیپوگونادیسم در بیماران مبتلا به هموکروماتوز را نفی میکند. مقادیر عامل رها کننده LH (LH_RF) که باین بیمار تزریق شده‌است ، بیش از حدی است که معمولا با پیدایش واکنش ترشحی همراه است . بعلاوه انجام مطالعات مشابه در خواهر بیمار نشان دهنده سالم بودن کار هیپوفیز دراو و مناسب بودن مقادیری‌است که‌درخود بیمار بکاررفته است . مطالعه‌هورمون‌های LHوFSH دربیمارپس اردرمان باکلومیفن که‌معمولا سبب‌تحریك ترشح این هورمون‌ها میشود (۲۹) ، نیز نشان میدهد که عوامل هیپوتالاموسی در ایجادگونادیسم بیمار مؤثر نبوده‌اند . معمولا استعمال کلومیفن‌ازطریق‌هیپوتالاموس‌سبب‌ترشح گونادوتروپین‌های هیپوفیزی‌میگردد. طبیعی بودن سایر هورمون‌های هیپوفیز قدامی دربیماراول نشان‌میدهد که نقصان‌ترشحی‌منحصراً به گونادوتروپین‌ها مربوط بوده است.

متأسفانه پس از فصد مقادیر زیادی خون در این بیمار ، تکرار آزمایش‌های هیپوفیز نشان داده است که بهبود درکار این غده وهیپوگونادیسم بیمار حاصل نشده است. عدم بهبود پس ازفصداز طرف متخصصین دیگر نیز گزارش شده است (۱۸و۲۰). و این واکنش منفی برخلاف بهبود فاحشی است که پس از فصد مکرراز نظر کبد وسایر اعضاء دربیماران هموکروماتوز پیدا میشود. این پدیده نشان میدهدکه حساسیت سلول‌های هیپوفیز قدامی به‌آهن بسیار زیاد میباشد واحتمالا پس از تخریب سلول‌های موجود، با وجود از بین بردن عامل مخرب ، بازسازی ونوسازی سلول‌های هیپوفیز صورت نمیگیرد. درگزارش جدیدی‌که بعداز نوشتن‌این مقاله منتشر شده‌است (۲۷)، ده بیمار مرد مبتلا به‌هموکروماتوز وهیپوگونادیسم تحت‌مطالعه قرارگرفته‌اند وهیچکدام به‌کلومیفن و یافاکتور رهاکننده هورمون لوتئین‌زا جواب نداده‌اند . این گزارش تائید میکندکه علت هیپوگونادیسم در هموکروماتوز ، آسیب سلول‌های گونادوتروپین ساز درهیپوفیز قدامی میباشد.

REFERENCES :

1- Trousseau, A.: Clinique médical 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- Ibdem. P. 1074.
12- Heilmyer, 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 partuculière 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; Guillemin R, Structure moleculaire du facteur hypothalamiqe (LRF) d'origine ovine controlant la secretion de l'hormone gonadotrope hypophysaire de luteinisatinon (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 hoprmone- 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 یک‌مورد استئوژنزامپرفکتا اصطلاح «دیسپلازی اپی‌فیزی» اشتباهاً چاپ شده‌است.
مسلماً خوانندگان توجه فرموده‌اند که این دو بیماری متفاوت است.

دبیرکل سازمان مرکزی نظام‌پزشکی
دکتر حفیظی