

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

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

\*دکتر سیدحسین میرجلسی \* دکتر هوشنگ نصر \*\* دکتر اعتماد مقدم \*\*\*

وجود هموکروماتوز 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 یک بار بین ۷۰۰۰ مرگ و میر بیمارستانی و یک بار بین ۲۰۰۰۰ مورد بستری شدن در بیمارستان گزارش شده است (۹۶). از آنجاکه در این بیماری آهن به مقدار زیادتر از غذای معمولی جذب میشود و بافرض اینکه موازنۀ مثبت وزانه آهن در این بیماران ۲ میلی گرم باشد، واضح است که برای تجمع ۲۰ تا ۴۰ گرم آهن، لازم است که بیمار برای سالیان دراز آهن اضافی را از لوله کوارش جذب کند. بهمین جهت عالمی بیماران معمولاً این سنین ۴۰ و ۶۰ ظاهر میشود و فقط در بیست درصد از بیماران این عالمی ممکن است در سنین پانزیمن 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 میافتد (۱۰).

هموکروماتوز 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 ۲۵ گرم آهن در نتیجه قاعده‌گی، بارداری و شیر دادن از دست میدهند. شروع بیماری در زنان معمولاً سالها پس از سترونی صورت میگیرد و بیش از ۵۰ درصد زنان مبتلا به این بیماری دچار کمی یا فقدان خونریزی ماهنامه بوده‌اند (۱۰).

هموکروماتوز اولیه بیماری است که در نتیجه تجمع فوق العاده آهن در بدن بوجود میآید. 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 (۲-۶). در هموکروماتوز اولیه، ذخیره آهن بدن ممکن است به ۲۰ تا ۶۰ گرم برسد (۶). در مقام مقایسه باید گفت که ذخیره آهن بدن در یک فرد سالم و بالغ در حدود ۴ گرم است که از آن ۳ گرم در هموگلوبین، میوگلوبین و سایر آنزیم‌های آهن دار متمرکز است و یک گرم بصورت آهن ذخیره موجود میباشد. آهن ذخیره بیشتر در کبد، طحال و منز استخوان وجود دارد و در بافت‌ها بدوصورت فریتین (Ferritin) و هموسیدرین (Hemosiderin) یافت میشود.

در افراد سالم، بیشتر آهن ذخیره بصورت فریتین و وجود دارد و نسبت هموسیدرین به فریتین به ۹۰-۶۰ میرسد. در هموکروماتوز نسبت هموسیدرین به فری تین بالا رفته و ممکن است به ۴ تا ۶ میرسد (۷).

\* دانشکده پزشکی داریوش کبیر - دانشگاه تهران.

\*\* انتیتو تحقیقاتی بیولوژی تولید مثل - وزارت بهداشت تهران.

\*\*\* بیمارستان فیروزگر - تهران.

در اوائل سال ۱۳۵۱ بدلیل تشیدید تیر کی رنگ پوست و متوجه چشم بیمار مجدداً بستری میشود. در این موقع برای نخستین بار از ضعف توانایی جنسی نیز شکایت میکند. بعلاوه اظهار میدارد که بیضه‌ها بطور متناوب از سال ۱۳۴۹ دردناک شده‌اند.

معاینه بیمار در این زمان جز تیر کی رنگ پوست و مخاط ملتحمه نکته مثبتی نداشت. بعلت منفی بودن آزمایش‌های مختلف امکان ناراحتی‌های روانی مطرح گردید و بیمار بهروانی‌شک معروفی شد، ولی درمان مؤثر واقع نشد و ناتوانی جنسی همچنان باقی ماند. در اسفند سال ۱۳۵۱ بعلت تیر کی پوست وضع قوای جنسی امکان هموکروماتوز مطرح گردید و بیمار مجدداً بستری شد.

علاوه بر آنچه رفت، بیمار از درد شکم و نفخ شکایت داشت. اشتها کم و مدفوع ظاهرأ فوق العاده چرب و وزد رنگ بوده است. سابقه بیماری‌های مهمی در گذشته را ذکر نمیکرد. در گذشته، برداشتن لوزه‌ها و آپاندیس انجم شده بود. بیمار هیچ‌گونه داروی حاوی آهن در گذشته مصرف نمیکرده است و در زمان حال نیز مصرف نمی‌کند. در گذشته بندرت مشروبات الکلی استعمال میکرده ولی از ۵ سال قبل آنرا ترک کرده است. بدلیل حرفة خود باد. د.ت. آلدیدن تماس داشته است.

بیمار از وجود هر گونه ابتله خویشاوندی یعنی پدر و مادرش اظهاری اطلاعی نمیکند. پدر و مادر بیمار هردو در قید حیات و سالم میباشند. سه برادر و پنج خواهر بیمار ظاهرأ سالم هستند. مادر بیمار ۱۵ سال قبل در زمان حاملگی دچار یرقان شده بود. جزاین هر نوع سابقه بیماری‌های کبدی، بیماری قند و بیماری‌های دیگر را انکار نمیکند.

معاینه بالینی:

حال عمومی بیمار خوب و رنگ پوست مخصوصاً پوست صورت و دستها تیره متمایل به قهوه‌ای بود. در صورت کثومک وجود داشت. مخاط ملتحمه تیره متمایل به قهوه‌ای رنگ بود. صدای قلب طبیعی بود و بندرت ضربه‌های غیر منظم بگوش میخورد. شکم نرم بود. کبد دو بندانگشت زیر دندنه حسی شد و نسبتاً دردناک بود. طحال قابل لمس نبود. بیضه‌ها کوچک و قطر شان در حدود ۲ سانتی‌متر 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.

داده‌های آزمایشگاهی، تغیر فاحشی را نشان نداد. الکتروکاردیوگرام دیتم سینوسی و ضربه‌های اکتوپیک دهلیزی نادری را نشان میداد. ST-T در اشتقاق‌های ۲، ۳، aVF فرورفتگی داشت.

هموکروماتوز اولیه امروزه بصورت یک بیماری متابولیک ارثی نگریسته میشود. نشانه‌های بیماری ممکن است درین ۵ درصد از برادران و خواهران بیمار دیده شود، ولی وقوع آن در نسل‌های متوالی نادر است (۱۱).

تظاهرات بالینی عده‌های هموکروماتوز اولیه علاوه بر نشانه‌های سه گانه سیر و زکبد (۹۱ درصد)، پیگمان‌ناشیون پوست (۹۰ درصد) و بیماری قند (۷۶ درصد)، شامل نشانه‌های دیگر تغییر عوارض قلبی، گوارشی، روانی والتهاب مفاصل نیز میباشد (۱۲). اختلالات غدد آندوکرین بیوژه هیپوفیز قدامی، کراراً در این بیماری گزارش شده است (۱۳-۲۰). هباتوم در این بیماری نسبتاً شایع است و در میان هر هفت بیمار مبتلا به هموکروماتوز اولیه، یک بیمار چهار هباتوم میگردد. در این مقاله ابتدا به شرح حال یک مرد جوان هیپوگوناد و مبتلا به هموکروماتوز اولیه می‌پردازیم. سپس مطالعه را که از نظر میزان آهن سرم، کارکبد و قد خون در خانواده بیمار انجام داده‌ایم، بیان می‌کنیم. در ضمن این مطالعه معلوم شد که یکی از خواهران بیمار که دارای آهن سرم بالا بود، به هموکروماتوز اولیه مبتلا میباشد. بعلاوه تحقیقاتی را که مخصوصاً از نظر ارزیابی کار هیپوفیز قدامی با استفاده از عوامل رهاکننده هورمون‌های لوئین زاوتیر و ترورب هیپوفیز قدامی در این بیماران انجام داده‌ایم، مورد بررسی قرار میدهیم.

غ.ق. مرد ۳۰ ساله اهل وساکن با بل:

بیمار در تاریخ ۱۲/۲۹/۵۱ بعلت «زدد 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 وزردی ملتحمه همچنان باقی ماند؛ هر چند که شدت وضعیت 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 می‌شد.

هموگلوبین، هماتوکریت، فورمول شمارش خون، سرعت رسوب گلوبول‌های قرمز، بیلی روبین، فسفاتاز قلبی‌ای، پروتئین‌های سرم، زمان پروتومین، کلسیترول، قند خون (ناشتا)، اسید اوریک، کلسیم و فسفر خون طبیعی بود. اوزفیل‌ها ۷ درصد، ۸۰ SGPT تا ۵۲ واحد، SGOT ۹۲-۱۰۰ واحد و احتیاض BSP در ۴۵ دقیقه ۶ درصد بود. آهن سرم ۱۸۰ میکروگرم و ظرفیت بخود بستن آهن سرم ۲۸۴ میکروگرم بود.

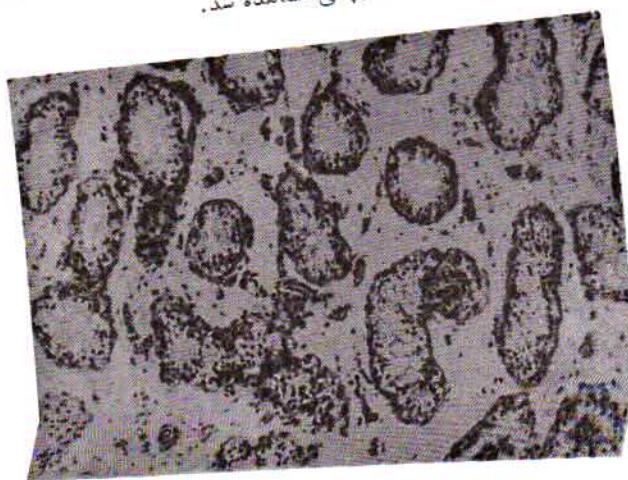
## جدول شماره ۱ داده‌های آزمایشگاهی در خانواده بیمار

نسبت	نام	سن	آهن سرم	TIBC	SGPT	2h p.p.B.S.	بیلی روبین	قند ادرار
پدر	حسین	۶۲	۲۰۰	۳۴۰	۲۴	۶۲	۰/۷۱۰/۱۲	منفی
مادر	صدیقه	۵۷	۱۵۰	۳۸۰	۱۶	۷۵	۰/۹۱۰/۱۵	منفی
خواهر	بتول	۳۴	۱۷۰	۳۷۰	۱۲	۵۰	۰/۹۱۰/۱۴	منفی
خواهر	عذرا	۳۰	۲۷۰	۳۲۵	۲۶	-	۰/۴۱۰/۱۲	منفی
خواهر	اقنس	۲۴	۱۵۰	۴۰۰	۶	۶۲	۰/۹۱۰/۱۴	منفی
خواهر	ایران	۱۷	۱۶۸	۲۸۰	۱۰	۷۰	۰/۱۵۱۰/۱۴	منفی
برادر	محمد رضا	۳۶	۱۴۰	۳۵۰	-	-	-	-
برادر	جواد	۲۰	۱۷۰	۳۱۰	۱۳	۶۰	۰/۷۱۰/۱۳	منفی

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

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

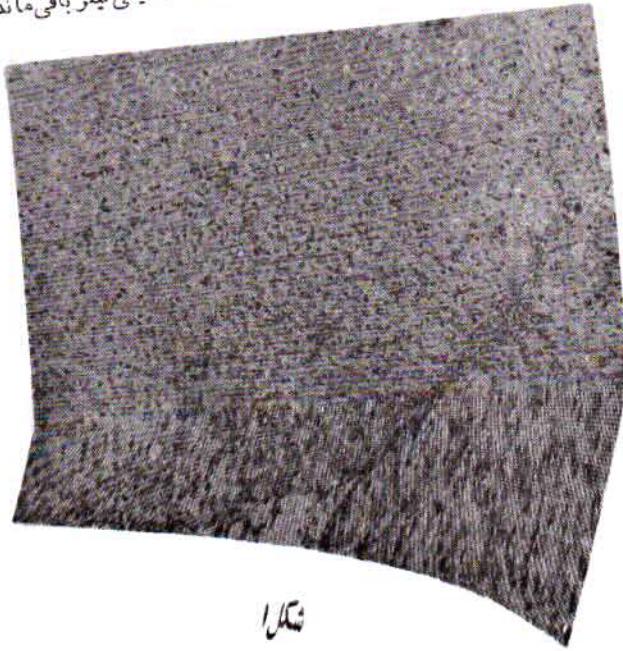
آزمایش‌های مختلف تغییری را نشان نداد. بیوپسی مجدد کبد بوسیله سوزن منگینی هماکروماتوز و سیروز را نشان داد. مقادیر زیادی آهن مجدد در بیوپسی مشاهده شد.



شکل ۲

رادیو گرافی سینه، جمجمه و روده که چک طبیعی بود. کیسه صفراء در کولیستو گرافی خوراکی مشاهده نشد. بیوپسی کبد بوسیله سوزن منگینی تصویر هماکروماتوز و سیروز نسبتاً زودرس را نشان داد. سلول‌های کبد و کوپفر و سلول‌های اپی تلیال مجرای صفراء حاوی مقدار زیادی آهن بودند. (شکل ۱). در بیوپسی بیضه، توقف کامل اسپرماتوژن مشاهده شد. لوله‌های سمینیفر فقط حاوی سلول‌های سرتولی و اسپرماتوکونیا 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، فصل مکرر به بیمار توصیه شد. این پیشنهاد در ابتدا مورد قبول بیمار قرار نگرفت ولی پس از دو سه‌ماه بطور نسبتاً منظم هفته‌ای ۵۰ میلی لیتر خون از بیمار گرفته میشد. در تمام این مدت همو گلوبین بالاتر از ۱۱ گرم و هماتوکریت بالاتر از ۳۴ درصد و ۱۰۰ میلی لیتر باقی ماند.



شکل ۱

جدول شماره ۳ - اندازه‌گیری گتو ناد توین‌های هیپوفیزی سرم

زمان	LH		FST		بیمار شماره ۱	بیمار شماره ۲	بیمار شماره ۳
	۱	۲	۱	۲			
سفر	۲/۳	۱	۱۲/۹	۶/۷	۱	۱۵/۵	
۳۰ دقیقه	۱	۱	۶۹	۷/۷	۱	۲۵/۳	
۶۰	۱	۱	۷۲	۷/۷	۱	۲۵	
۹۰	۱	۱	۵۶/۵	۶	۱	۲۲/۵	
۱۲۰	۱	۱	۵۰/۵	۵/۷	۱	۲۱/۵	

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

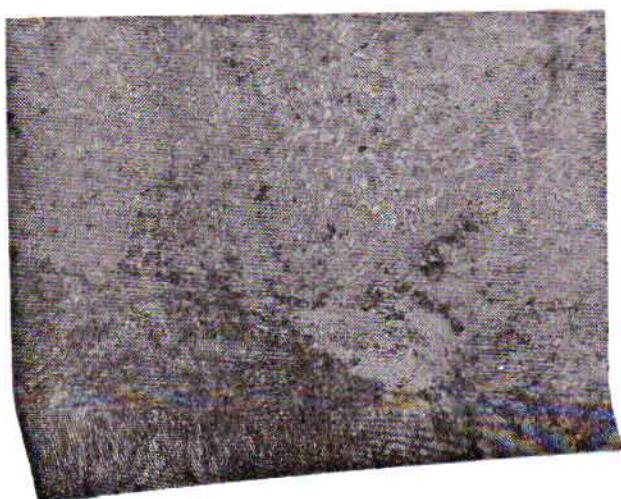
۵۵ بعده دادن ۵۳/۲/۱۵ ۲۰۰ میکروگرم LH-RF و منافب یک ماه درمان، وزنه با ۵۰ میلی گرم کلومین درسی سی.

۵۵۵ بعده دادن 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. قاعده‌گی بیمار مرتب بوده است. بیمار سه بار حامله شده و وضع حمل کرده بود. در این بیمار نیز سابقه مصرف الکل یا قرص‌های آهن دار وجود نداشت.

معاینه بیمار کاملاً طبیعی بود و بویژه تغییر واضحی از نظر رنگ پوست و یا ملتحمه وجود نداشت و کبد و طحال لمس نمیشد. نتایج آزمایش‌های بیمار از نظر هموگلوبین، هماتوکریت، فورمول شمارش خون، سرعت رسوب گلوبول‌های قرمز، بیلی‌روین، فسفاتاز قلیائی، ترانس‌آمینازها، پروتئین سرم، BSP و آزمون تحمل گلوکز طبیعی بود.

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



شکل ۳

جدول شماره ۴ - اندازه‌گیری هورمون رشد و برولاکتین سرم

زمان	هورمون رشد		برولاکتین
	بیمار ۰۱	بیمار ۰۳	
صفر	۲/۹	۲/۰	۸/۸
۳۰ دقیقه	۲۲/۲	۱۱/۵	-
۶۰ دقیقه	۲۵/۲	۱۹/۰	۲/۵
۹۰ دقیقه	۱۸/۱	۱۲/۵	۲۲
۱۲۰ دقیقه	۸/۲	۵/۳	۲۵/۵

۵ بعده دادن ۷۵۰ میلی گرم L-DOPA از زاده دهان در زمان صفر - غلظت نانو گرم در سی سی.

۵۵ بعده دادن تزریق داخل عضله‌ای ۵ میلی گرم Perphenazine. غلظت نانو گرم درسی سی.

بیمار آخرین بار در مهرماه ۱۳۵۴ در بیمارستان داریوش کبیر بستری می‌شود. بیوپسی کبد نشان داد که مقدار آهن تقریباً بیمیزان طبیعی رسیده است ولی سیروز کبد نسبتاً پیشرفته است. قصد بیمار قطع شده است و قرار است که هر دو یا سه‌ماه یکبار ۵۰ سانتی‌متر 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 وظرفیت تمام بهم بتن آهن سرم (TIBC) در والدین و چهار خواهر و دو برادر بیمار اندازه‌گیری شد. چنانکه در جدول شماره یک میبینیم 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 هموکروماتوز را تأیید کرد. متاسفانه پدر بیمار بالنجام بیوپسی کبد موافق نکرد ولی بالابودن ارزش آهن سرم درآور نشان دهنده این امکان است که بیماری از طریق او به فرزندش انتقال پیدا کرده است. این ارقام موافق باورانست بیماری از نوع غالب می‌باشد.

اندازه‌گیری بیلی روین، SGPT و قند خون دو ساعت بعد از غذا و همچنین آزمایش ادرار از نظر قند در هم‌افراد این خانواده طبیعی یا منفی بوده است.

ع. ق. زن ۲۸ ساله ساکن تهران خانه دار درنتیجه اندازه‌گیری آهن سرم در خانواده بیمار و بعلت بالابودن آهن سرم داشتایع بودن ترانس فربن، این خواهر بیمار برای انجام بیوپسی کبد در تاریخ ۱۳۱۳/۵۲ بستری شد. در سایه این

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

ت - گونادوتروپین‌های هیپوفیزی پلاسمای (FSH-LH) : بیمار اول میزان هورمون لوئیزنا (LH) و تحریریک کننده فولیکولی (FSH) پلاسمای که در حال ناشتا پائین بود، پس از تزریق زیر جلدی ۱۰۰ میکروگرم عامل رها کننده هورمون لوئیزنا (LH-RF) افزایشی نشان نداد. پس از سه ماه فضد و مقابله یک ماه درمان روزانه با ۲۰ میلیگرم کلوهیفن میزان هورمونهای فوق در پلاسمای درحال ناشتا پائین بود و پس از تزریق داخل وریدی ۲۰۰ میکروگرم عامل رها کننده هورمون لوئیزنا، افزایشی حاصل نشد (جدول شماره ۳). این مشاهدات نشان میدهدند که در این بیمار، اختلال در ترشح گونادوتروپین‌های هیپوفیزی به ضایعات هیپوتالاموسی هربوط نیست - چون در این صورت میزان هورمونهای فوق پس از تزریق عامل رها کننده هربوط باید افزایشی را نشان نمیداد - بلکه ناشی از اختلال در تروپین‌های پلاسمای درحال ناشتا و هم پس از تزریق زیر جلدی ۱۰۰ میکروگرم عامل رها کننده هورمون لوئیزنا، طبیعی بوده است. همچنین این مشاهده ثابت میکنند که ۱۰۰ میکروگرم عامل افزایش گونادوتروپین، کافی می‌باشد.

این تحقیقات نشان میدهند که تنها اختلال آندوکرینی در بیمار اول نقصان ترشح گونادوتروپین‌های هیپوفیز قدامی میباشد. بیوپسی بینه در این بیمار، ضایعه اولیه بیضنهای، ناشی از رسوب آهن، را رد می‌کند و عدم افزایش ترشح گونادوتروپین‌ها پس از تزریق هیپوفیز قدامی متوجه کزمی کند.

### بحث

- ۱- خانواده‌ای بودن هما کروماتوز در بیمار.
- ۲- دوران جوانی که در آن نشانهای بیماری ظاهر شده است.
- ۳- وجود هما کروماتوز در خواهر بیمار د سن ۲۸ سالگی در حالی که مرتبه اول بود و سه بار نیز حامله شده است.
- ۴- تحقیقات درباره ارزیابی کارکرد هیپوفیز قدامی و گونادها در این بیماران.

مجله نظامی شکی دکتر میرمجلی، دکتر نصر، دکتر مقدم: هموکروماتوز اولیه: مطالعه یک خانواده و گزارش یک مورد

بدلیل وجود آهن زیاد در کبد، این بیمار نیز تحت درمان با فضد ۵۰۰ میلی لیتر خون در هفته قرار گرفت و پس از فضد ۱۹ لیتر خون، بیوپسی کبد در تاریخ ۵۳/۴/۱۱ مجدد آزمایش های بیمار مجدد در حدود طبیعی بود. بیوپسی مجدد با سوزن منگینی بقیه گذشت. نتیجه آزمایش همچنان مقداری آهن در سلولهای کبد وجود داشت.

این بیمار نیز از نظر عدد داخلی و مخصوصاً هیپوفیز مورد مطالعه قرار گرفت که نتایج آن در جدول شماره ۲ و ۳ ذکر شده است. در طول انجام فضد 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 فصه، بیمار حامله می‌شود و دوران حاملگی بی‌هیچگونه عارضه‌ای با بعد این آمدن یک فوزاد سالم در شهریور ۱۳۵۴ بیان می‌یابد.

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

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

پ - هورمون تیروتrop (TSH) : میزان هورمون تیروتrop خون بیمار اول درحال ناشتا ۳/۲ میکرو واحد در میلی لیتر (طبیعی ۰-۵) و پس از تزریق داخل وریدی ۲ میلیگرم عامل رها کننده هورمون تیروتrop (TRF) ۸/۹ 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 قسم از کارهای هیپوفیز قدامی در بیمار اول می‌باشد. اندازه گیری PBI و هورمون تیروتrop در بیمار دوم نیز طبیعی بود.

ت - هورمون کورتیکوتrop (ACTH) : متأسفانه امکان اندازه گیری مستقیم این هورمون غیر میسر بود. معهدها ارزیابی طرز کار هیپوفیز قدامی از این نظر بطور غیرمستقیم طبیعی بود. بیمار اول پس از تو شیدن ۱۵۰۰ میلی لیتر آب، ۱۳۶۰ میلی لیتر ادرار در ۵ ساعت دفع کرد که بطور غیرمستقیم نشان دهنده طبیعی بودن عدد کلیوی و نیابر این هورمون کورتیکوتrop هیپوفیز می‌باشد.

از ازه گیری مجنوای ۲۴ ساعه ادرار بیمار اول از نظر ۱۷

با در نظر گرفتن سالیان زیادی که برای تجمع آهن در بدن برای بوجود آمدن هموکروماتوز 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 قاعده‌گی و حاملگی‌های مکرر در خواهر بیمار، این اختلال باید باشد بیشتری در او وجود بوده باشد. متأسفانه تحقیقات مخصوص جذب و بطود کلی متابولیسم آهن در این بیماران بدلاً این فنی انجام نگردید.

مسئله جالب دیگر در بیمار، پیدایش هیپوگونادیسم و تحقیقاتی است که در این زمینه انجام گردید. در بررسی ۱۵۰۰ مورد هموکروماتوز اولیه، شیوع نقصان توانائی جنسی در ۲۴ درصد از موارد گزارش شده است. (۱۲) معنداً تحقیقات دقیق‌تر در این زمینه نشان میدهند که اختلالات گونادی و اصولاً هیپوفیزی در این بیماران فوق العاده شایع می‌باشد (۱۸ و ۱۹).

هیپوگونادیسم یکی از اختلالات آندوکرین شایع و زوردرس در هموکروماتوز میباشد (۱۸) و تاکنون در باره ایجاد آن علل زیر در نظر گرفته شده است:

۱- رسوبر آهن در رسمت قدامی هیپوفیز سبب مختل شدن ترشح گونادوتropinها میشود و اختلال ناشی از ترشح گونادوتropinها سبب پیدایش هیپوگونادیسم ثانویه میگردد.

۲- بندرت رسوبر آهن در بیضه‌ها ممکن است سبب ازبین رفتن نسج فعال بیضه‌ها شود و هیپوگونادیسم اولیه بوجود آورد.

۳- بدلیل اختلال کارکرد کبد، کاتابولیسم استروژن‌ها مختل شده از طریق کنترل پس نورد منفی (Negative Feed-Back) سبب توقف ترشح گونادوتropinها میگردد که بنویه خود هیپوگونادیسم بوجود می‌آورد.

مطالعات مختلف در باره هیپوفیز قدامی در هموکروماتوز نشان داده‌اند که اگر کارهای هیپوفیز در هموکروماتوز بدقت مطالعه شود، در بسیاری از بیماران مبتلا به آن، اختلالات عمدۀ‌ای در باره یک یا بیش از یکی از هورمون‌های هیپوفیز بست خواهد آمد. در مطالعه کارهای هیپوفیز قدامی در ۳۳ بیمار مبتلا به هموکروماتوز (۱۹) شایع‌ترین اختلال پائین بودن هورمون لوئیزین ذا (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 منشاء هیپوفیزی هپوتیریوئیدیسم را نشان داد. در چهار بیمار واکنش ترشحی هورمون رشد (G.H.) درقبال هیپوگلیسمی ناشی از تزریق انسولین، کمتر از طبیعی بود.

چنان‌که در مقدمه گفته شد خانواده‌ای بودن هموکروماتوز اولیه بطور انکار ناپذیری بائبات رسیده است. در مطالعه ۱۵۰۰ مورد هموکروماتوز اولیه که تا ۱۹۶۷ شرح‌داده شده بود در ۲۰۱۱ مورد یا ۸ درصد، این بیماری بصورت خانواده‌ای وجود داشته است (۱۲). اگر آهن خون وظرفیت بخود بست آهن آن (IBC) در بستگان بیمار مورد مطالعه قرار گیرد، در بسیاری از آنان این ارزش‌ها بالاتر از حد طبیعی خواهد بود. اگر بیوپسی کبد در این افراد انجام شود، ممکن است هموکروماتوز اولیه زوردرس در آنان مشاهده گردد. در خانواده بیمار مورد مطالعه، بطور قطع لااقل خواهر بیمار دچار هموکروماتوز 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 میشود 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، ممکن است که در آینده دچار هیپر سیدرومی و یا هموکروماتوز گردند. نکته جالب دیگر سینه نسبتاً جوانی است که در آن افراد این خانواده به هموکروماتوز مبتلا می‌گردند.

نشانه‌های بیماری در خود بیمار لااقل از سن بیست و یک سالگی آشکار شده بوده است. باحتمال زیاد یرقانی که بیمار از آن شکایت داشت، چیزی جز پیگماناتاسیون قهوه‌ای رنگ ملتجمه نبوده است. و در حقیقت اندازه گیری‌های متعدد بیلی رویین هیچ وقت وجود یرقان را در این بیمار تأیید نکرده است. شش سال پس از پیدایش عالم پوستی هموکروماتوز، درد بیضه‌ها و آنگاه ناتوانی جنسی سبب شده که بیمار به پزشک مراجعه کند. متأسفانه بدلیل عدم توجه بعلائم پوست و طبیعی بودن نسبی آزمون‌های مختلف، هیپوگونادیسم بیمار به اختلالات روانی نسبت داده شد و بیمار به روانپزشک معرفی گردید. گرچه افسردگی و اضطراب در این بیمار ممکن است یکی از نظاهرات هموکروماتوز اولیه و یا نتیجه ناتوانی جنسی باشد، ممکن‌داری درمان‌های مربوط از این بابت مؤثر واقع نگردد.

در خواهر بیمار گرچه نشانه‌های بالینی بیماری وجود نداشت ولی بیوپسی کبد بطور قطع وجود هماکر و ماتوز اولیه را تأیید کرد. این بیمار در موقع بیوپسی ۲۸ ساله بود و چنان‌که گفته شد مرتبه قاعده می‌شده و دارای سه فرزند نیز بوده است. با در نظر گرفتن اینکه نشانه‌های بیماری فقط در ۴ درصد از بیماران بین ۲۰ و ۳۰ سالگی ظاهر می‌شود (۱۰)، وجود هماکر و ماتوز در ۲۸ و ۲۰ سالگی دد بیماران فوق الذکر قابل توجه می‌باشد و ممکن است که بطور ۵ تا ۷ استعداد خاصی از این نظر در این خانواده موجود باشد.

بمقدار مختلف، غیاب اسپرماتوزیدها و ضخیم شدن جدار لوله‌ها مشاهده گردید. سلول‌های لیدیگ (Leydig) معمولاً بمقداری کمتر از طبیعی وجود داشتند ولی در دونفر کاملاً از بین رفته بودند. در هیچیک از این بیضه‌ها رسوب آهن مشاهده نگردید. دونفر از این ۱۵ بیمار، مرض قند داشتند. چنانکه می‌بینیم بسیاری از بیماران مبتلا به هموکروماتوز دچار اختلال کار هیپوفیز می‌باشند و در این بیماران مطالعه غدد آندوکرین محیطی و درجه و خامت بیماری شکایت داشتند. درصد از بیماران کاملاً باعث یا فقدان کامل موی بدن مشاهده شد. در مردان، توزیع زنانه موها در ناحیه زهار واختلال خفیفت. موهای ناحیه زبر بغل شایع بود. از ۲۳ بیمار مرد ۱۳ نفر یا ۵۷ درصد دچار آتروفی بیضه‌ها شده بودند. ارقام مشابه برای بیماران مبتلا به سیروروز از نظر کاهش فعالیت جنسی ۴۷ درصد، نقصان موی بدن ۲۹ درصد و از نظر آتروفی بیضه‌ها ۷۱ درصد بوده است.

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 هموکروماتوز اولیه این فرضیه را کاملاً باثبات رسانیده است (۱۳ و ۵۵). معهداً مطالعات اخیر نشان داده است که اختلال کار هیپوفیز قدامی ممکن است به وجود ضایعات در هیپوتالاموس نیز مر بوط باشد. چنانکه میدانیم هیپرفیز قدامی خود تحت فرمان مراکزی در هیپوتالاموس می‌باشد که با ترشح عوامل رهاکننده (Releasing Factors) و عوامل بازدارنده رهائی (Inhibiting Factors) ترشح و با عدم ترشح هورمون‌های هیپوفیز قدامی را سبب می‌شوند (۲۱). بنابراین اگر در نتیجه رسوب آهن، این مراکز هیپوتالاموسی در هموکروماتوز اولیه آزاده شوند، ممکن است که بطور ثانوی در کار هیپوفیز قدامی ایجاد اختلال کنند.

تاکنون درباره این جنبه کار هیپوفیز قدامی در هموکروماتوز 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 مت دوسال، قبل از تشخیص بیماریش از کاهش تمايل جنسی و فقدان نمود شکایت داشت. این هیپو گونادیسم مسلمانه بیوتا نیست در نتیجه و خامت 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 گونادیسم 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 گونادیسم بیمار را توجیه کند. چنانکه از مطالعه جدول‌ها معلوم است با وجود تزریق عامل هیپوتالاموسی رهاکننده هورمون لوئین زا، تغییری در هورمون‌های هیپوفیزی H و FSH و LH مشاهده نگردید. فقدان این واکنش ترشحی، 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 هموکروماتوز از کاهش تمايل جنسی شکایت داشتند. در ۵۵ درصد از بیماران کاملاً یا فقدان کامل موی بدن مشاهده شد. در مردان، توزیع زنانه موها در ناحیه زهار واختلال خفیفت. موهای ناحیه زبر بغل شایع بود. از ۲۳ بیمار مرد ۱۳ نفر یا ۵۷ درصد دچار آتروفی بیضه‌ها شده بودند. ارقام مشابه برای بیماران مبتلا به سیروروز 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 هموکروماتوز که سن شان بین ۷۴ و ۳۴ سال و مدت بیماری شان 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. در چهار بیمار نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی نارسائی شدید هیپوفیز قدامی نه بیمار اختلال خفیفت. که لائق یک هورمون هیپوفیز قدامی را در بر میگرفت، مشاهده شد. فقط ۶ نفر (۴۰٪ درصد) از بیماران فاقد اختلالات در کار هیپوفیز قدامی بودند. گونادوتropin ادرار در ۶ بیمار و هورمون لوئین زا (LH) در پلاسمای در ۷ بیمار، تقلیل پیدا کرده بود. درقبال هیپو گلیسمی ناشی از تزریق وریدی انسولین، واکنش ترشحی هورمون رشد در ندنفر و واکنش ترشحی کورتیزول پلاسمای در ۶ نفر کاهش یافته بود. در دو بیمار (TSH) پائین بوده و علائم هیپوتیروئیدیسم 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 خفیفت. آتروفی داشت. از دست دادن تمايل جنسی و ناتوانی جنسی بالانداره بیضه‌ها نسبت مستقیم داشت. هشت مرد دارای رویش زنانه موها بدن بودند، در چهار مرد رشد موها صورت نقصان پیدا کرده بود. فقط در یک بیمار پس از انجام فصد مکرر و پر گشت ارزش آهن خون به حدود طبیعی، توانایی جنسی بهبود یافته بود.

بیوپسی بیضه‌ها درده نفر که هشت نفر شان از کاهش یا از دست دادن کامل توانایی جنسی شکایت داشتند، نشان داد که فقط در چهار نفر بافت بیضه‌ها طبیعی بود. در دیگران آتروفی لوله‌های سینه‌نفر

متوجه پس از فصد مقادیر زیادی خون در این بیمار، تکرار آزمایش‌های هیپوفیز نشان داده است که بهبود در کار این غده و هیپوگونادیسم 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 هموکروماتوز 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 بعداز نوشتن این مقاله منتشر شده است (۲۲)، ده بیمار مرد مبتلا به هموکروماتوز و هیپوگونادیسم تحت مطالعه قرار گرفته‌اند و هیچ‌کدام به کلومینف و یافاکتور رها کننده هورمون لوئین زا جواب نداده‌اند. این گزارش تائید می‌کند که علت هیپوگونادیسم در هموکروماتوز، آسیب سلول‌های گونادوتropین ساز در هیپوفیز قدامی می‌باشد.

اولیه در هیپوفیز قدامی است و دخالت هیپوتalamos در پیدایش هیپوگونادیسم در بیماران مبتلا به هموکروماتوز را نفی می‌کند. مقادیر عامل رها کننده LH (LH-RF) که بین بیمار تزریق شده است، بیش از حدی است که معمولاً با پیدایش واکنش ترشحی همراه است. بعلاوه انجام مطالعات مشابه در خواهر بیمار نشان دهنده سالم بودن کار هیپوفیز دراو و مناسب بودن مقادیری است که در خود بیمار بکاررفته است. مطالعه هورمون‌های FSH و LH در بیمار پس از درمان با کلومینف که معمولاً سبب تحریک ترشح این هورمون‌ها می‌شود (۲۹)، نیز نشان میدهد که عوامل هیپوتalamوی در ایجاد گونادیسم بیمار مؤثر نبوده‌اند. معمولاً استعمال کلومینف از طرق هیپوتalamos سبب ترشح گونادوتropین‌های هیپوفیزی می‌گردد. طبیعی بودن سایر هورمون‌های هیپوفیز قدامی در بیمار اول نشان میدهد که نقصان ترشحی منحصر‌آبه گونادوتropین‌ها هربوط بوده است.

#### REFERENCES :

- 1- Troussseau, A.: Clinique médical de L.Hôtel-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.: Über 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- Polycove, 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- 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 cirrhoues bronzées. Acta Gastroent. Belg. 15: 208, 1952.
- 16- Azerad, E., Lubetzki, J.: Evolution partculière 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 hypothalamus. 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 hypothalamique (LRF) d'origine ovine contrôlant la sécrétion de l'hormone gonadotrope hypophysaire de luteinisation (LH). C. R. Acad. Sci. Paris, série 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 sequence». Biochem. Biophys. 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., Tunbridge, 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 استئتوز نز امپر فکتا اصطلاح «دیسپلازی اپی فیزی» اشتباهآ چاپ شده است.  
مسلمان خوانندگان توجه فرموده اند که این دو بیماری متفاوت است.

دیر کل سازمان مرکزی نظام پزشکی  
دکتر حفیظی