

آشنایی مختصر با هموکروماتوز

A Brief Introduction to Hemochromatosis

ترجمه و گردآوری :

دکتر مهنوش مهران

زیر نظر :

دکتر مرسده خدیر

تهیه شده در مرکز تحقیقات
سازمان انتقال خون ایران

تایپ، صفحه آرایی و امور رایانه :
ربابه قبادی

شهریور ۱۳۸۳

هموکروماتوز چیست؟

هموکروماتوزیس شایع‌ترین شکل بیماری‌های افزایش آهن است که در آن افزایش در جذب روده‌ای آهن به وجود می‌آید و منجر به تجمع آهن اضافی در سلول‌های پارانشیمی و در نتیجه تخریب انتهای بافتی، فیبروز و اختلال عملکرد ارگان‌ها به‌ویژه کبد، پانکراس، قلب، مفاصل و هیپوفیز می‌شود. پیگمان‌های ذخیره آهن هموسیدرین نام دارند چون این اعتقاد وجود داشت که پیگمان‌ها از خون به دست می‌آیند. واژه هموسیدروزیس و سیدروزیس اغلب برای توصیف رنگ پذیری آهن بافت‌ها به کار می‌رود.

سیروز کبدی، دیابت، آرتريت، کاردیومیوپاتی و هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک تظاهرات شایع این بیماری می‌باشند (۱).

آهن ماده‌ای ضروری است که در بسیاری از غذاها یافت می‌شود و بیشترین میزان آن در گوشت قرمز، نان‌های غنی شده از آهن و غلات وجود دارد. در بدن آهن به بخشی از هموگلوبین (مولکولی در خون که اکسیژن را از ریه به بافت‌های بدن حمل می‌کند) تبدیل می‌شود.

افراد سالم معمولاً در حدود ۱۰٪ آهن غذا را جذب می‌کنند اما بیماران هموکروماتوز بیش از مقدار مورد نیاز بدن را جذب می‌نمایند. در بدن هیچ راه طبیعی برای رهایی از این آهن اضافی وجود ندارد در نتیجه آهن زیادی در بافت‌های بدن، به‌ویژه کبد، قلب و پانکراس ذخیره می‌شود (۲).

گرچه بحث در مورد تعاریف زیر وجود دارد ولی استفاده از اصطلاحات زیر منطقی به نظر می‌رسد:

۱- هموکروماتوز ارثی یا ژنتیکی: این اختلال اغلب توسط ژن موتاسیون یافته HFE به وجود می‌آید. ژنی که محکم به HLA-A روی کروموزوم ۶ چسبیده است. این بیماری ژنتیکی می‌تواند در مراحل اولیه، زمانی که افزایش بار آهن و تخریب ارگانی

حداقل می‌باشد، تشخیص داده شود. در این مرحله بهترین عنوان، هموکروماتوز پرسیروتیک است.

۲- افزایش بار آهن ثانویه: صدمات بافتی معمولاً ثانوی به یک آنمی وابسته به افزایش بار آهن از قبیل تالاسمی یا آنمی سیدروبلاستیک است که در آن اریتروپوئز نا مؤثر افزایش یافته است). در این اختلال اکتسابی آهن اضافی به بافت‌های پارانشیمی می‌ریزد و می‌تواند منجر به بروز خصوصیات بالینی و پاتولوژیک هموکروماتوز گردد(۱).
نقص ژنتیکی هموکروماتوز در هنگام تولد وجود دارد اما علایمش به ندرت قبل از بلوغ تظاهر می‌یابد.

فردی که این نقص ژنی را از هردو والد خود ارث برد ممکن است علایم را به تدریج نشان دهد. فردی که نقص ژنی را تنها از یکی از والدین به ارث برده است ناقل بیماری خواهد بود اما معمولاً علایم آن را نشان نمی‌دهد.

هموکروماتوز جوانان و هموکروماتوز نوزادی دو شکل از بیماری اند که با نقص HFE به وجود نیامده‌اند و علت آنها ناشناخته است. شکل جوانان آن منجر به افزایش شدید آهن و بیماری کبدی و قلبی در میانسالی و بالغین جوان بین سنین ۱۵ تا ۳۰ سال می‌گردد و شکل نوزادی آن سبب ایجاد مشکلات مشابه در دوران کودکی خواهد شد. (۲)

شیوع:

هموکروماتوز ارثی یکی از شایع‌ترین اختلالات ژنتیکی در آمریکا است (۲). در اروپای شمالی یک مورد از هر ۱۰ نفر هتروزیگوت و ناقل و ۰/۵ - ۰/۳ درصد هموزیگوت هستند(۱).

هموکروماتوز در بین آمریکایی‌های آفریقایی، آمریکایی‌های آسیایی و هندی‌های آمریکایی کمتر شیوع دارد (۲).

بیان این بیماری با چندین فاکتور به‌ویژه جذب آهن غذایی، خونریزی ناشی از پریود و حاملگی و همچنین اهداء خون تغییر می‌کند. این بیماری در مردان ۱۰-۵ بار شایع‌تر از زنان است (۱).

همچنین مشکلات مربوط به زیادی بار آهن در مردان در سنین پایین‌تری بروز می‌کند (۲).

تقریباً ۷۰٪ بیماران علایم اولیه را بین سنین ۴۰ تا ۶۰ سالگی نشان می‌دهند. بروز بیماری قبل از ۲۰ سالگی نادر است گرچه با غربالگری های فامیلی و بررسی های بهداشتی موارد بدون علامت از بار آهن زیادی تشخیص داده شده اند. در یک مطالعه اخیر در اروپا نشان داده شده که ۳۰٪ از اشخاص هموزیگوت، علامتی از افزایش بار آهن ندارند بنابراین نفوذ ژن موتاسیون یافته متغیر است (۱).

اتیولوژی:

این بیماری از سال‌ها پیش شناخته شده بود اما اخیراً بیولوژی مولکولی آن مشخص شده است (۳).

ژن در گیر در شایع‌ترین شکل هموکروماتوز در سال ۱۹۹۶ شناخته شد و HFE نام گرفت. شایع‌ترین شکل موتاسیون در موقعیت ۲۸۲ (y C282)، جانشینی تیروزین به جای سیستئین است (۱).

موتاسیون دیگر H63D نامیده می‌شود. وقتی موتاسیون C282y از هر دو والد به ارث رسیده باشد، جذب آهن از غذا زیاد شده و هموکروماتوز روی می‌دهد. H63D معمولاً سبب افزایش ناچیزی در آهن می‌شود اما شخصی که موتاسیون H63D را از یکی از والدین و از دیگری موتاسیون C282y را ارث برده است، به‌ندرت به طرف هموکروماتوز پیش می‌رود (۲).

در H63D اسید آمینه آسپاراتات جایگزین هیستیدین در موقعیت ۶۳ می‌گردد. (۳) موتاسیون HFE عامل هموکروماتوز، به شکل اتوزوم مغلوب منتقل می‌شود اما در بعضی موارد این افزایش خفیف در آهن کبدی به عنوان کوفاکتوری در بروز بیماری‌های دیگر مثل پورفیری (PCT)^۱ و کبدچرب غیر الکلی عمل می‌نماید.

موتاسیون در ژن‌های دیگر عموماً نامشخص است و این موتاسیون‌ها مسؤؤل هموکروماتوز غیر وابسته به HFE مثل هموکروماتوز جوانان می‌باشند (۱).

پاتوژنز:

به طور طبیعی محتوای آهن بدن در حدود ۳ تا ۴ گرم حفظ می‌شود و این در شرایطی است که جذب موکوسی روده‌ای آهن معادل دفع آن است و این میزان حدود ۱mg در روز در مردان و ۱/۵mg در روز در زنان در زمان پررود می‌باشد. در هموکروماتوز این جذب موکوس روده‌ای نامتناسب است و حدود ۴mg در روز یا حتی بیشتر می‌باشد (۱). این افزایش آهن بر سلول‌های ویلوسی اثر گذاشته و منجر به افزایش نامتناسب جذب آهن روده‌ای می‌شود.

زمانی که یک سلول از ظرفیت ذخیره‌ای آهن به شکل هموسیدرین خالی شود، آهن آزاد Fe^{2+} در بین سلول‌ها انباشته می‌شود. در حضور اکسیژن، آهن فرس تولید سوپراکسید و سایر رادیکال‌های آزاد که منجر به پراکسیداسیون چربی‌های غشا می‌شود را شروع می‌کند.

ممبران‌های تحت تاثیر قرار گرفته، نه تنها غشاها، بلکه میتوکندری‌ها، هسته‌ها و لیزوزوم‌ها می‌باشند. بنابراین در اثر آزاد شدن آنزیم‌های لیزوزومی در فضای بین سلولی، تنفس سلول کاهش می‌یابد.

ویتامین‌های E و C می‌توانند جهت تعدیل اثرات و تداخلات واکنش‌های زنجیره‌ای عمل نمایند اما در افزایش بار آهن حتی این مکانیسم‌های حمایتی هم از بین رفته‌اند. نتیجه نهایی، مرگ سلولی ناشی از تخریب غیر قابل برگشت غشا است (۳).

افزایش آهن ثانویه با تخریب سلول‌های پارانشیمی در اختلالات مزمن اریتروپوئز، به‌ویژه در مواردی که ناشی از نقص ساخت هموگلوبین یا اریترو پوئز ناموثر مثل آنمی سیدروبلاستیک و تالاسمی است دیده می‌شود.

در این اختلالات جذب آهن افزایش می‌یابد. این بیماران نیازمند ترانسفوزیون خون هستند و اغلب با این آهن نامناسب تهدید می‌شوند (۱).

اغلب بافت‌ها به طور واضح تحت تاثیر قرار می‌گیرند به‌عنوان مثال پوست رنگ طلائی می‌گیرد، در کبد سیروز پیشرفته مشاهده می‌شود، در پانکراس نتیجه تخریب ایجاد دیابت است و به دلیل این خصوصیت، هموکروماتوز را دیابت برنز می‌نامند. عضلات قلب به‌ویژه نسبت به آهن اضافی آسیب پذیرند و این امر می‌تواند منجر به بروز CHF شود. خوشبختانه تشخیص زودرس و درمان‌های حاضر می‌تواند از پیشرفت این اثرات جلوگیری کند. کارسینوم هیپاتوسلولار به شکل رایجی در بیماران با هموکروماتوزیس دیده می‌شود. به نظر می‌رسد در بعضی از این بیماران موتاسیون P53 روی می‌دهد. پیشرفت بیماری از نظر بالینی به شدت تحت تاثیر شرایط محیطی و فیزیولوژیکی است.

فنوتیپ ایجادکننده تخریب بافتی در مردان شایع‌تر است گرچه شیوع ژن در مردان بیشتر نیست و شاید این بدان علت باشد که خونریزی ناشی از پرئود و زایمان بچه در زنان، اثرات آهن بالا را از بین می‌برد و علائم بالینی در زنان دیرتر از مردان بروز می‌کند. در هر دو گروه در افراد هموزیگوت بیماری سریع‌تر از هتروزیگوت‌ها پیشرفت می‌کند. قطعاً میزان آهن در دسترس در رژیم غذایی جهت جذب، در میزان پیشرفت بیماری تاثیر دارد. فاکتورهایی مثل آسکوربیک اسید والکل که می‌توانند جذب آهن را، حتی در افراد نرمال بالا برند، می‌توانند جذب را در مبتلایان به هموکروماتوز نیز تحت تاثیر قرار دهند (۳). بیماران الکلیک که در مرحله پایانی بیماری مزمن کبدی هستند ممکن است درجه افزایش بیشتری در میزان آهن سلولی نسبت به آنچه در هموکروماتوز دیده می‌شود، دارا باشند. هموکروماتوزیس در افرادی که heavy drinker هستند از بیماری الکلیک کبد با حضور موتاسیون C282y مشخص می‌شود (۱).

جدول شماره ۱: طبقه بندی وضعیت‌های افزایش بار آهن

Hereditary hemochromatosis	Hepatitis C
Hemochromatosis, <i>HFE</i> -related	Alcoholic cirrhosis, especially when advanced
C282Y homozygosity	Nonalcoholic steatohepatitis
C282Y/H63D compound heterozygosity	Porphyria cutanea tarda
Hemochromatosis non- <i>HFE</i> -related	Dysmetabolic iron overload syndrome
Juvenile hemochromatosis	Post portacaval shunting
Autosomal dominant hemochromatosis (Solomon Islands)	
Acquired iron overload	Miscellaneous
Iron-loading anemias	Iron overload in sub-Saharan Africa
Thalassemia major	Neonatal iron overload
Sideroblastic anemia	Aceruloplasminemia
Chronic hemolytic anemias	Congenital atransferrinemia
Transfusional and parenteral iron overload	
Dietary iron overload	
Chronic liver disease	

پاتولوژی:

در اتوپسی، کبد و پانکراس ندولر و بزرگ شده و به رنگ قهوه‌ای مایل به قرمز می‌گردد. از نظر بافت شناسی، میزان آهن در بسیاری از بافت‌ها به‌ویژه در کبد، قلب و پانکراس و به میزان کمتر در غدد اندوکرین افزایش می‌یابد. اپیدرم پوست نازک شده و ملانین در سلول‌های لایه‌ی بازال افزایش یافته است. تجمع آهن در اطراف غشاهای سینوویال در سلول‌های مفاصل دیده می‌شود. در کبد بیماران هموکروماتوز، آهن پارانشیم به شکل فریتین و هموسیدرین است. در مراحل اولیه این تجمع در سلول‌های پارانشیم اطراف پورت، به‌ویژه اطراف کانالیکول‌ها در لیزوزوم‌های سیتوپلاسمی هیپاتوسیت‌هاست. این تجمع آهن در اپی‌تلیوم مجاری صفراوی، در سلول‌های کوپفر وجود دارد. در مراحل نهایی یک سیروز ماکروندولر یا میکرو و ماکروندولر به‌وجود می‌آید (۱).

تظاهرات بالینی:

درد مفصلی شایع‌ترین شکایت بیمار مبتلا به هموکروماتوز است (۲). علائم اولیه شامل ضعف، بی‌حالی، کاهش وزن، تغییر رنگ پوست، درد شکمی، کاهش میل جنسی و علائم دیابت قندی است. هیپاتومگالی، افزایش پیگمانتاسیون، اسپایدرآنژیوما، طحال بزرگ، آرتروپاتی، آسیت، آریتمی قلبی، CHF، از دست دادن موهای بدن، آتروفی بیضه‌ها و یرقان در بیماری پیشرفته از علائم برجسته هستند. معمولاً کبد اولین ارگانی است که تحت تاثیر قرار می‌گیرد. هیپاتومگالی در بیش از ۹۵٪ بیماران دیده می‌شود. در فقدان علائم یا فقدان تست‌های غیر طبیعی کبدی، ممکن است تنها هیپاتومگالی دیده شود چراکه بیش از نیمی از بیماران هموکروماتوز، شواهد آزمایشگاهی اندکی از تخریب عملکرد کبدی دارند. از دست دادن موهای بدن، اریتم پالمار، آتروفی بیضه‌ها و ژنیکوماستی شایعند. تظاهرات افزایش فشار ورید پورت و واریس مری نسبت به سایر بیماری‌ها کمتر از سیروز دیده می‌شوند.

در حدود ۳۰٪ بیماران، دچار سیروز و کارسینوم هیپاتوسلولار شده و این عارضه شایع‌ترین علت مرگ در بیماران می‌باشد. بروز آن با افزایش سن افزایش یافته و در مردان شایع‌تر است.

بزرگی طحال تقریباً در نیمی از بیماران علامت دار دیده می‌شود. افزایش پیگمانتاسیون پوستی در ۹۰٪ بیماران علامت دار وجود دارد. پوست با مشخصات فلزی یا خاکستری مایل به آبی و رنگ برنز، اغلب حاصل افزایش ملانین و آهن در درم است. این پیگمانتاسیون اغلب منتشر است اما ممکن است در صورت، گردن و سطوح اکستنسور قسمت تحتانی بازو، پشت دست‌ها و انتهای پاها و نواحی ژنیتال بیشتر یافت شود. دیابت شیرین در حدود ۶۵٪ بیماران و بیشتر در افرادی که سابقه فامیلی مثبت دارند دیده می‌شود که احتمالاً علت آن تخریب مستقیم پانکراس در اثر تجمع آهن به همراه زمینه مساعد ژنتیکی می‌باشد.

آرتروپاتی پیشرفته در ۲۵-۵۰٪ بیماران دیده می‌شود و معمولاً پس از سن ۵۰ سالگی روی می‌دهد اما می‌تواند جزو اولین علایمی باشد که دیده می‌شود. مفاصل دست‌ها، به‌ویژه مفصل دوم و سوم متاکارپوفالانژیال، اولین مفاصل درگیرند. یک پلی‌آرتريت پیشرفته مچ دست، هیپ، زانو و مچ پا را درگیر می‌کند.

تظاهرات رادیولوژیکی شامل تغییرات سیستیک زیر غضروف استخوان‌ها، از دست رفتن غضروف مفصلی و باریک شدن فضای مفصلی، دمنرالیزاسیون منتشر و پرولیفراسیون هیپرتروفیک استخوان‌ها می‌باشد.

علایم درگیری قلبی در حدود ۱۵٪ بیماران دیده می‌شود. شایع‌ترین تظاهر آن به شکل CHF است که در حدود ۱۰٪ بیماران میانسال به‌ویژه بیماران مبتلا به هموکروماتوز جوانان دیده می‌شود.

علایم CHF ممکن است ناگهان پیشرفت کند و اگر درمان نشود به سرعت منجر به مرگ خواهد شد. آریتمی‌های قلبی شایع شامل: Premature supra ventricular، تاکی آریتمی حمله‌ای، فلوتردهلیزی، فیبریلاسیون دهلیزی و درجات متفاوت بلوک دهلیزی بطنی است.

هیپوگنادیسم در هر دو جنس روی می‌دهد. علایمی از قبیل از دست دادن تمایل جنسی، ناتوانی جنسی، آمنوره، آتروفی بیضه‌ها و ژنیکوماستی نیز دیده می‌شود. این تغییرات به طور اولیه در نتیجه کاهش تولید گنادوتروپین حاصل از تخریب عملکرد هیپوتالاموس و هیپوفیز به علت تجمع آهن است.

کم کاری آدرنال و هیپو تیروئیدیسم نیز از علایم بارزند (۱).

علایم در مردان در سنین ۳۰ تا ۵۰ سال و در زنان بالای ۵۰ سال روی می‌دهد (۲).

اثرات آهن در مغز:

از سال‌ها پیش شناخته شده بود که آهن می‌تواند از سد مغزی عبور نماید و به مغز جایی که مقدار کمی آهن نیاز است برسد. اخیراً تحقیقات نشان داده‌اند که آهن زیادی در مغز توکسیک است و مشکلات متعددی از نورولوژیکال تا فیزیولوژیکال را در مغز ایجاد می‌نماید.

بیماری‌های شایعی که در اثر آهن زیادی در مغز ایجاد می‌شود شامل:

SIDS (سندروم ADH نابجا)، فلج فوق هسته‌ای پیش رونده^۱، پارکینسون، اسکروزمالتیل^۲، ALS، آلزایمر، کانسر مغزی، افسردگی، اختلالات سایکولوژیک و اوتیسم می‌باشند.

در تعداد زیادی از بیماری‌های فوق علت پیدایش نامشخص است. (۴)

به خانواده بیمار چه بگوییم؟

پیدایش اختلال افزایش جذب آهن در یکی از افراد خانواده یک حادثه ناخوشایند خواهد بود اما توجه به این نکته مهم است که تشخیص به موقع در ابتدای افزایش آهن و درمان آن می‌تواند بیمار را به زندگی نرمال برگرداند. این درمان از بروز علایمی که تا کنون پیدا نشده‌اند جلوگیری می‌کند. قابل ذکر است که بعضی از این علایم اگر سریع شناخته و درمان نشوند می‌توانند کشنده باشند.

1 - Progressive supernuclear palsy
2 - MS, multiple sclerosis

در مسیر دریافت خون نیاز است که هر فردی از نظر میزان آهن بدون توجه به سن و جنس بررسی شود. به‌ویژه، اگر در یکی از افراد خانواده این مشکل پیدا شده فرد در معرض خطر خواهد بود. بچه‌ها و حتی نوزادان نیز ممکن است درگیر شوند. حتی افراد خانواده که هیچ علامتی از این آهن اضافی ندارند نیز باید تحت بررسی قرارگیرند (۵). همه خویشاوندان درجه یک بیماران باید از نظر موتاسیون y C282 و H63D آزمایش شوند (۱). وجود آنمی یک عامل محافظتی در برابر بار زیادی آهن نیست.

تستی که IOD توصیه کرده است، بررسی اشباع ترانسفرین (TS) یا درصد اشباع است که مقادیر بالای ۴۴٪ آن فوراً نیازمند تداخل درمانی است (۵).

هموکروماتوز از کریتریای WHO جهت غربالگری جمعیت پیروی می‌کند و تست‌های DNA می‌تواند با تست‌های دیگر نوزادی انجام گیرد. غربالگری با بیان فنوتیپ در حال حاضر روش عملی‌تری است (۱).

تشخیص:

همراهی هیپاتومگالی، پیگمانتاسیون پوستی، دیابت قندی، بیماری قلبی، آرتريت و هیپوگنادیسم تشخیص هموکروماتوز را مطرح می‌نمایند (۱). بررسی سابقه پزشکی، معاینه فیزیکی و تست‌های روتین خون به حذف سایر علل ایجاد این علائم کمک می‌نماید (۲). سابقه بیماری باید جزء به جزء در سایر اعضای خانواده بررسی شود، سابقه مصرف الکل و مصرف دوز بالای اسید آسکوربیک که جذب آهن را افزایش می‌دهد، حائز اهمیت است. وجود بیماری کبدی، پانکراس، قلبی و مفصلی باید با معاینه دقیق فیزیکی، تصویربرداری با اشعه ایکس و تست‌های استاندارد عملکرد این ارگان‌ها مشخص شود. میزان افزایش آهن بدن باید به‌ویژه با توجه به افزایش غلظت آهن پارانشیمی با یا بدون تخریب بافتی، ارزیابی شود (۱).

تست‌های آزمایشگاهی در بیماران هموکروماتوز ۳ هدف را دنبال می‌کنند:

(۱) می‌توانند به منظور غربالگری جهت بررسی شرایط، (۲) تشخیص علت تخریب ارگان و (۳) پایش درمان صورت گیرند (۳).

روش در دسترس جهت ارزیابی آهن پارانشیمی شامل:

(۱) اندازه‌گیری آهن سرم و درصد اشباع ترانسفرین یا ظرفیت باند آهن غیر اشباع

(۲) اندازه‌گیری غلظت آهن سرم

(۳) بیوپسی کبد با اندازه‌گیری غلظت آهن و کلسیم در اندکس کبدی

(۴) تخمین ذخایر آهن شلاته به دنبال تجویز دفروکسامین

(۵) CT اسکن و یا MRI کبد (۱).

افزایش ترانسفرین اشباع قابل اعتمادترین تست در غربالگری جهت هموکروماتوز ارثی

است و در جمعیت‌هایی با شیوع ۳ در هزار به صرفه می‌باشد (۳).

غلظت فریتین سرم معمولاً اندکس خوبی از ذخیره آهن بدن است، چه این میزان افزایش

یافته یا کاهش یافته باشد.

در حقیقت افزایش ۱ میکروگرم در لیتر در سطح فریتین سرم سبب افزایشی حدود ۶۵

میلی‌گرم در ذخیره بدن می‌شود.

در اغلب بیماران هموکروماتوز که درمان نشده اند، سطح فریتین سرم به شدت افزایش

یافته است.

اما در بیمارانی با التهاب و نکروز هیپاتوسلولر، سطوح فریتین سرم ممکن است بیش از

علت افزایش ذخایر آهن بدن، ناشی از افزایش آزاد شدن بافتی باشد (۱).

تعیین مجدد فریتین سرم باید پس از تخریب ناگهانی کبد، مثلاً در بیمارانی با کبد الکلی

انجام شود.

عموماً همراهی اندازه‌گیری درصد اشباع ترانسفرین و فریتین سرم یک تست قابل اعتماد و

ساده جهت تشخیص هموکروماتوز در فاز پرسیروتیک بیماری است (۱).

غیر طبیعی بودن تست‌های عملکرد کبدی مثل افزایش ALT می‌تواند از اولین یافته‌های

آزمایشگاهی باشد که پزشک را به طرف تست‌های بیشتر به منظور یافتن علت رهنمون

شود (۳).

هر چقدر میزان التهاب کمتر باشد، کاهش سطح تولیدات کبدی از قبیل آلبومین مفیدتر است. اگر هر یک از تست‌های فوق غیر طبیعی شود تست‌های ژنتیکی جهت تایید تشخیص هموکروماتوز انجام می‌شود (۱).

از تست عملکرد زنجیره پلی‌مراس می‌توان جهت تشخیص جابه‌جایی سیستمین با تیروزین یا هیستیدین با اسپاراتات روی HFE استفاده نمود.

در بررسی این که هموکروماتوز اکتسابی یا ارثی است، میزان فریتین یک ارزیابی از میزان افزایش آهن است و می‌تواند پس از درمان با کاهنده‌های ذخایر آهن پیگیری شود. هموگلوبین و هماتوکریت نیز می‌توانند به‌عنوان یک راه ارزان جهت پایش درمان به‌کار روند (۳).

اساساً ۳ تست تاییدی وجود آهن اضافی را تأیید می‌کنند:

تست ۱- سطح اشباع ترانسفرین (TS) یا درصد اشباع:

پس از ۱۲ ساعت ناشتا، TIBC و آهن سرم (SI) را اندازه بگیرید:

$$\text{SI آهن سرم} = \frac{\text{درصد اشباع یا اشباع ترانسفرین}}{\text{TIBC کل ظرفیت باند آهن}}$$

محدوده نرمال آن ۱۲-۴۴٪ است. هر میزان بالای این حد باید در ریسک افزایش آهن در نظر گرفته شده و پروتکل درمانی به سرعت آغاز شود. هر میزان زیر این حد می‌تواند علامتی از خونریزی زخم یا التهاب مزمن یا سرطان باشد.

تست ۲-

استفاده از خون گرفته شده از مرحله اول و بررسی بعدی از نظر میزان ذخیره آهن و فریتین سرم. محدوده نرمال آن، ۵-۱۵۰ است.

تست ۳-

این تست چندان رایج نیست و در گذشته UIBC نامیده می‌شد. برای بررسی ظرفیت پروتئین‌های باند نشده به‌کار می‌رود. محدوده نرمال آن بالای ۱۴۶ می‌باشد.

اگر بیمار زیر آن range باشد، نیاز است که برای افزایش آهن درمان شود. اگر این تست‌ها خارج از حد نرمال بود سپس درمان تداخلی توصیه می‌شود.

درمان تائیدی جهت تست‌های تشخیصی فوق:

اگر پروتکل درمانی پس از ۶-۴ هفته تحمل شود و سبب افت هماتوکریت و هموگلوبین بیمار به ترتیب (زیر ۳۰٪ و زیر ۱۰) نشود، تشخیص تائید می‌گردد.

تست ۴- بیوپسی کبد:

IOD بیوپسی کبد را توصیه نمی‌کند چون تهاجمی بوده و میزان خطای آن بالاست. بیماران مثبت از این نظر را به grade ۴ تقسیم می‌کنند. کبد مهم‌ترین محل ذخیره آهن است و در کمبود آهن ذخایر آن به سرعت کاهش می‌یابد.

تست ۵- تست DNA:

IOD این تست را نیز پیشنهاد نکرده است چراکه بسیاری از ژن‌هایی که تاکنون شناخته نشده‌اند می‌توانند علت این افزایش آهن باشند. در حدود ۱۷-۱۳٪ موتاسیون ناشناخته وجود دارد.

این تست‌ها گران قیمتند و نیز امکان انجام آن در همه آزمایشگاه‌ها وجود ندارد (۶).

درمان:

درمان ساده، ارزان و بی‌ضرر است. اولین قدم رهایی از آهن اضافی بدن است. (۲)
درمان هموکروماتوز شامل برداشت آهن اضافی و درمان حمایتی از ارگان‌های آسیب دیده می‌باشد (۱).

در هموکروماتوز ارثی، برداشت خون اضافی با فلبوتومی یک روش ساده، ارزان و موثر جهت برداشت آهن بدن می‌باشد (۳).

در برداشت آهن توسط فلبوتومی، برداشت 500 cc خون ۲ بار در هفته یا هفته‌ای یک‌بار صورت می‌گیرد.

تا زمانی که ذخایر آهن در دسترس رو به کاهش است، اشباع ترانسفرین پلاسما افزایش یافته می‌ماند. در مقابل محافظت فریتین پلاسما در مقایسه با کاهش ذخایر آهن بدن به میزان نسبتاً زیادی رو به کاهش است (۱).

هدف این است که سطح فریتین خون به حد پایین طبیعی برسد و در این میزان حفظ شود (۲). از آنجایی که هر واحد خون شامل ۲۰۰ تا ۲۵۰ میلی گرم آهن است و حدود ۲۵ گرم آهن در این بیماری نیاز است که حذف شود، ممکن است انجام فلوتومی هفتگی برای مدت یک تا دو سال لازم باشد.

زمانی که اشباع ترانسفرین و فریتین نرمال شود، انجام فلوتومی در فواصل مناسب عموماً هر ۳ ماه یکبار کافی خواهد بود (۱).

اگر هموکروماتوز در مراحل اولیه قبل از هر نوع آسیب بافتی تشخیص داده و درمان شود می‌تواند از وقوع ضایعات جلوگیری نماید (۲).

عناصر شلاته کننده آهن از قبیل دفروکسامین در دوز معادل ۲۰-۱۰ میلی‌گرم، آهن را برداشت می‌کنند که معادل فلوتومی به میزان کمتر از یکبار در هفته خواهد بود. فلوتومی کم هزینه‌تر، قابل اعتمادتر و برای اغلب بیماران ایمن‌تر است.

زمانی که آنمی یا هیپوپروتئینمی وجود دارد، تجویز عناصر شلاته کننده به تنهایی کافی خواهد بود. تزریق زیر جلدی دفروکسامین با یک پمپ قابل حمل، کارآمدترین روش تجویز می‌باشد (۱). این دارو با آهن متصل به آن از جریان خون جذب می‌شود و سپس به سرعت در ادرار ترشح می‌گردد (۳).

از دست رفتن تمایلات جنسی و تغییرات ثانویه خصوصیات جنسی به طور نسبی با تستوسترون تزریقی یا گنادوتروپین‌ها درمان می‌شود (۱).

پرگنوز:

علت اصلی مرگ در بیماران درمان نشده، عارضه قلبی در ۳۰٪، درگیری هپاتوسلولار یا هیپرتانسیون پورت در ۲۵٪ و کارسینوم هپاتوسلولار در ۳۰٪ موارد است. بقای ۵ ساله با درمان از ۳۳٪ به ۸۹٪ افزایش می‌یابد. با تکرار فلوتومی، سائز کبد و طحال کاهش یافته و

عملکرد کبد بهبود می‌یابد. پیگمانتاسیون پوست کم می‌شود و مشکلات قلبی ممکن است از بین برود. بهبودی عارضه دیابت حدود ۴۰٪ است اما برداشت آهن اضافی اثر کمی روی هیپوگنادیسم یا آرتروپاتی دارد. اگر بیمار در مرحله پره‌سیروتیک درمان شود، به طرف کارسینوم هیپاتوسلولار پیشرفت نمی‌کند (۱).

رژیم درمانی برای بیماران هموکروماتوز:

۱- برای این بیماران رژیم کم آهن توصیه نمی‌شود زیرا مواد غذایی که دارای آهن هستند، سایر عناصر ضروری را نیز فراهم می‌کنند که جهت ترمیم و ساخت بدن نیاز است. مثل گوشت قرمز که یک منبع مهم ویتامین های خانواده B می‌باشد. میوه و سبزیجات تازه مواد غذایی لازم جهت فرآیندهای کبدی هستند.

۲- آسیب بدن از تخریب آهن کاملاً قابل پیشگیری است. در فردی با آهن بالا رفته باید روند درمانی آغاز گشته و فریتین تحریک شده به کمترین حد نرمال رسانده شود. بعد از آن هم بیمار باید رژیم درمانی را ادامه دهد تا از ساخت مجدد آهن جلوگیری نماید.

۳- پروتکل درمانی برداشت خون هفته‌ای یک‌بار یا دوبار است. بیماران باید کاملاً هیدراته شوند و رژیم غذایی نداشته باشند.

۴- بیماران مبتلا به آنمی نیز افزایش بار آهن دارند مگر اینکه آنمی آنها ناشی از دست دادن دائمی خون یا تومورها باشد. در این موارد نباید به این بیماران برای درمان آنمی، آهن تجویز شود و به جای آن می‌توان از کمپلکس ویتامین های B شامل ویتامین B6، فولات، اسیدفولیک و ویتامین B12 استفاده نمود. علیرغم آنمی، باید آهن اضافی حذف شود.

۵- مصرف الکل سبب افزایش بار آهن خواهد شد از این رو باید تا رسیدن آهن به حد نرمال از مصرف آن پرهیز نمود.

۶- بیماران هموکروماتوزی که در اثر عمل جراحی بخش عظیمی از روده آنها برداشته شده باید آهن کمکی دریافت نمایند.

۷- به این بیماران نباید ویتامین C زیادی تجویز کرد. شناخته شده که ویتامین C ذخایر آهن را به سوی عضلات قلب هدایت کرده و ایجاد آریتمی یا بی نظمی‌های دیگر می‌نماید.

همچنین ویتامین C سبب جذب زیاد آهن حتی از رژیم غذایی طبیعی می‌شود و آهن اضافی در مفاصل جمع شده و آرتریت را تشدید می‌نماید.

۸- بیماران مبتلا به هموکروماتوز نباید مواد غذایی دریایی را به شکل نپخته مصرف نمایند همچنین نباید با پای برهنه در ساحل قدم بزنند زیرا در آب‌های دریایی یک‌سری از باکتری‌ها بنام *Vibrio Vulnificus* وجود دارند و زمانی که با آهن زیادی مواجه شوند ماهیت توکسیک می‌یابند. هر ساله مرگ و میر زیادی در افرادی که دارای آهن اضافی هستند و تشخیص داده نشده است در اثر مواجهه با این باکتری‌ها روی می‌دهد.

۹- نوشیدن چای می‌تواند مانع جذب آهن شود. تانین یک عامل مهار کننده در بیمار است اما نباید اعتقاد داشت که این عامل جایگزین پروتکل درمانی برای بیماران شود.

۱۰- حفظ آهن در سطح پائین، ایمنی را بهبود بخشیده و آهن را از دسترس ویروس‌ها، باکتری‌ها و سلول‌های سرطانی دور می‌نماید (۷).

هموکروماتوز و اهداء خون:

تخمین زده شده که ۱/۳ میلیون آمریکایی، مبتلا به هموکروماتوز ارثی بوده و ۱۰۰ هزار نفر از این گروه تحت فلبوتومی منظم قرار گرفته اند (۸).

تشخیص اولیه بیماران مبتلا به هموکروماتوز ارثی و نیاز بعدی به فصد درمانی آنها، این مسئله را مطرح ساخته است که آیا از خون بیماران مبتلا به هموکروماتوز می‌توان جهت تزریق خون استفاده کرد یا خیر.

اگر خون بیماران مبتلا به هموکروماتوز توسط انجمن غذا و دارو (FDA) پذیرفته شود، تخمین زده‌اند که سالانه بیش از ۳ میلیون واحد خون جمع آوری شده از بیماران مبتلا به هموکروماتوز ارثی در ایالات متحده برای تزریق در دسترس خواهد بود. از این رو در صورتی که بیماران هموکروماتوزی به عنوان اهداکننده پذیرفته شوند، یقیناً افزایش قابل ملاحظه‌ای در اهداکنندگان خون در دسترس حاصل خواهد آمد. عامل دیگری که تعداد خون‌های بالقوه در دسترس برای تزریق خون را تحت تاثیر قرار می‌دهد، شمار بیماران هموکروماتوزی مایل به اهدای خون می‌باشد.

کانادا بیماران مبتلا به هموکروماتوز را به عنوان اهداکننده پذیرفته اما لازمه آن این است که خون آنها در مراکز جمع آوری خون تهیه شده باشد. تاثیر این سیاست، تنها یک افزایش حاشیه‌ای در میزان خون جمع آوری شده است. حتی اگر پذیرش این اهداکنندگان در آمریکا محدود به مراکز جمع آوری خون شود، خون آنها در لیست خون‌های اهدایی قرار خواهد گرفت. حفظ سلامتی در تهیه خون یک امر و هدف مداوم است و سؤال کلیدی مطرح این است که آیا خون به‌دست آمده از افراد هموکروماتوز، اثرات نامطلوبی بر روی سلامت دارد یا خیر؟

براساس مکانیسم مولکولی بیماری که امروزه شناخته شده است، شاهی مبنی بر این که استفاده از خون بیماران مبتلا به هموکروماتوز خطری برای گیرنده داشته باشد وجود ندارد. در جریان تولید یک واحد گلبول قرمز متراکم، بیشتر سرم غنی از آهن برداشته می‌شود. شاهی وجود ندارد که دلالت بر انتقال یک بیماری ژنتیکی توسط انتقال خون نماید. خون بیماران مبتلا به هموکروماتوز در نروژ، سوئد، آفریقای جنوبی، استرالیا و کانادا برای تزریق استفاده شده است بدون اینکه گزارشی از اثرات زیان آور در گیرندگان آن‌ها وجود داشته باشد.

اطلاعات و منابع موجود در دسترس تایید می‌کند که خون به‌دست آمده از اهداکنندگانی که در مقابل دریافت پول، خون اهدا می‌کنند نسبت به خون‌های اهداکنندگان داوطلب، با احتمال بیشتری می‌تواند انتقال دهنده بیماری باشد.

سیاست کلی در تهیه خون سالم، تبدیل اهداکنندگان به اهداکنندگان داوطلب است. پیشنهاد شده که در بیماران مبتلا به هموکروماتوز حذف هزینه‌های فلبوتومی انگیزه مالی آنها را از بین می‌برد و بیماران هموکروماتوز را به اهداکننده داوطلب تبدیل خواهد کرد.

در انگلستان انجمن حفظ سلامت، انگیزه‌های مالی را از بیماران هموکروماتوز حذف کرده است و هنوز هم این فلبوتومی درمانی به عنوان خون اهدایی به کار نمی‌رود.

در یک مطالعه در فرانسه ثابت شد که خون بیماران هموکروماتوز، ریسک بالایی از نظر انتقال هپاتیت C دارد.

در مجموع به نظر می‌رسد روش صحیح این است که به بیماران مبتلا به هموکروماتوز اجازه دهیم که خون اهدا نمایند و خون آنها در صورتی که با استانداردهای مراکز جمع آوری خون تطابق داشته باشد قابل استفاده خواهد بود. حتی بعضی از هماتولوژیست‌ها به بیماران خود پیشنهاد می‌کنند که در زمان اهداء خون، بیماری خود را آشکار نکنند. گرچه مشخص شده که هموکروماتوزیس از طریق انتقال خون قابل سرایت نیست اما لازم است که روی برچسب خون به‌دست آمده، بیماری هموکروماتوز قید شود. FDA بیان کرده است که این خون اهدایی نباید به عنوان منبع خون کامل استفاده شود.

با خون به‌دست آمده از فلبوتومی چه کنیم؟

بعضی از افراد بر این عقیده‌اند که خون گرفته شده از بیماران هموکروماتوز پس از فلبوتومی درمانی به بانک‌های خون ارجاع می‌شود و برای انتقال خون استفاده می‌گردد. توجه به این نکته لازم است که این خون ممکن است دارای آهن زیادی برای استفاده عمومی باشد. این آهن بالای خون برای افرادی که نیاز به انتقال خون دارند و حتی ممکن است خود مبتلا به هموکروماتوز باشند مضر است مگر اینکه آهن زیادی آن برداشته شود (۹).

بانک خون و هموکروماتوز در آمریکا:

بانک‌های خون آمریکا معتقدند که این خون می‌تواند به عنوان خون اهدایی استفاده شود اما باید روی برچسب آن قید شود که از یک بیمار مبتلا به هموکروماتوز بدست آمده است. IOD بر این عقیده است که بانک‌های خون بهترین مرکز فلبوتومی درمانی هستند چون آنها آخرین تجهیزات و استانداردهای این کار را دارا می‌باشند. اغلب بانک‌های خون حتی زمانی که ذخیره خون ناچیزی دارند، خون حاصل از فلبوتومی را دور می‌ریزند. خون بیماران مبتلا به هموکروماتوز برای بیماران آنمیک که نیاز به آهن بالا دارند بهترین خون می‌باشد، اما تنها در مواردی که آنمی شدید تشخیص داده شده باشد. IOD به بانک‌های خون آمریکا دستور داده است که مشابه سوئد، میزان آهن اهداکنندگان را اندازه بگیرند (۱۰).

بانک خون Santacruz در ۲۰ سال گذشته خون بیماران هموکروماتوز را پذیرش نمی‌کرد و با این خون مشابه یک منبع آلوده و سمی رفتار می‌کرد. دکتر Talisman Pomeroy یک متخصص هماتولوژی و سرطان شناسی در Santacruz بیان نموده که آنچه ما می‌دانیم این است که میزان آهن یک واحد خون بیمار مبتلا به هموکروماتوز اساساً بیش از خون بیماری است که هموکروماتوز ندارد اما ممکن است این آهن اضافی عموماً تاثیری در فرد گیرنده نداشته باشد.

اخیراً FDA یادآوری کرده که خون حاصل از فلبوتومی درمانی در بیماران مبتلا به هموکروماتوزیس، در صورتی که مرکز جمع آوری آن برای این خون اهدایی به اهداکننده پولی نپرداخته باشد و در آن مرکز کلیه اصول از قبیل برچسب زدن به خون و انجام معاینات فیزیکی در زمان اهدا رعایت شده باشد و کمتر از ۸ هفته از زمان اهدای قبلی نگذشته باشد، می‌تواند برای انتقال خون استفاده شود.

چند تن از پزشکان کالیفرنیا و فلوریدا، در خصوص اجازه مصرف خون بیماران مبتلا به هموکروماتوز، به FDA نامه نوشتند اما پاسخی دریافت نکردند (۱۱).

اغلب بیماران هموکروماتوز از این که ببینند خون اهدایی آنها دور ریخته می‌شود، متنفرند. آنها معتقدند که خونسشان در جایی مفید واقع خواهد شد. بعضی پزشکان معتقدند که حق با آنهاست (زیرا آهن زیادی در خون گیرنده حل خواهد شد) (۱۲).

منابع:

- 1- (National Digestive disease) www.hemochromatosis.htm
- 2- Harison's "PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE Fifteenth Editions"
- 3- Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. J Hepatol 2000, 33: 485-504.
- 4- www.hic.gov.au/statistics/dyn
- 5- Bulaj. ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. N Engl, J. med 2000' 343: 1529-1535.
- 6- Test to Diagnosis. Iron Overload Disease. iod@ironoverload.org
- 7- Burket W, Thomson E, Khoury MJ, et al. Hereditary hemochromatosis: gene discovery and its implications for population-based screening JAMA 1998; 280: 172-178
- 8- G. Jeffrey and P.C. Adams. "Blood from patients with hereditary hemochromatosis-awasted resource?" TRANSFUSION, Vol 39; June 1999 "549-550"
- 9- NGGR: what to do with all the blood? Last update: Aug 8, 1997.
- 10- Hemochromatosis and Blood Banking in the U.S.
Iron overload Diseases Assn. www.rarediseases.org
- 11- www.Beadonor.com.
- 12- American Hemochromatosis Society. www.american.hs.org