

هموکروماتوزیس ارثی

گزارش یک کیس

■ دکتر مریم مشایخی رادیولوژیست - مسئول فنی بخش MRI مرکز تصویربرداری پزشکی پرتوطب آزما

چکیده:

هموکروماتوزیس اولیه ناشی از افزایش جذب آهن در دستگاه گوارش است که علیرغم ذخایر مناسب آهن در بدن اتفاق می افتد و بعد این آهن اضافه در کبد، پانکراس، قلب، مفاصل، غدد آدرنال و پوست رسوب می کند که منجر به بروز علائم متنوع و متعددی میگردد.

MRI یک روش تصویربرداری مناسب برای تشخیص افزایش آهن در بیماران مبتلا به هموکروماتوزیس ارثی است که میتواند انتشار آهن در ارگانهای مختلف و عوارض بالقوه ناشی از آن را نشان دهد.

در این گزارش آقای ۳۹ ساله ای معرفی میشود که با شکایت اولیه ناباروری جهت انجام MRI هیپوفیز به مرکز پرتوطب ازما مراجعه نموده است که MRI کاهش شدید سیگنال هیپوفیز ناشی از رسوب آهن را نشان داد و سپس MRI کبد انجام شد که رسوب آهن را در کبد، پانکراس و میوکارد نشان میدهد که این علائم به نفع هموکروماتوزیس ارثی است.

مقدمه:

هموکروماتوزیس ارثی یک بیماری اتوزومال رسیو است که توسط یک موتاسیون در کروموزوم ۶ مشخص میشود (۱)

بیماری معمولا در دهه ۴ یا ۵ زندگی با هیپاتومگالی تظاهر می کند که نهایتا میتواند منجر به سیروز میکروندولر گردد.

علائم بالینی شامل دیابت، درد مفاصل، نارسایی قلب و هیپوگنادیسم است (۱). هیپوگنادیسم تقریبا در ۴۰٪ مردان اتفاق می افتد که میتواند همراه با ناتوانی و کاهش میل جنسی و ناباروری باشد (۳) کارسینوم هیپاتوسلولر یک عارضه دیررس است که تا ۳۰٪ موارد میتواند اتفاق بیفتد (۲).

MRI بهترین روش تصویربرداری برای ارزیابی رسوب غیرطبیعی آهن در کبد است. سی تی اسکن نسبت به MRI حساسیت کمتری دارد اما میتواند رسوب آهن را اگر شدید باشد نشان دهد (۳).

معرفی:

بیمار آقای ۳۹ ساله ای است که با شکایت اولیه ناباروری و ناتوانی جنسی مراجعه نموده است. در آزمایشات مکرری که در طی ماهها برای بیمار انجام شده کاهش سطح FSH، LH و نیز کاهش تستوسترون دیده شده بود. برای بیمار آمپول تستوسترون تجویز شده بود که بیمار تزریق نکرده بود.

در سونوگرافی از بیضه ها تغییرات خفیف آتروفیک در بیضه ها دیده شد. در معاینه بالینی تیرگی رنگ پوست و در آزمایشات افزایش سطح فریتین سرم ۳۸۱ (ng/ml) مشاهده گردید.

سپس در بررسی علت ناباروری MRI هیپوفیز انجام شد که در MRI غده هیپوفیز بطور غیرعادی در تصاویر کورونال T2 تیره و شدیداً

هیپواینتنس بود که این علائم به نفع iron overload می باشد.

سپس بیمار با شک به هموکروماتوزیس جهت انجام MRI شکم مراجعه نمود که در این MRI کاهش شدید سیگنال بطور منتشر در پارانشیم کبد در تمام سکانسها دیده شد که به نفع iron overload شدید است. تغییرات مشابه در پانکراس و میوکاردا نیز دیده شد. در حالیکه طحال نرمال بود این علائم از نظر تصویر برداری به نفع هموکروماتوزیس اولیه (ارثی) می باشد.

بحث:

دو گروه اصلی بیماریهای همراه با رسوب آهن در بدن وجود دارد: پارانشیمال و رتیکولاندوتلیال.

نوع پارانشیمال ناشی از افزایش جذب آهن در دستگاه گوارش است که در هموکروماتوزیس ارثی اتفاق می افتد و نوع رتیکولاندوتلیال ناشی از تزریق خون مکرر برای درمان آنمی های شدید مثل بتا تالاسمی می باشد که رسوب آهن محدود به سلولهای کوپفر سیستم رتیکولاندوتلیال شامل کبد طحال و مغز استخوان است و وقتی که ظرفیت ذخیره سازی سیستم رتیکولاندوتلیال اشباع گردد. آهن اضافی در سلولهای پارانشیمال رسوب کرده و منجر به هموکروماتوزیس ثانویه خواهد شد (۱) (۴) هموکروماتوزیس اولیه (ژنتیک، ارثی) یک بیماری اتوزومال رسیو است و ژنی که اکثرا مبتلا میشود ژن HFE است این ژن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ نزدیک لوکوس HLA قرار دارد. موتاسیون در این ژن باعث افزایش جذب آهن خواهد شد (۶) (۱۱) این بیماری در مردها شایعتر است.

هموکروماتوزیس با طیف وسیعی از یافته های بالینی مشخص میشود. شامل: سیروز، کاردیومیوپاتی، دیابت و نیز سمپتومهایی مثل آرترازی، ضعف عمومی، پوست برنزه، درد شکم، ناتوانی جنسی و اختلال سیکل قاعدگی. مرگ بطور تی پیک ناشی از نارسایی کبد، کانسر اولیه کبد و یا عوارض دیابت و کاردیومیوپاتی است (۱۰)

در مراحل اولیه بیماری تجمع آهن محدود به کبد است و تشخیص بیماری در این مرحله و انجام درمان فلوئومی قبل از ایجاد سیروز و دیابت ممکن است باعث یک طول عمر نرمال شود. اما با گذشت زمان رسوب آهن پیشرفت کرده و سایر ارگان ها بخصوص پانکراس و قلب نیز مبتلا میشوند (۹) و (۱۰) غده هیپوفیز نیز بطور شایع مبتلا میشود و به دلایل

نامعلوم آهن تمایل دارد در سلولهای مترشح FSH و LH رسوب کند که باعث کاهش ترشح این هورمون ها میشود که منجر به کاهش میل جنسی و هیپوگنادیسم میگردد (۷) و در مردان تغییرات آتروفیک در بیضه ها اتفاق می افتد.

تست های خونی شامل تعیین سطح آهن سرم، اشباع ترانسفرین و بررسی سطح فریتین سرم به تشخیص هموکروماتوزیس کمک می کند. میزان فریتین بالاتر از ۳۰۰ ng/ml در مردان و بیش از ۲۰۰ ng/ml در زنان از تشخیص هموکروماتوزیس حمایت می کند (۵)

این تست ها دقت کافی ندارند و نیز موارد مثبت کاذب بخصوص در مبتلایان به الکلیسم و عفونت وجود دارد. لذا در مواردی که تستهای شیمیایی مثبت وجود دارد تشخیص با بیوپسی تایید می شود (۸)

تا بحال استاندارد طلایی تشخیص بیوپسی با ارزیابی نیمه کمی توسط هیستوپاتولوژی و بررسی کمی غلظت آهن کبد (LIC) توسط آنالیز بیوشیمیایی بود، اما در حال حاضر MRI قادر است جایگزین بیوپسی شود.

هموکروماتوزیس کبد را میتوان با MDCT بدون تزریق تشخیص داد که در CT دندستی پارانشیم کبد افزایش پیدا می کند

افزایش دندستی پارانشیم کبد بمیزان بالاتر از ۷۰-۸۰ HU کاراکتر یستیک برای افزایش آهن است اما حساسیت سی تی اسکن محدود و ناکافی است و فرم های خفیف بیماری و یا مواردی که همراه با کبد چرب (استاتوزیس کبدی) هستند ممکن است در سی تی اسکن نرمال باشند. از طرفی اختصاصیت سی تی اسکن نیز بطور قابل ملاحظه ای پائین است بطوریکه نمای هپردنس پارانشیم کبد در موارد دیگر مثل درمان طولانی با آمیودارون، گلیکوزنوزیس، بیماری ویلسون و نیز ممکن است دیده شود.

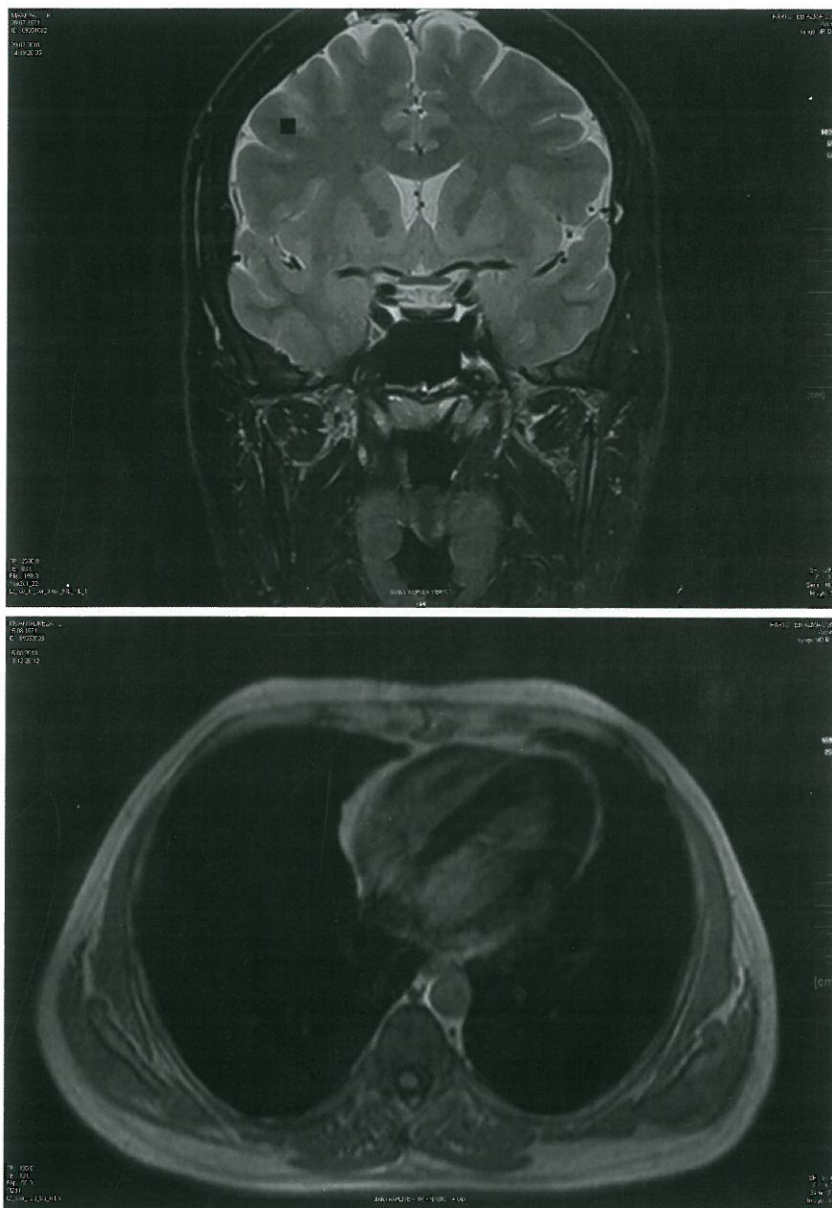
لذا اخیرا سی تی اسکن جایی در تشخیص یا quantification رسوب آهن در کبد ندارد. (۲) (۴) MRI نسبت به MDCT اختصاصی تر است و بطور قابل توجهی حساسیت بالاتری در تشخیص موارد خفیف بیماری دارد. (۲)

در MRI بدلیل اثرات پارامگنتیک آهن سیگنال پارانشیم کبد کاهش پیدا میکند که بخصوص در T2 و سکانس گرادیانت اکو (T2 star) این کاهش سیگنال شدید تر است (۱) و (۲) و سیگنال کبد کمتر از عضلات اسکلتال می شود (۱)

گرادیانت اکو و نیز با ابتلا پانکراس و میوکارد ارزیابی میشود در موارد خفیف تا متوسط احتمال ابتلا پانکراس و میوکارد کمتر است و نیز میزان کاهش سیگنال کبد کمتر است (۸)

در بیماری پیشرفته کاهش سیگنال در کبد و پانکراس اتفاق می افتد (۹) وجود رسوب آهن در پانکراس با تغییر غیرقابل برگشت ناشی از سیروز در کبد مرتبط است (۹) MRI در عین حال برای تشخیص عوارض بالقوه مثل سیروز و کارسینوم هپاتوسلولر مفید است. چراکه در سلولهای تومورال بطور تی پیک آهن تجمع نمی کند و دیدن ندول های فاقد آهن در بیماران مبتلا به هموکروماتوزیس ارثی قویا مشکوک به کارسینوم هپاتوسلولر است (۱)

در غده هیپوفیز نیز رسوب آهن باعث کاهش شدید سیگنال هیپوفیز در تصاویر کورونال T2 میشود و در اینموارد ماده سفید لوبهای تمپورال بعنوان مرجع مورد توجه قرار میگیرد چراکه سیگنال آن تحت تاثیر هموکروماتوزیس قرار نمی گیرد. (۷)



سکانس های T2W GRE به دلیل نداشتن پالس ۱۸۰ درجه ی refocusing حساس ترین سکانس برای تشخیص موارد خفیف رسوب آهن در کبد هستند و ممکن است کاهش سیگنال پارانشیم کبد فقط در این سکانس دیده شود و سایر سکانس های اسپین اکو نرمال باشند (۱) (۴) در هموکروماتوزیس اولیه در MRI کاهش سیگنال در کبد و پانکراس و قلب در سکانس های گرادیانت اکوی T2W دیده میشود بدلیل تجمع آهن در سلول های پارانشیمال و سیگنال طحال تغییر نمی کند. (۱) نرمال بودن سیگنال طحال یک خصوصیت تشخیص در هموکروماتوزیس ارثی است که بدلیل فقدان جذب انتخابی آهن در سلولهای رتیکولواندوتلیال در طحال است. (۹)

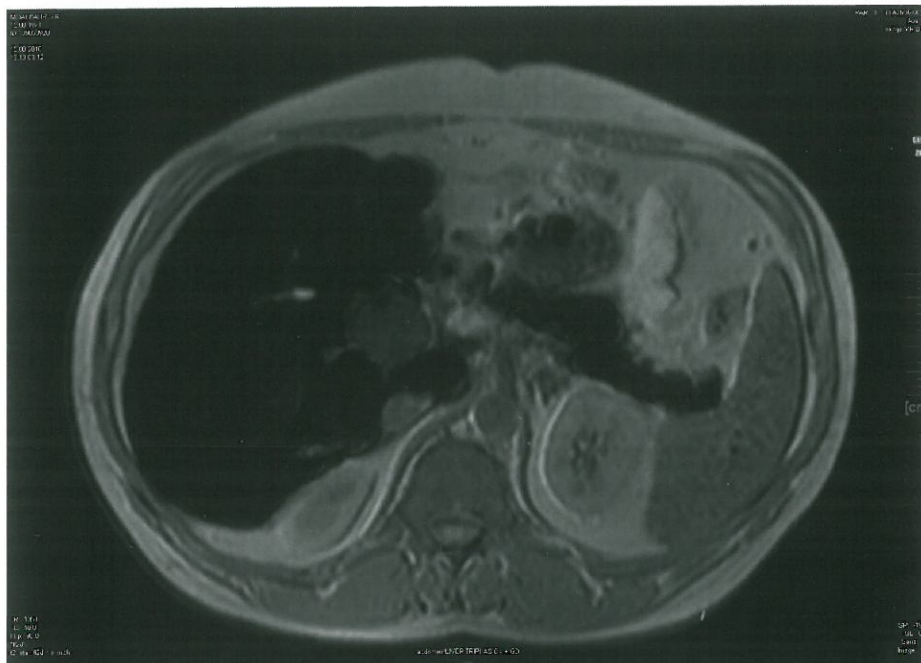
در هموکروماتوزیس میزان رسوب آهن از نظر کمی (خفیف، متوسط، شدید) با مقایسه میزان کاهش سیگنال با افزایش مقادیر TE در تصاویر

کورنال T2WI

کاهش شدید سیگنال غده هیپوفیز
در مقایسه با ماده سفید لوب های
تمپورال دیده می شود که ناشی از
رسوب آهن میباشد

اگزپال T2-Star

رسوب آهن در میوکارد دیده میشود
که باعث کاهش سیگنال میوکارد
شده است.



اگز یال T2-Star
کورتال T2-Haste



کاهش شدید سیگنال اینتینسیتی
در کبد و پانکراس دیده می شود.
طحال نرمال است و این یک نمای
تی پیکال برای هموکروماتوزیس
اولیه است.

Reference

1. Siegelman ES. Body MRI. 1st ed. Philadelphia, Elsevier 2005, 33-36
2. Haaga JR et al. CT and MRI of the whole body. 5th ed. Philadelphia, Mosby 2009, 1470-1472
3. Joffe, S. Hemochromatosis. 2009; Available at: VRL: <http://emedicine.medscape.com/article/369012-overview>. Accessed May 8, 2009
4. Gandon, Y. Iron, Liver and MRI; Available at: VRL: <http://www.radio.univ-rennes1.fr/sources/EV/hemo.html>. Accessed June 10th, 2001
5. Maefarlans J, Papanikalau G, Goldberg YP. Juvenile hereditary hemochromatosis 2005. Available at: VRL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=jh>. Accessed September 2007.
6. Sfier HE, Klachko DU. Hemachromatosis. Available at: VRL: <http://emedicine.medscape.com/article/177216-overview>.
7. Scott W.A. Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine. 3rd ed. Philadelphia. LWW 2002, 1357
8. Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB, Cruess JV. Clinical Magnetic Resonance Imaging. 3rd ed. Philadelphia: Saunders 2006, 2591-2596
9. Smelka RC. Abdominal-pelvic MRI. New York. Wily-liss 2002. 238-240
10. Burke W, Thomson E, Khoury MJ et al. Hereditary hemochromatosis: Gene discovery and its implications for population-based screening. JAMA 1998; 280(2):172-178
11. Jorge C, Branco P, Domingos F, Gaspar A, Lebre L and Machado D. Renal Transplantation and Evaluation of hemochromatosis: A clinical case report. Transplantation proceedings 2000; 32. 2613-2614