

یافته‌های هیستولوژیک در بیوپسی کبد کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور

دکتر فاطمه محبوب (استادیار)*، دکتر کامران علی مقدم (استادیار)**، دکتر علی تجزیه‌چی، دکتر غلامرضا اسماعیلی جاوید***

* پاتولوژی، مرکز طبی اطفال، دانشگاه پزشکی تهران

** بخش هماتولوژی-انکولوژی بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** کمیته آمار و روش تحقیق مرکز پژوهش‌های علمی دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: در این مطالعه سعی شده است که شیوع و شدت بیماری‌های کبدی در کودکان زیر ۱۶ سال تالاسمی ماژور که نیاز به دریافت خون دارند تعیین شود و ارتباط آن با برخی از یافته‌های بیوشیمی و بالینی مورد ارزیابی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها: بیوپسی کبد از مبتلایان زیر ۱۶ سال که کاندید پیوند مغزاستخوان بودند در مرکز طبی اطفال صورت گرفت. شدت التهاب و فیروز، درجه هموسیدروز از نمونه‌های بدست آمده با روش هیستولوژیک تعیین و ثبت شد و ارتباط آن با نحوه دریافت دسفروکسامین، سطح فریتین سرم، هپاتومگالی و ابتلا به هپاتیت C مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: بطور کلی ۱۰۸ بیمار وارد مطالعه شدند و از تمامی آنها بیوپسی کبد بعمل آمد. هموسیدروز درجه ۳ و ۴ و فیروز کبدی (خفیف تا شدید) به ترتیب در ۵۱/۹٪ و ۶۵/۶٪ از بیماران بدست آمد. درجه هموسیدروز و شدت التهاب و فیروز با سطح فریتین سرم بیماران رابطه مستقیم، ولیکن با نحوه مصرف شلاته کننده آهن یعنی دسفروکسامین ارتباط معنی داری نداشت.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: این مطالعه نشان داد که علیرغم مصرف دسفروکسامین، هموسیدروز و فیروز کبدی در کودکان زیر ۱۶ سال مبتلا به تالاسمی ماژور وجود دارد. از سوی دیگر این مطالعه نشان داد که با استفاده از سطح فریتین سرم بیماران می‌توان شدت بیماری کبدی را در آنها حدس زد.

سوم ادامه می‌یابد (۲). هر چند که کاردیومیوپاتی‌ها هنوز به عنوان بیشترین علت مرگ و میر در بیماران تالاسمی ماژور محسوب می‌شود ولی بیماری‌های کبدی یک علت مهم مرگ و میر در این بیماران بشمار می‌آید (۳). سیروز و کارسینومای هپاتوسلولر نیز می‌تواند به عنوان یکی از نتایج هپاتیت مزمن و یا بیش بار^۱ شدید آهن باشد. شلاته کردن آهن با

مقدمه

تالاسمی ماژور^۱ (TM) یکی از شایع‌ترین نوع ارثی کم‌خونی در ایران است که بیش از ۲۵۰۰۰ نفر به آن مبتلا هستند (۱). در حال حاضر با انتقال خون منظم و استفاده از شلاته کننده‌های آهن، بقای بیشتر این دسته از بیماران تا دهه

² Overload

¹ Thalassemia major

دارد) و مصرف دسفروکسامین منظم (بصورت انفوزیون زیرجلدی بیش از ۱۰-۸ ساعت (۲۰-۵۰ mg/kg)، بصورت ۵-۶ بار در هفته) و سطح فریتین از پرونده درمانگاه خون بیماران استخراج شد.

بیوپسی کبد

قبل از انجام بیوپسی کبد از والدین بیماران رضایت‌نامه دریافت شد. ۱۲۸ بیمار تحت بیوپسی کبد قرار گرفتند که از این تعداد بیوپسی مربوط به ۲۰ بیمار بدلیل عدم وجود نمونه مناسب و یا ناقص بودن اطلاعات بیماران جهت بررسی از مطالعه حذف و در نهایت ۱۰۸ بیمار وارد مطالعه شدند. نمونه های بیوپسی از لوب راست بیماران تحت هدایت اولتراسوند با استفاده از سوزن استیل شماره ۱۴، ۱۶، و ۱۸ (14-18 gauge Tru-cut) برحسب سن بیماران انجام شد.

مطالعه هیستولوژیک

نمونه تهیه شده از بیوپسی کبد بیماران، از نظر بافت‌شناسی و درجه بندی نیمه کمی ذخیره آهن توسط یک پاتولوژیست مورد ارزیابی قرار گرفتند. تکه‌های کبد به روش استاندارد هماتوکسیلین و انوزین مورد رنگ آمیزی قرار گرفتند. آهن موجود در نمونه با استفاده از روش رنگ آمیزی Perl's نشان داده شد. درجه بندی میزان رسوب آهن بر اساس روش Sindram & Marx صورت گرفت که بر اساس رسوب هموسیدرین موجود در پارانشیم از درجه ۰-۴ طبقه بندی می‌شود (۶). وجود فیروز نیز با استفاده از رنگ آمیزی تری کروم^۲ و التهاب با رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین ثبت شد. در موارد خاص از رنگ آمیزی رتیکیولین نیز استفاده شد. در تعیین میزان فیروز و التهاب شاخص فعالیت هپاتیت^۳ (HAI) تعیین و درجه بندی فیروز بصورت خفیف، متوسط و شدید (سیروز) استفاده شد (۷).

اطلاعات بالینی و پاراکلینیک

جهت دسترسی به اطلاعات بالینی و پاراکلینیک بیماران شامل سطح فریتین سرم، هیاتومگالی، عفونت با HCV از

دسفروکسامین^۱ می‌تواند بیش بار آهن بدن را کاهش دهد ولی با توجه به پذیرش ضعیف دارو توسط بیماران و سمیت وابسته به دوز آن، اثرات جلوگیری از بیش بار آهن در بدن محدود می‌باشد. شیوع سیروز کبدی در ۴۰-۱۰٪ از بیماران تالاسمی ماژور گزارش شده است در حالیکه شیوع فیروز کبدی در حدود ۸۰-۴۰٪ از آنها بدست آمده است (۴،۵). این آمار مربوط به مطالعاتی است که بیش از ۱۰ سال از انتشار آنها می‌گذرد. علاوه بر آن هنوز آمار دقیقی در این زمینه در بین بیماران تالاسمی ماژور در سال‌های اخیر وجود ندارد. با توجه به این مطلب که از سال ۱۹۸۰ در سطح دنیا و به دنبال آن در ایران دسفروکسامین برای کاهش بیش بار آهن در بدن بیمارانی تالاسمی ماژور که بطور مداوم خون دریافت می‌کردند و غربالگری برای ویروس هپاتیت C در محصولات خونی که خطر ابتلا به هپاتیت را کاهش داده است صورت می‌گیرد. به نظر می‌رسد بررسی پاتولوژی‌های کبد در این بیماران در سال‌های اخیر لازم باشد. در این مطالعه سعی شده است که در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور زیر ۱۶ سال که کاندید پیوند مغز استخوان هستند و بیوپسی کبد از آنها بعمل آمده است شیوع پاتولوژی‌های کبدی و ارتباط آن با برخی از پارامترهای بیوشیمی و بالینی مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

بیماران

این مطالعه که بصورت گذشته نگر بین سال‌های ۸۰-۱۳۷۷ از بین بیماران کمتر از ۱۶ سال مبتلا به بتا تالاسمی ماژور که کاندیدای پیوند مغز استخوان بوده و جهت بررسی وضعیت کبدی به مرکز طبی کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران ارجاع و تحت بیوپسی کبد قرار گرفته بودند، انجام گرفت. ۱۲۸ بیمار تالاسمی ماژور وارد این مطالعه شدند. بیمارانی که اطلاعات مربوط به سابقه درمان و یا بیوپسی کبد آنها ناقص بود از مطالعه حذف شدند که در نهایت ۱۰۸ بیمار در مطالعه باقی ماندند. نحوه دریافت خون (در فاصله زمانی ۴-۳ هفته یکبار بطوریکه میزان هموگلوبین را در بالای ۱۰ g/l نگه

² Trichrome

³ Hepatitis Activity Index

¹ Desferrioxamine

نشان داد هرچند که در سن زیر ۵ سال درجات مختلف هموسیدوز به یک اندازه مشاهده می شود ولی با افزایش سن درجات هموسیدوز افزایش می یابد ولی این افزایش از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد ($P=0/11$).

همچنین میزان هپاتومگالی در افرادی که هموسیدوز درجه ۴ دارند در مقایسه با بیماران با هموسیدوز درجه ۱ به ترتیب ۴۰٪ و ۱۸٪ می باشد که از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد ($P=0/63$). در این میان رابطه مستقیم معنی داری بین افزایش سطح فریتین سرم با افزایش شدت هموسیدوز بدست آمد ($P=0/003$). بدین شکل که در افرادی که شدت هموسیدوز آنها درجه ۴ می باشد و میزان سطح فریتین سرم بالای $1500 \mu\text{g/lit}$ می باشد ۵۲٪ از کل بیماران را شامل می شود این درحالی است که ۶۵٪ از بیمارانی که سطح فریتین سرم کمتر از $1500 \mu\text{g/lit}$ داشته اند در نمونه های کبدی آنان شدت هموسیدوز کمتر از درجه ۲ بود. در این مطالعه هیچگونه ارتباط معنی داری بین بیمارانی که از دسفروکسامین بطور منظم استفاده کرده اند در مقایسه با گروهی که بصورت نامنظم از دارو را دریافت داشته اند با شدت هموسیدوز آنان بدست نیامد ($P=0/80$). بین توزیع شدت هموسیدوز نیز در دو گروه از بیمارانی که آنتی بادی HCV مثبت و منفی دارند اختلاف معنی داری وجود ندارد ($P=0/264$).

فیروز و التهاب کبدی

در جدول شماره ۱ اطلاعات مربوط به شدت فیروز و التهاب بر اساس معیار درجه بندی HAI نشان داده شده است.

جدول ۱- درجه بندی رسوب آهن در کبد بر اساس درجه بندی

Sindram & Marx (1988)

درجه بندی	نوع یافته
۰	بدون آهن قابل رنگ آمیزی
+۱	آهن در منطقه آسینار ۱
+۲	آهن در مناطق آسینار ۱ و ۲
+۳	آهن در منطقه آسینار ۱، ۲ و ۳
+۴	آهن در تمام مناطق آسینار و در اپی تلیوم صفراوی

پرونده بیماران در درمانگاه پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی و این مرکز استفاده شد. بیمارانی که بیشتر از دو متغیر بالینی آنها در دسترس نبود از مطالعه حذف شدند. اطلاعات بدست آمده در فرم ثبت اطلاعات درج شد و جهت تجزیه و تحلیل داده مورد استفاده قرار گرفت.

روش تجزیه و تحلیل داده ها

داده های بدست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS 10.05 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده های کمی بصورت میانگین و انحراف معیار و داده های کیفی بصورت فراوانی نشان داده شده است. در این مطالعه برای مقایسه داده های کمی در گروه های کیفی اسمی از تست های آماری t-test و One Way ANOVA استفاده شده است. همچنین برای مقایسه داده های کیفی با یکدیگر از تست های آماری Fisher's exact test و Chi Square استفاده شد. سطح معنی داری در این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد ($\alpha=0/05$).

یافته ها

بطور کلی ۱۰۸ بیمار در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۴۹ بیمار دختر و ۵۹ بیمار پسر بود. از بین ۷۱ بیمار، ۳۵ نفر از بیماران بصورت منظم دسفروکسامین دریافت می نمودند و در ۳۶ نفر دریافت دارو بصورت نامنظم بود و بقیه بیماران نوع دریافت دسفروکسامین آنها نامشخص بود. از بین بیماران ۲۲ نفر (۲۰/۳٪) در معاینه هپاتومگالی داشتند و ۹ بیمار نیز از لحاظ آنتی بادی بر علیه HCV مثبت بودند. در ۶۲ مورد از بیماران سطح فریتین آنها مشخص بود. سطح فریتین در ۴۰ بیمار (۳۷٪) کمتر یا مساوی 1500 mg/dl بود و ۲۳ بیمار دیگر (۲۱/۳٪) بیش از 1500 mg/dl بدست آمد. در مابقی بیماران اطلاعات مربوط به میزان سطح فریتین وجود نداشت.

رسوب آهن (هموسیدوز)

به جز در یک بیمار، در تمامی بیماران درجاتی از هموسیدوز مشاهده شد. هموسیدوز درجه ۳ و ۴ به ترتیب در ۱۶٪ و ۳۶٪ از نمونه های کبدی بدست آمده از بیماران

سال تنها سه نفر از بیماران التهاب بدست نیامد. تعداد موارد التهاب خفیف در این سه گروه سنی با افزایش سن به ترتیب کاهش یافته و در عوض تعداد موارد التهاب متوسط افزایش می‌یابد. تنها یک مورد هپاتیت شدید بدست آمد که در گروه سنی زیر ۵ سال بود.

نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباطی معنی‌داری بین مصرف منظم و نامنظم دسفروکسامین با التهاب و فیروز وجود ندارد ($P = 0.079$ و $P = 0.080$)، (جدول ۳).

همانگونه که مشخص است در نمونه کبدی ۳۵ نفر از بیماران (۳۲/۴٪) فیروز و ۳۳ نفر (۳۰/۵٪) التهاب مشاهده نشد و در باقی بیماران درجاتی از فیروز و التهاب که بیشتر در محدوده خفیف تا متوسط بود وجود داشت. در ارتباط با افزایش سن بیماران شدت فیروز کبدی در آنها افزایش می‌یافت (۰/۰۰۲ P). تعداد مواردی که از بیماران در نمونه‌های کبد آنان التهاب مشاهده نشد در دو گروه سنی زیر ۵ سال و بین ۵-۱۰ سال برابر و مساوی ۱۵ نفر بود و در گروه بالای ۱۰

جدول ۲- وضعیت هموسیدوز کبدی در بیماران کمتر از ۱۶ سال مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان که کاندید پیوند مغزاستخوان بودند. میزان رسوب آهن در کبد در سه وضعیت گروه‌های سنی، نحوه مصرف شلاته‌کننده آهن (دسفروکسامین) و سطح فریتین سرم به تفکیک نشان داده شده است.

مجموع کل بیوپسی‌ها	سطح فریتین سرم		نحوه مصرف دسفروکسامین		گروه‌های سنی			درجه هموسیدوز (Sindram & Max)
	بیشتر از ۱۵۰۰ µg/l	کمتر از ۱۵۰۰ µg/l	نامنظم	منظم	بیشتر از ۱۰ سال	۵ تا ۱۰ سال	کمتر از ۵ سال	
۱ (۰/۹٪)	-	۱	-	۱	-	۱	-	درجه صفر
۲۷ (۲۵٪)	۳	۱۳	۵	۱۰	۶	۹	۱۲	درجه یک
۲۴ (۲۲/۳٪)	۴	۱۲	۹	۹	۴	۱۰	۱۰	درجه دو
۱۷ (۱۵/۷٪)	۴	۶	۶	۶	۲	۴	۱۱	درجه سه
۳۹ (۳۶/۱٪)	۱۲	۸	۱۶	۹	۱۴	۱۵	۱۰	درجه چهار
۱۰۸ (۱۰۰٪)	۲۳	۴۰	۳۶	۳۵	۲۶	۳۹	۴۳	مجموع
	(p=0.003)		(p=0.392)		(p=0.110)			سطح معنی‌داری

جدول ۳- وضعیت فیروز کبدی در بیماران کمتر از ۱۶ سال مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان که کاندید پیوند مغزاستخوان بودند. میزان فیروز کبدی در سه وضعیت گروه‌های سنی، نحوه مصرف شلاته‌کننده آهن (دسفروکسامین) و سطح فریتین سرم به تفکیک نشان داده شده است.

مجموع کل فیروز کبدی	سطح فریتین سرم		نحوه مصرف دسفروکسامین		گروه‌های سنی			درجه فیروز کبدی (HAI staging)
	بیشتر از ۱۵۰۰ µg/l	کمتر از ۱۵۰۰ µg/l	نامنظم	منظم	بیشتر از ۱۰ سال	۵ تا ۱۰ سال	کمتر از ۵ سال	
۳۵ (۳۲/۴٪)	۴	۱۷	۱۱	۱۳	۳	۱۵	۱۷	بدون فیروز کبدی
۳۹ (۳۶/۱٪)	۱۱	۱۵	۱۴	۱۵	۸	۱۳	۱۸	فیروز خفیف
۳۱ (۲۸/۷٪)	۷	۸	۱۰	۷	۱۳	۱۰	۸	فیروز متوسط
۳ (۲/۷٪)	۱	-	۱	-	۲	۱	-	فیروز شدید
۱۰۸ (۱۰۰٪)	۲۳	۴۰	۳۶	۳۵	۲۶	۳۹	۴۳	مجموع
	(p=0.008)		(p=0.812)		(p=0.002)			سطح معنی‌داری

ما توانستیم یک شیوع ۵۱/۹٪ هموسیدروز متوسط تا شدید در بین کودکان زیر ۱۶ سال که برای پیوند مغزاستخوان کاندید شده بودند بدست آوریم که در مقایسه با نتایج سایر مطالعات کمی بیشتر است (۸،۵،۴). در مطالعه‌ای که اخیراً توسط لی و همکاران بر روی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور هنگ‌کنگی انجام داده است میزان هموسیدوز متوسط تا شدید، ۴۴٪ گزارش شد (۸). بهر حال این میزان می‌تواند بازتابی از عدم پذیرش بیماران نسبت به درمان با دسفروکسامین در بیماران ما باشد.

تقریباً سمیت ناشی از دسفروکسامین در بیمارانی که از شدت بیش بار آهن کمتری برخوردار هستند شایع می‌باشد (۹،۱۰). فریتین سرم یک واکنش دهنده فاز حاد می‌باشد و ممکن است بالا رفتن آن در نتیجه یک بیماری التهابی از قبیل هپاتیت باشد. اندازه‌گیری محتوی آهن کبد یک روش جایگزین برای ارزیابی محتوی آهن بدن می‌باشد (۱۱). از سوی دیگر بی‌خطری بیوپسی کبد در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور نشان داده شده است (۱۲). از این رو ارزیابی دقیق ذخیره آهن بدن می‌تواند در مورد استفاده از شلاته‌کننده‌ها به کمک ما بشتابد و از این طریق دوز مصرف دسفروکسامین و بدنبال آن سمیت ناشی از آن را کاهش دهیم. متأسفانه بیوپسی کبد یک روش تهاجمی محسوب می‌شود و بیماران بیوپسی‌های مکرری را که برخی از پزشکان پیشنهاد می‌کنند نمی‌پذیرند (۱۳). در حال حاضر بیماران شناخته شده‌ای که در معرض بالای خطر عوارض کشنده بدلیل بیش بار آهن هستند یک هدف مهم محسوب می‌شوند. تجویز مداوم دسفروکسامین از طریق ورید مرکزی ممکن است به مرگ قلبی بیمار بیانجامد (۱۴).

در این مطالعه یک ارتباط مستقیم بین سطح فریتین سرم با شدت هموسیدروز در بیماران نشان داده شده است. این ارتباط نیز در مطالعه دیگری نشان داده شده است. در مطالعه مذکور ارتباط مستقیم بین سطح فریتین سرم با محتوی آهن کبد بدست آمد. به نظرمی رسد بیمارانی که که سطح فریتین سرم پایین داشته باشند می‌توانند بدون بیوپسی کبدی تحت نظر باشند ولی در بیمارانی که سطح فریتین سرم آنها بالاست بهتر

در مقایسه سطح فریتین سرم و التهاب مشخص شد که ۴۰٪ بیمارانی که سطح فریتین سرم آنها کمتر از $1500 \mu\text{g/lit}$ می‌باشد التهابی در نمونه‌های آنها مشاهده نشد و تنها ۱۰٪ از این گروه از بیماران التهاب متوسط بدست آمد در حالیکه ۳۰٪ از بیمارانی که فریتین بالای $1500 \mu\text{g/lit}$ داشته‌اند التهاب متوسط دارند ($P=0/004$). این مساله نیز در فیروز کبندی بیماران تا حدودی نشان داده شده است بطوریکه در بیمارانی که شدت از فیروز کبندی بالاتری برخوردار هستند درصد بالاتری در گروه فریتین سرم بالای $1500 \mu\text{g/lit}$ قرار دارند ($P=0/008$)، (جدول ۳). از ۱۰ بیماری که از لحاظ آنتی‌بادی HCV مثبت می‌باشند شدت التهاب در ۸ نفر (۸۰٪) از آنها متوسط و بقیه خفیف بودند. این مساله در بیمارانی که آنتی‌بادی HCV منفی هستند تنها ۱۳/۲٪ از بیماران التهاب متوسط داشتند و بقیه از درجه التهاب خفیف یا بدون التهاب برخوردار بودند ($P<0/001$). این مساله تقریباً در مورد درجه فیروز بیماران با عفونت به HCV نیز مشاهده شد ($P=0/004$).

بحث

علیرغم اینکه بیش از ۱۰ سال از اجباری شدن غربالگری تالاسمی قبل از ازدواج در ایران می‌گذرد با این وجود هنوز تعداد قابل توجهی از موارد جدید تالاسمی ماژور در گزارش می‌شود. تولد موارد جدید تالاسمی ماژور نشان‌دهنده نارسایی برنامه فوق برای پیشگیری کامل همه زوجهای ایرانی است. تزریق مداوم خون در این دسته بیماران منجر به بیش بار آهن در بافت‌ها و اندام‌های مختلف از جمله کبد بیماران خواهد شد. اگرچه تعداد گزارش مرگ بعلت بیماری کبدی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور اندک می‌باشد، هموسیدروز شدید و فیروز کبندی می‌تواند در نهایت به سیروز منجر شود (۳). بنابراین تشخیص اولیه و دقیق درگیری کبدی با پیشرفتی که در مورد روش‌های تشخیصی و درمانی بوجود آمده است ممکن از پیشرفت بیماری کبدی جلوگیری کند. در این مطالعه،

فراوانی آن در بین کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور که در مرکز طبی اطفال بیشتر می‌باشد. در مطالعه ما تنها ۱۰ بیمار از لحاظ هپاتیت C مثبت بودند و در مقایسه با نتایجی که از سایر نواحی مدیترانه یا آسیای جنوب شرقی وجود دارد میزان کمتری است. این امر می‌تواند بدان سبب باشد که بیمارانی که در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند در مقایسه با سایر مطالعات از سنین پایین‌تری برخوردار بودند.

در پایان می‌توان نتایج این مطالعه نشان داد که بیماری کبد در کودکان زیر ۱۶ سال مبتلا به تالاسمی ماژور شایع است و در حال حاضر علیرغم درمان با شلاته کننده آهن یعنی دسفروکسامین، هموسیدوز متوسط تا شدید در ۵۱/۹٪ از بیماران ارجاع شده به مرکز طبی اطفال مشاهده کرد. سطح فریتین سرم برای ارزیابی درمان در بیمارانی که هنوز با بیش بار شدید آهن مواجه نشده‌اند می‌تواند یک روش مفید تلقی شود. بیمارانی که از سطح فریتین بالایی در سرم خونشان برخوردار هستند و بیمارانی که مبتلا به هپاتیت C هستند بهتر است تحت بیوپسی کبد قرار گیرند چراکه با این روش نه تنها برآوردی از فیروز و التهاب کبدی بدست می‌آید بلکه در این روش قادر خواهیم بود که درجه هموسیدوز بیماران را تعیین نماییم. هر چند که بهتر است برای تعیین بیش بار آهن در بدن از اندازه‌گیری مستقیم محتوی کبدی استفاده نمود ولی در مراکز که به این روش دسترسی وجود ندارد می‌توان از درجه‌بندی هموسیدوز به عنوان یک روش مفید جایگزین استفاده نمود.

است محتوی آهن کبد و یا وضعیت هموسیدوز آنان مشخص شود (۱۵).

آزمایشات بافت شناسی کبد اطلاعاتی را در مورد هموسیدوز و فیروز کبدی بدست می‌دهد. در مراکز که امکانات لازم برای اندازه‌گیری محتوی آهن کبد وجود ندارد، درجه بندی هموسیدوز می‌تواند به عنوان یک روش ارزیابی کننده بیش بار آهن که ارتباط مستقیم خوبی با محتوی آهن کبد دارد بکار گرفته شود. درجه ۴ هموسیدوز همیشه با یک محتوی آهن کبدی بیش از ۱۰ mg/g وزن خشک در ارتباط است و چنین بیمارانی به یک درمان شلاته کننده قوی نیاز دارند. حضور فیروز کبدی نیز علامت پیشرفت به سمت سیروز می‌باشد (۱۶). تاکنون بیماری‌زایی فیروز کبدی بر اساس بیش بار آهن بدرستی مشخص نشده است، ولیکن بیش بار شدید آهن به عنوان یک فاکتور خطر در روند سیروز کبدی محسوب می‌شود. با شلاته کردن موثر آهن، فیروز کبدی ممکن است قابل برگشت باشد. همچنین فیروز کبدی به عنوان یک فاکتور پیش‌آگهی دهنده پاسخ به پیوند مغز استخوان بشمار می‌آید (۱۷).

همچنین در این مطالعه ارتباط معنی داری بین میزان فریتین سرم بالای ۱۵۰۰ میکروگرم در لیتر و فیروز کبدی بدست آمد. در این مطالعه تنها دو بیمار با فیروز شدید یا سیروز کبدی وجود داشتند. میزان فیروز کبدی خفیف تا متوسط بیماران در این مطالعه ۶/۶۵٪ بدست آمد که در مقایسه با سایر مطالعات،

منابع

1. Habibzadeh F, YAdollahic M, Merat A, Haghshenas M. Thalassaemia in Iran: an ooerview. Arch Irn Med 1998; 1:27-34.
2. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stephano P, et al. Survival and disease complication in thalassaemia major. Ann N Y Acad Sci 1998;850:227-31.
3. Zurlo Mg, De Stephano P, Borgna-Pignatti C, et al. Lancet 1989;2:27-30.
4. Aldouri MA, Wonke B, Hoffbrand Av, et al. Iron state and hepatic disease in patients with thalassaemia major, treated with long term subcutaneous desferrioxamine. J Clin Pathol 1987;40:1353-9.
5. Angeluuci E, Baronciani D, Lucarelli G, et al. Liver overload and liver fibrosis in thalassaemia. Bone Marrow Transplant 1993;12 (suppl 2):29-31.
6. Cleton MI, Sindram JW, Randemarkers LH, Zuyderhoudt FM, De Bruijn WC, Marx JJ. Ultrasound evidence for the presence of ferritin iron in the biliary system of patients with iron overload. Hepatology 1986; 6(1):30-35.
7. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol. 1995;22:696-699.
8. Li CK, Chik KW, Lam CVK, et al. Liver disease in transfusion dependent thalassaemia major. Arch Dis Child 2002;86:344-347.
9. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. N Engl J Med 1986;314:869-73.
10. Olivieri NF, Koren G, Harris J, et al. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. Am J Pediatr Hematol Oncol 1992;14:48-56.
11. Angelucci E, Brittenham GM, Christine E, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major. N Engl J Med 2000;343:327-31.
12. Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G, et al. Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. Br J Haematol 1995;89:757-61.
13. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassaemia. Blood 1997;89:739-61.
14. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk β -thalassaemia. Blood 2000;95:1229-36.
15. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, et al. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. Br J Haematol 1989;73:403-9.
16. Gross JB. Metabolic diseases of the liver. In: Schearman DJC, Finlayson N, Camilleri M, Carter D, eds. Diseases of the gastrointestinal tract and liver. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997: 951-9.
17. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Marrow transplantation in patients with thalassaemia responsive to iron chelation therapy. N Engl J Med 1993;329:840-4.