

هیپر فریتینمی بدون انباشتگی آهن: گزارش یک مورد

دکتر علیرضا مدرسی

دانشیار گروه اطفال دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نویسنده مسؤول: دکتر علیرضا مدرسی - مشهد - خیابان طاهری - بلوار شهید قره نی - بیمارستان دکتر شیخ - بخش خون اطفال

E-mail: modarresi27@yahoo.com

وصول: ۸۴/۵/۱۵، اصلاح: ۸۴/۷/۲۱، پذیرش: ۸۴/۸/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: مشاهده مقادیر بسیار بالای فریتین در خون بیمارانی که هیچ گونه انباشتگی آهن ندارند معمول نیست. افزایش شدید میزان فریتین سرم ممکن است در بیماران مبتلا به سرطان، بیماری کبدی و یا در جریان بیماری‌های عفونی دیده شود و یا به صورت یکی از علائم موجود در یک سندرم تظاهر نماید که کلیه این موارد بدون وجود انباشتگی آهن می‌باشند. همچنین بالا بودن فریتین در این موارد، نشانه عدم وجود کمبود آهن و یا آنمی فقر آهن نبوده و صرفاً ناشی از التهاب می‌باشد.

معرفی بیمار: در این مقاله بیمار ۵ ساله‌ای گزارش می‌شود که بدون سابقه‌ای از ترانسفوزیون‌های مکرر و انباشتگی آهن در جریان یک بیماری عفونی حاد ضمن وجود آنمی فقر آهن، مقادیر سرمی بالای فریتین را نشان داد که با درمان عفونت به تدریج روند نزولی پیدا نمود.

نتیجه گیری: با توجه به روند بیماری زمینه‌ای و تغییرات فریتین سرم در بیمار و مرور مقالاتی که در این زمینه وجود دارد به نظر می‌رسد که اندازه گیری میزان فریتین سرم نیز همانند CBC، CRP و ESR می‌تواند به عنوان یک راکتانت فعال فاز حاد استفاده نمود و بالا بودن آن را نشانه شدت بیماری و کاهش تدریجی آن را علامت سیر بهبود بیماری دانست. (مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۲ / شماره ۳ / ۴۷-۵۱)

واژه‌های کلیدی: هیپر فریتینمی؛ راکتانت فاز حاد؛ انباشتگی آهن؛ عفونت.

مقدمه

سرم بیماران افزایش یابد که این عمل از طریق افزایش سنتز کبدی پروتئین ذخیره آهن (آپوفریتین apoferritin) و ورود آن به گردش خون انجام می‌گردد. بنابراین می‌تواند به عنوان یک راکتانت فاز حاد (acute phase reactant) یا APR محسوب گردد همچنین از میزان فریتین سرم می‌توان به عنوان معیاری جهت تعیین شدت و پیش آگهی پروسه التهابی نیز استفاده نمود (۲).

هدف از گزارش این بیمار ضمن ملاحظه

مقادیر بالای فریتین (Hyperferritinemia) گاه در سرم بیمارانی مشاهده می‌شود که سابقه‌ای از ترانسفوزیون‌های مکرر و یا انباشتگی آهن ندارند (۱). این یافته آزمایشگاهی ممکن است در جریان بیماری‌های عفونی، بیماری‌های بدخیم، بیماری‌های کبدی و گاهی به عنوان یکی از علائم موجود در یک سندرم کشف گردد. فریتین می‌تواند در واکنش به برخی فرآیندهای التهابی در

نکته غیرعادی از قبیل تغییر رنگ پوست، تورم، محدودیت حرکتی وجود نداشته و رفلکس‌های وتری نرمال بود؛ رادیوگرافی قفسه سینه نرمال و تست توبرکولین با محلول ۵ واحدی دو نوبت انجام شد که منفی بود.

در سونوگرافی شکم، کلیه‌ها، کبد و مجاری صفراوی نرمال و طحال با دیامتر ۹۹ میلی‌متر و اکوی طبیعی یک سانتیمتر زیر لبه دنده قرار داشت. بررسی از نظر لنفادنوپاتی پارا آئورتیک و آبسه‌های داخل شکمی منفی بود.

آزمایشات بیمار از قبیل تست‌های کلیوی و کبدی، اسید اوریک و LDH، الکترولیت‌ها، کلسیم و فسفر، فاکتور روماتوئید و سلول LE همچنین بررسی‌های سرمی از نظر بروسلوز (IgM, IgG) و تیفوئید منفی بود.

بررسی اسپیراسیون مغز استخوان از نظر بیماری‌های انفیلتراتیو و کالآزار منفی بود و تنها مختصری هموفاگوسیتوز دال بر عفونت مشاهده گردید که کشت آن در محیط سالمونلا و بروسلا منفی بود و در رنگ‌آمیزی آبی پروس کاهش متوسط ذخایر آهن دلالت بر آنمی فقر آهن داشت.

با این‌که سابقه بیمار، تب نسبتاً طولانی، درد و تندرست استخوانی و همچنین آزمایشات CBC مکرر (جدول ۱) و افزایش شدید ESR، CRP و فریتین (جدول ۲)، همگی حکایت از وجود یک بیماری عفونی در بیمار داشت لیکن تست‌های سرمی و دوبار کشت خون در هنگام تب و کشت ادرار و کشت مغز استخوان همگی منفی بود.

هیپرفریتینمی بعنوان یک رآکتانت فاز حاد رسیدن به این مطلب است که بالا بودن میزان فریتین سرم نایستی همواره به معنای بالا بودن میزان کلی آهن بدن تصور گردد و چه بسا بیمار مبتلا به هیپرفریتینمی می‌تواند دچار کمبود آهن و یا حتی آنمی فقر آهن نیز باشد.

معرفی بیمار

بیمار دختر ۵ ساله‌ای به وزن ۱۴ کیلوگرم بود که به علت پا درد شدید که مانع ایستادن و راه رفتن می‌گردید و تب‌های متناوب که در هنگام عصر بیشتر می‌شد، به درمانگاه بیمارستان دکتر شیخ مراجعه و بستری گردید. وی یک ماه قبل به همین علت، مدت ۱۴ روز در بیمارستان بجنورد بستری و تحت درمان بوده است ولی به علت عدم تشخیص قطعی و عدم بهبودی دردها به مشهد آورده شده بود.

بیمار قبل از شروع بیماری به خوبی راه می‌رفته و بازی می‌کرده است. در معاینه، بیمار نارسایی رشد داشت ولی حالت توکسیک نداشت؛ ارتباط برقرار می‌کرد ولی به علت درد استخوان‌های پا از ایستادن و راه رفتن خودداری می‌کرد؛ چهره و مخاط ملتحمه رنگ پریده بود؛ معاینات گوش و حلق و بینی همگی طبیعی بودند؛ دو عدد لنفادنوپاتی یکی با قطر یک سانتیمتر در زنجیره قدامی سمت راست گردن و دیگری با قطر ۰/۵ سانتیمتر در ناحیه ساب مندیبول طرف چپ لمس می‌شد؛ قفسه سینه و شکم در معاینه کاملاً طبیعی بودند؛ در پوست قفسه سینه و پشت و اندام‌ها ضایعات مولوسکوم کونتاژیوزوم مشهود بود؛ در معاینه اندام‌های فوقانی و تحتانی هیچ

جدول ۱: آزمایشات CBC بیمار در طول مدت بررسی

	WBC	PMN	Lymph	RBC	Hb	Hct	MCV	MCH	MCHC	PLT
روزمراجعه	۱۴۲۰۰	۷۸	۲۲	۳۸۶۰۰۰	۸/۸	۳۰/۸	۷۸/۸	۲۲/۸	۲۸/۶	۵۸۵۰۰۰
روز سوم	۲۰۷۰۰	۷۵	۲۱	۴۱۲۰۰۰	۹/۳	۳۰/۳	۷۳/۵	۲۲/۶۶	۳۰/۷	۶۰۲۰۰۰
روز پنجم	۱۶۶۰۰	۸۷	۱۳	۳۹۸۰۰۰	۸/۹	۲۷/۴	۶۸/۸	۲۲/۴	۳۲/۵	۶۰۳۰۰۰
یک‌ماه بعد	۸۹۰۰	۵۵	۴۳	۴۴۵۰۰۰	۱۰/۳	۳۱/۸	۷۸	۲۶/۴	۳۳/۱	۵۰۶۰۰۰

عفونت به تدریج کاهش یافت و در هفته چهارم درمان به سمت نرمال نزدیک شد.

فریتین یک پروتئین فاز حاد است که میزان آن اغلب در التهابات حاد و مزمن و بیماری‌های کبدی و بیماری‌های نئوپلاستیک افزایش می‌یابد و گاهی به عنوان علامتی از یک سندرم تظاهر می‌کند. فریتین می‌تواند در واکنش به برخی پروسه‌های التهابی در سرم بیماران افزایش یابد که این عمل از طریق افزایش سنتز کبدی پروتئین ذخیره آهن (آپوفریٹین (apoferritin) و ورود آن به داخل گردش خون انجام می‌گردد. بررسی‌ها نشان داده است که آپوفریٹین موجب تحریک تولید سوپر اکسیداز

از روز سوم بستری، سفتریاکسون پارنترال برای بیمار شروع شد. در روز دهم بستری تب بیمار قطع و حال عمومی وی کاملاً خوب بود که با اصرار والدین ضمن ادامه آنتی‌بیوتیک مرخص شد. بیمار در معاینه یک هفته بعد، تب نمی‌کرد، در راه رفتن مشکلی نداشت و مقادیر CRP، سدیمانتاسیون و فریتین به حد نرمال نزدیک شده بود (جدول ۲). در این موقع بیمار به علت آنمی فقر آهن تحت درمان با سولفات فرو قرار گرفت. در آزمایش کنترل یک ماه پس از ترخیص، مقادیر CRP، سدیمانتاسیون و فریتین سرم در حدود نرمال بود (جدول ۲).

جدول ۲: رآکتانت‌های فاز حاد و آزمایشات مربوط به آنمی در بیمار

زمان	Serum Ferritin	ESR	CRP	p.smear	Fe ng/dl	TIBC
روزمراجعه	۱۰۰۰۰	۱۱۵	+++	Hypo+++ Micro++ Aniso+ Stomato+	۴۵	۴۲۰
هفته دوم (قطع تب)	۴۰۳	۹۰	++			
هفته سوم (تجویز سولفات فرو)	۳۶۵	۷۱	++			
هفته چهارم	۱۷۴	۴۸	+			

نوتروفیل‌ها در حضور مقادیر متناسب سیتوچالازین B (cytochalasin B) می‌گردد. بنابراین افزایش فریتین به وسیله تحریک اکسیداتیو می‌تواند نقش مهمی در دفاع میزبان بر علیه باکتری می‌داشته باشد (۴).

در یک بررسی در یونان میزان فریتین سرم و مایع پلور در ۸۴ بیمار مبتلا به پلورزی با اتیولوژی‌های مختلف اندازه‌گیری شده بود که مقادیر فریتین چه در سرم و چه در مایع پلور بیماران مبتلا به سرطان بالاتر از مقادیر آن در سرم و مایع پلور بیماران غیرسرطانی بود و پژوهشگران نتیجه گرفته‌اند که اندازه‌گیری فریتین همانند اندازه‌گیری اینترلوکین‌های ۶ و ۸ و TNF مارکر مفیدی در افتراق پلورزی‌های اکزودا از ترانسودا می‌باشد (۵). همچنین بالا بودن آهن سرم و اشباع آهن بدون وجود انباشتگی آهن در کبد می‌تواند هپاتیت C مزمن را از سایر بیماری‌های مزمن کبد متمایز کند.

بحث

جهت بررسی پروسه‌های التهابی معمولاً از بررسی شمارش گلبول‌های سفید خون و پلاکت‌ها (CBC) و اندازه‌گیری سدیمانتاسیون گلبول‌های قرمز (ESR) و CRP، فیبرینوژن، آنتی‌ژن وابسته به فاکتور ۸ (Factor VIII related antigen)، الکتروفورز پروتئین‌های سرم، فریتین، پروتئینوری و هماچوری به عنوان رآکتانت‌های فاز حاد استفاده می‌شود (۳). در بیمار مورد بحث که مبتلا به یک بیماری عفونی بوده و قسمتی از درمان آن در شهرستان انجام شده بود، از میزان فریتین سرم بیمار در شهرستان اطلاعی در دست نیست ولی دو هفته پس از درمان که به مشاهد مراجعه و بستری گردید، CBC و CRP هنوز یک عفونت فعال را نشان داده و با این که آنمی فقر آهن متوسطی نیز داشت، میزان فریتین سرم ۱۰۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر گزارش گردید که با درمان

افزایش ریسک دیابت در این بیماران باشد (۷). تحقیقات نشان داده است که در جریان فاز حاد سنتز اجزاء فریتین به وسیله تحریک ژن سازنده آن توسط اینترلوکین ۱ (IL-1B) افزایش می‌یابد (۸).

در مطالعه دیگری که در دانشگاه روتردام هلند انجام شد و طی آن ۱۰ بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتو به مدت متوسط ۴/۸ سال پیگیری شده‌اند، در تمام این بیماران که اندکس فعالیت بیماری لوپوس (SLE DAI) در آنها بیشتر یا مساوی ۱۱ بوده است، میزان CRP بیش از ۲ مثبت در ۵ بیمار و میزان فریتین بیشتر از ۱۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در ۷ بیمار وجود داشته است و چون در مقاطعی از دوره پیگیری با وجود فعالیت بیماری مقادیر CRP و فریتین سرم در حدود نرمال بوده است، نتیجه گرفته‌اند که مقادیر نرمال CRP و فریتین در دوره بیماری لوپوس اریتماتو نمی‌تواند معیار تعیین کننده ثابتی برای فعالیت بیماری باشند (۹). ولی در مطالعه دیگری رابطه بین میزان فریتین سرم و فعالیت بیماری در ۷۲ بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتو (SLE) بررسی و نتایج آن با ۳۱ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مقایسه شده است. مقادیر فریتین سرم در بیماران مبتلا به لوپوس بسیار بالاتر از بیماران آرتریت روماتوئید بوده ($P < 0.001$) و تفاوت شدیدی در میزان فریتین سرم قبل و بعد از درمان مشاهده شده است (۱۰).

در دانشگاه چین نیز ۱۶۲ بیمار مبتلا به کارسینوم سرویکس از نظر مقادیر فریتین سرم، آلفایک اسید گلیکو پروتئین (AGP) و آلفایک آنتی‌تریپسین (AT) مورد بررسی قرار گرفتند که طی آن مقادیر این مواد در مقایسه با ترانسفرین بسیار بالاتر از مقادیر آن‌ها در بیماران مبتلا به تومورهای خوش‌خیم این ناحیه و افراد نرمال بوده است (۱۱).

بررسی دیگری در ۶۶ خانم حامله که در طی ۳۰ روز پس از انجام آمنیوستز دچار سقط جنین شده بودند، نشان داد که عفونت پنهان دلیل آن بوده است. در این

در مطالعه دیگری در اسرائیل، ۱۲۳ بیمار مبتلا به بیماری مزمن کبد با اتیولوژی‌های مختلف که در ۱۰۷ نفر آن‌ها بیماری کبدی به‌وسیله بیوپسی به اثبات رسیده بود از نظر میزان فریتین سرم مورد بررسی قرار گرفتند که میزان فریتین سرم در تمام بیماران بالاتر از نرمال بود. همچنین میزان فریتین سرم در بیمارانی که بیماری مزمن کبدی آنان به علت هپاتیت C بوده است، در مقایسه با اتیولوژی هپاتیت B و یا توأم آن‌ها و یا علل غیر عفونی بالاتر بوده است، در حالی که هیچ نشانه‌ای از انباشتگی آهن در کبد بیماران وجود نداشته است (۶). در بیمار گزارش شده، تست‌های کبدی نرمال بود و دلیلی برای بررسی بیشتر بیماری‌های کبدی وجود نداشت.

در میان علل هیپرفریتینمی بدون انباشتگی آهن، یکی از عللی که اخیراً شرح داده شده است سندرم هیپرفریتینمی ارثی همراه با کاتاراکت (Hereditary Hyperferritinemia Cataract Syndrome) است. در این سندرم که به‌علت موتاسیون‌های نقطه‌ای و یا دلیسیون در ساختمان المان تنظیم کننده آهن (19q13.1) به وجود می‌آید، مقادیر بالای فریتین بدون وجود انباشتگی آهن به اضافه کاتاراکت هسته‌ای دو طرفه که هر دو به صورت زودرس ظاهر می‌کنند، وجود دارد. وقتی این فریتین تغییر یافته در عدسی چشم انباشته می‌شود موجب کاتاراکت هسته‌ای دو طرفه می‌شود (۱). در این بیماران خونگیری به سرعت موجب آنمی فقر آهن می‌شود.

همچنین در مطالعات اخیر شیوع بالایی از دیابت ملیتوس در افراد آلوده به ویروس هپاتیت C گزارش شده است. در این رابطه، مطالعه‌ای توسط گاریدو سرانو و همکارانش در اسپانیا انجام شد و ملاحظه کردند که میزان فریتین سرم و هیپرانسولینمی در بیماران سیروتیک آلوده به ویروس هپاتیت C خیلی بالاتر از مقادیر آن‌ها در بیماران سیروتیک غیرآلوده به این ویروس بوده است و نتیجه گرفتند که افزایش مقاومت محیطی به انسولین که در اثر افزایش رسوبات آهن پدید می‌آید، می‌تواند مسؤول

فریتین سرم در بیمار مورد بررسی و مرور نتایج مقالات ذکر شده به نظر می‌رسد که از اندازه‌گیری میزان فریتین سرم نیز همانند CBC، CRP و ESR می‌توان به عنوان یک راکتانت فعال فاز حاد استفاده نمود و بالا بودن میزان آن را نشانه شدت بیماری و کاهش تدریجی آن را علامت سیر بهبود بیماری دانست. همچنین افزایش میزان فریتین که در جریان یک پروسه عفونی حاد یا بیماری التهابی یا نئوپلاسم اتفاق افتاده است، دلیل بر عدم وجود کمبود آهن و آنمی فقر آهن نبوده و در صورت لزوم بررسی آنمی فقر آهن از طرق دیگر نظیر اندازه‌گیری آهن سرم، TIBC و نیز رنگ‌آمیزی هموسیدرین در اسمیر مغز استخوان ضروری است.

بیماران میزان فریتین در سرم و در مایع سرویکس بیماران افزایش داشته است و نتیجه گرفته‌اند که اندازه‌گیری آن‌ها می‌تواند به عنوان یک شاخص در تشخیص التهاب مخفی در خانم‌های بارداری باشد که مشکوک به سقط زودرس هستند (۱۳،۱۲).

عفونت‌های حاد به ندرت موجب ایجاد آنمی هیپوکروم میکروسیتر می‌شوند و به نظر می‌رسد که وجود آنمی فقر آهن در این بیمار مربوط به زمینه نارسایی رشد بوده است.

نتیجه‌گیری

با دنبال کردن روند بیماری زمینه‌ای و میزان

References

- Bertola F, Veneri D, Bosio S, Battaglia P, et al. Hyperferritinemia without iron overload: pathogenic and therapeutic implications. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2004; 4(2): 93-105.
- Bobbio-Pallavicini F, Verde G, Spriano P, Losi R, et al. Body iron status in critically ill patients: significance of serum ferritin. *Intensive care Med* 1989; 15(3): 171-8. Cited in Pubmed; PMID 2738221.
- Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(1): 79-81. Cited in Pubmed; PMID 11779767.
- Ellaurie M, Rubinstein A. Ferritin levels in pediatric HIV-1 infection. *Acta Paediatr*. 1994; 83(10): 1035-7.
- Alexandrakis MG, Coulocheri SA, Bouros D, Eliopoulos GD, et al. Evaluation of ferritin, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha in the differentiation of exudates and transudates in pleural effusions. *Anticancer res*. 1999; 19(4C): 3607-12.
- Arber N, Konikoff FM, Moshkowitz M, Baratz M, et al. Department of Gastroenterology, Tel-Aviv Medical Center, Ichilov Hospital, Israel (online article Pub Med-indexed for MEDLINE).
- Garrido Serrano A, Guerrero Igea FJ, Lepe Jimenez JA, Palomo Gil S, et al. Hepatitis C virus infection, increased serum ferritin and hyperinsulinemia, *Rev Esp Enferm Dig*. 2001; 93(10): 639-48.
- Rogers JT, Bridges KR, Durmowicz GP, Glass J, et al. Translational Control during the Acute Phase Response, Ferritin synthesis in response to inter leukin-1, the *Journal of Biological Chemistry*, 1990; 265(24): 14572-8.
- Hesselink DA, Aarden LA, Swaak AJ. Profiles of the acute-phase reactants C-reactive protein and ferritin related to the disease course of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003; 32(3): 151-5.
- Beyan E, Beyan C, Demirezer A, Ertugrul E, et al. The relationship between serum ferritin levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003; 32(4): 225-8.
- Xie JF. Clinical significance of serum ferritin and acute phase reactant proteins levels in patients with cervical cancer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1991; 26(2): 92-4, 124.
- Ramsey PS, Andrews WW, Goldenberg RL, Tamura T, et al. Elevated amniotic fluid ferritin levels are associated with inflammation. Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Research in Women's Health, University of Alabama and Birmingham, (online article, Pub Med-indexed for MEDLINE). PMID: 12389670.
- Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP, et al. Serum Ferritin: a predictor of early spontaneous preterm delivery, *Obstetrics & Gynecology*, 1996; 87(3): 360-5.

Hyperferritinemia without Iron Overload: A Case Report

Modarresi A., MD

Associate professor of pediatrics, Department of Pediatric Hematology and Oncology

Received: 06/08/2005 **-Revised:** 13/10/2005 **-Accepted:** 11/12/2005

Correspondence

Alireza Modarresi,
Dr. Sheikh Hospital, Taheri St,
Gharani Blvd, Mashad, Iran.
E-mail: Modarresi27@yahoo.com

Abstract

Background: High levels of Serum ferritin is not usual in patients without iron overload. Such condition can be seen in patients with cancer, liver disease or infections, and also can be one of the presentations of a syndrome. In all these condition iron overload cannot be detected and high levels of ferritin dose not mean the lack of iron depletion or iron deficiency anemia and is exclusively related to inflammation.

Case Report: In this article, a patients is introduced without any history of multiple transfusion and iron overload, with high levels serum ferritin during the process of an infection disease, while she had a moderate iron deficiency anemia.

Conclusion: According to underlying disease and serum ferritin levels in the patient and review of related articles seems that serum ferritin like the CBC, CRP and ESR can act as acute phase reactant so it increase at severity phase of infection and decreased with treatment of it. (*Journal of Sabzevar School of Medical Sciences, Volume 12, Number 3, pp. 47-51*).

Key Words: *Hyperferritinemia; Acute phase reactant; iron overload; Infection.*