

CASE REPORT

معرفی یک بیمار مبتلا به سندرم کم خونی پاسخ دهنده به تیامین

دکتر اعظم السادات هاشمی^{۱*}، دکتر عبدالحمید جعفری^۲، دکتر مریم خیراندیش^۳، خدیجه دهقانی^۴، دکتر فروغ السادات نورانی^۵، دکتر فاطمه متوسلیان^۶

چکیده

مقدمه: آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهنده به تیامین در سندرم DIDMOAD یا Wolfram به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد. در این سندرم آنمی مگالوبلاستیک و آنمی سیدروبلاستیک با دیابت بی‌مزه، دیابت شیرین، آتروفی عصب بینایی و کری حسی همراهی دارد. نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی از سایر تظاهرات این سندرم هستند. مورد گزارش شده دختر هفت ماهه‌ای است که آنمی ماکروسیتیک مادرزادی داشت که یک تظاهر نادر سندرم Wolfram است. همراه با آنمی، افزایش در سطح پلاسمایی قند خون نیز مشاهده شد که آنمی و افزایش قند خون بیمار به صورت دراماتیک به تجویز تیامین با دوز بالا ۲۰۰mg روزانه پاسخ داد. همچنین بیمار کری حسی را نشان داد که به درمان با تیامین پاسخی نداد. هم‌اکنون بیمار دارای هموگلوبین نرمال و حال عمومی مطلوب می‌باشد. ما بیمار را به این علت معرفی نمودیم که آنمی پاسخ دهنده به تیامین یک تظاهر نادری از سندرم Wolfram است و کم خونی و افزایش قند خون بیمار با شروع دوز درمانی تیامین به طور دراماتیک پاسخ نشان داد و پس از ۵ سال پیگیری حال عمومی بیمار خوب است.

واژه‌های کلیدی: آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهنده به تیامین، سندرم DIDMOAD-Wolfram

مقدمه

نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی نیز از سایر تظاهرات بیماری است (۱،۵). در این سندرم مواردی از جابجایی قرینه احشایی بدن (۶،۷) و اختلالات قلبی همراه به صورت نقایص مادرزادی دیواره‌ای (۸،۹)؛ آنومالی اپیستاین و سوپراونتریکولار تاکیکاردی (۹) نیز گزارش شده است. سایر علائم بیماری به صورت افسردگی، خستگی مزمن و اختلالات تشنجی (۱۰)، دیلاتاسیون مجاری ادراری (۱۱) ناشی از افزایش تولید ادرار و آمینواسیدوری می‌باشد (۶). انسیدانس این اختلال یک در ۷۷۰۰۰۰ تولد زنده جنینی تخمین زده شده است. این اختلالات در سالهای اولیه زندگی تظاهر می‌نمایند (۵).

میزان مورتالیتی آن تقریباً ۶۵٪ قبل از ۳۵ سال است و مرگ ناشی از این سندرم معمولاً به دنبال نارسایی تنفسی ناشی از آتروفی

آنمی پاسخ دهنده به تیامین در سندرم DIDMOAD یا Wolfram یک اختلال ژنتیک اتوزومال مغلوب و نادر است که به صورت آنمی مگالوبلاستیک یا سیدروبلاستیک تظاهر می‌یابد. این آنمی به درمان با تیامین پاسخ می‌دهد اما تغییرات مگالوبلاستیک پایدار می‌ماند. این نوع آنمی با دیابت بی‌مزه، دیابت شیرین، آتروفی اپتیک و ناشنوایی همراهی دارد (۴-۱).

*۱- نویسنده مسئول: استادیار گروه خون اطفال - مرکز تحقیقات خون و سرطان استان یزد - تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۱؛ نماینده: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۱۰۰
Email: dr_a_hashemi@yahoo.com

۲- رزیدنت اطفال

۳- پژوهشگر مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری و مرکز توسعه تحقیقات بالینی

۴- کارشناس ارشد پرستاری

۶- پزشک عمومی

۱-۶ دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۶/۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۲/۱۹

ساقه مغز اتفاق می افتد (۱۲، ۱۳).

علت این بیماری نقص در ترانسپورت تیامین، احتمالاً ناشی از نقص در فعالیت آنزیم تیامین پیروفسفو کیناز است (۱).

این اختلال در ترانسپورت تیامین ناشی از موتاسیون هایی در یک ژن SLC19A2 (۵، ۱۲) روی کروموزم 1q23 بوده که انتقال دهنده با Affinity بالای تیامین را کد می کند (۳).

تیامین داخل سلولی به فرم فعال به نام تیامین پیروفسفات تبدیل می شود که در ساختمان آنزیم پنتاز فسفات و همچنین آنزیم های پیرووات دهیدروژناز به آلفا کتوگلو تارات دهیدروژناز، کتواسید دهیدروژناز دخالت دارد.

Abboud و همکارانش در تحقیق خود کاهش آلفا کتوگلو تارات دهیدروژناز در لنفوسیت های بیماران مبتلا به آنمی مگالوبلاستیک حساس به تیامین را عامل ایجاد کننده این بیماری دانستند (۸).

براساس فنوتیپ بیماران مبتلا به بیماری آنمی مگالوبلاستیک حساس به تیامین، ممکن است این ژن در جزایر پانکراس و سلول های شنوایی نیز وجود داشته باشد (۱۴).

در سالهای ۱۹۶۹، Rogers و همکارانش برای اولین بار یک آنمی همراه با علائم دیابت، امینواسیدوری و کری حسی عصبی عنوان کردند که فقط به مقادیر بالای تیامین پاسخ داد (۱۵).

Viana و همکارانش در سالهای ۱۹۷۸ یک دختر ۶ ساله با آنمی مگالوبلاستیک مادرزادی را که فقط به دوز درمانی تیامین پاسخ داده بود گزارش کردند که در بیمار علاوه بر علائم شاخص بیماری، جابجایی قرینه احشاء هم دیده شد (۷).

معرفی بیمار:

بیمار شیرخوار ۷ ماهه ای است که با شکایت رنگ پریدگی مراجعه نموده است. رنگ پریدگی بیمار از ۳-۴ روز پس از تولد ایجاد شده و از یک هفته قبل از مراجعه به تدریج تشدید شده است. تغذیه کودک با شیر مادر و رفلکس مکیدن وی خوب بوده است. والدین کودک در سن ۶ ماهگی متوجه اختلالات شنوایی فرزندانشان شدند. پدر و مادر بیمار نسبت فامیلی (پسر عمو، دختر عمو) با هم دارند و سابقه بیمار خاصی را

در فامیل ذکر نمی کنند. کودک محصول زایمان طبیعی با وزن تولد ۳۶۰۰ gr، دور سر ۳۶/۵ و قد ۵۳ cm بوده است.

مادر بیمار طی بارداری به جز قرص آهن و اسید فولیک داروی دیگر مصرف نمی کرده و مراقبتهای بارداری منظم داشته و مشکلی در طی زایمان نداشته است.

در معاینات فیزیکی حال عمومی بیمار خوب بود، مخاطات رنگ پریده داشت، علایم حیاتی پایدار بود. لنفادنوپاتی نداشت. سمع ریه ها نرمال بود. در سمع قلب یک سوفل سیتولیک II/IV در کانون میترال شنیده می شد. در شکم ارگانومگالی نداشت.

آزمایشات بیمار در اولین مراجعه :

BS=213

WBC:11.9×10³, PMN=24%, LYM=76%, PLT=234000

RBC=2.02×10⁶, HCT=21%, Hb=6.3, MCV=104

Retic count=0.5%, LDH=695, PT=normal

Billi Total =2.2

Billi Direct =0.5, AST=24, ALT= 10, ALK=913

Coombs Direct: Negative, Coombs Indirect=Negative

هموگلوبین الکتروفورز سرم :

Hb A2 =1.5, Hbf=32, HbA= 66.5

در آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان بیمار نشان دهنده یک مغز استخوان هیپرسلولار با تغییرات مگالوبلاستیک و سیدروبلاستیک بود.

با توجه به آنمی مگالوبلاستیک و قند خون بالایی که در اولین مراجعه داشت همچنین کری حسی، سندرم Wolfram (DIDMOAD) در بیمار مطرح گردید. درمان با تیامین با دوز ۲۰۰ mg روزانه جهت بیمار شروع شد. پس از دو ماه از شروع درمان با تیامین یک پاسخ دراماتیک مشاهده شده آنمی بیمار بهبود یافت و سطح پلاسمایی قند خون به حد نرمال بازگشت (جدول ۱)، بیمار هرگز نیاز به درمان با انسولین پیدا نکرد و با بهبودی آنمی، دیابت بیمار نیز روند بهبودی را طی کرد. در حال حاضر در پس از ۵ سال پیگیری، وضعیت عمومی بیمار مناسب و آزمایشات خونی و قند خون بیمار با درمان آنمی در محدوده نرمال می باشد.

جدول ۱: یافته‌های خونی و قند خون بیمار قبل و در حین و پس از درمان

وضعیت بیمار	پارامترها	Hb (g/dl)	MCV (fl)	قند خون
در بدو مراجعه	۶/۳	۱۰۴	۲۱۳	
۲ ماه بعد از درمان	۹/۴	۹۵/۶	۹۴	
۴ ماه بعد از درمان	۱۱/۸	۸۷	۷۱	
سال سوم بعد از درمان	۱۲	۸۵	۷۰	

جهت تعیین میزان شنوایی بیمار ادیومتری درخواست گردید و کری حسی گزارش شد که به درمان با تیامین پاسخ نداد. به خاطر احتمال وجود علایم نقایص قلبی و عصبی در این بیماری، بیمار از نظر قلبی توسط کاردیولوژیست با استفاده از دستگاه اکوکاردیوگرافی معاینه شد که نقص دیواره دهلیزی (ASD) و دیلاتاسیون بطن و دهلیز راست به دنبال این نقص گزارش شد. بیمار هیچگونه علایمی از جابجایی قرینه احشای قفسه سینه و شکم نداشت. در بررسی چشم بیمار توسط چشم پزشکی یک آتروپی خفیف عصب بینایی وجود داشت. بررسی پاراکلینیک جهت والدین بیمار نیز انجام شد. CBC و الکتروفورز هموگلوبین پدر و مادر طبیعی بود.

بحث

در این گزارش مانند مطالعات قبلی مشخص گردید که مقادیر درمانی تیامین موجب بهبودی آنمی مگالوبلاستیک و کاهش قند خون پلاسمای بیمار در محدوده نرمال می‌شود لیکن کری حسی عصبی بیمار به درمان با تیامین پاسخ نداد.

در مطالعه Borgna-pignatti و همکارانش بر روی دو بیمار سندرم DIDMOAD با آنمی مگالوبلاستیک سیدروبلاستیک، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی خفیف و دیابت که درمان با تیامین شروع شد. یک ماه پس از شروع درمان با تیامین یافته‌های هماتولوژیک به حد نرمال برگشت و نیاز به انسولین کاهش یافت قطع تیامین با عود آنمی و یک افزایش در نیاز به انسولین همراه بود (۱۸).

در مطالعه Akinci و همکاران بر روی یک بیمار مبتلا به آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهنده به تیامین، درمان با تیامین با دوز ۷۵ میلی گرم روزانه شروع شد که طی پیگیری بیمار نیاز به

انسولین کاهش یافت و حتی دریافت انسولین قطع شد و آنمی ماکروستیک با درمان بهبود یافت و بعد از قطع درمان نیاز به انسولین افزایش یافت و آنمی ماکروستیک نیز دوباره بازگشت (۱۹).

Hawarth و همکارانش یک خواهر و برادر پاکستانی را که به کری حسی، دیابت شیرین و آنمی ماکروستیک مبتلا بود گزارش کردند. آنمی بیماران به درمان با ۲۵ میلی گرم تیامین خوراکی روزانه پاسخ داده بود در حالیکه قبل از آن به درمان با هیدروکسی کوبالامین، اسید فولیک یا پریدوکسین پاسخ نداد بود. در یکی از این دو مورد آپیراسیون مغز استخوان بعد از درمان با تیامین یک بهبودی قابل ملاحظه از نظر تغییرات مگالوبلاستیک و سیدروبلاستیک نشان می‌داد (۲۰).

در تحقیق Birthe و همکارانش سه شیرخوار مبتلا به آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهنده به تیامین (TRMA) از دو خانواده پاکستانی مورد مطالعه واقع شدند تمام کودکان هموزیگوت بوده و والدین هتروزیگوت بودند. تیامین با دوز بالا ۲۰۰-۱۰۰ میلی گرم در روز آنمی همه بیماران با اصلاح کرد و انسولین درمانی ۲ نفر از بیماران قطع گردید ولی کری در هر سه مورد وجود داشت (۲۲).

مطالعات Ozdemir و همکارانش و yesilkaya همکارانش نیز در رابطه با معرفی بیمار TRMA و پاسخ آنها به درمان با تیامین بوده است (۲۲، ۲۳).

Zaman و همکارانش در ایران در تحقیق خود ۹ مورد را با معیارهای تشخیص آنمی مگالوبلاستیک و دیابت و کری حسی عصبی در طی ۸ سال پیگیری و گزارش نمودند. در این مطالعه بعد از تشخیص بیماران ابتدا تحت درمان با تیامین به مقدار ۱۰۰ میلی گرم در روز و بعد از ۲ هفته به مقدار ۲۵ میلی گرم در روز قرار گرفتند افزایش هموگلوبین بعد از ۷-۱۰ روز از درمان ایجاد شد، ولی علی‌رغم طبیعی شدن تغییرات مگالوبلاستیک در مغز استخوان، گلبولهای قرمز ماکروستیک در خون وجود داشت هم چنین کاهش دوز انسولین تنها در یک بیمار اتفاق افتاد و درمان با تیامین روی بهبودی کری اثر نداشت (۱۵). Abbond و همکاران در سال ۱۹۸۵ سه برادر را با دیابت و

هیپوگلسیمی انسولین بیمار نیز قطع شد (۱۰).

در مطالعه Borgna-Pignatti و همکارانش بر روی دو بیمار سندرم DIDMOA با آنمی مگالوبلاستیک، سیدروبلاستیک، نوتروپنی و یک ترومبوسیتوپنی خفیف، درمان با تیامین شروع شد که یک ماه پس از شروع درمان با تیامین یافته‌های هماتولوژیک به حد نرمال برگشت و نیاز به انسولین کاهش یافت. قطع تیامین با عود آنمی و یک افزایش در نیاز به انسولین همراه بود (۱۷). در مطالعه Akinci و همکارانش بر روی یک بیمار با TRMA، دیابت و کری حسی، درمان با تیامین با دوز ۷۵mg روزانه شروع شد که طی پیگیری بیمار، نیاز به انسولین کاهش داشت و حتی دریافت انسولین قطع شد و آنمی ماکروسیتیک با درمان بهبود یافت و بعد از قطع درمان نیاز به انسولین افزایش یافت و آنمی ماکروسیتیک نیز دوباره بازگشت (۱۸).

یک دختر ۱۱ ساله دچار آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهنده به تیامین توسط Mortazavizadeh و همکاران معرفی شد که تجویز ۱۰۰ میلی گرم تیامین روزانه باعث کنترل قند خون بیمار و نرمال شدن هموگلوبین گردید (۱۴).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعات قلبی و حاضر می توان گفت تیامین موجب بهبود علائم مگالوبلاستیک در تمام موارد می شود و دیابت بیمار یا کاملاً بهبود پیدا می کند و یا باعث کاهش انسولین می گردد لیکن تأثیری بر روی کری بیمار ندارد و تشخیص این بیماری را باید در بیماران دیابتی همراه با کری و آنمی مورد توجه قرار داد.

آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهند به تیامین و کری حسی عصبی گزارش کردند. ۲ نفر از این بیماران دچار نقص دیواره قلبی نیز بودند (۸) Grill و همکاران در سال ۱۹۹۱ نقص در پیروفسفوکنیاز تیامین (Thiamine PyrophosphoKinas) را در این بیماری گزارش کردند و Neufeld و همکاران در سال ۲۰۰۳ سه مورد بیمار مبتلا به این بیماری را گزارش کردند که علاوه بر علائم شناخته شده این بیماری، اختلالات ریتم قلبی و آنومالیهای ساختاری قلب نیز در آنها دیده شد (۹).

اولین بیمار ایرانی با تشخیص آنمی مگالوبلاستیک بوسیله وثوق در سال ۱۹۹۵ گزارش شد (۱۵).

در بین علائم ماژور این سندرم شامل آنمی مگالوبلاستیک دیابت شیرین و کری حسی - عصبی پیشرونده تنها آنمی با دوزهای بالای تیامین پاسخ می دهد، همچنین دیابت نیز علائم بهبودی به صورت کاهش نیاز به انسولین ایجاد می شود ولی هیچ اثری در درمان با تیامین بر روی کری گزارش نشده است (۶،۷). Villa و همکاران در سال ۲۰۰۰ یک دختر ۲۰ ساله ای را که دچار بیماری آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهنده به تیامین و همچنین کری حسی - عصبی دوطرفه بود گزارش کردند. آنمی مگالوبلاستیک بیمار در ۷ ماهگی تشخیص داده شد و به طور موفقیت آمیزی درمان شده بود. دیابت این بیمار نیز در ۲ سالگی تشخیص داده شده و با دوز ۵/۰ واحد انسولین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۶ ماه درمان شده بود. تشخیص بیماری آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهنده به تیامین به صورت بالینی بعد از شناسایی کری حسی - عصبی بیمار به طور قطعی داده شد سپس دوز درمانی تیامین به مقدار ۵۰ میلی گرم در روز برای بیمار آغاز شد و به علت ایجاد دوره های متعدد

References

- 1- Lanzlowsky Ph. *Megaloblastic anemia. manual of pediatric hematology and oncology*. Academic press 2000. 3rd ed:67.
- 2- Rosenblatt DS, Hoffbrand V. *Megaloblastic anemia and disorders of cobalamin and folate metabolism*. Lilleyman J, Hann J, Blanchette V.

- Pediatric Hematology. Churchill livingstone 2000; 2th ed:176.
- 3- Whitehead VM, Rosenblatt DS, Cooper BA. **Megaloblastic anemia**. hematology of infancy and childhood. saunders 2003; 6th ed,vol1:447.
- 4- John P, Greer, J Foerster, John N, Lukens, George M. Rodgers, Frixos paraskevas, Bertil iader. **Megaloblastic anemias: Disorders of impaired DNA synthesis**. Ralph carmel. Wintrobe, S clinical Hematology. Lippincott williams & Wilkins 2004, 11th ed .vol1:1385.
- 5- Barret TG, Bunday SE: **Wolfarm (DIDMOAD) Syndrome**. J med Genet 1997; 34(1):838-41.
- 6- Rogers L, Porter E, Sidbury J. **Thiamin-Responsive megaloblastic anemia**. J. Pediat 1969; 74: 494-504
- 7-Viana MB, carvalho RI. **Thiamine responsive megaloblastic anemia, sensorineural deafness, and diabetes mellitus:A new syndrom?** J. pediat 1978 aug; 93(2): 235-8.
- 8- Abboud MR, Alexander D, Najjars S. **Diabeties mellitus, thiamine –dependent megaloblastic anemia and sensorineural deafness associated with deficient alpha-ketoglutarate dehydrogenase activity**. J pediatr.1985; 107(4):537-41.
- 9- Lorber A, Cazit AZ, Khoury A, Schwartz Y, Mandel H. **Cardiac manifestation in thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome**. Pediatric cardiology 2003 issue. vol24,5: 476-81.
- 10- Villa V, Rivelles A, Di Salle F, lovine C, PoggiV, Capaldo B. **Acute ischemic stroke in a young women with thiamine. responsive megaloblastic anemia syndrome**. J Clin Endocr Metab 2000;85:947-9.
- 11- Chu P, Staff WG, Morris JA, Polak JM. **DIDMOAD syndrome with megacystic and megaureter**. Postgrad Med J 1986; 62: 859–63.
- 12- Fabbri LP, Nucera M, Grippo A, Menicucci A, De feo ML, Becchi C, Al Malyan M. **Wolfram syndrome. how much could knowledge challenge the fate?** A case report. med sci monit. 2005 jul; 11(7): CS 40-4 (Epub 2005 jun 29).
- 13- kinsly B, Dumorit RH, Swift metal: **Morbidity and mortality in the wolfram syndrome**. diabeties care 1995; 18(12):1566-70.
- 14- Mortazavi-zadeh M, Binesh F, Bahrami Ahmadi A. **A Case of resistant megaloblastic anemia responding to Thiamine**.J. Shahid sadoghi university of medical scienced & health sevices. 13(5), winter 2006.
- 15- Zaman T, Kadivar M, Moradian R. **Thiamine responsive megaloblastic anemia ,sensorineural deafness and diabetes mellitus**, Acta media Franica 2006, 44(6):425-8.
- 16- Baron D, Assaraf YG, Drori S, Aronheim A. **Disruption of transport activity in a D93H mutant thiamine transporter 1,from a Rogers syndrome family**, Eur J Biachem, Nov 2003 ,270(22): 4469-77.
- 17- Layarde WH. Underwood LE, Moats– staats BM, Calikoglu AS. **Novel mutation in the ALC19A2 gene in an African – American female with thiamin– responsive megaloblastic anemia syndrome**. Amy Med Genet A, Mar 2004, 125(3): 299 -305.
- 18- Borgna Pignattic C, Marradi P, Pinelli L, Monetti N, Patrinic. **Thiamine responsive anemia in DIDMOAD syndrome**. jpediatr.1989 mar; 114(3): 405-10.
- 19- Akinci A, Tezict, Erturk G, Tarimo O, Dalvak. **Thiamine responsive megaloblastic anemia with diabets mellitus and sensor neural deafness**. Acta paediatr jpn, 1993; 35(3):262-6.
- 20- Hawrth C, Evans DI. **Thiamin responsive**

- anaemia :a study of two further cases.* Br J Haematology 1982 Apr.
- 21- Birthe S Olsen, Johannes MD Hahnemann, Marianne Schwartz Elsebeth ostergaard, *Thiamine responsive megaloblastic anemia; a cause of syndromic diabetes in childhood*, pediatric diabetes 2007, 8(4): 239-27.
- 22- Ozdemir MA, Akcakus M, Kurtoglu S, Gunes T, Torun YA. *TRMA syndrome(Thiamine-responsive megaloblastic anemia):a case report and review of the literature.* Pediatr diabetes, 2002 dec;3(4):205-9.
- 23- Yesilkaya E, Bedeci A, Temizkan M, Kaya Z, Camurdan O, Koc A, etal. *A novel mutation the Slc19A2 gene in a Turkish female with thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome.* J Trop Pediatr, 2008:10-29.