

## CASE REPORT

# یک مورد آنمی مگالوبلاستیک مقاوم پاسخ دهنده به تیامین

دکتر محمد رضا مرتضوی زاده<sup>۱\*</sup>، دکتر فریبا بیش<sup>۲</sup>، امیر بهرامی احمدی<sup>۳</sup>

### چکیده

کم خونی مگالوبلاستیک مقاوم پاسخ دهنده به تیامین به عنوان سندرم روجر شناخته می شود. این سندرم به فرم اتوزومال مغلوب در نتیجه اختلال در پروتئین حامل تیامین رخ می دهد. ما در این گزارش مورد نتیجه پیگیری ۳ ساله دختر بچه ای را که در سن ۱۱ سالگی با آنمی شدید، کری مادرزادی و دیابت مراجعه کرده بود، ارائه می کنیم. دوره پیگیری ما برای بیمار ۱۰۰ میلی گرم تیامین به صورت روزانه تجویز کردیم و پس از آن هموگلوبین بیمار نرمال گردید. قند خون بیمار در ابتدای فاز درمان کنترل بود ولی در انتهای فاز درمان برای کنترل قند خون بیمار احتیاج به تجویز انسولین بیشتری بود. کاهش شنوایی بیمار به تیامین پاسخ نداد و هم اکنون بیمار دارای هموگلوبین نرمال و حال عمومی مطلوب می باشد.

### واژه های کلیدی: تیامین، آنمی و مگالوبلاستیک

### مقدمه

دیابت شیرین<sup>(۴)</sup> شناخته می شود. نقایص مادرزادی قلب<sup>(۵)</sup> و آتروفی بینایی<sup>(۶)</sup> نیز می تواند در این بیماران رخ دهد. دوز دارویی تیامین به طور کامل اختلالات خونی این بیماران را اصلاح می کند ولی بر روی بیماری دیابت این بیماران می تواند اثر داشته یا نداشته باشد. مولی کری حسی عصبی در تمامی این بیماران با دوز درمانی تیامین غیر قابل برگشت است<sup>(۲)</sup> روجر و همکارانش در سال ۱۹۶۹ یک دختر ۱۱ ساله را با آنمی مگالوبلاستیک که فقط به تیامین پاسخ می داد گزارش کردند. او دیابت، آمینواسیدوری و کری حسی عصبی داشت<sup>(۱)</sup>.

Viana and Carvalho در سال ۱۹۷۸ یک دختر ۶ ساله با آنمی مگالوبلاستیک مادرزادی را که فقط به دوز درمانی تیامین

آنمی مگالوبلاستیک مقاوم پاسخ دهنده به تیامین به عنوان سندرم روجر شناخته می شود<sup>(۱)</sup>. این بیماری یک بیماری اتوزومال مغلوب است که در نتیجه نقصان پروتئین های انتقال دهنده تیامین (ویتامین B1) ایجاد می گردد<sup>(۲)</sup>. این بیماری با آنمی مگالوبلاستیک، میلودیسپلازی<sup>(۳)</sup> کری حسی عصبی و

\* نویسنده مسئول: استادیار گروه داخلی، فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی  
تلفن: ۰۳۵۱-۷۲۵۰۰۴۴، فاکس ۰۳۵۱-۷۲۵۳۰۰۲  
یزد بیمارستان آموزشی شهید صدوقی - بخش هماتولوژی - انکولوژی  
E-mail: mortazavizadeh@yahoo.com

۲- استادیار گروه آسیب شناسی

۳- دانشجوی پزشکی

۱، ۲، ۳- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی  
تاریخ دریافت: ۱۳۸۴/۱۰/۸  
تاریخ پذیرش: ۱۳۸۴/۱۲/۲۸

این بیماران، پیشنهاد دهنده این مطلب بود که تیامین می تواند یک نقش تنظیم کننده در فرایند خونسازی در سلول های ریشه ای داشته باشد. Bazarbachi و همکارانش، نام میلودیسپلازی پاسخ دهنده به تیامین را برای این بیماری برگزیدند<sup>(۱۰)</sup>.

Villa و همکارانش در سال ۲۰۰۰ یک دختر ۲۰ ساله ای را که دچار بیماری آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهنده به تیامین همراه با دیابت و همچنین کری حسی - عصبی دو طرفه بود گزارش کردند. آنمی مگالوبلاستیک این بیمار در ۷ ماهگی تشخیص داده شده و به طور موفقیت آمیزی درمان شده بود. دیابت این بیمار نیز در ۲ سالگی تشخیص داده شده و با دوز ۰/۵ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۶ ماه درمان شده بود<sup>(۱۱)</sup>.  
تشخیص بیماری آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهنده به تیامین به صورت بالینی بعد از کشف کری حسی - عصبی بیمار به طور قطعی مشخص شد. بنابراین پس از تشخیص تیامین با دوز درمانی ۵۰ میلی گرم در روز آغاز شد و به علت ایجاد دوره های متعدد هیپوگلیسمی انسولین بیمار نیز قطع شد یک سال بعد در ۱۸ سالگی بیمار دچار یک صرع موتور شد که از پای چپش شروع شده بود و سریعاً در تمامی بدن گسترش یافته و با کاهش سطح هوشیاری همراه بود. تصاویر MRI مغز بیمار نشان دهنده کاهش متعدد جریان خون در شریان مغزی میانی راست همراه با یک ناحیه ایسکمیک گسترده در ناحیه مشروب کننده این شریان، فقدان جریان خون در قسمت انتهایی شریان کاروتید داخلی و هیپرتروفی جبرانی شریان بازیلار بود. آرتریوگرافی به وسیله اشعه X تایید کننده علائم نشان داده شده در MRI بود و همچنین تنگی در شریانهای فمورال و پولیتثال چپ را نیز نشان داد<sup>(۱۱)</sup>.

### معرفی بیمار

ما پیگیری ۴ ساله دختر بچه ای را که در سال ۲۰۰۰ در سن ۱۱ سالگی با آنمی شدید، کری مادرزاد و دیابت مراجعه کرده بود گزارش می دهیم. آزمایش خون بیمار در هنگام اولین مراجعه در جدول (۱) نشان داده شده است.

پاسخ داده بود، گزارش کردند. در بیماری که روجر و همکارانش در سال ۱۹۶۹ گزارش کردند پس از دو مرحله قطع تیامین عود بیماری رخ داد. کری حسی - عصبی و دیابت بیمار هم باقی ماند همچنین جابجایی قرینه تمامی اندام و احشای قفسه سینه و شکم نیز مشاهده شد والدین آنها نیز به طور نسبی دچار اختلال شنوایی بودند<sup>(۶)</sup>.

Striking pedigree الگوی وراثتی مندلی اتوزومال مغلوب را برای این بیماری در سال ۱۹۸۴ شرح دادند آنها یک کودک سه ماهه را با آنمی شدید، دیابت و اختلال شنوایی گزارش کردند که تمام این موارد با دوز بالای تیامین بهبود یافت این بیمار دچار گرفتگی صدا و کبودی رنگ (Puffiness) سراسری و نقایص قلبی و عصبی شدید شده بود که به طور شگفت آوری به دوز بالای تیامین پاسخ داده بود<sup>(۷)</sup>.

Abboud و همکارانش در سال ۱۹۸۵ سه برادر را با دیابت و آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهنده به تیامین و کری حسی - عصبی گزارش کردند. دو نفر از این بیماران دچار نقص دیواره قلبی نیز بودند. در یکی از بیماران میزان فعالیت آنزیم وابسته به تیامین اندازه گیری شد. با کم بودن سطح فعالیت این آنزیم، این فرضیه مطرح شد که فعالیت کم این آنزیم (آلفا - گلو تارات دهیدروژناز) ممکن است باعث آنمی سیدرو بلاستیک و متعاقب آن تغییرات مگالوبلاستیک در بیماران شده باشد<sup>(۸)</sup> Lorber و همکارانش در سال ۲۰۰۳ نیز سه مورد بیمار مبتلا به این بیماری را که همراه با آنومالی و اختلالات ریتم قلبی بودند گزارش نمودند<sup>(۹)</sup>.

Bazarbachi و همکارانش در سال ۱۹۹۸ پانزده بیمار را با تریاد علامتی آنمی وابسته به تیامین، دیابت و کری حسی - عصبی همراه با آنمی ماکروسیتیک و گاهی یک ترومبوسیتوپنی متوسط گزارش کردند آسپیراسیون مغز استخوان نشان دهنده سیدرو بلاست های حلقوی و تغییرات مگالوبلاستیک بود. آنها ۲ بیمار دیگر را نیز معرفی کردند که دیابت و کری حسی - عصبی و پانسیتوپنی وابسته به تیامین داشتند. یافته های

جدول (۱): ایندکس های خونی بیمار مورد بررسی قبل و در حین و پس از درمان

ایندکس خونی	گلبول سفید	گلبول قرمز	هموگلوبین	MCV	هماتوکریت	پلاکت	قند خون
در اولین مراجعه	۲۷۰۰	۱/۱۲* ۱۰ <sup>۶</sup>	۳/۷	۹۹/۶	۱۱/۲	۷۱۰۰۰	۲۴۲
یک سال پس از درمان	۶۱۰۰	۵/۴۹* ۱۰ <sup>۶</sup>	۱۵/۲	۹۲/۲	۴۴	۱۸۲۰۰۰	۹۷
دو سال پس از درمان	۷۷۸۰	۴/۴۱* ۱۰ <sup>۶</sup>	۱۳/۹	۹۶	۴۲	۲۲۸۰۰۰	۱۴۳

هیچگونه علایمی از جابجایی قرینه احشای قفسه سینه و شکم هم نداشت.

### بحث

در ۳۰ سال اخیر ۱۷ بیمار مبتلا به بیماری آنمی مگالوبلاستیک حساس به تیامین (Thiamine Response Megaloblastic Anemia) در مراجع پزشکی شرح داده شده است<sup>(۱،۶،۵،۱۲،۱۳)</sup>. در مجموع علایم کلینیکی اصلی این بیماری آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهنده به تیامین، دیابت و کری حسی - عصبی است. در برخی از موارد ما شاهد علایمی نظیر بیماریهای مادرزادی قلبی (همراه و یا بدون آریتمی) جابجایی قرینه احشای بدن و اختلالات شبکیه و عصب بینایی نیز هستیم<sup>(۱،۶)</sup>.

بر اساس مطالعات آزمایشگاهی انجام شده، باز جذب تیامین از طریق دو مسیر انتقال فعال بوسیله ناقل اشباع پذیر و تمایل بالا و همچنین باز جذب غیر فعال از طریق ناقلان با تمایل پایین صورت می گیرد. الگوی مشابهی نیز در گلبولهای قرمز خون انسان وجود دارد<sup>(۱۲،۱۳،۱۴)</sup>. تیامین داخل سلولی به فرم فعال به نام تیامین پیروفسفات (Thiamine Pyrophosphate) تبدیل می شود که در ساختمان آنزیم مسیر پنتاز فسفات و همچنین آنزیم های پیرووات دهیدروژناز، آلفا - کتوگلو تارات دهیدروژناز، کتواسید دهیدروژناز، دخالت دارد. بر اساس این یافته ها، Abboud و همکارانش کاهش آلفا - کتوگلو تارات دهیدروژناز در لنفوسیت های بیماران مبتلا به آنمی مگالوبلاستیک حساس به تیامین را عامل ایجاد کننده این بیماری دانستند<sup>(۵)</sup>. Bappal و همکارانش پیگیری ۵ ساله دو

اولین قدم ما برای این بیمار آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان بود. بیوپسی مغز استخوان نشان دهنده یک مغز استخوان هیپرسلولار با اندکی تغییرات مگالوبلاستیک بود. پس از آن ما درمان بیمار را با ویتامین B12 و اسید فولیک آغاز کردیم. ولی بیمار به درمان ما فقط پاسخ نسبی می داد. بعد از ۲ سال و به خاطر شدید بودن بیماریش و یافته های آزمایشگاهی که در جدول (۱) نشان داده شده است. آسپیراسیون مغز استخوان دوباره برای بیمار انجام شده و بر اساس آن آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهنده به تیامین تشخیص داده شد. تیامین با دوز ۱۰۰ میلی گرم در روز برای وی تجویز شد و بیمار به صورت شگفت آوری به این درمان پاسخ داد.

در هنگام شروع درمان، بیمار ۴۰ واحد انسولین به خاطر دیابتش دریافت می کرد. اما در طول درمان به خاطر دوره های متعدد هیپوگلیسمی که برای وی پیش آمد (FBS = 46 mg/dl) مقدار انسولین تجویزی بیمار کاهش داده شد به طوری که در حال حاضر این بیمار ۱۰-۵ واحد انسولین NPH در روز مصرف می کند هم اکنون وضعیت عمومی بیمار مناسب و آخرین ایندکس های خونی او نیز در جدول (۱) نشان داده شده است. بعد از ۷ ماه، برای بیمار مورد نظر ۳۰ میلی گرم پردنیزولون در روز تجویز نمودیم که بعداً به ۲۵ میلی گرم در روز کاهش یافت. به خاطر احتمال وجود علایم نقایص قلبی و عصبی در این بیماری، بیمار مورد نظر از نظر قلبی توسط کاردیولوژیست با استفاده از دستگاه اکوکاردیوگرافی معاینه شد که نقص قلبی خاصی گزارش نشد. اما بر اساس گزارش چشم پزشک بیمار مورد نظر دچار یک آتروفی خفیف عصب بینایی بود. بیمار ما

اگرچه عواملی که بین سه رکن این بیماری ارتباط برقرار می کنند، هنوز ناشناخته باقی مانده اند تحقیقات ژنتیکی اخیر در چهار خانواده مبتلا به این بیماری نشان می دهد که ژن بیماری به طول ۱۶ ستری مورگان بین باندهای ۳و۲ بازوی بلند کروموزوم ۱ در ناحیه ۲۳ در حدفاصل نشانگرهای D1s2786 - Dis 194 قرار دارد<sup>(۱۸)</sup>. در این ناحیه ژن جدیدی به نام SLC19A2 کشف شد<sup>(۱۹)</sup>. این ژن مسئول ساختن ناقلان تیامین با تمایل بالا در کاربوسایت ها می باشد<sup>(۲)</sup>. جهش در این ژن در تمام بیماران مبتلا به بیماری آنمی مگالوبلاستیک حساس به تیامین دیده شد<sup>(۲۰)</sup>. Lagarde, Ozdemir و همکارانشان<sup>(۲۱)</sup> نیز در گزارش یک پسر بچه و یک دختر ۲۱ ساله آفریقایی مبتلا به این بیماری به این جهش اشاره کرده بودند. بر اساس فنوتیپ بیماران مبتلا به بیماری آنمی مگالوبلاستیک حساس به تیامین، به نظر نمی رسد که این ژن فقط در خونسازی دخالت داشته باشد و ممکن است که این ژن در جزایر پانکراس و سلول های شنوایی نیز وجود داشته باشد.

مورد این بیماری را در هندوستان گزارش کردند<sup>(۹)</sup>. Gritli و همکارانش در سال ۲۰۰۱ دو مورد دیگر این بیماری را در یک خانواده تونسی گزارش کردند<sup>(۱۵)</sup>. Poggi و همکارانش در ابتدا خاطر نشان ساختند که کاهش مقدار فرم فعال تیامین داخل سلولی و همچنین کمبود ناقلان تیامین با تمایل بالا می تواند در ایجاد این بیماری مؤثر باشد<sup>(۱۲،۱۶)</sup>. این نظریه اخیراً نیز توسط Stagg و همکارانش نیز تأیید شد و خاطر نشان ساختند که فقدان گیرنده های تیامین با تمایل بالا در فیروبلاست های بیماران، می تواند علت ایجاد بیماری باشد. همچنین این پژوهشگران نشان دادند که کاهش غلظت تیامین در سلول ها می تواند باعث مرگ برنامه ریزی شده سلول بر اساس آپوپتوزیس شود<sup>(۱۷)</sup>. بنابراین علت ایجاد این بیماری به صورت اختلال در انتقال تیامین بیان شد. بر اساس فنوتایپ TRMA عاقلانه است که تصور شود که این ناقل ممکن است نقش اساسی در سلولهای هماتوپوئیتیک و همچنین سلولهای جزایر پانکراس و سلولهای سیستم شنوایی داشته باشد.

## References

- 1- Rogers LE, Porter FS, Sidubry JB. *Thiamine Responsive Megaloblastic Anemia*. J Pediatr 1969; 74: 494-504.
- 2- Fleming JC, Tartaglioni E, Steinkamp MP, Schorderet DF, Cohen N, Newfeld EJ. *The gene mutated in thiamine responsive anemia with diabetes and deafness encodes a functional thiamine transporter*. Nat Genet 1999; 22: 305-308.
- 3- Bazarbachi A, Muakkit S, Ayas M, Taher A, Salem Z, Solh H, et al. *Thiamine responsive myelodysplasia*. Br J Haematol 1998; 104: 1098-1100.
- 4- Caterina BP, Pierluigi M, Leonardo P, Nicola M, Cesare P et al. *Thiamine responsive anemia in*
- 5- Abound MR, Alexander D, Najjar SS. *Diabetes mellitus, thiamine dependent megaloblastic anemia, and sensorineural deafness associated with deficient alpha-ketoglutarate dehydrogenase activity*. J Pediatr 1985; 107: 537-541.
- 6- Viana, M. B.; Carvalho, R. I.: *Thiamine-responsive megaloblastic anemia, sensorineural deafness, and diabetes mellitus: a new syndrome?* J. Pediat. 93: 235-238, 1978.
- 7- Mandel, H.; Berant, M.; Hazani, A.; Naveh, Y.: *Thiamine-dependent beriberi in the 'thiamine-responsive anemia syndrome.'* New Eng. J. Med. 311: 836-838, 1984.

- family with thiamine-responsive megaloblastic anemia, diabetes and deafness syndrome*; Br J Haematol. 2001 May; 113 (2):508-13.
- 16- Rindi G, Patrini C, La Forenza U, et al. 1994 *further studies on erythrocytes thiamine transport and phosphorylation in sever patients with thiamine response megaloblastic anemia*. J Inher Metab Dis 17: 667-677.
- 17- Stagg AR, Feleming Je, Baker MA, Sakamoto M, Cohen N, Neufeld EJ, 1999 *Defective high affinity thiamine transport leads to cell death in thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome fibroblast* J clinic invest. 103: 723-729.
- 18- Neufeld EJ, mandel H Raz T, et al. 1997 *localization of the gene for thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome on the long arm of chromosome 1 by hemozygosty mapping*. Am J Hum Genet. 61: 1335- 1341.
- 19- bankazemi M, Diaz GA, Vassough P, Jalali M, Desnick RY, Gello BD. 1999 *localization of the thiamine responsive megaloblastic anemia locuse to a 1.4 cm region of 1q23*. Mol genet metab. 66:193-198 .
- 20- Labay V, Razt, Baron D, et al 1999 *mutations in SLC19A2 cause thiamine response megaloblastic anemia associated with diabetes mellitus and deafness*. Nat genet 22: 300-304.
- 21- Ozdemir MA, Akcakus M, Kurtoglu S, Gunes T, Torun YA; *TRMA syndrome (thiamine-responsive megaloblastic anemia): a case report and review of the literature*; Pediatric Diabetes; 2002 Dec;3(4):205-9.
- 22- Lorber A, Gazit AZ, Khoury A, Schwartz Y, Mandel H.; *Cardiac manifestations in thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome*; *Pediatr Cardiol*. 2003 Sep-Oct;24(5):476-81.
- 8- Abboud, M. R.; Alexander, D.; Najjar, S. S.: *Diabetes mellitus, thiamine-dependent megaloblastic anemia, and sensorineural deafness associated with deficient alpha-ketoglutarate dehydrogenase activity*. J. Pediat. 107: 537-541, 1985.
- 9- Bappal B, Nair R, Shaikh H, AI Khusaiby SM, de Silva V; *Five years follow-up of diabetes mellitus in two siblings with thiamine responsive megaloblastic anemia*; *Indian Pediatr*. 2001 Nov; 38(11):1295-8.
- 10- Bazarbachi, A.; Muakkit, S.; Ayas, M.; *Taher, A.; Salem, Z.; Solh, H.; Haidar, J. H.: Thiamine-responsive myelodysplasia*. *Brit. J. Haemat*. 102: 1098-1100, 1998.
- 11- Villa, V.; Rivellese, A.; Di Salle, F.; Iovine, C.; Poggi, V.; Capaldo, B.: *Acute ischemic stroke in a young woman with the thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome*. J. Clin. Endocr. Metab. 85: 947-949, 2000.
- 12- Poggi, V.; Longo, G.; DeVizia, B.; Andria, G.; Rindi, G.; Patrini, C.; Cassandro, E.: *Thiamin-responsive megaloblastic anemia: a disorder of thiamin transport?* J. Inherit. Metab. Dis. 7 (suppl. 2): 153-154, 1984.
- 13- Valeria G, Franzese A, Poggi V, *Tenar A, 1998 long term follow up of diabetes in two patients with thiamin responsive megaloblastic anemia syndrome*. Diabetes care 21:38-41.
- 14- La Forenza U, Patrini C, Alvisi C, Faelli A, Licandro A, Rindi G. 1997 *thiamine uptake in human intestinal biopsy specimens, including observations from a patient with acute thiamine deficiency*. Am J clin Nutr. 66: 320-326.
- 15- Gritli S, Omar S, Tartaglini E, Guannouni S, Fleming JC, Steinkamp MP, Berul CI, Hafsia R, Jilani SB, Belhani A, Hamdi M, Neufeld EJ; *A novel mutation in the SLC19A2 gene in a Tunisian*

